Nancy-Université
Université Henri Poincaré

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

➢ Contact SCD Nancy 1 : theses.sciences@scd.uhp-nancy.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Nancy-Université

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I
Spécialité : Mathématiques Appliquées

Présentée et soutenue publiquement par

Roukaya KEINJ

le 2 Decembre 2011

Modélisation de la croissance d'une tumeur après traitement par radiothérapie

---

Directeur de Thèse	M. Pierre Vallois
Co-Directeur de Thèse	M. Thierry Bastogne

JURY

M. Thierry Bastogne	Université Henri Poincaré Nancy 1	Co-Directeur
M. Loïc Chaumont	Université d'Angers	Rapporteur
M. Jean-Luc Gouzé	INRIA - Sophia Antipolis	Examinateur
M. Stéphane Robin	INRA - AgroParisTech	Rapporteur
M. Pierre Vallois	Université Henri Poincaré Nancy 1	Directeur

Thèse préparée à l'Institut Elie Cartan dans l'Ecole Doctorale IAEM, DFD Mathématiques

Remerciements

Les travaux de cette thèse ont été réalisés sous la houlette de Pierre Vallois et Thierry Bastogne. Mes premiers remerciements leur reviennent donc naturellement. Leur encadrement, conseils, et patience pendant les trois années de thèse auront fait cette période une période plaisante et d'enrichissement constant.

Mes remerciements vont également à Stéphane Robin et Loîc Chaumont d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse ainsi que le temps qu'ils ont consacré et leur commentaires intéressantes. Je suis également reconnaissant envers le président de mon jury, Jean-Luc Gouzé. L'intérêt qu'il a porté à cette thèse est pour moi un honneur.

L'institut Élie Cartan est un formidable espace de travail dont la qualité vient surtout des gens qui y travaillent. Je tenais donc remercier les membres du laboratoire, pour leur avis éclairé et sympathique sur mes travaux et pour les moments plaisants non scientifiques.

Enfin, je tenais à exprimer affectueusement mes remerciements à mes parents et mon mari Mohamad et aux membres de ma famille Issa, Fatima, Ibrahim et Ali pour leur soutien indéfectible.

Je vous souhaite à tous bonne continuation et réussite dans vos projets.

Résumé

Nous avons proposé dans cette thèse une nouvelle approche de modélisation des réponses cellulaire et tumorale durant la radiothérapie. Cette modélisation est fondée sur les chaînes de Markov. Elle se situe dans le cadre de la théorie de cible qui suppose qu'il existe dans la cellule des régions sensibles appelées cibles, qui doivent toutes être désactivées pour tuer la cellule. Un premier travail est consisté à proposer un modèle à temps discret en tenant compte non seulement des phases de réparations cellulaires entre les fractions de dose mais également de l'hétérogénéité des dommages cellulaires. Nous avons ensuite proposé un modèle stochastique de la durée de vie cellulaire. Cette modélisation fut également étendue à une population de cellules et a permis d'établir de nouvelles expressions des probabilités d'efficacité et de complication thérapeutique. Nos derniers travaux portent sur le développement d'un modèle de type chaîne de Markov à temps continu qui pourrait être appliqué aux réponses des tumeurs traitées par la thérapie photodynamique.

Mots clés : modélisation mathématique, chaînes de Markov, théorie de cibles, croissance des tumeurs, radiothérapie, durée de vie cellulaire.

Absract

In this thesis, we have proposed a Markov chain modeling of the cell and tumor behaviors during radiotherapy. Our approach is based on the target theory where it is assumed that the cell contains a number of sensitive sites called targets which must be all deactivated to produce the cell death. A first task was to provide a discrete-time model taking cell repair between dose fractions and the heterogeneity of cellular damage into account. Then, we proposed a stochastic model of the cell lifespan. This model was also extended to a cell population and allowed to derive new expressions of the efficiency and complication probabilities of the treatment. Finally, we focused on the development of a model based on Markov chain in continuous time which could be applied to the responses of tumors treated by photodynamic therapy.

Keywords : mathematical modeling Markov chains, target theory, tumor growth, radiotherapy, cell lifespan.

Table des matières

1 Introduction **15**

2 État de l'art **19**
2.1 Introduction . . . 20
2.2 Rappels de biologie cellulaire . . . 20
2.2.1 Le cycle cellulaire . . . 24
2.2.2 La mort cellulaire . . . 25
2.3 Rappels de radiobiologie . . . 26
2.3.1 Effets directs et indirects de la radiothérapie . . . 26
2.3.2 Système de planification de traitement . . . 27
2.4 Modèles de croissance naturelle d'une population cellulaire . . . 27
2.4.1 Modèles indépendants du cycle cellulaire . . . 27
2.4.1.1 Le modèle exponentiel . . . 27
2.4.1.2 Modèle logistique . . . 28
2.4.2 Modèles dépendants du cycle cellulaire . . . 29
2.5 Réponse au traitement d'une cellule et d'une tumeur . . . 31
2.6 Modèles balistiques "coups-cibles" . . . 32
2.6.1 Modèle multi-cible à plusieurs coups . . . 33
2.6.2 Modèle avec une cible à un coup . . . 34
2.6.3 Modèle multi-cible à un coup . . . 34
2.6.4 Modèle à une cible létale et m cibles sublétales . . . 34
2.6.5 Modèle quadratique . . . 35
2.6.6 Modèle linéaire quadratique . . . 36
2.7 Optimisation du plan de traitement . . . 37
2.7.1 Probabilité de contrôle tumoral . . . 37

2.7.2 Probabilité de complication dans les tissus sains . . . 38
2.8 Conclusion . . . 39

3 Modèle multinomial d'une tumeur 41
3.1 Introduction . . . 41
3.2 Modèle Markovien (Z_k) de la réponse d'une cellule . . . 42
3.2.1 Modélisation de l'effet des fractions de dose de rayonnement . . . 43
3.2.2 Modélisation de la réparation des lésions . . . 44
3.2.3 Matrice de transition de (Z_k) . . . 45
3.2.4 Loi de probabilité de Z_k . . . 46
3.3 Propriétés de (Z_k) . . . 47
3.3.1 Expression récursive de (Z_k) . . . 47
3.3.2 Monotonie de $E\big(f(Z_k)\big)$ . . . 50
3.3.3 Comparaison avec les modèles de coups . . . 52
3.3.4 Application numérique . . . 53
3.4 Modèle *multinomial* d'une tumeur . . . 53
3.4.1 Mesures de l'efficacité du traitement . . . 56
3.4.2 Application numérique . . . 57
3.5 Conclusion . . . 57

4 Durée de vie cellulaire 59
4.1 Introduction . . . 60
4.2 Durée de vie d'une cellule . . . 61
4.2.1 Durée de vie T . . . 61
4.2.2 Distribution de T . . . 62
4.2.3 Caractéristiques de T . . . 62
4.2.4 Analyse numérique . . . 63
4.3 Durée de vie d'une tumeur . . . 65
4.3.1 Modélisation de la division cellulaire . . . 65
4.3.2 Durée de vie L_{n_0} des n_0 cellules "mères" . . . 66
4.3.2.1 Analyse numérique . . . 67
4.3.3 Prolifération et croissance de la tumeur . . . 67
4.3.4 Etude de la suite (n_j) associée à la prolifération . . . 69
4.3.5 Durée de vie L d'une tumeur . . . 70
4.3.6 Analyse numérique . . . 71
4.4 Durée de vie d'un tissu sain . . . 72
4.5 Optimisation d'un plan de traitement . . . 75
4.5.1 Probabilités de contrôle tumoral et de complication . . . 75
4.5.2 Analyse numérique . . . 77
4.6 Conclusion . . . 77
4.7 Preuves des Propositions . . . 79

4.7.1 Preuve de la Proposition 4.2.1 . . . 79
4.7.2 Preuve de la Proposition 4.2.2 . . . 80
4.7.3 Preuve de la Proposition 4.3.1 . . . 81
4.7.4 Preuve de la formule (4.3.12) . . . 84
4.7.5 Preuve de la Proposition 4.3.3 . . . 84
4.7.6 Preuve du Théorème 4.3.5 . . . 88

5 Modélisation en temps continu **91**
5.1 Introduction . . . 92
5.2 Modèle Markovien continu de la réponse d'une cellule . . . 92
5.2.1 Définition de la chaîne de Markov à temps continu (Z_t) . . . 95
5.2.2 Loi de Z_t . . . 96
5.3 Durée de vie d'une tumeur . . . 98
5.3.1 Durée de vie T d'une cellule cancéreuse . . . 98
5.3.2 Analyse numérique . . . 99
5.3.3 Durée de vie L_{n_0} de la tumeur . . . 100
5.3.4 Expression temporelle du TCP . . . 104
5.4 Durée de vie d'un tissu normal . . . 104
5.4.1 Durée de vie $\bar{T}$ d'une cellule saine . . . 105
5.4.2 Durée de vie $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$ d'un tissu normal . . . 105
5.4.3 Expression temporelle du NTCP . . . 106
5.5 Conclusion . . . 106
5.6 Preuves des propositions . . . 107
5.6.1 Preuve de la Proposition 5.2.3 . . . 107
5.6.2 Preuve de la Proposition 5.3.2 . . . 110
5.6.2.1 Preuve du Lemme 5.6.1 . . . 112
5.6.2.2 Preuve du Lemme 5.6.2 . . . 114
5.6.3 Preuve de la Proposition 5.3.3 . . . 114
5.6.4 Preuve de la Proposition 5.4.1 . . . 115
5.6.4.1 Preuve du Lemme 5.6.3 . . . 116

6 Conclusions et Perspectives **119**
6.1 Conclusions . . . 119
6.2 Perspectives . . . 120

Table des figures

2.1 Une cellule eucaryote et ses éléments principaux. 21
2.2 Une molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN). 22
2.3 Structure et dimensions d'un chromosome. 23
2.4 Les phases du cycle cellulaire et la phase de quiescence G_0. 24
2.5 Deux types de mort cellulaire : l'apoptose et la nécrose. 26
2.6 Modèle à K phases discrètes (Kendall) de croissance d'une population cellulaire sans considérer la mort cellulaire. Chaque bloc correspond à une phase de maturité et ϑ est le taux de transition cellulaire d'une phase à une autre. 29
2.7 Modèle à phases discrètes (Takahashi) de croissance d'une population cellulaire considérant la mort de cellule à l'issue de n'importe quelle phase. Chaque bloc correspond à une phase de maturité. ϑ est le taux de transition cellulaire d'une phase à une autre et γ est le taux de mort. 30
2.8 Modèle à m cibles sublétales 35
2.9 Modèle quadratique 36
2.10 Modèle linéaire quadratique 37

3.1 États de dommage d'une cellule ($m = 3$). 42
3.2 Graphe de transition de $(Z_k)_{k\in\mathbf{N}}$ sans considérer la réparation des cibles. . . 44
3.3 Graphe de transition de $(Z_k)_{k\in\mathbf{N}}$ pour $m = 3$ et en considérant la réparation des cibles. 46
3.4 La réponse d'une cible durant l'application d'une fraction de dose. On désigne par le cercle vide la cible active et une cible inactive par une croix dans un cercle. 48
3.5 La réponse d'une cible durant la période de réparation. On désigne par le cercle vide la cible active et une cible inactive par une croix dans un cercle.. 49

3.6 Graphe de la probabilité de mort d'une cellule en fonction du nombre de fractions de dose, avec $m = 3$, $\alpha = 0.33\,Gy^{-1}$ et $u_0 = 2Gy$. La courbe en bleu correspond au modèle Markovien avec $r = 0.3$ et la courbe rouge correspond au modèle *multi-cible à un coup*. 54
3.7 Influence des paramètres q et r sur le nombre moyen de cellules mortes $E\big(X_k(m)\big)$, avec $m = 3$ et $n_0 = 100$. 57

4.1 Influence du paramètre de désactivation q sur la fonction de répartition F et sur l'intervalle de confiance I de T. Les lignes en pointillé représentent les bornes de I à 95 % ($\beta_1 = \beta_2 = 0.025$), avec $m = 3$, $Z_0 = 0$ et $r = 0.3$. 63
4.2 Influence du paramètre de réparation r sur la fonction de répartition F et sur l'intervalle de confiance I de T. Les lignes en pointillé représentent les bornes de I à 95 % ($\beta_1 = \beta_2 = 0.025$), avec $m = 3$, $Z_0 = 0$ et $q = 0.6$. 64
4.3 Variation de $E(T)$ et de l'intervalle de confiance I en fonction de q et r, avec $m = 3$. Les courbes en pointillé représentent les bornes de I à 95 % et les courbes continues représentent $E(T)$. 65
4.4 La fonction de répartition et l'intervalle de confiance J_{n_0} de la durée de vie L_{n_0} des n_0 cellules cancéreuses initiales ("mères") pour $n_0 = 500, 1000, 5000$ et 10000, avec $m = 3$, $q = 0.6$ et $r = 0.2$. 68
4.5 Variation de $E(L)$ et l'intervalle de confiance J en fonction de n_0 et μ, avec $m = 3$, $q = 0.5$ et $r = 0.1$. Les courbes en pointillé correspondent à J et les courbes continues représentent $E(L)$. 73
4.6 Variation du nombre moyen j_0 de fractions de dose qui annule la naissance de cellules supplémentaires, en fonction de $log(n_0)$ et de la probabilité de désactivation q, avec $m = 3$, $r = 0.5$ et $\mu = 1$. 74
4.7 Variation de $E(L)$ en fonction de $log(n_0)$, avec $m = 3$, $q = 0.6$, $\mu = 1$ et $r = 0.4$. 75
4.8 La courbe ECT (Efficiency Complication Trade-off) pour $m = \bar{m} = 3$, $q = 0.7$, $\bar{q} = 0.6$, $r = 0.3$, $\bar{r} = 0.5$, $n_0 = 10000$, et $\bar{n} = \bar{n}_0 = 1000$. 78

5.1 Réponses (inactivation et réparation) d'une cible dans l'intervalle $[t, t + h]$. Un cercle vide représente une cible active ; un cercle avec un croix représente une cible désactivée. 93
5.2 Tracé conjoint de la fonction de répartition F (trait plein) de T et $\hat{F}(t) = 1 - \beta e^{-\lambda t}$ (trait pointillé), avec $m = 3$, $\alpha = 9$ et $\rho = 5$. 100
5.3 Influence du paramètre de désactivation des cibles α et du paramètre de réparation ρ sur le paramètre exponentiel λ de la durée de vie T, avec $m = 3$ 101
5.4 Influence du paramètre de désactivation des cibles α et du paramètre de réparation ρ sur le coefficient β, avec $m = 3$. 102
5.5 Influence du paramètre de désactivation des cibles α et du paramètre de réparation ρ sur l'approximation de $F(t)$, $1 - \beta e^{-\lambda t}$. 103

Liste des tableaux

4.1 Influence des paramètres de désactivation q et de réparation r sur l'espérance $E(T)$ et l'intervalle de confiance I de T avec $m = 3$ et $\beta_1 = \beta_2 = 0.025$. . . . 64
4.2 Influence du nombre des cellules initiales n_0 sur l'espérance et l'intervalle de confiance de L_{n_0}. 68

CHAPITRE 1

Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par la croissance incontrôlée des cellules. Il y a plus de 100 types différents de cancer, chacun est classé selon le type de la cellule qui est initialement affectée. D'autre part, les cellules normales ont une capacité de reproduction limitée, alors que les cellules cancéreuses peuvent se reproduire à l'infini et ne respectent plus les règles biologiques de l'organisme. Les cellules cancéreuses ne sont pas aptes à se spécialiser ni à se différencier et elles ont deux propriétés transmissibles [10] : (i) elles se reproduisent au mépris des lois normales de la division cellulaire ; (ii) envahissent des espaces réservés à d'autres cellules. C'est l'ensemble de ces actions qui rend le cancer particulièrement dangereux et devient un problème de santé publique majeur qui concerne tous les pays, les classes sociales et les âges.

Une cellule individuelle anormale qui a un mode de prolifération limité par rapport à celui d'une cellule normale, ne produit pas de dommages significatifs. Mais, si sa prolifération n'est plus contrôlée, elle donnera naissance à une tumeur. Tant que les cellules de cette tumeur restent rassemblées en une seule masse, c'est le cas d'une tumeur *bénigne*, on peut généralement obtenir une guérison complète par l'extrait chirurgical de la masse [10]. Une tumeur devient cancéreuse lorsqu'elle est *maligne*, c'est-à-dire lorsque ses cellules ont la capacité de se détacher et d'entrer dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques et former par suite des tumeurs secondaires dans d'autres sites corporels [10]. Plus la dissémination du cancer est large, plus il devient difficile de l'éliminer. Les facteurs de risque de cancer sont internes (génome, mutation, déficit immunitaire, etc) et/ou externes (consommation d'alcool, de tabac, sédentarité et à une mauvaise alimentation).

Le traitement classique du cancer est basé principalement sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La radiothérapie utilise les rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses ou affaiblir leur capacité à se reproduire. Cependant, ce traitement touche aussi les tissus sains voisins et par conséquent, l'efficacité de la radiothérapie dépend du choix de la planification du traitement et de la dose totale à appliquer, prenant en compte : (i) la dose efficace capable de détruire la tumeur, (ii) la dose de tolérance des tissus sains (qui est la plus grande quantité des radiations n'entraînant pas d'effets défavorables ou nuisibles) et (iii) la nature et la gravité des complications qui peuvent se produire. Généralement, on cherche à atteindre le meilleur contrôle tumoral avec le minimum de complications des tissus sains.

Le cancer est un domaine de recherche important en médecine, mais il fait aussi l'objet de recherches en mathématiques appliquées. Les mathématiques sont notamment utilisées pour modéliser la croissance de tumeurs cancéreuses, dans le but principal d'optimiser le traitement en augmentant l'efficacité antitumorale et en diminuant la toxicité sur les cellules saines. En radiothérapie, le phénomène de transfert d'énergie entre un rayonnement et une cellule en un point donné est un phénomène incertain, qui est généralement décrit par des variables aléatoires. Deux probabilités sont généralement utilisées pour évaluer un plan de traitement en radiothérapie : la probabilité de contrôle tumoral TCP (Tumor Control Probability) qui mesure, dans certain sens, l'efficacité du traitement et la probabilité de complication des tissus sains environnants NTCP (Normal Tissue Complication Probability). Ces indicateurs dérivent de certains modèles mathématiques de survie cellulaire qui décrivent la relation entre la dose d'exposition et les effets provoqués dans les cellules. Les modèles utilisés présentent certaines limites, ils sont généralement statiques et ne prennent pas en compte la dimension temporelle de la réponse au traitement. La plupart ignorent aussi les mécanismes de réparation cellulaire. Pour certains modèles, la réponse d'une cellule dépend de sa position dans son cycle. Toutefois, jusqu'à présent et à notre connaissance, l'hétérogénéité et la graduation des dommages dans les cellules d'une tumeur n'ont pas été considérées.

Pour prendre en compte ce dernier aspect, nous prenons comme point de départ la théorie des cibles [18, 19] que nous revisitons dans un contexte stochastique. Cette théorie fut introduite dans les années 1920 lorsque les biologistes ont commencé à appliquer la physique quantique à la biologie. Selon la théorie des cibles, il existe un certain nombre de sites actifs spécifiques dans la cellule appelés *cibles* qui doivent toutes être désactivées pour produire la mort de la cellule. Chaque cible est désactivée lorsqu'elle est touchée par les particules du rayonnement ionisant. Ces cibles ont une interprétation biologique, elles peuvent être identifiées à certaines molécules de l'ADN porteuses d'informations génétiques de la cellule. Plusieurs classes de modèles de coups basées sur la théorie des cibles, ont été proposées en fonction des nombres de cibles et de coups nécessaires pour désactiver une cible.

Contributions

Dans cette thèse, nous avons premièrement développé un modèle fondé sur la théorie des cibles et les chaînes de Markov à temps discret. Ce modèle est capable de décrire la réponse d'une cellule et la croissance de la tumeur au cours de la période de la radiothérapie. En outre, le modèle proposé prend en compte les facteurs suivants : (i) les mécanismes de réparation cellulaire qui se produisent entre les fractions de doses ; (ii) l'hétérogénéité des dommages et les différentes réponses cellulaires au traitement. Notre modèle est une généralisation des modèles classiques.

Ensuite, nous introduisons une nouvelle modélisation probabiliste de la durée de vie d'une cellule et d'une tumeur. L'introduction de la durée de vie aléatoire d'une tumeur est une mesure de l'efficacité du traitement. Un résultat intéressant présenté, est que la valeur moyenne de la durée de vie d'une tumeur peut être considérée asymptotiquement comme une fonction logarithmique du nombre initial de cellules dans la tumeur, ce qui résout un problème numérique rencontré dans le cas des tumeurs de grandes tailles. La probabilité de contrôle tumoral TCP est définie classiquement par la probabilité que le nombre de cellules cancéreuses survivantes après le traitement soit nul, et NTCP est la probabilité que le nombre de cellules saines tuées par le traitement dépasse un seuil donné. Nous proposons des nouvelles formulations temporelles de ces deux indicateurs grâce à la durée de vie de la tumeur et de celle des tissus sains voisins.

Dans une dernière contribution, nous proposons une version en temps continu des modèles précédents : (i) la réponse d'une cellule au traitement est décrite par une chaîne de Markov à temps continu en considérant les mécanismes de réparation et l'hétérogénéité des dommages ; (ii) la durée de vie d'une tumeur et d'un tissu sain sont modélisées par des variables aléatoires continues, qui amènent à des expressions temporelles du TCP et du NTCP, similairement au cas du temps discret. La modélisation en temps continu pourrait décrire les réponses tumorales lentes et tardives, et s'appliquer à des thérapies dont les doses ne sont pas délivrées selon un rythme aussi régulier que la radiothérapie.

Publications. Les développements à temps discret ont été proposées dans trois publications : deux conférences internationales ("CAB 2010" et "IFAC World congress 2011") [49, 13] et un journal international (JTB 2011) [50]. En outre, un autre papier ("Tumor Growth Modeling Based on Cell Lifespans") a été soumis dans le journal (Mathematical Models and Methods in Applied Sciences). Finalement, un papier est en cours de rédaction a pour sujet le modèle à temps continu qui est introduit au Chapitre 5.

Organisation de la thèse

Nous donnons dans cette section le plan suivi dans ce manuscrit.

Chapitre 2, l'état de l'art. Dans ce chapitre, nous présentons un petit rappel biologique de la cellule et ses éléments essentiels, ainsi que les types de dommages subis par les radiations. La théorie des cibles, les modèles de coups et d'autres modèles de réponse tumorale sont aussi présentés. En outre, le problème d'optimisation sous contrainte, caractérisé par les probabilités de contrôle tumoral et de complication des tissus sains adjacents, est présenté par son aspect mathématique en décrivant les différents modèles classiques qui conduisent aux expressions de ces deux indicateurs.

Chapitre 3, modèle *multinomial*. Dans ce chapitre, nous présentons notre première contribution, un modèle fondé sur une chaîne de Markov à temps discret, qui décrit la réponse cellulaire au cours de la radiothérapie. Ce modèle tient compte des mécanismes de réparation et l'hétérogénéité des dommages cellulaires. Les propriétés théoriques des composantes de ce modèle et une comparaison avec les modèles classiques sont aussi présentées.

Chapitre 4, durée de vie cellulaire. Dans ce chapitre nous introduisons la prolifération cellulaire partielle et nous présentons une nouvelle contribution qui consiste à modéliser la durée de vie d'une cellule et d'une tumeur par des variables aléatoires. Nous déterminons les caractéristiques de ces durées de vie et on montre que les indicateurs TCP et NTCP sont complètement dérivés de la durée de vie de la tumeur et de celle des tissus sains voisins.

Chapitre 5, modélisation en temps continu. Dans ce chapitre, nous étudions la réponse cellulaire et tumorale au traitement en temps continu. La nature du traitement n'est pas spécifiée. Cette approche est fondée sur une chaîne de Markov à temps continu et modélise l'hétérogénéité des dommages et la réparation des lésions dans les cellules. En outre, nous modélisons la durée de vie d'une tumeur et d'un tissu sain par des variables aléatoires continues, qui amènent à des expressions temporelles du TCP et du NTCP. L'aspect asymptotique de ces indicateurs pour des grands nombres de cellules cancéreuses et normales est aussi déterminé.

Chapitre 6, conclusion et perspectives. Le dernier chapitre conclut cette thèse et présente nos perspectives.

CHAPITRE 2

État de l'art

Sommaire

2.1 Introduction 20
2.2 Rappels de biologie cellulaire 20
2.2.1 Le cycle cellulaire 24
2.2.2 La mort cellulaire 25
2.3 Rappels de radiobiologie 26
2.3.1 Effets directs et indirects de la radiothérapie 26
2.3.2 Système de planification de traitement 27
2.4 Modèles de croissance naturelle d'une population cellulaire . . 27
2.4.1 Modèles indépendants du cycle cellulaire 27
2.4.2 Modèles dépendants du cycle cellulaire 29
2.5 Réponse au traitement d'une cellule et d'une tumeur 31
2.6 Modèles balistiques "coups-cibles" 32
2.6.1 Modèle multi-cible à plusieurs coups 33
2.6.2 Modèle avec une cible à un coup 34
2.6.3 Modèle multi-cible à un coup 34
2.6.4 Modèle à une cible létale et m cibles sublétales 34
2.6.5 Modèle quadratique 35
2.6.6 Modèle linéaire quadratique 36
2.7 Optimisation du plan de traitement 37
2.7.1 Probabilité de contrôle tumoral 37
2.7.2 Probabilité de complication dans les tissus sains 38
2.8 Conclusion 39

2.1 Introduction

En cancérologie, les modèles mathématiques sont principalement utilisés pour prévoir la croissance de tumeurs cancéreuses [80]. Cette modélisation nécessite une bonne compréhension de la biologie cellulaire et des effets biologiques du traitement sur les cellules. Pour cette raison, nous donnons dans ce chapitre des propriétés générales concernant la vie d'une cellule et de ses constituants, et nous décrivons brièvement l'effet de la radiothérapie sur les cellules et leurs réponses associées. Finalement, nous présentons en fin de chapitre quelques modèles mathématiques classiques qui décrivent la croissance d'une population cellulaire et tentent de prendre en compte différents critères biologiques.

2.2 Rappels de biologie cellulaire

La cellule est l'unité structurale, fonctionnelle constituant tout ou partie d'un être vivant [10]. La cellule se reproduit en se divisant en deux cellules filles identiques. Les cellules ne sont pas toutes identiques (différenciation ou spécialisation cellulaire) même si elles sont toutes constituées d'un cytoplasme entouré d'une membrane et contiennent un matériel génétique à base d'ADN (acide désoxyribonucléique). Les cellules présentent entre elles des différences morphologiques et architecturales. On distingue deux types de cellules : les procaryotes et les eucaryotes, selon qu'elles possèdent un noyau ou non. Les procaryotes (par exemple les bactéries) contiennent l'ADN sous forme libre dans le cytoplasme, tandis que dans les eucaryotes, le noyau contient l'ADN et est entouré d'une membrane nucléaire.

Les cellules des êtres humains, des plantes, des animaux sont des eucaryotes. Nous ne considérons dans ce qui suit que ce type de cellules. Les éléments essentiels de la cellule (voir la Figure 2.1) sont les suivants :

- le cytoplasme est la matière de la cellule vivante située à l'extérieur du noyau, dans laquelle baignent les organites de la cellule (le réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, les mitochondries, etc.) ;
- la membrane plasmique est une double membrane qui entoure le cytoplasme. Elle est composée d'une bicouche phospholipidique et maintient le contenu cellulaire. Elle est résistante tout en contrôlant les échanges de matières et d'informations grâce à certaines molécules émettrices/réceptrices, c.-à-d. des protéines capables de reconnaître spécifiquement un composé ;
- le noyau est l'organite majeur présent dans la majorité des cellules. Il est le centre de contrôle de tous les processus de la cellule. Le noyau contient des chromosomes qui se trouvent dans un état presque invisible appelé chromatine. Avant la division de la cellule, les filaments de chromatine épaississent et forment des chromosomes visibles. Les chromosomes sont constitués de protéines et d'ADN ;

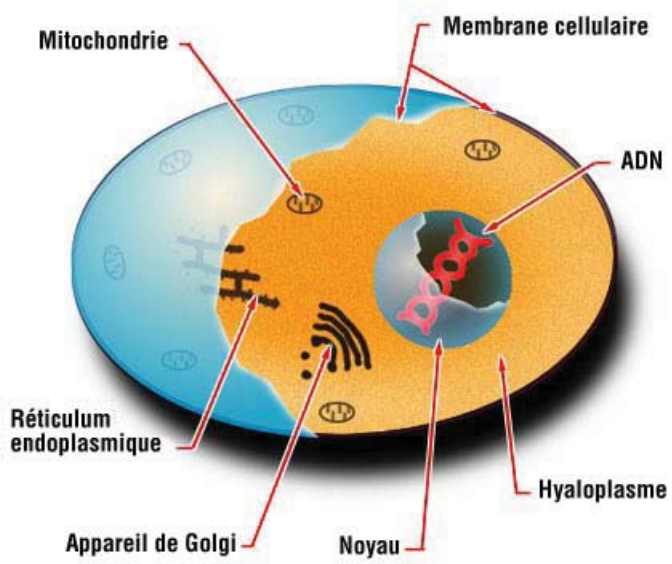


FIGURE 2.1 – Une cellule eucaryote et ses éléments principaux.

- l'acide désoxyribonucléique (ADN) est la molécule qui porte, sous forme codée, toutes les informations génétiques concernant l'organisme. Elle détermine le développement des cellules et contrôle leur fonctionnement. Une molécule d'ADN se présente comme une double hélice enroulée. Elle est organisée sous la forme d'un polymère de bases désoxyribonucléiques ou nucléotides. Comme le montre la Figure 2.2, chaque nucléotide est constitué d'un groupe de phosphate lié au désoxyribose (un sucre) qui est à son tour lié à une base azotée. On distingue quatre bases azotées : l'adénine (notée A) et la guanine (notée G), la thymine (notée T) et la cytosine (notée C). Les nucléotides sont assemblés entre eux par des liaisons covalentes qui joignent le désoxyribose à l'acide phosphorique. Les deux brins de l'ADN sont unis par des liaisons hydrogène entre les bases des deux brins qui s'associent de façon complémentaire. En face d'une thymine (T) se trouve une adénine (A) avec une interaction à deux liaisons hydrogène entre les deux ; de même qu'en face d'une guanine (G) se trouve une cytosine (C) avec une interaction à trois liaisons hydrogène.
  Le filament d'ADN est condensé sous forme de fibres constituant de base de la chromatine qui est elle-même plus ou moins condensée pour constituer les chromosomes. La Figure 2.3 décrit la structure et les dimensions d'un chromosome ;
- la membrane nucléaire entoure le noyau. Elle est en fait formée de deux membranes très rapprochées formant en certains endroits des pores qui permettent l'échange de certaines matières entre le noyau et le cytoplasme ;
- la mitochondrie : elle est la source principale d'énergie de la cellule et possède son

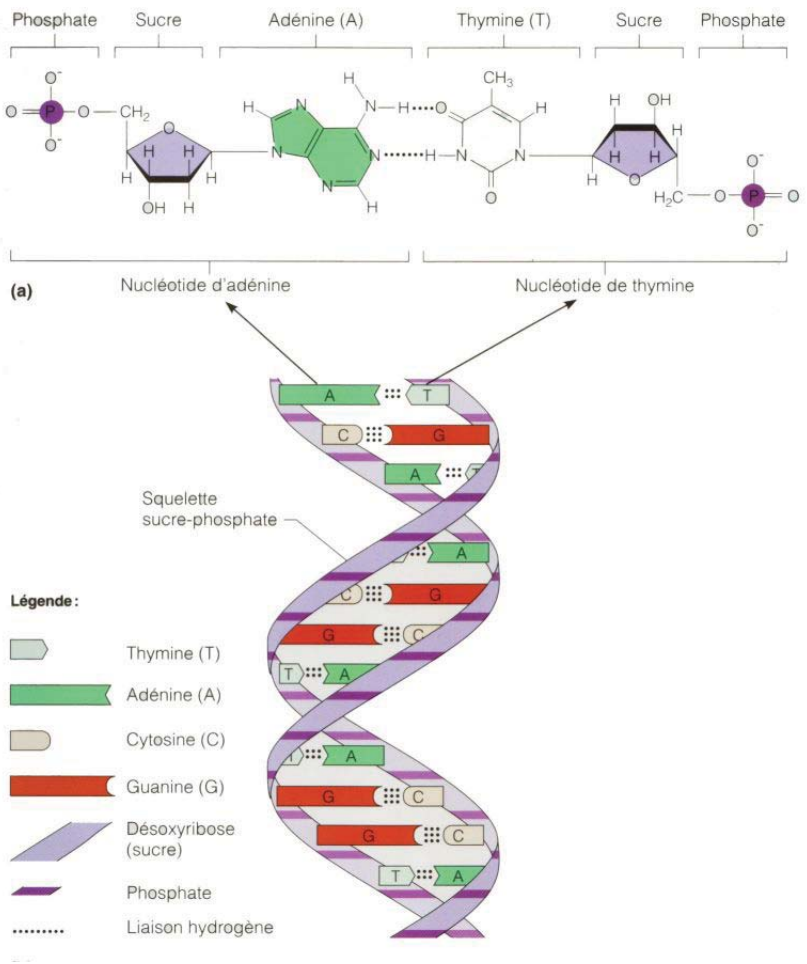


FIGURE 2.2 – Une molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN).

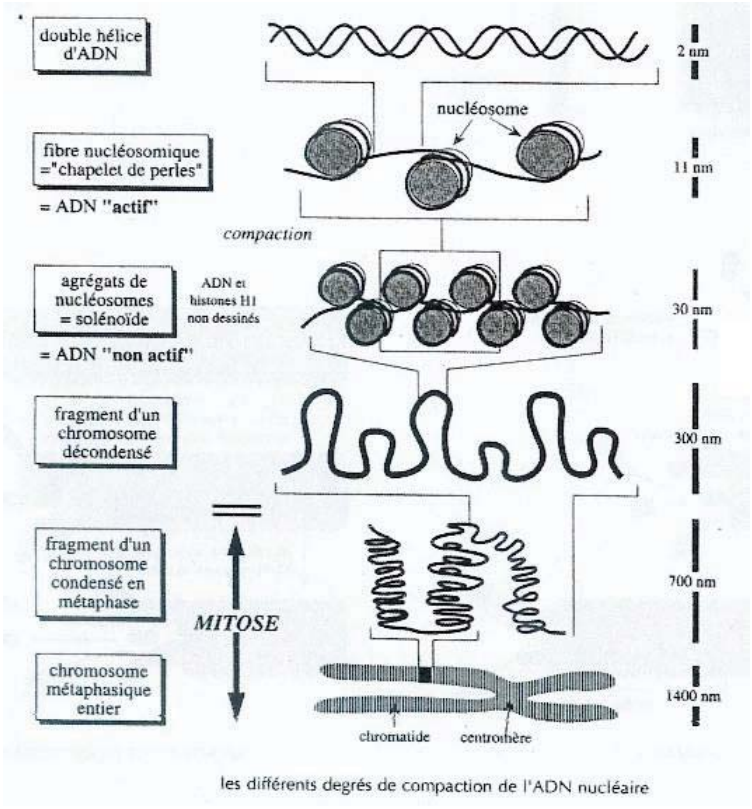


FIGURE 2.3 – Structure et dimensions d'un chromosome.

propre ADN (ADN mitochondrial).

2.2.1 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est la séquence des phases par lesquelles passent une cellule mère jusqu'à sa division en deux cellules filles. La durée de cycle cellulaire varie considérablement d'un type cellulaire à un autre, mais les cellules de même type ont une durée du cycle à peu près constante. La durée typique du cycle pour une cellule eucaryote est de $18-24$ heures. Les divisions cellulaires assurent le développement de l'organisme. La plupart des cellules se divisent en donnant naissance à deux cellules filles génétiquement identiques à celle de la cellule mère.

Les phases du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire comprend quatre phases notées et ordonnées par : G_1, S, G_2 et M (voir la Figure 2.4). Durant les phases S et M, les cellules exécutent les deux étapes clés du cycle : la réplication de l'ADN (phase S pour synthèse) et le partage en parts rigoureusement égales des chromosomes entre les deux cellules filles (phase M pour mitose). Les deux autres phases du cycle, G_1 et G_2, représentent des inter-périodes. Au cours de la phase G_1, la cellule effectue sa croissance et se prépare à effectuer correctement la phase S. Au cours de la phase G_2, la cellule est dans un état transitoire avant la phase M. Les trois premières phases (G_1, S, G_2) constituent l'interphase, durant laquelle le noyau de la cellule est limité par une enveloppe nucléaire, alors que la mitose (M) est caractérisée par la disparition de cette enveloppe et l'apparition des chromosomes qui étaient sous forme de filaments invisibles (les chromatines).

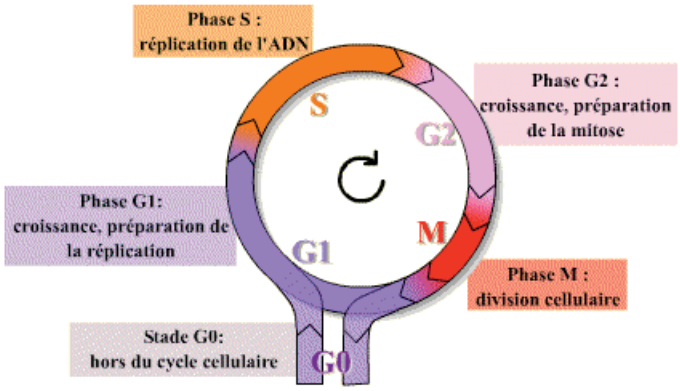


FIGURE 2.4 – Les phases du cycle cellulaire et la phase de quiescence G_0.

Il existe dans la cellule des points de contrôle qui surveillent le déroulement du cycle et bloquent ce progrès lorsqu'une situation anormale est détectée. Ces points de contrôle ou de blocage peuvent être reliés à des évènements importants du cycle cellulaire [88] et se situent :

- en G_1, en absence de facteurs de croissance ou d'altération dans l'ADN ;
- en fin de S, en présence ou absence d'ADN non répliqué ;
- en G_2, en présence ou absence d'altération de l'ADN répliqué ;
- en M, lorsque les chromosomes sont alignés.

La phase de quiescence. Après le cycle cellulaire, les cellules filles sortant de la mitose peuvent entrer en phase G_0, phase de "quiescence", appelée aussi phase G_1 prolongée [6]. Dans cette phase, les cellules n'effectuent ni réplication d'ADN ni mitose. Elles sont en dehors du cycle cellulaire mais elles peuvent y entrer à nouveau après une stimulation par certains facteurs extérieurs. Notons que la plupart des cellules dans un organisme adulte sont dans l'état quiescent.

Diverses techniques expérimentales permettent de suivre la cellule dans son cycle : (a) la courbe FLM (Fraction of Labeled Mitosis) [10] permet d'estimer la durée du cycle cellulaire [61] ; (b) la cytométrie de flux [73] est une méthode qui permet d'évaluer le nombre de cellules dans une population, ainsi que la proportion des cellules dans chaque phase du cycle. Elle mesure aussi la teneur en ADN qui se dédouble durant la phase S et sert également à déterminer la durée des phases du cycle.

2.2.2 La mort cellulaire

On distingue deux types de mort cellulaire : l'apoptose et la nécrose. La nécrose résulte d'une agression extérieure de la cellule et se traduit par la rupture des membranes cellulaires et la libération de fragments d'organites, d'acides nucléiques et de protéines. Dans un tissu, ces débris provoquent une réaction inflammatoire. L'apoptose ou suicide cellulaire programmé, ne provoque pas d'inflammation, la membrane plasmique n'est pas détruite et la cellule émet des signaux qui permettent ensuite sa destruction. Ces deux types de mort sont décrits dans la Figure 2.5.

La protéine $p53$ est l'un des facteurs qui activent l'apoptose pour les cellules qui contiennent un ADN anormal. La manque ou l'inactivation de $p53$, qui se produit par exemple dans les cellules cancéreuses, permet aux cellules qui ont subi des lésions au niveau de l'ADN d'échapper à l'apoptose. Ce qui leur permet de répliquer leur ADN anormal et de continuer la duplication en donnant naissance à des cellules filles génétiquement lésées. Le nombre de lésions augmente ainsi, contribuant à l'instabilité génétique et à la formation de métastases.

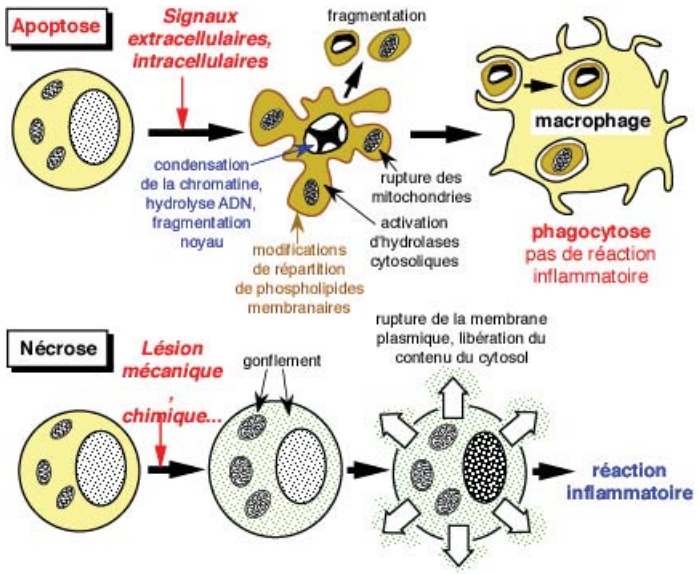


FIGURE 2.5 – Deux types de mort cellulaire : l'apoptose et la nécrose.

2.3 Rappels de radiobiologie

2.3.1 Effets directs et indirects de la radiothérapie

Un nombre important des patients souffrant d'un cancer reçoivent un traitement par radiothérapie. Les particules du rayonnement ionisant arrachent les électrons des atomes et des molécules rencontrées dans la matière vivante. L'effet dominant est la dégradation de la molécule d'eau qui conduit à libérer des espèces chimiques et des radicaux libres (comme l'ion hydroxyle (OH^-) ou l'ion eau (H_2O^+)) qui vont pouvoir diffuser et attaquer les molécules présentes dans les cellules, principalement les molécules d'ADN [30]. Les particules ionisantes peuvent affecter directement l'ADN mais d'une manière marginale.

Les lésions non réparées au niveau de l'ADN provoquent la mort de la cellule. La lésion la plus simple est la cassure simple brin (single-stand break). Dans ce cas, l'autre brin est resté intact et, étant complémentaire du brin cassé, permet sa réparation. La cassure double brin (double-stand break) se produit lorsque deux cassures simple brin ont lieu à deux endroits opposés. Dans ce cas, la réparation est plus difficile puisque l'information nécessaire pour restituer la molécule n'est plus contenue dans le brin complémentaire.

2.3.2 Système de planification de traitement

Un "bon" plan de traitement consiste à réduire la tumeur tout en préservant les tissus sains adjacents [16, 67, 68, 63, 87]. L'étude du plan de traitement est faite via des logiciels (Systèmes de Planification des Traitements SPT) à l'aide de techniques récentes d'imagerie médicale. Des images scanner réalisées sur les SPT permettent de visualiser en trois dimensions le volume à irradier et les organes sensibles voisins. Une optimisation conduit à focaliser les rayonnements sur la zone tumorale et à épargner le plus possible les tissus sains. Les distributions possibles de dose de traitement sont simulées sur l'ordinateur selon le principe de "trial-and-error" en utilisant des méthodes comme celle de Monte Carlo. A partir de ces résultats de simulations, les paramètres de l'irradiation sont déterminés en commun entre le médecin et le radio-physicien.

2.4 Modèles de croissance naturelle d'une population cellulaire

Les systèmes de planification de traitement actuels utilisent des modèles de distribution de la dose physique de rayonnement ionisant reçue par les tissus biologiques. Malheureusement, ils ne prennent pas en compte la réponse biologique de ces tissus suite à cette irradiation. Par conséquent, les calculs d'efficacité du traitement et des risques de complications restent très incertains. Pour tenter d'améliorer ces prédictions, une stratégie consiste à utiliser des modèles mathématiques de la croissance et de la mortalité cellulaire. Nous présentons dans la suite de ce chapitre, quelques modèles classiques de la croissance naturelle (sans traitement) d'une population cellulaire et des modèles qui décrivent la réponse cellulaire à la radiothérapie.

Plusieurs modèles de croissance naturelle d'une population de cellules ont été proposés [7, 64, 20]. Certains sont décrits par des équations différentielles et stipulent une modélisation indépendante/dépendante du cycle cellulaire. Ces modèles s'intéressent principalement au taux de croissance de la population : $n'(t)/n(t)$ où $n(t)$ est le nombre moyen de cellules à l'instant t et $n'(t)$ est sa dérivée.

2.4.1 Modèles indépendants du cycle cellulaire

Nous présentons dans cette section certains modèles classiques de croissance cellulaire qui ne prennent pas en compte le cycle cellulaire.

2.4.1.1 Le modèle exponentiel

C'est le modèle le plus simple [7], qui repose sur les hypothèses suivantes :
- toutes les cellules ont les mêmes propriétés ;

- la mort cellulaire n'est pas considérée ;
- il n'existe aucune limitation à la prolifération cellulaire.

Ces hypothèses impliquent que toutes les cellules ont la même durée de vie T_c. Chaque cellule se divise en deux cellules filles et ainsi de suite. A la *ième* génération (après i mitoses), *i.e.* au temps $t = iT_c$, le nombre de cellules provenant d'une cellule initiale est alors $n(t) = 2^i = 2^{\frac{t}{T_c}} = e^{gt}$. C'est une croissance exponentielle de taux $g = \frac{ln(2)}{T_c}$ et caractérisée par l'équation différentielle :

$$n'(t) = g\, n(t). \tag{2.4.1}$$

Plus généralement, si à $t = 0$ on a $n(0)$ cellules, le nombre de cellules à l'instant t de ce modèle exponentiel est

$$n(t) = n(0)e^{gt}. \tag{2.4.2}$$

Une extension du modèle exponentiel prend en compte la mort cellulaire avec un taux $b > 0$, en considérant :

$$n'(t) = (g - b)n(t). \tag{2.4.3}$$

Dans le cas où $g - b > 0$, la population continue à croître exponentiellement mais avec un taux ralenti, tandis que si $g - b < 0$ elle disparaît rapidement.

2.4.1.2 Modèle logistique

L'idée générale de ce modèle est que les cellules ne peuvent pas proliférer à l'infini et que la population de cellules croît jusqu'à une taille maximale nommée *capacité biotique*. En deçà de cette capacité biotique, la population a tendance à croître, au delà, elle a tendance à décroître. Verhulst a proposé un modèle [64] appelé modèle logistique, avec un taux de croissance $g > 0$ (la nature de g n'est pas précisée) et un effet inhibiteur modélisé par un facteur $h > 0$. Si la population cellulaire contient $n(t)$ cellules à l'instant t, alors le taux de multiplication de chaque cellule est proportionnel à $g - \big(n(t) - 1\big)h$. Le facteur $\big(n(t) - 1\big)h$ désigne l'effet inhibiteur des $n(t) - 1$ autres cellules que celle considérée. Notons que, plus $n(t)$ est élevé, plus l'effet est grand. L'équation en $n(t)$ est alors

$$n'(t) = \big(g - [n(t) - 1]h\big)n(t). \tag{2.4.4}$$

Cette équation s'intègre :

$$n(t) = \frac{n(0)e^{(g+h)t}}{1 - \frac{hn(0)}{g+h} + \left(\frac{hn(0)}{g+h}\right) e^{(g+h)t}}. \tag{2.4.5}$$

Il a été montré [36] que l'équation (2.4.4) admet deux états d'équilibre : $n = 0$ (population nulle) est un équilibre instable et $n = \frac{g+h}{h}$ est un équilibre stable. Le comportement de $t \mapsto n(t)$ dépend de $n(0)$. Plus précisément :

- si $n(0) > \frac{g+h}{h}$, alors $n'(t) < 0$ et $n(t)$ est décroissante. En outre, $\lim_{t\to\infty} n(t) = \frac{g+h}{h}$, c'est le point d'équilibre stable ;
- si $0 < n(0) < \frac{g+h}{h}$, alors $n'(t) > 0$ et $n(t)$ croît avec le même point d'équilibre $\lim_{t\to\infty} n(t) = \frac{g+h}{h}$.

Par suite, la droite $n = \frac{g+h}{h}$ est une asymptote horizontale et la valeur $\frac{g+h}{h}$ est regardée comme la taille maximale de la tumeur.

Citons également le modèle de Gompertz [12] où il est supposé que le taux de mortalité augmente de façon exponentielle avec l'âge.

2.4.2 Modèles dépendants du cycle cellulaire

Le cycle joue un rôle fondamental dans la croissance d'une population cellulaire. Par conséquent, un premier facteur à modéliser est la position de la cellule dans son cycle.

Dans [20, 21], Kendall a supposé que chaque cellule passe par K phases consécutives de maturité. A la fin de la K*ème* phase, la cellule se divise en deux cellules filles et chacune entre de nouveau dans la première phase, comme décrit dans la Figure 2.6. Donc, ce modèle représente la partie proliférative. Cependant, la phase G_0 et la mort des cellules ne sont pas prises en compte. Une cellule passe d'une phase à une autre avec un taux ϑ et le nombre

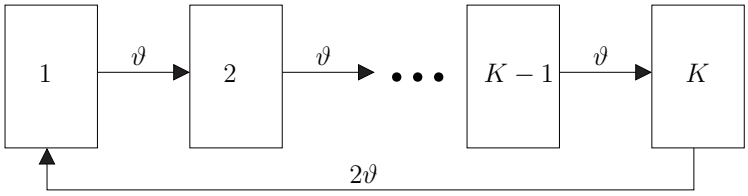


FIGURE 2.6 – Modèle à K phases discrètes (Kendall) de croissance d'une population cellulaire sans considérer la mort cellulaire. Chaque bloc correspond à une phase de maturité et ϑ est le taux de transition cellulaire d'une phase à une autre.

moyen de cellules dans la phase i est noté $n_i(t)$. Le vecteur $n(t) = \big(n_1(t), \ldots, n_K(t)\big)$ vérifie l'équation

$$\frac{dn(t)}{dt} = A\, n(t), \tag{2.4.6}$$

avec

$$A = \begin{pmatrix} -\vartheta & 0 & \ldots & 0 & 2\vartheta \\ \vartheta & -\vartheta & \ldots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \ldots & \vartheta & -\vartheta \end{pmatrix} \tag{2.4.7}$$

et un vecteur initial $n(0)$ donné. Le nombre 2 qui apparait au bout de la première ligne de la matrice, correspond aux 2 cellules filles nées après la K*ème* phase. Il a été montré que $n_i(t) \approx c_i e^{\lambda t}$ où λ est la plus grande valeur propre de la matrice A. Une première façon pour prendre en compte la mort cellulaire dans ce modèle est de supposer qu'elle se produit à la sortie de la dernière phase. Dans ce cas, en remplaçant l'entrée (2ϑ) dans la matrice A par $(\tau\vartheta)$ avec $\tau < 2$, la population croît encore exponentiellement mais avec un taux moindre.

Ensuite, Takahashi [55] a généralisé ce modèle, en supposant que la perte cellulaire pouvait se produire aléatoirement dans chaque phase et suivant une loi de Poisson de paramètre γ, comme montré à la Figure 2.7. Le vecteur des nombres moyens de cellules $n(t)$ vérifie l'équation (2.4.6) avec la matrice

$$A = \begin{pmatrix} -(\vartheta+\gamma) & 0 & \dots & 0 & \tau\vartheta \\ \vartheta & -(\vartheta+\gamma) & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \vartheta & -(\vartheta+\gamma) \end{pmatrix}. \tag{2.4.8}$$

La population croît exponentiellement ou disparaît selon la plus grande valeur propre λ de la matrice A. Notons que les paramètres de transition et de perte cellulaire peuvent être différents dans les K phases. Des études pour l'estimation des paramètres de ce modèle ont été faites dans [56].

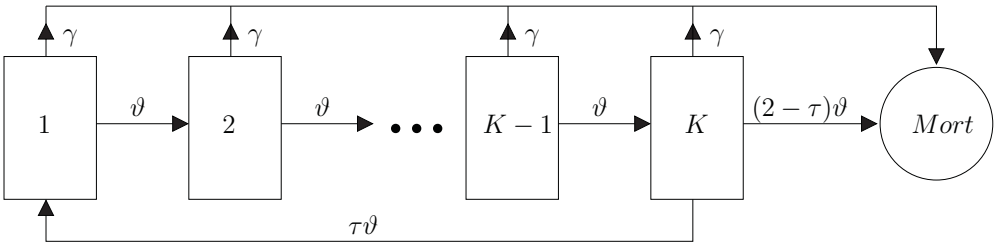


FIGURE 2.7 – Modèle à phases discrètes (Takahashi) de croissance d'une population cellulaire considérant la mort de cellule à l'issue de n'importe quelle phase. Chaque bloc correspond à une phase de maturité. ϑ est le taux de transition cellulaire d'une phase à une autre et γ est le taux de mort.

Les modèles de Kendall et de Takahashi sont des modèles à phases discrètes et à temps continu. Un formalisme à temps discret a été introduit par Hahn [27, 28] et a été suivi par plusieurs développements [29, 69, 65, 45, 46]. Le modèle de Hahn est de la forme suivante :

$$n(j+1) = A\, n(j), \qquad j \in \mathbb{N}. \tag{2.4.9}$$

Les entrées de la matrice A sont les probabilités de transitions du processus de saut associé aux changements de phase. L'évolution de la taille de la population varie selon la plus grande valeur propre λ de la matrice A.
Certains modèles prennent en compte la position de la cellule dans le cycle cellulaire avec une variable continue comme le modèle de Rubinow [75, 76] dans lequel la population croît exponentiellement sous des conditions précises. En outre, le modèle de Rittgen-Tautu [85], vérifiant l'équation (2.4.6) avec une matrice A associée, prend en compte le fait que la cellule peut être dans l'état de quiescence (la phase G_0).

2.5 Réponse au traitement d'une cellule et d'une tumeur

Contrôler la croissance d'une tumeur nécessite la modélisation de la réponse cellulaire durant la radiothérapie. Pour ce traitement, une succession de fractions de dose toutes de magnitude u_0, sont délivrées quotidiennement sur la région à traiter.
Désignons par S_i la réponse binaire d'une cellule i à l'application d'une fraction de dose. S_i est une variable aléatoire qui vaut 1 si la cellule i survit et 0 si elle meurt. S_i suit la loi de Bernoulli de paramètre p_c $\big(P(S_i = 1) = p_c\big)$. Dans un premier temps, le réel p_c est considéré comme un paramètre. Les modèles de coups présentés dans la section suivante relient p_c à la dose u_0 du rayonnement ionisant.

Dans le cas d'une population de n_0 cellules, le nombre N de cellules survivantes après application de la dose est alors

$$N = \sum_{i=1}^{n_0} S_i. \tag{2.5.1}$$

L'événement $\{N = j\}$ signifie qu'il y a j cellules vivantes après l'application de la dose, parmi les n_0 cellules initiales. Si les cellules réagissent de manière indépendante et identique aux radiations, alors N est une variable aléatoire de loi binomiale $\mathcal{B}(n_0, p_c)$. La probabilité d'avoir j cellules survivantes est alors donnée par

$$P(N = j) = \binom{j}{n_0} p_c^j (1 - p_c)^{n_0 - j}. \tag{2.5.2}$$

La loi de N peut être approchée par une loi de Poisson $\mathcal{P}(\lambda)$ si (i) n_0 est grand, (ce qui se produit en pratique, car une tumeur peut contenir des milliards de cellules), (ii) la probabilité de survie p_c d'une cellule est faible (ce qui revient à supposer que la dose est efficace) et (iii) p_c est relié à n_0 par $p_c \sim \frac{\lambda}{n_0}$.
Sous ces hypothèses, le nombre moyen de cellules survivantes au traitement est donné par

$$E(N) = n_0\, p_c = \lambda. \tag{2.5.3}$$

On définit la fraction de survie S de la proportion de cellules survivantes :

$$S = \frac{\text{le nombre de cellules survivantes}}{\text{le nombre de cellules initiales}} = \frac{N}{n_0}. \tag{2.5.4}$$

Comme le nombre de cellules survivantes varie entre 0 et n_0, la fraction de survie S peut prendre les valeurs $\{0, \frac{1}{n_0}, ..., 1\}$. Son espérance est égale à

$$E(S) = \frac{E(N)}{n_0} = p_c. \tag{2.5.5}$$

S est donc un estimateur sans biais de p_c. Notons que cette fraction de survie dépend de l'intensité de la dose u_0 appliquée.

Plusieurs travaux de recherche ont eu pour objectif d'établir des modèles reliant p_c à la dose de traitement u_0, comme les courbes de survie mesurées expérimentalement [18, 44] et les modèles de coups-cibles présentés dans la section suivante.

2.6 Modèles balistiques "coups-cibles"

La radiosensibilité des cellules est déterminée expérimentalement par la réalisation de courbes de survie après irradiation de cellules en culture in vitro. Ces courbes représentent graphiquement la relation entre la fraction de survie cellulaire, qui est une estimateur sans biais de la probabilité p_c, et la dose de radiations délivrée u_0. Les premières courbes de survie relatives à des cellules de mammifères ont été obtenues expérimentalement par Puck et Markus en 1956 [82].

Les modèles balistiques "coups-cibles" sont des modélisations mathématiques des courbes de survie. Ils apportent aux cliniciens des informations sur l'efficacité thérapeutique d'un plan de traitement, ainsi qu'une compréhension des complications produites au niveau des tissus sains irradiés. Ces modèles sont fondés sur la théorie des cibles introduite dans les années 1920 lorsque les biologistes ont commencé à élaborer des approches quantiques de la mortalité cellulaire dans les tissus irradiés [26, 54, 41]. Cette théorie fut ensuite développée par K. C. Atwood et A. Norman [48], D. E. Lea [19], E. C. Pollard et autres [24, 23] et donna lieu à beaucoup d'autres développements [44, 86, 83, 79, 42, 84, 9, 8]. Dans la théorie des cibles, une cellule est supposée avoir des structures vitales appelées "cibles" qui doivent être toutes inactivées pour tuer la cellule. Par exemple, les chromosomes sont des cibles sensibles [30] mais on peut aussi ajouter la membrane nucléaire ou des organites cellulaires à proximité de la membrane nucléaire [66]. Chaque cible est désactivée quand elle est frappée par un certain nombre de particules ionisantes provenant du rayonnement. On parle alors de "coups" portés sur les cibles.

Remarque 2.6.1. *Depuis la découverte de l'ADN par Crick et Watson en 1953 [43], on peut raisonnablement poser la question de l'intérêt des modèles "coups-cibles" en radiothérapie. Pourquoi par exemple ne pas se concentrer sur une modélisation plus fines des*

dommages subis au niveau de l'ADN comme les cassures simple-brin ou double-brin ainsi que les pontages ADN-protéine.

La théorie des cibles offre d'abord un formalisme abstrait relativement simple permettant de quantifier les dommages cellulaires. On peut par exemple grâce au nombre de cibles touchées d'une cellule, modéliser plusieurs niveaux de dommages comme :

- *les dommages létaux qui sont irréversibles et irréparables, et qui conduisent à la mort cellulaire ;*
- *les dommages sublétaux qui peuvent être réparés en quelques heures à moins que des dommages sublétaux supplémentaires s'ajoutent aux précédents pour éventuellement conduire aux dommages létaux ;*
- *les dommages potentiellement létaux, lorsque les mécanismes de réparation des dommages sublétaux ne sont pas efficaces.*

Par ailleurs, la théorie des cibles propose un cadre générique qui permet d'étendre l'application de ces modèles de dommage cellulaire à d'autres thérapies que la thérapie photodynamique.

Nous présentons plusieurs modèles de coups : le modèle *multi-cible à plusieurs coups* [44, 86, 37], le modèle *une cible à un coup* qui est connu aussi par le modèle *linéaire* [25, 44], le modèle *multi-cible à un coup* [44, 86], le modèle *quadratique* et le modèle *linéaire quadratique* [51, 62]. Les courbes associées aux modèles de coups et présentées dans la suite sont en coordonnées semi-logarithmiques.

2.6.1 Modèle multi-cible à plusieurs coups

Dans ce modèle général [44, 86], les cellules sont supposées identiques et chaque cellule contient m cibles. Chaque cible nécessite h coups pour sa destruction. La mort cellulaire provient lorsque les m cibles sont détruites. On note $p = 1 - q$ la probabilité qu'une cible reste active après l'application d'une dose u_0. Sous l'hypothèse que les cibles sont désactivées d'une façon indépendante, on a

$$\mathrm{P}(\text{détruire } m \text{ cibles}) = \prod_{i=1}^{m}(1-p) = (1-p)^m. \tag{2.6.1}$$

Par suite, la probabilité de survie p_c de la cellule est donnée par

$$p_c = 1 - (1-p)^m. \tag{2.6.2}$$

Pour le calcul de p, on suppose que le nombre aléatoire Y de particules qui touchent une cible donnée, suit la loi de Poisson de paramètre μ. Puisque la cible reste active tant qu'elle est touchée par au plus $h-1$ particules ionisantes, on a

$$p = P(Y \leq h-1) = e^{-\mu}\left(1 + \mu + \frac{\mu^2}{2!} + \ldots + \frac{\mu^{h-1}}{(h-1)!}\right). \tag{2.6.3}$$

Dans ce modèle, le nombre moyen μ de particules ionisantes qui touchent la cible est considéré comme étant proportionnel à la dose u_0 :

$$\mu = \alpha u_0 \tag{2.6.4}$$

où α est un paramètre positif qui peut être interprété comme une caractéristique de la radiosensibilité cellulaire [52]. D'où

$$p(u_0) = e^{-\alpha u_0}\left(1 + \alpha u_0 + \frac{(\alpha u_0)^2}{2!} + \ldots + \frac{(\alpha u_0)^{h-1}}{(h-1)!}\right), \tag{2.6.5}$$

et

$$p_c(u_0) = 1 - \big(1 - p(u_0)\big)^m. \tag{2.6.6}$$

2.6.2 Modèle avec une cible à un coup

Dans ce modèle [44, 25], appelé aussi modèle linéaire, la cellule contient une seule cible ($m = 1$) et nécessite un seul coup pour être désactivée ($h = 1$). Donc selon les équations (2.6.2), (2.6.3) et (2.6.4), la probabilité de survie p_c d'une cellule est donnée par,

$$p_c(u_0) = p(u_0) = e^{-\alpha u_0}. \tag{2.6.7}$$

2.6.3 Modèle multi-cible à un coup

Dans ce modèle, la cellule contient m cibles. Chaque cible peut être inactivée par un seul coup ($h = 1$) avec une probabilité $p(u_0) = 1 - e^{-\alpha u_0}$ $\big($d'après (2.6.3) et (2.6.4)$\big)$. On déduit de (2.6.6) :

$$p_c(u_0) = 1 - (1 - e^{-\alpha u_0})^m. \tag{2.6.8}$$

Dans ce cas, la cellule est le siège de lésions sublétales dont l'accumulation conduit à la mort cellulaire. La Figure 2.8 représente $ln\big(p_c(u_0)\big)$ en fonction de u_0. Pour des cellules de mammifères, les courbes de survie obtenues expérimentalement sont proches de celles obtenues par ce modèle. Elles présentent en particulier un épaulement (une incurvation initiale) étroit et un retour à une relation rectiligne aux fortes doses.

2.6.4 Modèle à une cible létale et m cibles sublétales

Dans ce modèle [59], la cellule est supposée contenir deux types de cibles et reste vivante après l'application d'une fraction u_0 si :

1. la cible de type 1 (cible létale) reste active ;
2. au moins une cible de type 2 (cible sublétale), parmi les m cibles, reste active.

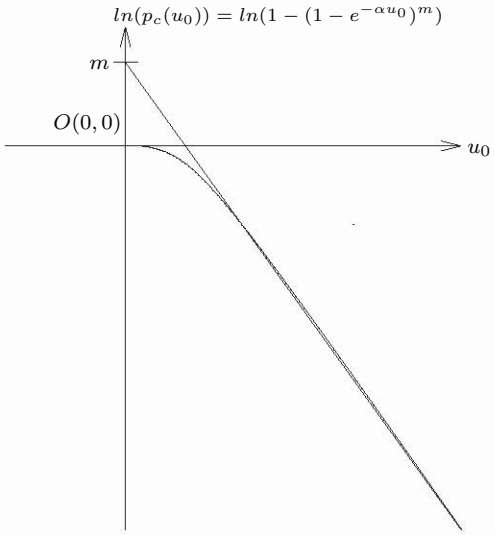


FIGURE 2.8 – Modèle à m cibles sublétales

On suppose que le premier événement a lieu avec probabilité $e^{-\alpha_1 u_0}$ et qu'une cible de type 2 a une probabilité $e^{-\alpha_2 u_0}$ de ne pas être détruite. Alors la probabilité du second événement est $1-(1-e^{-\alpha_2 u_0})^m$. En supposant que ces deux événements sont indépendants, la probabilité de survie de la cellule est le produit de deux probabilités de survie associées aux deux types de cibles :

$$p_c(u_0) = e^{-\alpha_1 u_0}[1-(1-e^{-\alpha_2 u_0})^m]. \tag{2.6.9}$$

2.6.5 Modèle quadratique

Dans ce modèle, la cellule contient une cible. La probabilité de survie p_c est fonction du carré de la dose u_0 [44, 86] et définie par

$$p_c(u_0) = e^{-\beta u_0^2} \tag{2.6.10}$$

avec β est un paramètre positif.

Notons que nous n'avons pas d'interprétation de cette expression. La courbe de survie correspondante à ce modèle en coordonnées semi-logarithmiques est donnée à la Figure 2.9. Elle présente une tangente initiale de pente nulle et s'incurve progressivement avec la dose.

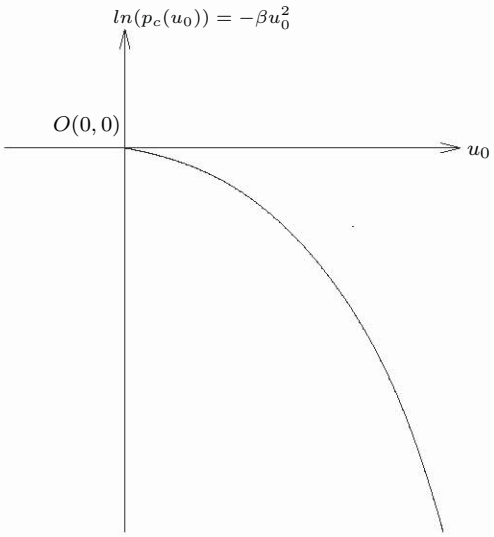


FIGURE 2.9 – Modèle quadratique

2.6.6 Modèle linéaire quadratique

Dans ce modèle [51, 62], la cellule contient une cible. C'est une combinaison du modèle linéaire (2.6.7) et le modèle quadratique (2.6.10). Il est défini par :

$$p_c(u_0) = e^{-(\alpha u_0 + \beta u_0^2)} \tag{2.6.11}$$

et la courbe associée est donnée par la Figure 2.10. Ce modèle combine les deux modèles linéaire et quadratique. La valeur $u_0 = \alpha/\beta$ correspond à la dose pour laquelle les mortalités sont dues en parts égales à des dommages directement létaux et à l'accumulation des dommages sublétaux :

$$e^{-\alpha u_0} = e^{-\beta u_0^2}.$$

La formule (2.6.11) est souvent utilisée car elle s'adapte bien aux données *in vitro* [33].

Fractionnement de la dose

En radiothérapie la dose totale u délivrée à la zone traitée est décomposée en f fractions de même magnitude u_0 (*i.e.* $u = f\, u_0$). Selon les modèles de coups usuels, nous avons [15]

$$p_c(u) = \big(p_c(u_0)\big)^f. \tag{2.6.12}$$

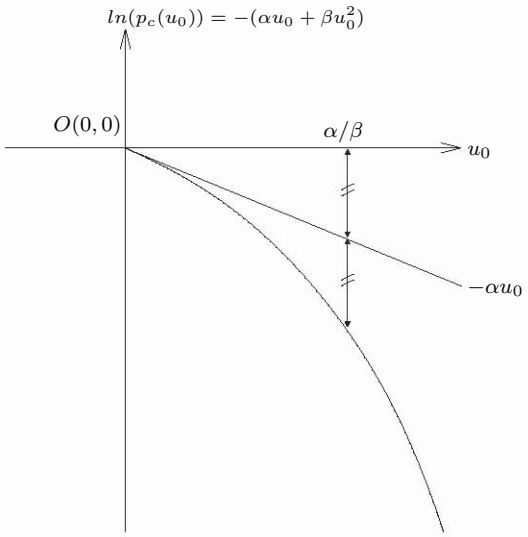


FIGURE 2.10 – Modèle linéaire quadratique

Cette relation implique qu'une cellule survivante a la même probabilité de survie après chaque fraction de dose.

2.7 Optimisation du plan de traitement

La comparaison des différentes propositions dosimétriques est faite par la modélisation des contraintes en termes de probabilités de contrôle tumoral (Tumor Control Probability TCP) et de complication dans les organes sains irradiés (Normal Tissue Complication Probability NTCP) [31, 32]. Les formulations des TCP et NTCP dérivent des modèles de survie [33, 37], des modèles stochastiques de la dynamique des populations cellulaires [70, 78] ou des modèles fondés sur le cycle cellulaire [60].

2.7.1 Probabilité de contrôle tumoral

La probabilité de contrôle tumoral (TCP) est la probabilité qu'aucune cellule cancéreuse de la tumeur reste vivante après l'application du traitement. Le TCP est utilisé comme un indicateur qui mesure l'efficacité du traitement et permet de comparer les différents plans de traitement pour sélectionner le plus efficace. Le calcul de cette probabilité nécessite un modèle de la réponse biologique cellulaire. Les expressions du TCP nouvelles dérivent des modèles de survie (voir la Section 2.6), et en majorité, du modèle linéaire quadratique [33].

Dans le cadre général du modèle probabiliste introduit dans la Section 2.5, lorsque le nombre de cellules cancéreuses survivantes X suit la loi binomiale $\mathcal{B}\big(n_0, p_c\big)$ nous obtenons

$$TCP = P(N = 0) = (1 - p_c)^{n_0}. \tag{2.7.1}$$

Lorsque $N \sim \mathcal{P}(n_0 p_c)$, nous avons

$$TCP = P(N = 0) = e^{-n_0 p_c}. \tag{2.7.2}$$

Ces expressions sont couramment utilisées en radiothérapie [81, 1, 22]. La validité de (2.7.2) a fait l'objet de plusieurs études [77, 53, 58].

Par définition, le TCP est la probabilité que toutes les cellules sont tuées après traitement. Or, la notion "après traitement" est très floue. Les effets d'un traitement impliquent une cascade de réactions intracellulaires et les conséquences à l'échelle de la tumeur ne sont visibles que sur une échelle de temps de l'ordre de plusieurs semaines. Comme cet aspect n'est pas pris en compte dans les expressions (2.7.1) et (2.7.2), une formulation temporelle du TCP est nécessaire.
Les formulations du TCP données par "Zaider et Minerbo" [57] et par "Dawson et Hillen" [2] sont fondées sur un processus de naissance et mort (birth-death process) où le nombre de cellules survivantes $\big(N(t)\big)_{t>0}$ est un processus stochastique à temps continu. Par conséquent, la probabilité de contrôle tumoral à l'instant t est donnée par $TCP(t) = P\big(N(t) = 0\big)$. Par ailleurs, dans notre modèle proposé à la Section 3.4, nous avons procédé d'une manière analogue en considérant le nombre de cellules survivantes à des instants discrets $k \in \mathbb{N}^*$, correspondants aux moments d'application de fractions de dose et une expression temporelle du TCP est ensuite déduite.

2.7.2 Probabilité de complication dans les tissus sains

Les rayonnements ionisants ont une action sur les tissus sains, ce sont les effets secondaires du traitement. Les tissus sains sont décomposés en sous-unités fonctionnelles (Functional Sub-Units FSU) qui ont des réponses différentes aux radiations selon leurs architectures. Niemierko et Goitein [4] ont proposé une division des tissus en trois architectures fondamentalement différentes :

- pour l'architecture en série (système nerveux : moelle épinière, nerfs,...), des dommages dans l'une de ses structures (FSUs) entraînent une complication sur tout le système ;
- l'architecture en parallèle ou organe critique (rein, foie, poumon ...), une complication dans la fonction de l'organe apparaît si un nombre seuil $\bar{n}$ de sous-unités fonctionnelles est touché ;
- une réponse graduée (peau, muqueuses ...) à l'irradiation apparaît d'une manière continue.

Plusieurs expressions de la probabilité de complication dans les tissus sains (NTCP) ont été proposées. On cite le modèle de Lyman [14, 11, 38, 39, 40] et le modèle logistique [15]. Nous nous limitons à l'architecture parallèle dans la suite de la thèse. Pour un organe uniformément irradié et contenant $\bar{n}_0$ FSUs et un nombre seuil $\bar{n}$ de FSUs endommagées, il est supposé (voir [3, 5]) que :

- une complication apparaît si le nombre de FSUs endommagées dépasse $\bar{n}$;
- chaque FSU parmi les $\bar{n}_0$ est endommagée avec une probabilité p_{FSU} ;
- tous les FSUs se comportent d'une façon indépendante.

Soit N_{FSU} le nombre aléatoire de FSUs endommagées après irradiation parmi les $\bar{n}_0$ initiales. Par suite, ce nombre suit une loi binomiale $\mathcal{B}(\bar{n}_0, p_{FSU})$ et la probabilité de complication peut être exprimée mathématiquement comme

$$NTCP = P(N_{FSU} \geq \bar{n}) = \sum_{i=\bar{n}}^{\bar{n}_0} \binom{\bar{n}_0}{i} (p_{FSU})^i (1 - p_{FSU})^{\bar{n}_0 - i}. \tag{2.7.3}$$

Similairement au TCP, nous avons proposé une expression temporelle du NTCP à temps discret relative aux moments d'application des fractions de dose (voir la Section 4.5).

2.8 Conclusion

Les modèles de coups présentés dans ce chapitre considèrent que les cellules ont un comportement homogène. Dans la pratique, il y a au moins trois raisons principales pour mettre en cause cette hypothèse. La première cause de l'hétérogénéité des réponses cellulaires provient de la distribution non uniforme de la dose de rayonnement dans la zone irradiée. La deuxième cause est due aux différences entre les types de cellules (prolifératives, quiescentes, souches, etc.) et leurs positions dans le cycle cellulaire, ainsi que la concentration non uniforme de l'oxygène et des nutriments. Un troisième facteur correspond à une variabilité des dommages d'une cellule à une autre et de leur sensibilité aux radiations. Les deux premiers points peuvent être pris en compte en réduisant l'échelle de modélisation à un niveau de sous-volumes, dans lesquels on peut raisonnablement supposer que la distribution de dose et les types de cellules sont homogènes. Pour le dernier facteur, les modèles de coups usuels supposent qu'après une fraction de dose, une cellule survivante se comporte comme une cellule non irradiée. Il parait naturel de supposer que la sensibilité de la cellule aux radiations varie durant la période du traitement. Par conséquent, la cellule survivante peut avoir différents niveaux de radiosensibilité. Ce point ainsi que l'aspect temporel sont les deux principaux facteurs pris en compte dans le modèle développé au chapitre suivant.

CHAPITRE 3

Modèle multinomial d'une tumeur

Sommaire

3.1 Introduction 41
3.2 Modèle Markovien (Z_k) de la réponse d'une cellule 42
3.2.1 Modélisation de l'effet des fractions de dose de rayonnement 43
3.2.2 Modélisation de la réparation des lésions 44
3.2.3 Matrice de transition de (Z_k) 45
3.2.4 Loi de probabilité de Z_k 46
3.3 Propriétés de (Z_k) 47
3.3.1 Expression récursive de (Z_k) 47
3.3.2 Monotonie de $E\big(f(Z_k)\big)$ 50
3.3.3 Comparaison avec les modèles de coups 52
3.3.4 Application numérique 53
3.4 Modèle *multinomial* d'une tumeur 53
3.4.1 Mesures de l'efficacité du traitement 56
3.4.2 Application numérique 57
3.5 Conclusion 57

3.1 Introduction

Nous proposons dans ce chapitre un modèle d'évolution de la taille d'une tumeur traitée par la radiothérapie. Le comportement d'une cellule individuelle est modélisé par une chaîne de Markov à temps discret (voir la Section 3.2). Cette modélisation prend en compte

l'hétérogénéité des dommages induits par les radiations et les mécanismes de réparation dans la cellule. Il s'agit d'une généralisation des modèles de coups (voir la Section 3.3.3). Ensuite, nous modélisons la réponse d'une tumeur. De notre point de vue, une tumeur est constituée d'une collection de cellules indépendantes qui se comportent identiquement.

3.2 Modèle Markovien (Z_k) de la réponse d'une cellule

Dans cette section, on décrit le comportement individuel d'une cellule durant la période du traitement. On suppose que la cellule contient m cibles *i.e.* m structures vitales radiosensibles. Chaque cible peut être inactivée par les radiations et la mort de la cellule survient lorsque les m cibles sont inactivées. Les cibles peuvent se réactiver tant que la cellule est toujours vivante, *i.e.* lorsque les cibles ne sont pas toutes atteintes.

Après la première fraction de dose du traitement, différents états d'une cellule peuvent apparaître. La distinction entre ces états est au niveau des degrés de dommages dans la cellule modélisés par le nombre de cibles inactivées. On considère $m+1$ états de dommage d'une cellule :

- la cellule est en état i si elle possède i cibles inactives. Lorsque $i \in \{0, 1, \ldots, m-1\}$, ce sont les m états de dommage d'une cellule vivante ;
- Lorsque $i = m$, la cellule est morte.

Une illustration des différents états de la cellule est donnée à la Figure 3.1 pour $m = 3$.

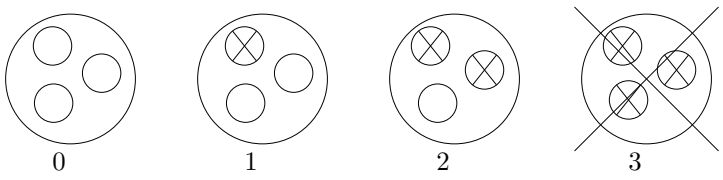


FIGURE 3.1 – États de dommage d'une cellule ($m = 3$).

Soit Z_k la variable aléatoire qui désigne le nombre de cibles inactives dans la cellule à l'instant k, *i.e.* après la *kème* fraction de dose. Notons $\mathbf{E}$ l'espace d'états de la chaîne (Z_k) avec $\mathbf{E} = \{0, 1, \cdots, m\}$. On suppose que $(Z_k)_{k\in\mathbf{N}}$ est une chaîne de Markov à temps discret : l'état de la cellule à l'instant $k+1$ dépend seulement de son état à l'instant k. Notons que l'état de mort m est un état absorbant.
Nous déterminons ensuite la matrice de transition Π correspondante à $(Z_k)_{k\in\mathbf{N}}$ en modélisant les effets des fractions de dose et les mécanismes de réparation.

3.2.1 Modélisation de l'effet des fractions de dose de rayonnement

Dans un premier temps, on considère seulement les effets des fractions de dose. Soit $\mathbf{P}(i,j)$ la probabilité qu'une cellule en état i passe à l'état j après l'application d'une fraction de dose u_0. En outre, on suppose qu'une cible est désactivée avec une probabilité q et indépendamment des autres cibles de la cellule. Par conséquent, après l'application d'une fraction de dose,

- une cellule en état 0 passe à l'état j par la désactivation de j cibles parmi les m cibles actives, $0 \leq j \leq m$, avec une probabilité

$$\mathbf{P}(0,j) = \binom{m}{j} q^j (1-q)^{m-j}; \tag{3.2.1}$$

- une cellule en état 1 passe à l'état j par la désactivation de $j-1$ cibles parmi les $m-1$ cibles actives, $1 \leq j \leq m$, avec une probabilité

$$\mathbf{P}(1,j) = \binom{m-1}{j-1} q^{j-1} (1-q)^{m-j}; \tag{3.2.2}$$

- une cellule en état i passe à l'état j par la désactivation de $j-i$ cibles parmi les $m-i$ cibles actives, $i \leq j \leq m$, avec une probabilité

$$\mathbf{P}(i,j) = \binom{m-i}{j-i} q^{j-i} (1-q)^{m-j}; \tag{3.2.3}$$

- une cellule en état $m-1$, soit elle reste en état $m-1$ avec une probabilité $\mathbf{P}(m-1, m-1) = 1-q$, soit elle meurt après la désactivation de la dernière cible active avec une probabilité $\mathbf{P}(m-1,m) = q$;
- finalement, une cellule morte reste en état m avec une probabilité $\mathbf{P}(m,m) = 1$.

L'expression générale de la matrice $\mathbf{P}$ qui modélise l'effet du traitement est alors

$$\underset{0\leq i,j\leq m}{\mathbf{P}(i,j)} = \begin{cases} \binom{m-i}{j-i} q^{j-i} (1-q)^{m-j} & i \leq j \\ 0 & j < i \end{cases} \tag{3.2.4}$$

et son expression explicite est

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} (1-q)^m & \binom{m}{1} q(1-q)^{m-1} & \dots & q^m \\ 0 & (1-q)^{m-1} & \dots & q^{m-1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \\ 0 & 0 & \dots & q \\ 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix}.$$

La Figure 3.2 montre les transitions correspondantes à l'effet d'une fraction de dose avant l'intégration de la réparation des cibles, pour le cas d'une cellule à trois cibles ($m = 3$).

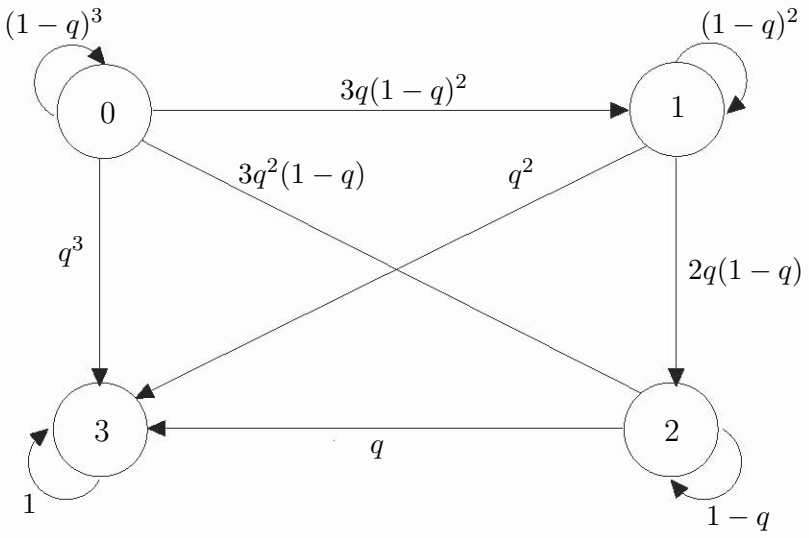


FIGURE 3.2 – Graphe de transition de $(Z_k)_{k\in\mathbf{N}}$ sans considérer la réparation des cibles.

Relation entre q et u_0

Le paramètre q est la probabilité de désactiver une cible active après une fraction de dose u_0. Pour relier ce paramètre avec le plan de traitement réel, on considère les possibilités suivantes :

- si la cible est désactivée lorsqu'elle est touchée par une particule ionisante, l'équation (2.6.5) implique que
$$q = P(Y \geq 1) = 1 - e^{-\alpha u_0}, \tag{3.2.5}$$
où Y est le nombre des particules ionisantes dans la dose u_0 qui touchent la cible dans la cellule ;
- selon le modèle linéaire quadratique, une cellule meurt après une fraction de dose u_0 avec une probabilité de mort $q_c = 1 - e^{-\alpha u_0 - \beta u_0^2}$. Cependant, il est clair que dans notre modèle $q_c = \mathbf{P}(0, m) = q^m$. Par conséquent,
$$q = (1 - e^{-\alpha u_0 - \beta u_0^2})^{\frac{1}{m}}. \tag{3.2.6}$$

3.2.2 Modélisation de la réparation des lésions

Nous introduisons les mécanismes de réparation des cibles que l'on considère avoir lieu entre deux fractions de dose consécutives. Soit r la probabilité qu'une cible désactivée dans une cellule vivante se réactive. On suppose que les cibles inactives sont réparées d'une façon indépendante. Par conséquent, entre deux fractions de dose consécutives,

- une cellule en état 0 reste dans cet état avec une probabilité 1, car cette cellule ne possède pas de cibles à réparer ;
- une cellule en état 1, retourne à l'état 0 si la seule cible inactive est réparée avec une probabilité r, ou reste dans l'état 1 avec une probabilité $1-r$;
- une cellule en état $i \leq m-1$ peut retourner à l'état j si $i-j$ cibles inactives sont réparées, ce qui se produit avec une probabilité $\binom{i}{i-j} r^{i-j}(1-r)^j$, $0 \leq j \leq i$;
- finalement, une cellule morte reste en état m avec une probabilité 1.

La matrice $\mathbf{R}$ correspondante aux mécanismes de réparation est alors donnée par

$$\underset{0\leq i,j\leq m}{\mathbf{R}(i,j)} = \begin{cases} \binom{i}{i-j} r^{i-j}(1-r)^j & j \leq i \\ 0 & i < j \end{cases} \tag{3.2.7}$$

et l'expression explicite correspondante

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ r & 1-r & 0 & \dots & 0 \\ r^2 & \binom{2}{1} r(1-r) & (1-r)^2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 \end{pmatrix}. \tag{3.2.8}$$

3.2.3 Matrice de transition de (Z_k)

En joignant les effets des fractions de dose et les mécanismes de réparation, la dynamique de la chaîne $(Z_k)_{k\in\mathbf{N}}$ est donnée par sa matrice de transition Π comme suit :

$$\Pi = \mathbf{PR}. \tag{3.2.9}$$

Rappelons que (Z_k) est une chaîne de Markov, alors

$$\Pi(i,j) = Pr(Z_{k+1} = j \mid Z_k = i).$$

Soient $q' = 1-q$ et $r' = 1-r$. Pour le cas d'une cellule à trois cibles, l'expression de la matrice Π devient

$$\Pi = \begin{pmatrix} (rq+q')^3 - (rq)^3 & 3r'qq'^2 + 6rr'q^2q' & 3q^2q'r'^2 & q^3 \\ rq'^2 + 2r^2qq' & r'q'^2 + 4rr'qq' & 2r'^2qq' & q^2 \\ r^2q' & 2rr'q' & r'^2q' & q \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \tag{3.2.10}$$

La Figure 3.3 illustre le graphe de transition correspondant à la chaîne de Markov (Z_k) après l'intégration de la réparation des cibles.

Avec la matrice de transition Π et la loi initiale de Z_0, nous déterminons la loi de probabilité de Z_k pour tout $k \in \mathbf{N}^*$.

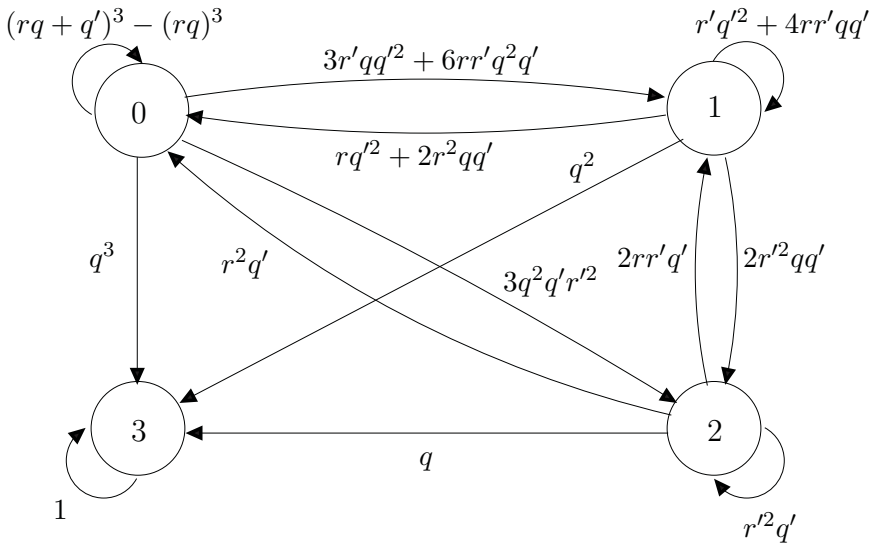


FIGURE 3.3 – Graphe de transition de $(Z_k)_{k\in\mathbf{N}}$ pour $m=3$ et en considérant la réparation des cibles.

3.2.4 Loi de probabilité de Z_k

Après avoir appliqué k fractions de dose, il est intéressant de connaître l'état de la cellule. Dans notre modèle, Z_k est le nombre de ce cibles désactivées dans la cellule. Pour "mesurer" l'effet du traitement, il est donc intéressant de connaître la loi de Z_k. Ce point sera aussi développé au niveau de la tumeur dans la Section 3.4.

Soit le vecteur $\nu_k=(\nu_k^0,\dots,\nu_k^m)$, $\nu_k^i=Pr(Z_k=i)$. La propriété de Markov donne

$$\nu_k=\nu_0\Pi^k, \qquad \forall\, k\in\mathbf{N}^*. \tag{3.2.11}$$

Si la cellule est initialement en état 0, alors $Pr(Z_0=0)=1$, donc $\nu_0=(1,0,\dots,0)$. Par conséquent,

$$\nu_k^i=\Pi^k(0,i) \quad i\in\{0,\dots,m\}. \tag{3.2.12}$$

Notons que la matrice de transition Π et ainsi la loi de Z_k, dépendent de trois paramètres : le nombre de cibles m, la probabilité q de la désactivation d'une cible et la probabilité r de la réparation d'une cible inactive. L'influence de ces paramètres sur la probabilité $\Pi^k(0,m)$ de mort de la cellule, est décrite par le Corollaire 3.3.2 et quantifiée par une analyse numérique dans la Section 3.4.2.

3.3 Propriétés de (Z_k)

Une caractéristique intéressante de notre approche est qu'elle intègre l'accumulation des dommages dans la cellule. Par conséquent, la réponse de la cellule dépend de (i) son état, (ii) l'efficacité du traitement et (iii) les mécanismes de réparation, voir la Section 3.3.2.

3.3.1 Expression récursive de (Z_k)

Notre but est de définir Z_k récursivement. Si $Z_k = m$ *i.e.* la cellule est morte, alors $Z_{k+1} = m$ car m est un état absorbant. Dans le cas où $Z_k < m$, Z_{k+1} est déterminé en deux étapes correspondantes à l'effet d'une fraction de dose et aux mécanismes de réparation. Cette expression récursive permet de simuler la trajectoire $k \mapsto Z_k$ et est utilisée également dans la démonstration de la Proposition 3.3.1.

Effet d'une fraction de dose

Les Z_k cibles désactivées de la cellule restent toutes inactives durant l'application de la fraction de dose avec probabilité 1, puisque la réparation des cibles n'est pas considérée dans cette phase. Une cible active, parmi les $m - i$ cibles actives dans la cellule, est désactivée indépendamment des autres cibles avec une probabilité q. Cette réponse est illustrée à la Figure 3.4. Soit $Z_{k+\frac{1}{2}}$ le nombre de cibles inactives après la $k+1$*ème* fraction mais avant les mécanismes de réparation (l'indice $k + \frac{1}{2}$ est un temps fictif qui représente une phase intermédiaire),

$$Z_{k+\frac{1}{2}} = Z_k + \sum_{j=1}^{m-Z_k} \xi_{k+\frac{1}{2},j}, \tag{3.3.1}$$

où les $(\xi_{k+\frac{1}{2},j})$ sont des variables aléatoires *i.i.d.* qui suivent la loi de Bernoulli de paramètre q :

- $\xi_{k+\frac{1}{2},j} = 1$ si la j*ème* cible active est désactivée après une fraction de dose. Cet événement se produit avec probabilité q.
- $\xi_{k+\frac{1}{2},j} = 0$ si la j*ème* cible active reste active après une fraction de dose.

$Z_{k+\frac{1}{2}}$ peut être exprimé d'une manière équivalente par

$$Z_{k+\frac{1}{2}} = Z_k + \sum_{j=1}^{m-Z_k} 1_{\{U_{k+\frac{1}{2},j} \leq q\}}, \tag{3.3.2}$$

où les $(U_{k+\frac{1}{2},j})$ sont des variables aléatoires *i.i.d.* qui suivent la loi uniforme $\mathcal{U}([0,1])$.

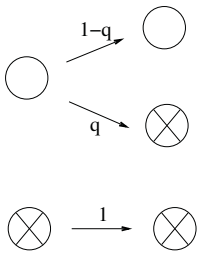


FIGURE 3.4 – La réponse d'une cible durant l'application d'une fraction de dose. On désigne par le cercle vide la cible active et une cible inactive par une croix dans un cercle.

Mécanismes de réparation

Si la cellule est morte *i.e.* $Z_{k+\frac{1}{2}} = m$, alors la réparation n'a aucun effet et dans ce cas on reste à $Z_{k+1} = m$. Considérons le cas $Z_{k+\frac{1}{2}} < m$. Comme les effets des radiations ne sont pas pris en compte dans cette période, les $m - Z_{k+\frac{1}{2}}$ cibles actives restent actives avec probabilité 1. Une cible désactivée, parmi les $Z_{k+\frac{1}{2}}$ cibles inactives dans la cellule vivante, reste inactive avec probabilité $1 - r$. Ces réponses sont représentées à la Figure 3.5. Enfin, le nombre de cibles inactives dans la cellule à l'instant $k + 1$ est donné par

$$Z_{k+1} = \sum_{j=1}^{Z_{k+\frac{1}{2}}} \xi_{k+1,j}, \tag{3.3.3}$$

où les $(\xi_{k+1,j})$ sont des variables aléatoires *i.i.d.* qui suivent la loi de Bernoulli de paramètre $1 - r$:

- $\xi_{k+1,j} = 1$ si la j*ème* cible inactive reste inactive, ce qui produit avec une probabilité $1 - r$;
- $\xi_{k+1,j} = 0$ si la j*ème* cible inactive est réparée.

D'une manière équivalente, Z_{k+1} peut être définie par

$$Z_{k+1} = \sum_{j=1}^{Z_{k+\frac{1}{2}}} 1_{\{U_{k+1,j} \leq 1-r\}}, \tag{3.3.4}$$

où les $(U_{k+1,j})$ sont des variables aléatoires *i.i.d.* qui suivent la loi uniforme $\mathcal{U}([0, 1])$.

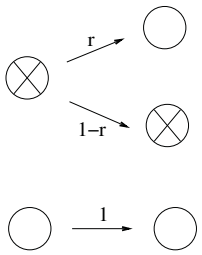


FIGURE 3.5 – La réponse d'une cible durant la période de réparation. On désigne par le cercle vide la cible active et une cible inactive par une croix dans un cercle..

Expression récursive de (Z_k)

En rassemblant l'effet du traitement et les mécanismes de réparation, le processus (Z_k) est défini comme suit :

$$\left\{\begin{array}{lcl} Z_0 & = & i < m \\ Z_{k+\frac{1}{2}} & = & Z_k + \sum_{j=1}^{m-Z_k} \xi_{k+\frac{1}{2},j} \\ \\ Z_{k+1} & = & \left\{\begin{array}{ll} \sum_{j=1}^{Z_{k+\frac{1}{2}}} \xi_{k+1,j} & \text{if } \ Z_{k+\frac{1}{2}} < m \\ m & \text{if } \ Z_{k+\frac{1}{2}} = m, \end{array}\right. \end{array}\right. \tag{3.3.5}$$

où les $(\xi_{k+\frac{1}{2},j})$ et $(\xi_{k+1,j})$ sont des variables aléatoires indépendantes qui suivent la loi de Bernoulli, avec $P(\xi_{k+\frac{1}{2},j} = 1) = q$ et $P(\xi_{k+1,j} = 1) = 1 - r$.

En outre, une expression équivalente de (Z_k) :

$$\left\{\begin{array}{lcl} Z_0 & = & i < m \\ Z_{k+\frac{1}{2}} & = & Z_k + \sum_{j=1}^{m-Z_k} 1_{\{U_{k+\frac{1}{2},j} \leq q\}} \\ \\ Z_{k+1} & = & \left\{\begin{array}{ll} \sum_{j=1}^{Z_{k+\frac{1}{2}}} 1_{\{U_{k+1,j} \leq 1-r\}} & \text{if } \ Z_{k+\frac{1}{2}} < m \\ m & \text{if } \ Z_{k+\frac{1}{2}} = m, \end{array}\right. \end{array}\right. \tag{3.3.6}$$

où les $(U_{k+\frac{1}{2},j})$ et $(U_{k+1,j})$ sont des variables aléatoires indépendantes qui suivent la loi uniforme $\mathcal{U}([\![0,1]\!])$. Notons que l'extinction de ce processus arrive lorsque $Z_{k+\frac{1}{2}} = m$.
Les formules (3.3.5) et (3.3.6) seront utilisées pour démontrer la Proposition 3.3.1 (voir plus loin).

Nous sommes maintenant capables de déterminer le sens de variation de la réponse d'une cellule au traitement en fonction de la probabilité de désactivation q, ou de la probabilité de réparation r ou de l'état initial de la cellule.

3.3.2 Monotonie de $E\big(f(Z_k)\big)$

Nous décrivons ici l'influence des paramètres q, r et de l'état initial Z_0 sur la loi Z_k. On commence par un résultat général, des applications sont données ensuite (voir le Corollaire 3.3.2).

Proposition 3.3.1. *Soit m fixé. Pour toute fonction croissante f on a*

1. $i \mapsto E\big(f(Z_k)|Z_0 = i\big)$ *est croissante ;*
2. $q \mapsto E\big(f(Z_k)|Z_0 = 0\big)$ *est croissante ;*
3. $r \mapsto E\big(f(Z_k)|Z_0 = 0\big)$ *est décroissante.*

Démonstration. L'idée générale de la preuve est la suivante : on considère une collection de variables aléatoires $\big(X(a)\big)$, dont la loi dépend d'un paramètre a. Pour deux valeurs a et a' nous allons construire deux variables aléatoires $\hat{X}(a)$ et $\hat{X}(a')$ telles que $\hat{X}(a)$ $\big($resp. $\hat{X}(a')\big)$ a la même distribution que $X(a)$ $\big($resp. $X(a')\big)$ et vérifient

$$\hat{X}(a) \leq \hat{X}(a') \quad \text{presque sûrement (p.s.).} \tag{3.3.7}$$

Par suite, si f est une fonction croissante on a

$$E\big(f(X(a))\big) = E\big(f(\hat{X}(a))\big) \leq E\big(f(\hat{X}(a'))\big) = E\big(f(X(a'))\big). \tag{3.3.8}$$

La preuve de cette proposition est détaillée pour $k = 1$. On obtient le résultat pour $k \in \mathbb{N}^*$ en raisonnant récursivement, en utilisant (3.3.5) et la propriété de Markov.

1. Soient $Z_k(i)$, $Z_k(i')$ les valeurs de Z_k lorsque $Z_0 = i$ et $Z_0 = i'$ respectivement. Pour $i < i' < m$, nous définissons les variables aléatoires $\hat{Z}_1(i)$ et $\hat{Z}_1(i')$ de même distribution que $Z_1(i)$ et $Z_1(i')$ respectivement. L'objectif est de montrer que $\hat{Z}_1(i) \leq \hat{Z}_1(i')$.

Conformément à (3.3.5) (avec $k = 0$),

$$\begin{array}{rclcl} \hat{Z}_{\frac{1}{2}}(i) & = & i + \sum_{j=1}^{m-i} \xi_{\frac{1}{2},j} & = & i + \sum_{j=1}^{m-i'} \xi_{\frac{1}{2},j} + \sum_{j=m-i'+1}^{m-i} \xi_{\frac{1}{2},j} \\ \hat{Z}_{\frac{1}{2}}(i') & = & i' + \sum_{j=1}^{m-i'} \xi_{\frac{1}{2},j} & = & i + \sum_{j=1}^{m-i'} \xi_{\frac{1}{2},j} + (i' - i). \end{array} \tag{3.3.9}$$

Comme $\xi_{\frac{1}{2},j} \leq 1$, alors

$$\sum_{j=m-i'+1}^{m-i} \xi_{\frac{1}{2},j} \leq i' - i.$$

On déduit que

$$\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(i) \leq \hat{Z}_{\frac{1}{2}}(i'). \tag{3.3.10}$$

Si $\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(i') = m$, alors $\hat{Z}_1(i') = m$ et $\hat{Z}_1(i) \leq \hat{Z}_1(i')$.

Pour $\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(i') < m$, on pose $i_1 = \hat{Z}_{\frac{1}{2}}(i)$ et $i'_1 = \hat{Z}_{\frac{1}{2}}(i')$. Notons que (3.3.10) implique que $i_1 \leq i'_1 < m$.

Similairement, selon (3.3.5) on définit :

$$\hat{Z}_1(i) = \sum_{j=1}^{i_1} \xi_{1,j} \quad \text{et} \quad \hat{Z}_1(i') = \sum_{j=1}^{i'_1} \xi_{1,j}. \tag{3.3.11}$$

Comme $\xi_{1,j} \geq 0$, alors

$$\hat{Z}_1(i') = \sum_{j=1}^{i'_1} \xi_{1,j} = \sum_{j=1}^{i_1} \xi_{1,j} + \sum_{j=i_1+1}^{i'_1} \xi_{1,j} \geq \sum_{j=1}^{i_1} \xi_{1,j} = \hat{Z}_1(i). \tag{3.3.12}$$

Finalement, nous avons démontré que si $i < i' < m$, alors

$$\hat{Z}_1(i) \leq \hat{Z}_1(i') \quad (p.s.).$$

2. Pour la deuxième propriété de la Proposition 3.3.1, considérons les variables aléatoires $\hat{Z}_1(q)$ et $\hat{Z}_1(q')$ définies selon (3.3.2) et (3.3.4) avec les mêmes suites de variable aléatoires $(U_{k+\frac{1}{2},j})$, $(U_{k+1,j})$, et de même distribution que $Z_1(q)$ et $Z_1(q')$ respectivement. Notre objectif est de montrer que si $q < q'$ alors $\hat{Z}_1(q) \leq \hat{Z}_1(q')$.
D'après (3.3.2), pour $k = 0$ et $j \in \{1, \ldots, m\}$, puisque $q < q'$ on a

$$\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(q) = i + \sum_{j=1}^{m-i} 1_{\{U_{\frac{1}{2},j} \leq q\}} \leq i + \sum_{j=1}^{m-i} 1_{\{U_{\frac{1}{2},j} \leq q'\}} = \hat{Z}_{\frac{1}{2}}(q'). \tag{3.3.13}$$

Si $\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(q') = m$, alors $\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(q) \leq \hat{Z}_{\frac{1}{2}}(q')$. Dans le cas $\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(q') < m$, $\hat{Z}_1(q)$ est obtenue par (3.3.4) (r est fixé) :

$$\hat{Z}_1(q) = \sum_{j=1}^{\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(q)} 1_{\{U_{1,j} \leq 1-r\}} \leq \sum_{j=1}^{\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(q)} 1_{\{U_{1,j} \leq 1-r\}} + \sum_{j=\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(q)+1}^{\hat{Z}_{\frac{1}{2}}(q')} 1_{\{U_{1,j} \leq 1-r\}} = \hat{Z}_1(q'). \tag{3.3.14}$$

Par suite

$$\hat{Z}_1(q) \leq \hat{Z}_1(q') \quad (a.s.).$$

3. Avec une méthode similaire, on démontrerait que $r \mapsto E\big(f(Z_1)|Z_0 = 0\big)$ est décroissante. □

Un exemple intéressant est celui de la fonction croissante $f(x) = 1_{\{x \geq m_0\}}$ avec $0 \leq m_0 \leq m$. D'après la Proposition 3.3.1, $P(Z_k \geq m_0 | Z_0 = i)$ est une fonction croissante en q et inversement, elle décroît avec r. Notons que, dans le cas particulier où $m_0 = m$ nous avons $f(x) = 1_{\{x=m\}}$ et l'influence de q, r et Z_0 sur la probabilité $\Pi^k(i, m)$ de mort cellulaire à l'instant k, est décrit par le corollaire suivant :

Corollaire 3.3.2. *Pour m fixé, on a*

1. $i \mapsto \Pi^k(i, m)$ *et* $q \mapsto \Pi^k(i, m)$ *sont croissantes ;*
2. $r \mapsto \Pi^k(i, m)$ *est décroissante.*

Ce corollaire montre que la probabilité de mort cellulaire augmente lorsque l'intensité du traitement augmente et diminue avec l'activation des mécanismes de réparation des lésions. Ce qui correspond bien à l'intuition. De plus, une simulation numérique est donnée dans la Section 3.4.2.

3.3.3 Comparaison avec les modèles de coups

Les modèles de coups présentés dans la Section 2.6 ignorent les mécanismes de réparation et l'hétérogénéité des dommages cellulaires dans la tumeur au cours de la période du traitement. La probabilité de survie $p_c(ku_0)$ d'une cellule après k fractions de dose toutes d'intensité u_0, est donnée selon ces modèles par $p_c(ku_0) = (p_c(u_0))^k$, où $p_c(u_0)$ est la probabilité de survie d'une cellule après une seule fraction. Par conséquent, la probabilité de mort d'une cellule après k fractions de dose est

$$q_c(ku_0) = 1 - (p_c(u_0))^k. \tag{3.3.15}$$

La probabilité $p_c(u_0)$ est donnée par les équations (2.6.7), (2.6.8), (2.6.9), (2.6.10) et (2.6.11) selon chaque modèle.

Dans le modèle Markovien présenté précédemment, la probabilité qu'une cellule, initialement en état 0, meurt après k fractions est

$$q_c(ku_0) = \Pi^k(0, m). \tag{3.3.16}$$

Supposons dans notre modèle Markovien, que tous les dommages sublétaux sont complètement réparés entre les fractions de dose, *i.e.* $r = 1$, alors la population de cellules survivantes devient homogène. Supposons de plus que q vérifie (3.2.5), alors nous sommes dans le cas du modèle *multi-cible à un coup* et on peut facilement vérifier que la probabilité de survie $p_c(ku_0)$ est la même selon les deux modèles.
D'autre part, si nous fixons le paramètre $m = 1$ et prenons le paramètre q selon (3.2.6), nous obtenons le modèle linéaire quadratique.

3.3.4 Application numérique

Nous avons montré que le modèle *multi-cible à un coup* est un cas spécifique de notre modèle Markovien obtenu pour $r = 1$. L'importance du paramètre de réparation r est mis en évidence numériquement dans cette étude, ainsi que son effet dans le calcul de la dose totale à appliquer.

Une fois les valeurs des paramètres q, r, u_0 et m données, on peut déterminer numériquement Π (via (3.2.9)), et donc Π^k pour $k \in \mathbb{N}^*$. Nous avons implémenté la variation de probabilité de mort $k \mapsto q_c(ku_0)$ d'une cellule dans l'environnement Matlab. Rappelons que selon le modèle *multi-cible à un coup* $\big($(3.3.15) et (2.6.8)$\big)$,

$$q_c(ku_0) = 1 - \big(1 - (1 - e^{-\alpha u_0})^m\big)^k$$

alors que d'après notre modèle (3.3.16) :

$$q_c(ku_0) = \Pi^k(0, m) \quad avec \quad q = 1 - e^{-\alpha u_0}.$$

Fixons les paramètres $m = 3$, $\alpha = 0.33\, Gy^{-1}$, $u_0 = 2Gy$. Pour notre modèle, on prend comme exemple $r = 0.3 < 1$ pour montrer l'influence de ce paramètre de réparation.

La Figure 3.6 présente la variation de la probabilité de mort d'une cellule $q_c(ku_0)$ en fonction du nombre k de fractions de dose. La courbe en bleu correspond au modèle Markovien et la courbe rouge correspond au modèle *multi-cible à un coup*. Il est clair que la probabilité de mort selon notre modèle est plus grande que celle obtenue par le modèle *multi-cible à un coup*. Ceci est dû aux dommages intracellulaires cumulés qui augmentent la radiosensibilité des cellules au cours de la radiothérapie. Ce facteur est pris en compte dans notre modèle Markovien par le paramètre de réparation r. Le modèle *multi-cible à un coup* conduit à un surdosage et donc à un grand risque d'effets secondaires. Notre modèle pourrait donc présenter un intérêt en pratique.

3.4 Modèle *multinomial* d'une tumeur

Dans ce qui précède, nous avons étudié le comportement individuel d'une cellule durant la radiothérapie, en intégrant deux critères importants qui sont généralement ignorés : l'accumulation des dommages au cours du temps et les mécanismes de réparation. Dans cette section, nous passons à l'échelle tumorale. Nous supposons que toutes les cellules ont le même comportement que celui décrit dans la Section 3.2. Ainsi la tumeur est une population hétérogène de cellules qui n'ont pas toutes le même degré de dommages. Le but principal est l'évolution de la taille de la tumeur durant la période du traitement. Nous nous intéressons également au nombre de cellules de même niveau de dommages. Dans cette partie, la prolifération cellulaire n'est pas considérée, mais sera modélisée dans le chapitre suivant.

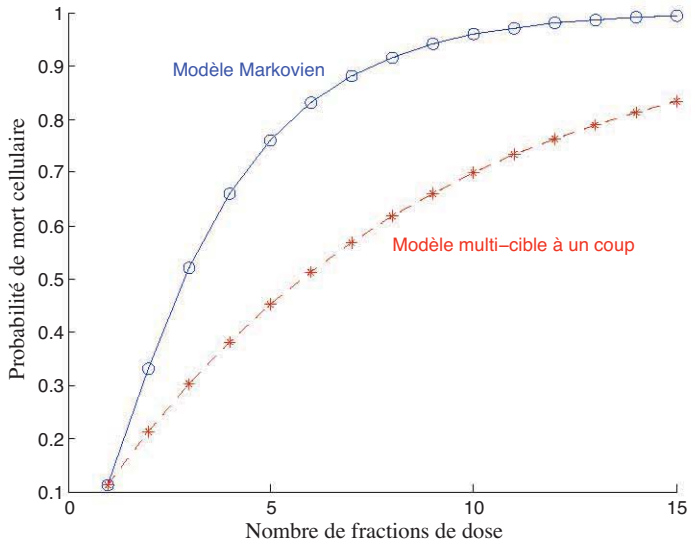


FIGURE 3.6 – Graphe de la probabilité de mort d'une cellule en fonction du nombre de fractions de dose, avec $m = 3$, $\alpha = 0.33\,Gy^{-1}$ et $u_0 = 2Gy$. La courbe en bleu correspond au modèle Markovien avec $r = 0.3$ et la courbe rouge correspond au modèle *multi-cible à un coup*.

On considère une tumeur contenant n_0 cellules toutes en état 0. On suppose que les cellules se comportent d'une façon indépendante, sans interaction et avec la même dynamique. Ainsi, pour chaque cellule j, on associe une chaîne de Markov à temps discret $(Z_k^{(j)})$, où $Z_k^{(j)}$ est le nombre de cibles inactives dans la cellule j à l'instant k (voir la Section 3.2). Les chaînes de Markov $\{(Z_k^{(j)})\}_{j\in\{1,\dots,n_0\}}$ sont indépendantes et ont la même matrice de transition Π définie par la relation (3.2.9).

Après l'application de k fractions de dose, on s'intéresse au nombre de cellules dans les différents états $0,\dots,m$. Soient $X_k(i)$ le nombre de cellules qui sont en état i, à l'instant k, parmi les n_0 cellules initiales :

$$X_k(i) = \sum_{l=1}^{n_0} 1_{\{Z_k^{(l)}=i\}}, \quad i \in \{0,1,\cdots,m\}. \tag{3.4.1}$$

Les variables $(Z_k^{(l)}\,;\, 1 \le l \le n_0)$ sont $i.i.d$ et suivent la même loi que Z_k. D'après (3.2.12), on a $P(Z_k^{(l)} = i) = \nu_k^i = \Pi^k(0,i)$. Par conséquent, le vecteur des $m+1$ variables aléatoires $\big(X_k(0),\dots,X_k(m)\big)$ suit la loi multinomiale de paramètres n_0 et ν_k :

$$P(X_k(0)=h_0,\dots,X_k(m)=h_m) = \frac{n_0!}{h_0!\dots h_m!}(\nu_k^0)^{h_0}\dots(\nu_k^m)^{h_m}, \tag{3.4.2}$$

où, pour tout $i \in \{0,\dots,m\}$, h_i est un entier naturel et $h_0+\ldots+h_m = n_0$.
En particulier, le nombre $X_i(k)$ de cellules en état i à l'instant k suit la loi binomiale $\mathcal{B}(n_0,\nu_k^i)$ et sa moyenne est

$$E(X_i(k)) = n_0\nu_k^i = n_0\Pi^k(0,i). \tag{3.4.3}$$

Covariance entre $X_k(i)$ et $X_k(i')$

Grâce à (3.4.1) et à l'indépendance des variables $(Z_k^{(l)}\,;\, 1 \le l \le n_0)$, on a

$$\begin{aligned} Cov\big(X_k(i),X_k(i')\big) &= \sum_{l=1}^{n_0}\sum_{l'=1}^{n_0} Cov\big(1_{\{Z_k^{(l)}=i\}},1_{\{Z_k^{(l')}=i'\}}\big) \\ &= \sum_{l=1}^{n_0} Cov\big(1_{\{Z_k^{(l)}=i\}},1_{\{Z_k^{(l)}=i'\}}\big) \\ &= n_0\, Cov\big(1_{\{Z_k=i\}},1_{\{Z_k=i'\}}\big). \end{aligned} \tag{3.4.4}$$

Par suite,

$$Cov\big(X_k(i),X_k(i')\big) = \begin{cases} -n_0\,\Pi^k(0,i)\Pi^k(0,i') & i \neq i' \\ n_0\,\Pi^k(0,i)\big(1-\Pi^k(0,i)\big) & i = i'. \end{cases} \tag{3.4.5}$$

Notons que pour $i \neq i'$, les nombres aléatoires $X_k(i)$ et $X_k(i')$ de cellules en états i et i' respectivement, ont tendance à varier dans un sens opposé.

3.4.1 Mesures de l'efficacité du traitement

La fraction M_k de cellules mortes dans la tumeur après la k*ème* fraction de dose, mesure, dans un certain sens, l'efficacité du traitement. Il est clair que

$$M_k = \frac{X_k(m)}{n_0}. \tag{3.4.6}$$

Dans la proposition suivante, on présente quelques propriétés vérifiées par M_k.

Proposition 3.4.1. *1.* $E(M_k) = \Pi^k(0,m)$ *;*

2. $Var(M_k) = \frac{1}{n_0}\Pi^k(0,m)(1-\Pi^k(0,m))$ *;*

3. $(M_k)_{k\geq 0}$ *converge presque sûrement (p.s.) vers* 1 *lorsque* k *tend vers l'infini ;*

4. $\lim\limits_{k\to+\infty} E(M_k) = 1.$

Démonstration. 1. et 2. résultent immédiatement du fait que le nombre de cellules mortes à l'instant k, $X_k(m)$, suit la loi binomiale $\mathcal{B}(n_0,\Pi^k(0,m))$.
3. On peut exprimer M_k comme suit :

$$M_k = \frac{X_k(m)}{n_0} = \frac{1}{n_0}\sum_{l=1}^{n_0} 1_{\{Z_k^{(l)}=m\}}. \tag{3.4.7}$$

Pour chaque cellule l, $(Z_k^{(l)})_{k\geq 0}$ est une chaîne de Markov qui converge presque sûrement vers m lorsque $k\to\infty$, car m est un état absorbant, donc $\lim\limits_{k\to+\infty}\sum_{l=1}^{n_0} 1_{\{Z_k^{(l)}=m\}} = n_0$. Par suite, on obtient $\lim\limits_{k\to+\infty} M_k = 1$.
4. On a $E(M_k) = \Pi^k(0,m) = P(Z_k = m)$. Comme m est un état absorbant, alors $\lim\limits_{k\to+\infty} Z_k = m$. Par conséquent, $\lim\limits_{k\to+\infty} E(M_k) = 1$. □

Ces propriétés montrent que la population cellulaire tend à disparaître au fur et à mesure que des fractions de dose sont délivrées.
Un des objectifs du traitement est rendre $X_k(m)$ (resp. M_k) le plus proche de n_0 (resp. 1) possible. Puisque $X_k(m)$ est une variable aléatoire, il parait naturel d'introduire :

- la probabilité que toutes les cellules soient mortes $P(X_k(m) = n_0) = \big(\Pi^k(0,m)\big)^{n_0}$;
- le nombre moyen $E\big(X_k(m)\big)$ de cellules mortes.

Comme $X_k(m) \sim \mathcal{B}(n_0, \Pi^k(0,m))$, alors

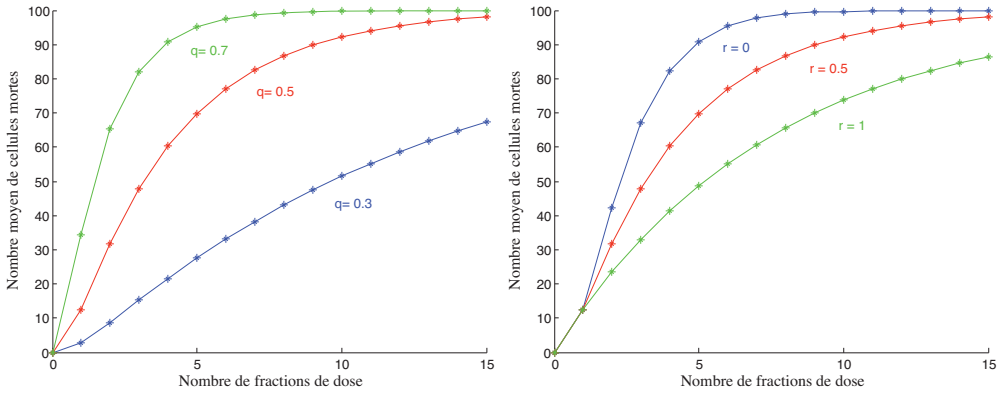
$$E\big(X_k(m)\big) = n_0\big(\Pi^k(0,m)\big). \tag{3.4.8}$$

Par conséquent, il suffit de considérer uniquement le premier paramètre $P\big(X_k(m) = n_0\big)$ (qui revient au TCP à l'instant k, cf Section 2.7.1). Alors, selon ce critère, le but du traitement consiste à rendre cette probabilité la plus grande possible.

On présente dans la section suivante un exemple numérique qui montre l'influence des paramètres q et r sur le nombre moyen $E\big(X_k(m)\big)$ de cellules mortes.

3.4.2 Application numérique

On s'intéresse à mesurer quantitativement l'efficacité du traitement et en particulier, le rôle joué par les mécanismes de réparation sur la taille de la tumeur. Ce qui pourrait donner des informations nécessaires aux cliniciens pour choisir le plan de traitement convenable. On montre ici numériquement l'influence des paramètres q et r sur le nombre moyen $E\big(X_k(m)\big)$ de cellules mortes donné par (3.4.8) selon le modèle *multinomial*. On fixe $m = 3$ et $n_0 = 100$. Pour $r = 0.5$, la Figure 3.7(a) décrit les variations de $E\big(X_k(m)\big)$ pour $q = 0.3,\ 0.5,\ 0.7$ respectivement. Il est clair que lorsque q augmente, *i.e.* le traitement devient plus efficace, le nombre moyen de cellules mortes augmente. Cependant, ce nombre diminue lorsque les mécanismes de réparation deviennent plus importants dans les cellules, ce qui est observé dans la Figure 3.7(b) pour $r = 0,\ 0.5,\ 1$ respectivement. Ces résultats valident aussi numériquement le Corollaire 3.3.2 à propos de la probabilité de mort $\Pi^k(0, m)$ et de $E\big(X_k(m)\big)$ qui varient dans le même sens.



(a) Variation de $E(N_k)$ pour $r = 0.5$.

(b) Variation de $E(N_k)$ pour $q = 0.5$.

FIGURE 3.7 – Influence des paramètres q et r sur le nombre moyen de cellules mortes $E\big(X_k(m)\big)$, avec $m = 3$ et $n_0 = 100$.

3.5 Conclusion

Nous avons proposé un modèle *multinomial* de la réponse d'une tumeur après traitement. Le comportement individuel d'une cellule cancéreuse est modélisé par une chaîne de Markov à temps discret. Le modèle *multinomial* prend en compte (i) la variété des réponses

des cellules aux radiations en fonction de leur radiosensibilité et (ii) les mécanismes de réparation qui se produisent entre les fractions de dose. Par conséquence, nous pouvons obtenir une meilleure estimation de la croissance tumorale pendant et après la radiothérapie.

Ce nouveau modèle comporte trois paramètres principaux : (i) le nombre de cibles m dans la cellule, qui permet de quantifier l'hétérogénéité des dommages intracellulaires au cours du traitement, (ii) la probabilité q qu'une cible active est désactivée après une fraction de dose et (iii) la probabilité r pour qu'une cible inactive dans une cellule vivante se réactive. Le paramètre q est lié à la dose u_0 selon la sensibilité intrinsèque d'une cible aux rayonnements. En outre, le modèle *multinomial* est une généralisation des modèles de coups typiques. En se basant sur le modèle *multinomial*, nous soulignons l'influence important du paramètre de réparation r, qui pourrait conduire à réduire la dose de radiation totale à appliquer et par suite diminuer le risque d'effets secondaires.

CHAPITRE 4

Durée de vie cellulaire

Sommaire

4.1 Introduction 60
4.2 Durée de vie d'une cellule 61
4.2.1 Durée de vie T 61
4.2.2 Distribution de T 62
4.2.3 Caractéristiques de T 62
4.2.4 Analyse numérique 63
4.3 Durée de vie d'une tumeur 65
4.3.1 Modélisation de la division cellulaire 65
4.3.2 Durée de vie L_{n_0} des n_0 cellules "mères" 66
4.3.3 Prolifération et croissance de la tumeur 67
4.3.4 Etude de la suite (n_j) associée à la prolifération 69
4.3.5 Durée de vie L d'une tumeur 70
4.3.6 Analyse numérique 71
4.4 Durée de vie d'un tissu sain 72
4.5 Optimisation d'un plan de traitement 75
4.5.1 Probabilités de contrôle tumoral et de complication 75
4.5.2 Analyse numérique 77
4.6 Conclusion 77
4.7 Preuves des Propositions 79
4.7.1 Preuve de la Proposition 4.2.1 79
4.7.2 Preuve de la Proposition 4.2.2 80
4.7.3 Preuve de la Proposition 4.3.1 81

4.7.4 Preuve de la formule (4.3.12) 84
4.7.5 Preuve de la Proposition 4.3.3 84
4.7.6 Preuve du Théorème 4.3.5 88

4.1 Introduction

Pour modéliser la taille d'une tumeur, nous avons introduit au chapitre précédent le modèle *multinomial*, qui est basé sur une extension des modèles de coups. Toutefois, comme la majorité des modèles classiques, le modèle *multinomial* évalue, à un moment donné, le nombre de cellules cancéreuses survivantes dans la population cellulaire.

Dans ce chapitre, nous commençons par nous placer au niveau de la cellule. Nous supposons que la cellule est soumise à un traitement de radiothérapie et qu'elle se comporte comme il est décrit dans la Section 3.2. Nous introduisons la durée de vie de la cellule, comme le premier instant où la cellule est détruite. Il s'agit bien d'un paramètre qui prend en compte l'efficacité du traitement, puisque plus la durée de vie de la cellule cancéreuse est courte plus le traitement est efficace. Ce qui constitue une *nouvelle* mesure de l'efficacité du traitement. Elle peut aussi être facilement reliée à celui que nous avons introduit (voir Section 3.4.1). Nous déterminons la fonction de répartition, la moyenne et la variance de la durée de vie de la cellule en fonction des paramètres du modèle m, q et r $\big($via Π, cf (3.2.9)$\big)$. Une propriété fondamentale de la dynamique cellulaire n'a pas été prise en compte par notre modèle : la division cellulaire. Un procédé classique pour la prendre en compte est d'introduire des processus de branchement. Dans notre situation, compte tenu du fait qu'une cellule peut avoir plusieurs états, un processus de branchement multitype parait être un choix raisonnable. Toutefois, afin de réduire la complexité de cette approche, nous avons introduit une "approximation" qui permet d'obtenir des résultats assez explicites.

Situons nous à présent au niveau de la tumeur, qui est supposée être une collection de cellules cancéreuses sans aucune interaction et ayant le même comportement face au traitement : dommages puis réparation et prolifération. Nous introduisons ensuite la durée de vie de la tumeur comme le premier instant où toutes les cellules de la tumeur sont détruites. A nouveau, cette variable aléatoire mesure l'efficacité du traitement. La loi de cette variable aléatoire est difficile à décrire, sauf dans le cas où le nombre initial n_0 des cellules cancéreuses dans la tumeur est faible. Lorsque n_0 est grand, ce qui est le cas de tumeurs déjà avancées, on peut montrer que la valeur moyenne de la durée de vie de la tumeur se "comporte" comme $a\,log(n_0) + b$ (cf Section 5.3.3).

On définit ensuite la probabilité de contrôle tumoral (TCP) à l'instant k, qui est la probabilité pour que la tumeur soit entièrement détruite à l'instant k. TCP_k est en fait la

fonction de répartition de la durée de vie de la tumeur, prise au temps k. Par conséquent, $(TCP_k)_k$ mesure l'efficacité du traitement. On s'intéresse aussi aux dommages occasionnés par le traitement sur les tissus sains voisins de la tumeur.

On suppose que les cellules saines se comportent comme les cellules cancéreuses : elles subissent des dommages puis peuvent être réparés. Les paramètres associés aux cellules saines sont bien sûr différents de ceux relatifs aux cellules cancéreuses. La probabilité de complication (Normal Tissue Complication Probability NTCP) à l'instant k est la probabilité qu'un certain nombre de cellules saines soient détruites. Ainsi, $NTCP_k$ "petit" signifie que le traitement a peu endommagé les tissus adjacents à la tumeur. On dispose ainsi d'une famille de points $(NTCP_k, 1 - TCP_k)$ de $[0,1]^2$, qui permet de trouver des traitements optimaux : efficaces pour détruire la tumeur et non agressifs pour les tissus sains proches de la tumeur.

4.2 Durée de vie d'une cellule

On considère une cellule cancéreuse qui subit un traitement de radiothérapie. Rappelons les hypothèses du modèle *multinomial* : une cellule contient m cibles et la mort survient lorsque toutes les cibles sont désactivées par les radiations. La variable Z_k est le nombre de cibles inactives dans la cellule après la k*ème* fraction dose et (Z_k) est une chaîne de Markov à temps discret (cf Section 3.2).

4.2.1 Durée de vie T

La durée de vie d'une cellule est le premier instant aléatoire T où la cellule est morte :

$$T = inf\{i \geq 1;\ Z_i = m\}, \tag{4.2.1}$$

où (Z_k) est la chaîne de Markov introduite dans la Section 3.2.

Dans les modèles de coups et le modèle *multinomial*, un instant k est fixé et seules les variables aléatoires à cet instant sont considérées, par exemple le nombre de cibles désactivées Z_k. Remarquons que $\{T = k\} = \{Z_1 \neq m, \cdots, Z_{k-1} \neq m, Z_k = m\}$. Par conséquent, T révèle l'aspect "dynamique" de la vie de la cellule puisque l'événement $\{T = k\}$ fait intervenir la séquence $Z_1, \cdots, Z_k$ au lieu de Z_k seulement.

Comme T est une variable aléatoire, nous ne pouvons pas l'étudier comme un paramètre réel. Nous calculons sa moyenne, sa variance, sa fonction de répartition et ses intervalles de confiance. Dans le cas où les valeurs numériques des paramètres q, r et m sont données, les quantités ci-dessus et leurs variations peuvent être déterminées d'une manière explicite (voir la Section 4.2.4).

4.2.2 Distribution de T

Proposition 4.2.1. *Si la cellule est initialement en état i_0 ($Z_0 = i_0 < m$), sa durée de vie T vérifie les propriétés suivantes :*

1. *La fonction de répartition F de T est déterminée par la matrice de transition Π de (Z_k) :*
$$F(k) = P(T \leq k) = \Pi^k(i_0, m). \tag{4.2.2}$$
2. *Pour tout $k \in \mathbb{N}^*$,*
$$q^m(1-q)^{k-1} \leq P(T = k) \leq q(1-q^m)^{k-1}. \tag{4.2.3}$$
En particulier, si $m = 1$ alors T suit la loi géométrique de paramètre q.

La preuve est donnée dans la Section 4.7.1.

4.2.3 Espérance, variance et intervalle de confiance de T

Proposition 4.2.2. *Pour tout $n \in \mathbb{N}^*$, la valeur moyenne $E(T^n)$ est finie. De plus*

$$E(T) = \sum_{k\geq 1} k\big(\Pi^k(i_0, m) - \Pi^{k-1}(i_0, m)\big) \tag{4.2.4}$$

$$Var(T) = \sum_{k\geq 1} k^2\big(\Pi^k(i_0, m) - \Pi^{k-1}(i_0, m)\big) - \big(E(T)\big)^2 \tag{4.2.5}$$

avec $Z_0 = i_0$.

Intervalle de confiance de T

Un intervalle de confiance I de T est un intervalle de $[0, \infty[$ vérifiant :

$$P(T \in I) \geq 1 - \theta, \tag{4.2.6}$$

où $1-\theta$ est le degré de confiance. Nous ne considérons que des intervalles du type $I =]\iota_1, \iota_2]$ avec

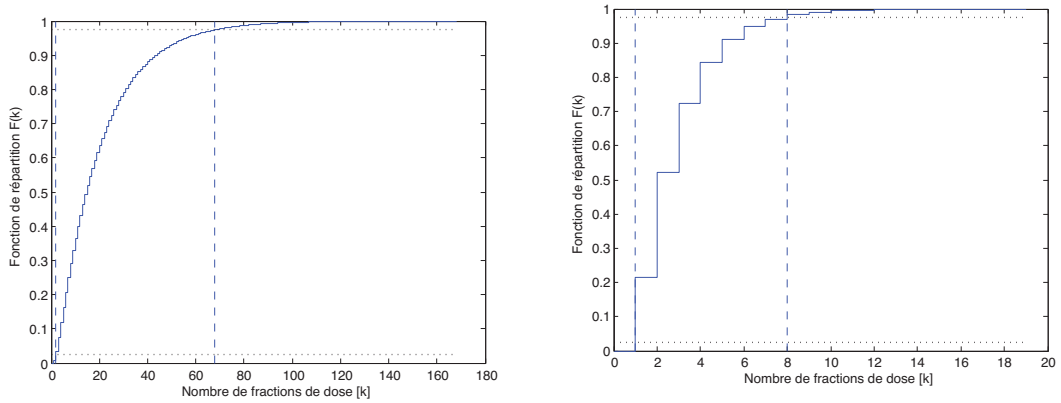
$$\iota_1 = max\{k; F(k) \leq \beta_1\} \quad \text{et} \quad \iota_2 = min\{k; 1 - F(k) \leq \beta_2\}, \tag{4.2.7}$$

avec $\beta_1 + \beta_2 = \theta$. Par exemple, $\theta = 0.05$, $\beta_1 = \beta_2 = \frac{\theta}{2} = 0.025$. Dans les applications qui suivent, nous observons que $E(T)$ appartient à I.

4.2.4 Analyse numérique

La loi de la durée de vie T dépend des paramètres q, r et m. Une fois les valeurs de ces paramètres données, on peut déterminer numériquement Π (via (3.2.9), (3.2.4) et (3.2.7)) et Π^k pour tout $k \in \mathbb{N}^*$. Nous avons implémenté sous Matlab la fonction de répartition F et l'espérance $E(T)$ en utilisant les équations (4.2.2) et (4.2.4) respectivement. Fixons $m = 3$ et $Z_0 = 0$. Les bornes de l'intervalle $I =]\iota_1, \iota_2]$ sont calculées selon (4.2.7) avec $\beta_1 = \beta_2 = \frac{\theta}{2} = 0.025$. Nous présentons des résultats numériques pour décrire l'influence des paramètres q et r sur la fonction F et l'intervalle I. On fixe un paramètre et on fait varier l'autre.

Nous étudions premièrement l'influence du paramètre de désactivation q, qui mesure l'effet du traitement, sur l'intervalle I en fixant $r = 0.3$. Les Figures 4.1(a) et 4.1(b) décrivent F pour $q = 0.2$ et $q = 0.6$ respectivement.



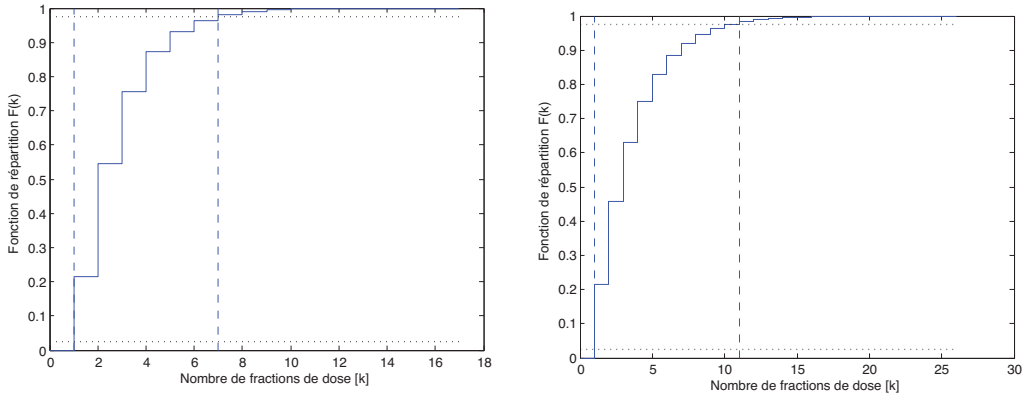
(a) La fonction de répartition F avec $q = 0.2$.

(b) La fonction de répartition F avec $q = 0.6$.

FIGURE 4.1 – Influence du paramètre de désactivation q sur la fonction de répartition F et sur l'intervalle de confiance I de T. Les lignes en pointillé représentent les bornes de I à 95 % ($\beta_1 = \beta_2 = 0.025$), avec $m = 3$, $Z_0 = 0$ et $r = 0.3$.

Fixons $q = 0.6$ pour montrer l'influence du paramètre de réparation r. Les Figures 4.2(a) et 4.2(b) présentent F lorsque $r = 0.2$ et $r = 0.6$ respectivement.

La Table 4.2.4 donne quelques valeurs numériques. La largeur de I se réduit lorsque le traitement devient de plus en plus efficace ce qui augmente la précision sur T. Inversement,



(a) La fonction de répartition F avec $r = 0.2$. (b) La fonction de répartition F avec $r = 0.6$.

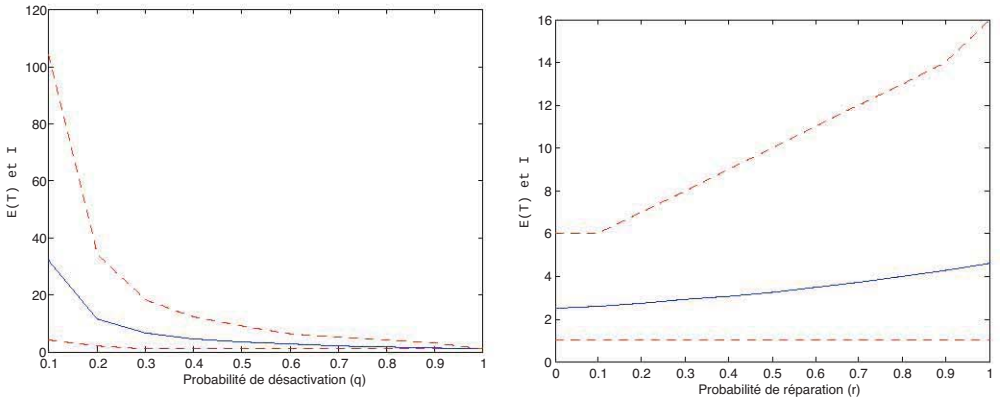
FIGURE 4.2 – Influence du paramètre de réparation r sur la fonction de répartition F et sur l'intervalle de confiance I de T. Les lignes en pointillé représentent les bornes de I à 95 % ($\beta_1 = \beta_2 = 0.025$), avec $m = 3$, $Z_0 = 0$ et $q = 0.6$.

Paramètre fixé	Paramètre varié	$E(T)$	I	Fonction de répartition de T
$r = 0.3$	$q = 0.2$	20.23	$[2, 68]$	Figure 4.1(a)
	$q = 0.6$	2.90	$[1, 8]$	Figure 4.1(b)
$q = 0.6$	$r = 0.2$	2.75	$[1, 7]$	Figure 4.2(a)
	$r = 0.6$	3.48	$[1, 11]$	Figure 4.2(b)

TABLE 4.1 – Influence des paramètres de désactivation q et de réparation r sur l'espérance $E(T)$ et l'intervalle de confiance I de T avec $m = 3$ et $\beta_1 = \beta_2 = 0.025$.

l'intervalle I est plus large lorsque les mécanismes de réparation deviennent plus importants dans la cellule.
Les Figures 4.3(a) et 4.3(b) complètent cette analyse numérique, en montrant l'influence de q et r sur $E(T)$.

C'est un aspect important de notre approche de pouvoir mesurer la longueur de l'intervalle I et de $E(T)$ en fonction de q et r.



(a) $E(T)$ et I en fonction de q avec $r = 0.1$. (b) $E(T)$ et I en fonction de r avec $q = 0.6$.

FIGURE 4.3 – Variation de $E(T)$ et de l'intervalle de confiance I en fonction de q et r, avec $m = 3$. Les courbes en pointillé représentent les bornes de I à 95 % et les courbes continues représentent $E(T)$.

4.3 Durée de vie d'une tumeur

L'objectif est de mesurer l'efficacité du traitement durant la période où il est appliqué, grâce à la durée de vie de la tumeur. Nous considérons une tumeur initialement composée de n_0 cellules qui se comportent indépendamment, sans interaction, avec la même dynamique et sont toutes en état 0. La prolifération cellulaire est un facteur fondamental dans la croissance tumorale, ignorée dans le modèle *multinomial* (cf Section 3.4), elle est intégrée dans ce nouveau modèle.

4.3.1 Modélisation de la division cellulaire

Considérons une cellule cancéreuse en état 0. Une fois la k*ème* fraction de dose appliquée, nous supposons comme le modèle *multinomial*, que la cellule peut être endommagée puis réparée, et ce qui est nouveau, peut se diviser avant l'application de la $k+1$*ème* fraction de dose.
Plus précisément, nous supposons qu'une cellule peut se reproduire si elle est dans l'état 0 et reste dans cet état après l'application d'une fraction de dose, ce qui se produit avec une probabilité $\mathbf{P}(0,0) = (1-q)^m$. En outre, une telle cellule peut, soit se diviser (prolifération) et donner naissance à deux cellules filles en état 0 avec une probabilité μ, soit rester inchangée avec une probabilité $1-\mu$.
Dans le cas où la division cellulaire a eu lieu, il est commode de considérer, pour les développements suivants, que la cellule mère est toujours en vie et qu'une nouvelle cellule (en

état 0) est artificiellement ajoutée.

Par conséquent, à chaque instant k, n_k nouvelles cellules en état 0 sont "ajoutées". Cette propriété permet de définir la durée de vie L de la tumeur comme la durée de vie des n_0 cellules "mères", combinée avec celle des n_1 cellules "ajoutées" à l'instant $k = 1$ et ainsi de suite (cf Sections 4.3.3 et 5.3.3).

4.3.2 Durée de vie L_{n_0} des n_0 cellules "mères"

Pour chaque cellule j, parmi les n_0 cellules initiales, nous associons la durée de vie correspondante :

$$T^{(j)} = inf\{i \geq 1; Z_i^{(j)} = m\}, \tag{4.3.1}$$

où $Z_i^{(j)}$ est l'état de la cellule j au temps k. Rappelons que les chaînes de Markov $\big(Z_k^{(j)}\big)_{1\leq j\leq n_0}$ sont indépendantes et ont la même loi que (Z_k) (cf Section 3.2) avec $Z_0 = 0$.
La durée de vie L_{n_0} des n_0 cellules "mères" est le premier instant où toutes ces cellules sont tuées. L_{n_0} peut être exprimée en fonction des variables $\{T^{(j)}\}_{j\in\{1,\ldots,n_0\}}$,

$$L_{n_0} = max\{T^{(1)}, \ldots, T^{(n_0)}\}. \tag{4.3.2}$$

Puisque toutes les cellules se comportent d'une manière indépendante et avec la même dynamique, les variables aléatoires $T^{(1)}$, ..., $T^{(n_0)}$ sont *i.i.d.* et ont la même distribution que T (cf (4.2.2)). Par conséquent,

$$P(L_{n_0} \leq k) = P(T^{(1)} \leq k) \times \ldots \times P(T^{(n_0)} \leq k) \tag{4.3.3}$$

$$= \big(P(T \leq k)\big)^{n_0}. \tag{4.3.4}$$

En accord avec (4.2.2) et l'hypothèse que toutes les cellules sont initialement en état 0, la fonction de répartition de L_{n_0} est alors

$$P(L_{n_0} \leq k) = \big(\Pi^k(0, m)\big)^{n_0}. \tag{4.3.5}$$

L'espérance de L_{n_0} est exprimée en fonction de sa fonction de répartition :

$$\begin{aligned} E(L_{n_0}) &= \sum_{k\geq 1} k\big(P(L_{n_0} \leq k) - P(L_{n_0} \leq k-1)\big). \\ &= \sum_{k\geq 1} k\big((\Pi^k(0,m))^{n_0} - (\Pi^{k-1}(0,m))^{n_0}\big). \end{aligned} \tag{4.3.6}$$

La formule (4.3.6) permet de calculer explicitement $E(L_{n_0})$ lorsque n_0 n'est pas trop "grand", en revanche, si ce n'est pas le cas, des problèmes numériques se produisent. Il est donc intéressant de décrire le comportement asymptotique de $E(L_{n_0})$ pour des grandes valeurs de n_0 (voir la proposition suivante). Ce résultat sera généralisé à la durée de vie moyenne de la tumeur dans la Proposition 4.3.5.

Proposition 4.3.1. *Fixons les paramètres m, q et r. La durée de vie moyenne $E(L_{n_0})$ vérifie*

$$\frac{log(n_0)}{-log(1-q)} + \frac{3q^{m-1} - q^{1-m}}{-4log(1-q)} \leq E(L_{n_0}) \leq \frac{log(n_0)}{-log(1-q^m)} - \frac{2q^{1-m}}{(1-q^m)log(1-q^m)}, \quad (4.3.7)$$

pour tout $n_0 \geq \frac{2}{q^{m-1}(1-q^m)}$.

La preuve est donnée dans la Section 4.7.3.

Remarque 4.3.2. *1) Notons que $q \mapsto \frac{-1}{log(1-q)}$ et $q \mapsto \frac{-1}{log(1-q^m)}$ sont deux fonctions décroissantes. Par suite, (4.3.7) signifie intuitivement que $E(L_{n_0})$ est aussi une fonction décroissante de q, ce qui est un résultat raisonnable car il est attendu que la durée de vie de la tumeur se décroît lorsque le traitement devient plus efficace.*
2) Les constantes $\frac{-1}{log(1-q)}$ et $\frac{-1}{log(1-q^m)}$ qui apparaissent dans (4.3.7) ne sont sûrement pas optimales. Toutefois, elles présentent l'intérêt d'être explicites.

Intervalle de confiance de L_{n_0}

Soit J_{n_0} un intervalle de confiance de L_{n_0} du type $J_{n_0} =]\kappa_1, \kappa_2]$ avec

$$P\big(L_{n_0} \leq \kappa_1\big) \leq 0.025 \quad et \quad P\big(L_{n_0} > \kappa_2\big) \leq 0.025. \quad (4.3.8)$$

4.3.2.1 Analyse numérique

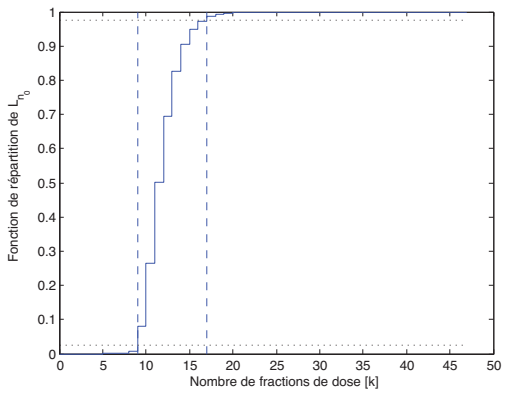
Afin d'étudier numériquement l'influence du nombre n_0 sur la durée de vie L_{n_0}, nous avons implémenté sous Matlab la fonction de répartition et la moyenne de L_{n_0} selon les équations (4.3.5) et (4.3.6) respectivement. Fixons les paramètres $m = 3$, $q = 0.6$ et $r = 0.2$. Table 4.2 résume les résultats numériques obtenus pour $n_0 = 500, 1000, 5000$ et 10000. Ces valeurs choisies de n_0 ne produisent pas des erreurs numériques significatives.
On observe que la durée de vie moyenne des n_0 cellules "mères" $E(L_{n_0})$ croit avec n_0 tandis que la largeur de l'intervalle de confiance reste presque constante.

4.3.3 Prolifération et croissance de la tumeur

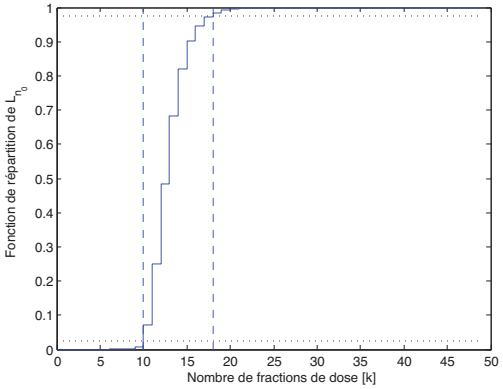
Le mode de reproduction d'une cellule, introduite dans la Section 4.3.1, implique qu'après l'application de la première fraction de dose sur les n_0 cellules initiales, un nombre S_1 de

n_0	$E(L_{n_0})$	J_{n_0}	Fonction de répartition de L_{n_0}
$n_0 = 500$	11.82	$[9, 17]$	Figure 4.4(a)
$n_0 = 1000$	12.89	$[10, 18]$	Figure 4.4(b)
$n_0 = 5000$	15.38	$[12, 20]$	Figure 4.4(c)
$n_0 = 10000$	16.45	$[14, 21]$	Figure 4.4(d)

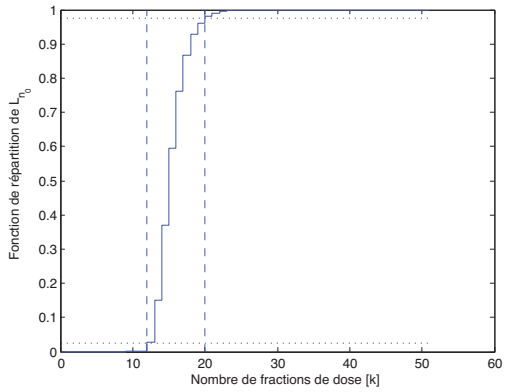
TABLE 4.2 – Influence du nombre des cellules initiales n_0 sur l'espérance et l'intervalle de confiance de L_{n_0}.



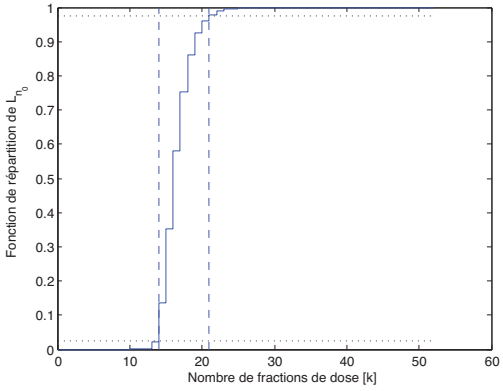
(a) $n_0 = 500$



(b) $n_0 = 1000$



(c) $n_0 = 5000$



(d) $n_0 = 10000$

FIGURE 4.4 – La fonction de répartition et l'intervalle de confiance J_{n_0} de la durée de vie L_{n_0} des n_0 cellules cancéreuses initiales ("mères") pour $n_0 = 500, 1000, 5000$ et 10000, avec $m = 3$, $q = 0.6$ et $r = 0.2$.

nouvelles cellules en état 0 est produit avec $S_1 \sim \mathcal{B}(n_0, \mu(1-q)^m)$. Nous avons à faire avec un processus de branchement multitypes puisque les cellules peuvent être dans les états $0, 1, \ldots, m$. Afin d'obtenir des résultats aussi explicites que possible et en particulier éviter la difficulté de l'étude des processus de branchement multitypes, nous "remplaçons" le nombre aléatoire S_1 par la partie entière n_1 de sa moyenne,

$$n_1 = \lfloor E(S_1) \rfloor = \lfloor n_0 \mu (1-q)^m \rfloor, \tag{4.3.9}$$

avec $\lfloor x \rfloor$ est la partie entière de x. Ainsi, les effets de la première fraction de dose, les mécanismes de réparation et la prolifération des n_0 cellules initiales sont considérés comme étant équivalents aux effets de la première fraction suivis des mécanismes de réparation sur les n_0 cellules "mères" et à l'ajout de n_1 nouvelles cellules en état 0.

La division cellulaire qui a lieu après la première fraction de dose est modélisée d'une manière analogue. La duplication concerne les n_1 nouvelles cellules et les $X_1(0)$ cellules parmi les n_0 initiales qui sont restées en état 0, après la première fraction de dose (voir Section 3.4). Il est clair que $X_1(0) \sim \mathcal{B}\big(n_0, \Pi(0,0)\big)$. Similairement, S_2 nouvelles cellules apparaissent, et conditionnellement à $X_1(0) = x_1$, $S_2 \sim \mathcal{B}\big(x_1 + n_1, \mu(1-q)^m\big)$. Par conséquent

$$E(S_2) = \mu(1-q)^m \big(n_1 + E(X_1(0))\big) = \mu(1-q)^m \big(n_1 + n_0 \Pi(0,0)\big). \tag{4.3.10}$$

Ensuite, nous remplaçons à nouveau le nombre aléatoire S_2 des nouvelles cellules par

$$n_2 = \lfloor E(S_2) \rfloor. \tag{4.3.11}$$

Cette analyse est répétée après chaque fraction de dose j en ajoutant n_j nouvelles cellules en état 0, résultantes de la prolifération cellulaire. La suite n_j est alors donnée récursivement par

$$n_j = \left\lfloor \mu(1-q)^m \sum_{l=0}^{j-1} \Pi^{j-1-l}(0,0) n_l \right\rfloor \qquad j \geq 1. \tag{4.3.12}$$

La preuve de cette formule est détaillée dans la Section 4.7.4.

4.3.4 Etude de la suite (n_j) associée à la prolifération

La suite entière (n_j) (4.3.12) représente le nombre de cellules supplémentaires résultantes de la division cellulaire après chaque fraction de dose. Nous déterminons dans la proposition suivante les conditions sous lesquelles la suite (n_j) finit par rester égale à 0, *i.e.* le cas d'extinction de l'ajout de cellules provenant de la duplication.

Proposition 4.3.3. *1. Lorsque* $\mu(1-q)^m \sum_{k\geq 0} \Pi^k(0,0) < 1$, *alors il existe* $j_0 \in \mathbb{N}^*$ *tel que*

$$n_j = 0 \quad \forall\, j > j_0. \tag{4.3.13}$$

Si de plus, il existe $\lambda_0 > 1$ *tel que*

$$\lambda_0 \mu (1-q)^m \sum_{k\geq 0} \lambda_0^k \Pi^k(0,0) < 1, \tag{4.3.14}$$

alors (4.3.13) est vérifiée avec $j_0 = \left\lfloor \frac{log(n_0)}{log(\lambda_0)} + C \right\rfloor$, *où* C *est une constante qui ne dépend que de* μ, m, q, r *et* γ_0.

2. *Lorsque* $\mu(1-q)^m \sum_{k\geq 0} \Pi^k(0,0) > 1$, *désignons par* γ_0 *l'élément unique de* $]0,1[$ *tel que* $\mu(1-q)^m \gamma_0 \sum_{k\geq 0} \gamma_0^k \Pi^k(0,0) = 1$. *Si* $n_0 \geq \frac{\gamma_0}{1-\gamma_0}$, *alors la suite* (n_j) *est non bornée.*

La preuve est donnée dans la Section 4.7.5.

Cette proposition donne des conditions nécessaires d'extinction de la prolifération, pour que la durée de vie de la tumeur (voir la Section 5.3.3) soit finie. De plus, le fait que le nombre j_0 de fractions de dose, au delà duquel il n'y a plus de cellules supplémentaires, est majoré par une fonction logarithmique de n_0, est un résultat qui sera utilisé dans la preuve du Théorème 4.3.5.

4.3.5 Durée de vie L d'une tumeur

On définit la durée de vie L de la tumeur comme la durée de vie des n_0 cellules "mères", combinée avec celle des n_1 cellules "ajoutées" à l'instant $k = 1$ et ainsi de suite :

$$L = max\{L_{n_0}, 1 + L_{n_1}, 2 + L_{n_2}, \ldots\}. \tag{4.3.15}$$

L_{n_j} $j \geq 1$ est la durée de vie des n_j cellules supplémentaires résultantes de la division cellulaire à l'instant j. Puisque les cellules ajoutées se comportent comme les cellules initiales, on déduit de (4.3.5) :

$$P(L_{n_j} \leq k) = \big(\Pi^k(0,m)\big)^{n_j}. \tag{4.3.16}$$

Remarquons qu'il peut exister une suite infinie d'indices j tel que $n_j \geq 1$. Alors la variable aléatoire L est infinie. Pour cette raison, il est important de donner des conditions sous lesquelles $n_j = 0$, pour j assez grand.

Proposition 4.3.4. *La fonction de répartition* G *de* L *est donnée par*

$$G(k) = P(L \leq k) = \prod_{j=0}^{k-1} \Big(\Pi^{k-j}(0,m)\Big)^{n_j} \quad k \geq 1. \tag{4.3.17}$$

Par conséquent, la valeur moyenne est

$$E(L) = \sum_{k\geq 1} k\big(G(k) - G(k-1)\big). \tag{4.3.18}$$

Démonstration. Comme tous les groupes de cellules ajoutées sont indépendants, on déduit de (4.3.15) et (4.3.16) :

$$P(L \leq k) = \prod_{j=0}^{k-1} P(L_{n_j} \leq k-j) = \prod_{j=0}^{k-1} \left(\Pi^{k-j}(0,m)\right)^{n_j} \quad k \geq 1.$$

□

Nous sommes maintenant capables de généraliser la Proposition 4.3.1 et de montrer, lorsque n_0 est grand, que la durée de vie moyenne de la tumeur est bornée par deux fonctions logarithmiques du nombre initial n_0.

Théorème 4.3.5. *Supposons que (4.3.14) a lieu avec $\lambda_0 > 1$. Pour des valeurs fixes de m, q et r, il existe $a > 0, b \in \mathbb{R}$ tel que pour des grandes valeurs n_0, on a*

$$\frac{log(n_0)}{-log(1-q)} + \frac{3q^{m-1} - q^{1-m}}{-4\,log(1-q)} \leq E(L) \leq a\,log(n_0) + b. \tag{4.3.19}$$

La preuve est donnée dans la Section 4.7.6.

4.3.6 Analyse numérique

Dans l'application de nos résultats théoriques, deux régimes sont distingués selon la valeur de n_0. Si n_0 est "petit", les calculs de la fonction de répartition, la moyenne et la variance de L sont numériquement possibles. Pour les grandes valeurs de n_0, le risque d'erreurs dans les calculs numériques devient important. Ce problème numérique limite actuellement l'application de notre modèle aux études *in vitro* dans lesquelles le nombre initial de cellules n'est pas assez large. En outre, notre modèle s'applique aussi aux études *in vivo* dans lesquelles la tumeur peut être décomposée en sous-volumes, par exemple "les voxels", dont chacun contient un nombre initial de cellules compatible avec les limites de calcul de ce modèle proposé.

Soit J un intervalle de confiance de L de type $J =]j_1, j_2]$ tel que

$$j_1 = max\{k; G(k) \leq 0.025\} \quad \text{et} \quad j_2 = min\{k; 1 - G(k) \leq 0.025\}. \tag{4.3.20}$$

Cas où n_0 est petit

Nous avons implémenté la fonction de répartition G et l'espérance $E(L)$ (voir (4.3.17) et (4.3.18)) sous Matlab avec $m = 3$, $q = 0.5$ et $r = 0.1$. La Figure 4.5(a) (resp. la Figure 4.5(b)) présente la moyenne $E(L)$ et l'intervalle de confiance J en fonction de n_0 pour $\mu = 1$(resp. en fonction de μ pour $n_0 = 1000$). Les courbes en pointillé correspondent à l'intervalle de confiance J à 95% et les courbes continues représentent $E(L)$. Nous observons

que $E(L)$ augmente avec n_0 tandis que la largeur de l'intervalle de confiance reste presque constant. En outre, $E(L)$ augmente avec le taux μ de prolifération de cellules.

La Proposition 4.3.3 montre que le nombre j_0 de fractions de dose qui arrête la naissance de cellules supplémentaires est au plus une fonction logarithmique de n_0. Pour cela, nous avons implémenté la suite (n_j) (voir (4.3.12)) et nous retirons j_0 ($n_j = 0$ pour tout $j > j_0$) lorsqu'il existe, *i.e.* dans le cas d'extinction correspondant à (4.3.14). La Figure 4.6(a) (resp. la Figure 4.6(b)) montre un exemple de la variation de j_0 en fonction du $log(n_0)$ ($n_0 \leq 10^5$) (resp. en fonction du paramètre de désactivation q) avec $m = 3$, $r = 0.5$ et $\mu = 1$ (le choix des paramètres est un exemple sans aucune justifications réelles). On observe sur la Figure 4.6(a) que j_0 est approximativement une fonction croissante linéaire de $log(n_0)$. Comme prévu, la Figure 4.6(b) montre que j_0 diminue lorsque le traitement devient plus efficace. On aurait pu également tracer les variations de j_0 en fonction du paramètre de réparation r.

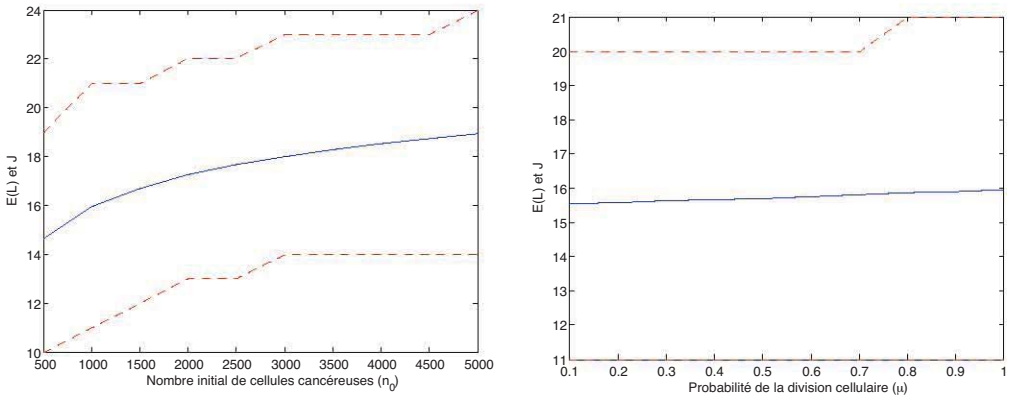
Cas où n_0 est grand

Les études *in vivo* concernent un grand nombre n_0 de cellules initiales. Par conséquent, la formule (4.3.19) est donc intéressante. Toutefois, il nous parait impossible de la vérifier numériquement la formule (4.3.18) n'est plus opérationnelle pour n_0 grand. Pour les mêmes raisons de limitations numériques, il ne nous est pas possible de faire des simulations de Monte Carlo.
Dans le Théorème 4.3.5, les valeurs de j_0, a et b ne sont pas explicites. Il nous a paru intéressant de tracer $E(L)$ en fonction de $log(n_0)$, lorsque $n_0 \leq 10^5$. On observe pour n_0 petit que $E(L)$ est une fonction affine de $log(n_0)$, ce qui est un peu plus précis que le double encadrement (4.3.19), voir la Figure 4.7 avec $m = 3$, $q = 0.6$, $\mu = 1$ et $r = 0.4$.

4.4 Durée de vie d'un tissu sain

Comme nous l'avons fait pour définir la durée de vie d'une tumeur, on définit la durée de vie d'un tissu normal tout en respectant ses propriétés spécifiques.
Rappelons que (voir la Section 2.7.2) les tissus normaux sont divisés en trois architectures différentes [4], *architecture en série*, *architecture en parallèle* et *réponse graduée*. Nous nous limitons à l'architecture parallèle où une complication survient lorsque le nombre de sous-unités fonctionnelles endommagées dans le tissu normal est supérieur à un certain seuil $\bar{n}$.

Dans notre approche, nous supposons que chaque sous-unité fonctionnelle se comporte comme une cellule cancéreuse mais avec des valeurs différentes des paramètres. Par commodité, on désignera par "cellule saine" une sous unité fonctionnelle. On suppose donc qu'une cellule saine contient $\bar{m}$ cibles, chacune d'elle est désactivée avec une probabilité $\bar{q}$



(a) $E(L)$ et J en fonction de n_0 avec $\mu = 1$. (b) $E(L)$ et J en fonction de μ avec $n_0 = 1000$.

FIGURE 4.5 – Variation de $E(L)$ et l'intervalle de confiance J en fonction de n_0 et μ, avec $m = 3$, $q = 0.5$ et $r = 0.1$. Les courbes en pointillé correspondent à J et les courbes continues représentent $E(L)$.

et réparée avec une probabilité $\bar{r}$. On note $\bar{\Pi}^k(0, \bar{m})$ la probabilité qu'une cellule normale est en état $\bar{m}$ (cellule morte) à l'instant k.

Notons que, les cellules normales se reproduisent d'une manière harmonieuse et seulement lorsqu'il est nécessaire. Pour cela, nous ne considérons pas la prolifération cellulaire normale, qui est remplacée par une $(\bar{n} - 1)$ capacité de réserve.

Durée de vie $\bar{T}$ d'une cellule normale

Considérons une cellule normale contenant initialement $\bar{m}$ cibles actives. Soit $\bar{Z}_k$ le nombre de cibles désactivées dans cette cellule à l'instant k. La durée de vie $\bar{T}$ de la cellule est définie comme dans le cas d'une cellule cancéreuse :

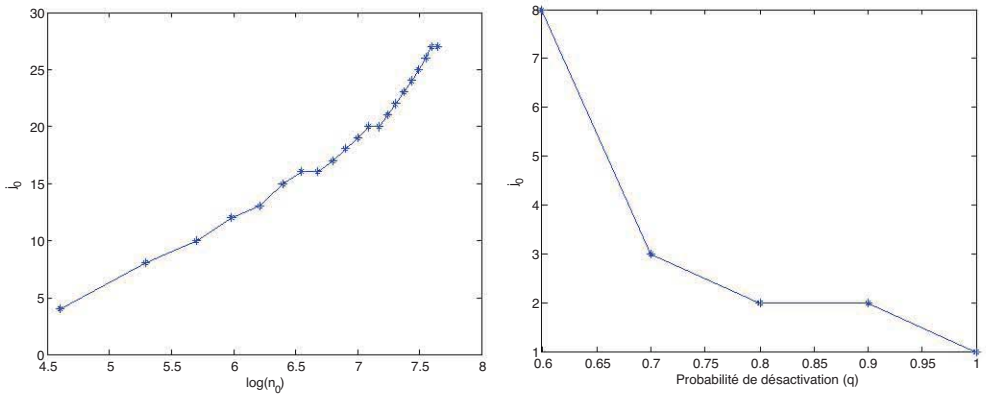
$$\bar{T} = inf\{i \geq 1;\ \bar{Z}_i = \bar{m}\}, \tag{4.4.1}$$

et la fonction de répartition correspondante est

$$\bar{F}(k) = P(\bar{T} \leq k) = \bar{\Pi}^k(0, \bar{m}). \tag{4.4.2}$$

Durée de vie $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$ d'un tissu normal.

Considérons maintenant un tissu normal contenant initialement $\bar{n}_0$ cellules et soit $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$ sa durée de vie.



(a) j_0 en fonction de $log(n_0)$, avec $q = 0.4$. (b) j_0 en fonction de q, avec $n_0 = 10^4$.

FIGURE 4.6 – Variation du nombre moyen j_0 de fractions de dose qui annule la naissance de cellules supplémentaires, en fonction de $log(n_0)$ et de la probabilité de désactivation q, avec $m = 3$, $r = 0.5$ et $\mu = 1$.

Pour chaque cellule j nous associons la durée de vie correspondante,

$$\bar{T}^{(j)} = inf\{i \geq 1; \bar{Z}_i^{(j)} = \bar{m}\}, \tag{4.4.3}$$

où $\bar{Z}_i^{(j)}$ est l'état de la cellule j à l'instant k.
Soit $\bar{X}_k(0, \bar{m})$ le nombre de cellules saines mortes à l'instant k parmi les $\bar{n}_0$ cellules initiales. Il est clair que

$$\{L_{\bar{n},\bar{n}_0} \leq k\} = \{\bar{X}_k(0, \bar{m}) \geq \bar{n}\}. \tag{4.4.4}$$

Comme une cellule saine est morte à l'instant k avec une probabilité $\bar{F}(k) = P(\bar{T} \leq k)$, alors

$$\bar{X}_k(0, \bar{m}) \sim \mathcal{B}\big(\bar{n}_0, \bar{F}(k)\big). \tag{4.4.5}$$

Par conséquent, on déduit la proposition suivante.

Proposition 4.4.1. *La durée de vie du tissu normal $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$ vérifie*

$$P(L_{\bar{n},\bar{n}_0} \leq k) = \sum_{i=\bar{n}}^{\bar{n}_0} \binom{\bar{n}_0}{i} \big(\bar{F}(k)\big)^i \big(1 - \bar{F}(k)\big)^{\bar{n}_0 - i}. \tag{4.4.6}$$

De plus, la durée de vie moyenne du tissu normal est donnée par

$$E(L_{\bar{n},\bar{n}_0}) = \sum_{k \geq 1} \big(P(L_{\bar{n},\bar{n}_0} \leq k) - P(L_{\bar{n},\bar{n}_0} \leq k - 1)\big). \tag{4.4.7}$$

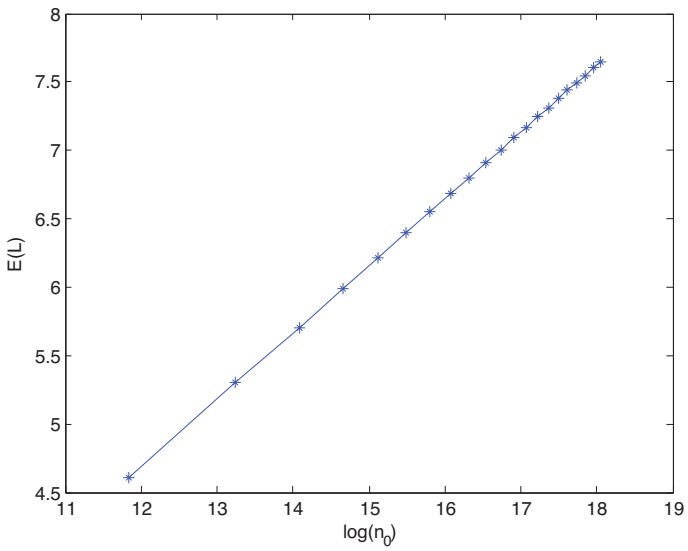


FIGURE 4.7 – Variation de $E(L)$ en fonction de $log(n_0)$, avec $m = 3$, $q = 0.6$, $\mu = 1$ et $r = 0.4$.

Comme application de nos résultats, nous montrons dans la suite qu'il est possible de définir les indicateurs TCP et NTCP qui sont utilisés par les cliniciens et les radiothérapeutes. Ce qui leur permet d'évaluer, d'optimiser et de comparer les plans de traitement.

4.5 Optimisation d'un plan de traitement

Le but principal de la radiothérapie est de choisir un plan de traitement qui est capable d'éliminer la tumeur sans causer de dégâts importants dans le tissu normal adjacent. Pour aider les radiothérapeutes à répondre à cette question, nous proposons un nouveau schéma, la courbe ECT (Efficiency Complication Trade-off) qui s'inspire des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic)/DET (Detection Error Trade-off) utilisées en biométrie. La courbe ECT permet à la fois de maximiser l'efficacité du traitement et de minimiser les complications dans les tissus normaux adjacents.

4.5.1 Probabilités de contrôle tumoral et de complication

La probabilité de contrôle tumoral (Tumor Control probability TCP) à l'instant k est la probabilité de tuer la tumeur à cet instant, *i.e.* la durée de vie de la tumeur est inférieure

à k. D'après (4.3.17) on a :

$$TCP_k := P(L \leq k) = \prod_{j=0}^{k-1} \Big(\Pi^{k-j}(0,m)\Big)^{n_j} \quad k \geq 1. \tag{4.5.1}$$

La probabilité de complications (Normal Tissue Complication Probability NTCP) est définie comme la probabilité qu'une complication apparaisse dans le tissu normal adjacent. Compte tenu de (4.4.6) :

$$NTCP_k := P(L_{\bar{n},\bar{n}_0} \leq k) = \sum_{i=\bar{n}}^{\bar{n}_0} \binom{\bar{n}_0}{i} \big(\bar{F}(k)\big)^i \big(1-\bar{F}(k)\big)^{\bar{n}_0-i}. \tag{4.5.2}$$

Des calculs numériques des TCP_k et $NTCP_k$ sont présentés dans la section suivante, et un schéma qui permet de choisir un plan de traitement, efficace mais qui préserve au mieux les tissus sains, est également proposé.

Distribution de dose non uniforme

En pratique, la radiothérapie est organisée en 5 fractions de dose par semaine. Plus précisément, la première fraction est donnée le lundi matin et il n'existe aucun traitement le week-end. Pour acquérir les données de la tumeur, on emploie la technique d'analyse tomographique CT-scan (Computed Tomography) qui consiste à mesurer l'absorption des rayons X par la tumeur et les tissus sains et reconstruire des images $2D$ ou $3D$ des structures anatomiques.

Chaque CT-scan est décomposée en sous-volumes appelés voxels. Dans ce cas, chaque voxel v reçoit une dose uniforme mais celle-ci peut varier d'un voxel à un autre. Sous l'hypothèse que les voxels sont indépendants, alors le TCP globale à l'instant k est définie comme :

$$TCP_k := \prod_{v=1}^{n_t} TCP_{k,v}, \tag{4.5.3}$$

où n_t est le nombre total des voxels associés à la tumeur. $TCP_{k,v}$ désigne la probabilité que toutes les cellules cancéreuses dans le voxel v sont mortes à l'instant k. $TCP_{k,v}$ est exprimé d'une façon similaire à (4.5.1).

Pour le tissu normal, $NTCP_k$ est la probabilité qu'au moins un voxel, parmi les $\bar{n}_t$ voxels associés, a été endommagé. Sous l'hypothèse que ces voxels normaux sont indépendants, alors

$$NTCP_k := 1 - \prod_{v=1}^{\bar{n}_t} (1 - NTCP_{k,v}). \tag{4.5.4}$$

où $NTCP_{k,v}$ désigne la probabilité qu'une complication apparaît dans le voxel normal v, définie similairement à (4.5.2).

4.5.2 Analyse numérique

La courbe ECT (Efficiency Complication Trad-off) permet de calculer à la fois la probabilité de complication du tissu sain NTCP (sur l'axe des x) et la probabilité du non-efficacité du traitement (1-TCP) (sur l'axe des y) pour différentes valeurs de k (nombre de fractions de dose). Dans ce schéma, l'objectif thérapeutique idéal est le point d'origine $O(0,0)$ car il correspond à un traitement efficace à 100% et un risque nul de complication. Notons que $k \to TCP_k$ et $k \to NTCP_k$ sont croissantes car ce sont les fonctions de répartition de L et $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$ respectivement (voir (4.5.1) et (4.5.2)).

La Figure 4.8 présente la courbe ECT pour $m = \bar{m} = 3$, $q = 0.7$, $\bar{q} = 0.6$, $r = 0.3$, $\bar{r} = 0.5$, $n_0 = 10000$ et $\bar{n} = \bar{n}_0 = 1000$ (les entiers $\bar{n}$ et $\bar{n}_0$ sont pris relativement petits pour éviter les complications numériques). Pour simplifier, nous ne considérons pas la prolifération cellulaire et nous travaillons à l'échelle d'un voxel : la distribution de dose est aussi homogène.

Le choix du nombre optimal de fractions consiste à sélectionner le point de la courbe le plus "proche" du point idéal $O(0,0)$. Nous proposons trois stratégies :

- un premier choix consiste à limiter la probabilité de complication du tissu normal avec un seuil fixé à 0.05 (ligne pointillée verticale). Au-delà de ce niveau, le risque de complication est jugé inacceptable. On déduit du graphe que le nombre le plus approprié de fractions de dose à appliquer est $k = 13$ et que la probabilité de non-efficacité du traitement estimée est $1 - TCP \approx 0.3$;
- un deuxième choix est de donner la priorité à l'efficacité thérapeutique en utilisant un seuil de non-efficacité fixé à 0.05. Ce choix conduit à choisir au moins $k = 16$ fractions de dose avec un risque de complication estimée à $NTCP \approx 0.3$;
- une troisième possibilité est un choix de compromis entre l'efficacité thérapeutique et la préservation du tissu sain. Dans ce cas, on choisit $k = 14$ fractions de dose avec une probabilité du non-efficacité inférieure à 0.2 et une probabilité de complication $NTCP \approx 0.05$.

4.6 Conclusion

Nous avons proposé une approche originale qui exprime la distribution de la durée de vie d'une tumeur et des cellules normales en fonction du nombre de fractions de dose en radiothérapie. Alors que les modèles existants examinent le nombre de cellules survivantes dans la population traitée à des instants fixes, notre approche de modélisation révèle la dynamique de la réponse tumorale. Elle est basée sur le *modèle multinomial*, qui lui même est fondé sur une chaîne de Markov à temps discret. Ce modèle tient compte de (i) l'hétérogénéité des dommages cellulaires, (ii) des mécanismes de réparation qui se produisent entre les fractions de dose et (iii) de la prolifération cellulaire moyenne. La contribution principale

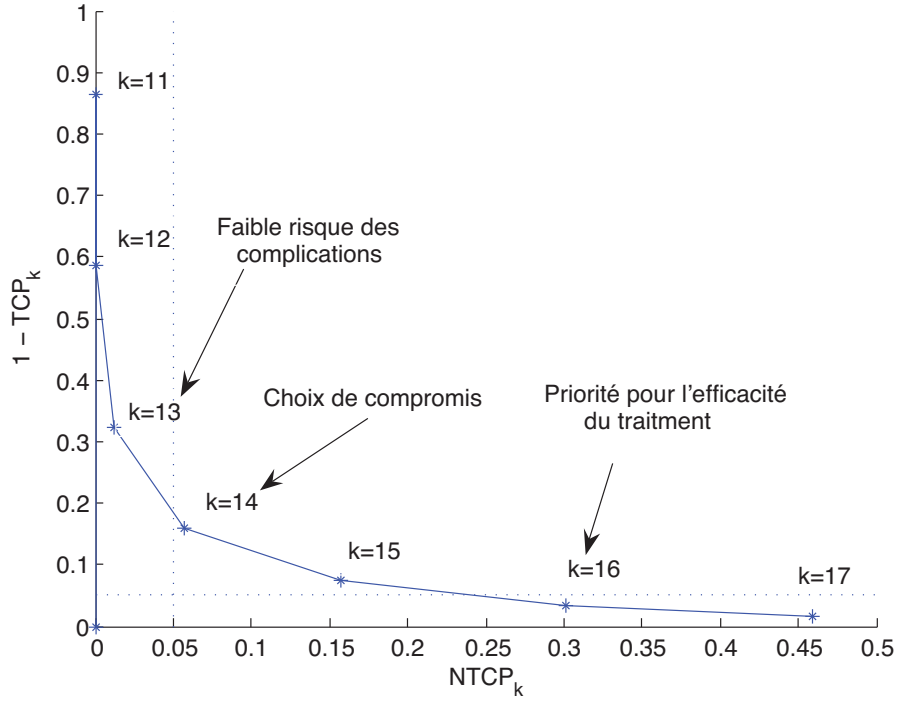


FIGURE 4.8 – La courbe ECT (Efficiency Complication Trade-off) pour $m = \bar{m} = 3$, $q = 0.7$, $\bar{q} = 0.6$, $r = 0.3$, $\bar{r} = 0.5$, $n_0 = 10000$, et $\bar{n} = \bar{n}_0 = 1000$.

est l'introduction d'une nouvelle variable de réponse, la durée de vie L d'une tumeur. Nous avons montré que la moyenne $E(L)$ peut être approchée par une fonction logarithmique du nombre initial des cellules cancéreuses. En outre, nous avons introduit la durée de vie d'un tissu normale $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$. Enfin, nous avons fourni des formulations originales du TCP et NTCP, et nous avons proposé une nouvelle courbe appelée ECT (Efficiency Complication Trade-off). Cette représentation synthétique résume toutes les informations sur l'efficacité du traitement et la complication des tissus sains voisins. Elle permet de retirer plusieurs possibilités de choix pour le radiothérapeute et de contrôler le rapport bénéfice/risque du traitement.

4.7 Preuves des Propositions

4.7.1 Preuve de la Proposition 4.2.1

1. D'après la définition de T (cf (4.2.1)) et le fait que m est un état absorbant, nous avons

$$P(T \leq k) = P(Z_k = m) \quad \forall\, k \in \mathbb{N}^*. \tag{4.7.1}$$

L'équation (3.2.12) donne

$$F(k) = P(T \leq k) = \Pi^k(i_0, m).$$

2. Posons

$$\lambda_1 := \max_{i \leq m-1} \{ \sum_{j \leq m-1} \Pi(i,j) \} = \max_{i \leq m-1} \{1 - \Pi(i,m)\} \tag{4.7.2}$$

$$\lambda_2 := 1 - \max_{i \leq m-1} \{\Pi(i,m)\}. \tag{4.7.3}$$

Alors,

$$\lambda_1 = 1 - \min_{i \leq m-1} \{\Pi(i,m)\} \tag{4.7.4}$$

et pour tout $i \leq m-1$, nous avons

$$1 - \lambda_1 \leq \Pi(i,m) \leq 1 - \lambda_2. \tag{4.7.5}$$

Notons que $\lambda_1 < 1$ et $\lambda_2 < 1$. Montrons que

$$P(T = k) \leq (1 - \lambda_2)\lambda_1^{k-1} \qquad \forall\, k \geq 1. \tag{4.7.6}$$

On ne considère que $k = 3$ (la preuve est analogue pour $k \in \mathbb{N}^*$).

$$\begin{aligned}
P(T=3) &= P(Z_1 \neq m, Z_2 \neq m, Z_3 = m) \\
&= \sum_{i_1, i_2 \leq m-1} P(Z_1 = i_1 \mid Z_0 = i_0) P(Z_2 = i_2 \mid Z_1 = i_1) P(Z_3 = m \mid Z_2 = i_2) \\
&= \sum_{i_1, i_2 \leq m-1} \Pi(i_0, i_1)\Pi(i_1, i_2)\Pi(i_2, m) \\
&\leq (1 - \lambda_2) \left(\sum_{i_1 \leq m-1} \left\{ \sum_{i_2 \leq m-1} \Pi(i_1, i_2) \right\} \Pi(i_0, i_1) \right) \\
&\leq (1 - \lambda_2)\lambda_1 \left(\sum_{i_1 \leq m-1} \Pi(i_0, i_1) \right) \leq (1 - \lambda_2)\lambda_1^2.
\end{aligned}$$

Similairement, en utilisant (4.7.5) et l'équation suivante

$$\sum_{j\leq m-1} \Pi(i_0, j) = 1 - \Pi(i_0, m) \geq \lambda_2, \tag{4.7.7}$$

nous déduisons que

$$(1-\lambda_1)(\lambda_2)^{k-1} \leq P(T=k). \tag{4.7.8}$$

Notez que, λ_1 et λ_2 sont des fonctions en m et q. En effet, selon (3.2.9), (3.2.4) et (3.2.7) nous avons

$$\begin{aligned} \Pi(i,m) &= \sum_{j=0}^{m} \mathbf{P}(i,j)\mathbf{R}(j,m) \\ &= \mathbf{P}(i,m) = q^{m-i} \quad (i<m). \end{aligned} \tag{4.7.9}$$

Par conséquent, nous obtenons

$$\lambda_1 = 1-q^m \quad \text{et} \quad \lambda_2 = 1-q. \tag{4.7.10}$$

4.7.2 Preuve de la Proposition 4.2.2

D'après (4.2.3), la valeur moyenne $E(T^n)$ est finie pour tout $n \geq 1$:

$$E(T^n) = \sum_{k\geq 1} k^n P(T=k) \leq q \sum_{k\geq 1} k^n (1-q^m)^{k-1} < \infty.$$

D'autre part, $E(T)$ s'exprime aisément à l'aide avec la fonction de répartition F :

$$\begin{aligned} E(T) &= \sum_{k\geq 1} k\big(P(T<k+1) - P(T<k)\big) \\ &= \sum_{k\geq 1} k\big(F(k) - F(k-1)\big). \\ &= \sum_{k\geq 1} k\big(\Pi^k(i_0,m) - \Pi^{k-1}(i_0,m)\big). \end{aligned}$$

Rappelons que $E(T^2) < \infty$, donc la variance de T est finie et donnée par

$$\begin{aligned} Var(T) &= E(T^2) - \big(E(T)\big)^2 \\ &= \sum_{k\geq 1} k^2\big(P(T<k+1) - P(T<k)\big) - \big(E(T)\big)^2 \\ &= \sum_{k\geq 1} k^2\big(\Pi^k(i_0,m) - \Pi^{k-1}(i_0,m)\big) - \big(E(T)\big)^2. \end{aligned}$$

4.7.3 Preuve de la Proposition 4.3.1

Démonstration. 1) Premièrement, on montre que

$$-\frac{log(n_0)}{log(1-q)}+\frac{3q^{m-1}-q^{1-m}}{-4log(1-q)}\leq E(L_{n_0}). \tag{4.7.11}$$

Comme nous avons $1-F(k)=\sum_{i\geq k+1}P(T=i)$, alors (4.2.3) implique que

$$q^m\sum_{i\geq k+1}(1-q)^{i-1}\leq 1-F(k)\leq q\sum_{i\geq k+1}(1-q^m)^{i-1}.$$

Ce qui conduit à

$$q^{m-1}(1-q)^k\leq 1-F(k)\leq\frac{1}{q^{m-1}}(1-q^m)^k$$

et

$$1-\frac{1}{q^{m-1}}(1-q^m)^k\leq F(k)\leq 1-q^{m-1}(1-q)^k. \tag{4.7.12}$$

Il est commode d'introduire la variable aléatoire U_{n_0} comme

$$U_{n_0}:=L_{n_0}+\frac{log(n_0)}{log(1-q)}. \tag{4.7.13}$$

D'après (4.3.5) nous obtenons

$$\begin{aligned}P\left(U_{n_0}\leq x\right)&=P\left(L_{n_0}\leq x-\frac{log(n_0)}{log(1-q)}\right)=P\left(L_{n_0}\leq\left\lfloor x-\frac{log(n_0)}{log(1-q)}\right\rfloor\right)\\&=\left(F\left(\left\lfloor x-\frac{log(n_0)}{log(1-q)}\right\rfloor\right)\right)^{n_0}\end{aligned} \tag{4.7.14}$$

pour tout $x\geq\frac{log(n_0)}{log(1-q)}$, et $\lfloor a\rfloor$ désigne la partie entière de a. L'équation (4.7.12) donne

$$F\left(\left\lfloor x-\frac{log(n_0)}{log(1-q)}\right\rfloor\right)\leq 1-q^{m-1}(1-q)^{\left\lfloor x-\frac{log(n_0)}{log(1-q)}\right\rfloor}.$$

Comme nous avons

$$\left\lfloor x-\frac{log(n_0)}{log(1-q)}\right\rfloor\leq x-\frac{log(n_0)}{log(1-q)}\quad et\quad 1-q<1,$$

alors

$$1-q^{m-1}(1-q)^{\left\lfloor x-\frac{log(n_0)}{log(1-q)}\right\rfloor}\leq 1-q^{m-1}(1-q)^{x-\frac{log(n_0)}{log(1-q)}}=1-\frac{q^{m-1}(1-q)^x}{n_0}.$$

En combinant les inégalités précédentes, on déduit que

$$P(U_{n_0} \leq x) \leq \left(1 - \frac{q^{m-1}(1-q)^x}{n_0}\right)^{n_0} = e^{n_0 log\left(1-\frac{q^{m-1}(1-q)^x}{n_0}\right)}, \quad x \geq \frac{log(n_0)}{log(1-q)}.$$

La formule de Taylor nous donne

$$-u - \frac{u^2}{2(1-u)^2} \leq log(1-u) < -u \quad 0 \leq u < 1. \tag{4.7.15}$$

Par conséquent,

$$P(U_{n_0} \leq x) \leq e^{-q^{m-1}(1-q)^x}, \qquad x \geq \frac{log(n_0)}{log(1-q)} \tag{4.7.16}$$

et

$$P(U_{n_0} > x) \geq 1 - e^{-q^{m-1}(1-q)^x}.$$

On déduit de

$$e^{-x} \leq 1 - x + \frac{x^2}{2} \quad x \geq 0,$$

l'inégalité

$$P(U_{n_0} > x) \geq q^{m-1}(1-q)^x - \frac{1}{2}q^{2(m-1)}(1-q)^{2x}, \quad x \geq 0. \tag{4.7.17}$$

Soit X une variable aléatoire intégrable dans $\mathbb{R}$. On montre aisément :

$$E(X) = \int_0^\infty P(X > y)dy - \int_{-\infty}^0 P(X \leq y)dy. \tag{4.7.18}$$

En particulier,

$$E(X) \leq \int_0^\infty P(X > y)dy. \tag{4.7.19}$$

Si $X > -c$ où $c > 0$, alors

$$\int_{-\infty}^0 P(X \leq y)dy = \int_{-c}^0 P(X \leq y)dy. \tag{4.7.20}$$

Appliquant (4.7.18) et (4.7.20) pour $X = U_{n_0}$ et $c = -\frac{log(n_0)}{log(1-q)}$, on obtient

$$E(U_{n_0}) = \int_0^\infty P(U_{n_0} > x)dx - \int_{-c}^0 P(U_{n_0} \leq x)dx. \tag{4.7.21}$$

Puis à l'aide de (4.7.17) on a

$$\int_0^\infty P(U_{n_0} > x)dx \geq -\frac{q^{m-1}}{4log(1-q)}(4 - q^{m-1}) \geq \frac{-3q^{m-1}}{4log(1-q)}, \qquad (q^{m-1} \leq 1). \tag{4.7.22}$$

D'autre part, utilisant (4.7.16) et le fait que $e^x \geq 1+x, x \geq 0$, on obtient

$$\int_{-c}^{0} P(U_{n_0} \leq x)dx \leq \int_{0}^{\infty} e^{-q^{m-1}(1-q)^{-x}}dx \leq \frac{-1}{q^{m-1}log(1-q)}. \tag{4.7.23}$$

Les relations, (4.7.21), (4.7.22) et (4.7.23) impliquent

$$E(U_{n_0}) \geq \frac{1}{-4log(1-q)}(3q^{m-1} - q^{1-m}),$$

et finalement

$$E(L_{n_0}) \geq -\frac{log(n_0)}{log(1-q)} + \frac{1}{-4log(1-q)}(3q^{m-1} - q^{1-m}).$$

2) Similairement, pour montrer que $E(L_{n_0})$ est majorée par une fonction logarithmique de n_0, on introduit

$$U'_{n_0} := L_{n_0} + \frac{log(n_0)}{log(1-q^m)}. \tag{4.7.24}$$

Soit $x \geq 0$. (4.7.12) et $\lfloor a \rfloor \geq a-1$, impliquent

$$\begin{aligned} F\left(\left\lfloor x - \frac{log(n_0)}{log(1-q^m)}\right\rfloor\right) &\geq 1 - \frac{1}{q^{m-1}} e^{log(1-q^m)\left\lfloor x - \frac{log(n_0)}{log(1-q^m)}\right\rfloor} \\ &\geq 1 - \frac{1}{q^{m-1}}(1-q^m)^{x-1}\frac{1}{n_0}. \end{aligned} \tag{4.7.25}$$

On procède comme dans l'étape 1 précédente. On déduit de (4.7.25) :

$$P(U'_{n_0} \leq x) \geq e^{n_0 log\left(1 - \frac{(1-q^m)^{x-1}}{n_0 q^{m-1}}\right)}. \tag{4.7.26}$$

D'où,

$$P(U'_{n_0} > x) \leq 1 - e^{n_0 log\left(1 - \frac{(1-q^m)^{x-1}}{n_0 q^{m-1}}\right)} \leq -n_0 log\left(1 - \frac{(1-q^m)^{x-1}}{n_0 q^{m-1}}\right), \tag{4.7.27}$$

puisque $1 - e^{-x} \leq x, \forall x \geq 0$.
Nous avons les inégalités suivantes

$$\frac{(1-q^m)^{x-1}}{n_0 q^{m-1}} \leq \frac{1}{n_0 q^{m-1}(1-q^m)} \leq \frac{1}{2}; \quad n_0 \geq \frac{2}{q^{m-1}(1-q^m)}$$

$$\frac{u^2}{(1-u)^2} \leq 2u, \quad 0 < u < \frac{1}{2}.$$

A l'aide de (4.7.15) et (4.7.27) nous obtenons

$$P(U'_{n_0} > x) \leq \frac{2(1-q^m)^{x-1}}{q^{m-1}}.$$

Utilisant (4.7.19) pour $X = U'_{n_0}$:

$$E(U'_{n_0}) \leq \frac{-2q^{1-m}}{(1-q^m)log(1-q^m)},$$

et finalement,

$$E(L_{n_0}) \leq \frac{log(n_0)}{-log(1-q^m)} - \frac{2q^{1-m}}{(1-q^m)log(1-q^m)}.$$

□

4.7.4 Preuve de la formule (4.3.12)

Raisonnons avec la même analyse donnée dans la Section 4.3.3 : après la $j-1ème$ fraction de dose, la duplication concerne les cellules qui restent en état 0 parmi les n_0 cellules initiales et les $n_1, n_2, \ldots, n_{j-1}$ nouvelles cellules qui sont restées en état 0, après la $j-1ème$ fraction de dose. Soit $X_{j-1,l}(0)$ le nombre de cellules, parmi les n_l cellules ajoutées, qui restent en état 0 après la $j-1ème$ fraction de dose. Il est clair que $X_{j-1,l}(0) \sim \mathcal{B}\big(n_l, \Pi^{j-1-l}(0,0)\big)$. A l'instant j, un nombre S_j de nouvelles cellules en état 0 apparait. Conditionnellement à $X_{j-1,l}(0) = x_{j-1,l}$ pour tout $l \in \{0, \ldots, j-1\}$, $S_j \sim \mathcal{B}\big(x_{j-1,0} + \ldots + x_{j-1,j-1}, \mu(1-q)^m\big)$. Par conséquent

$$E(S_j) = \mu(1-q)^m \sum_{l=0}^{j-1} E(X_{j-1,l}(0)) = \mu(1-q)^m \big(\sum_{l=0}^{j-1} \Pi^{j-1-l}(0,0) n_l\big). \tag{4.7.28}$$

Finalement, on pose $n_j = \lfloor E(S_j) \rfloor$ et la formule (4.3.12) est établie.

4.7.5 Preuve de la Proposition 4.3.3

Afin d'étudier les propriétés de la suite entière (n_j) nécessaire pour définir la durée de vie de la tumeur (voir la Section 5.3.3), on associe la suite réelle (η_j) :

$$\begin{array}{rcl} \eta_0 & := & n_0 \\ \eta_{j+1} & := & \mu(1-q)^m \sum_{l=0}^{j} \Pi^{j-l}(0,0)\eta_l, \quad j \geq 0. \end{array} \tag{4.7.29}$$

a) La proposition suivante donne des conditions suffisantes assurant la convergence de la suite (η_j). On en déduira la convergence de la suite (n_j) dans la partie b).

Proposition 4.7.1. *1. Lorsque* $\mu(1-q)^m \sum_{k\geq 0} \Pi^k(0,0) < 1$, *alors* $\lim_{j\to+\infty} \eta_j = 0$. *De plus, s'il existe* $\lambda_0 > 1$ *tel que*

$$\lambda_0 \mu(1-q)^m \sum_{k\geq 0} \lambda_0^k \Pi^k(0,0) < 1, \tag{4.7.30}$$

alors

$$\eta_j < 1 \quad \forall\, j > j_0, \tag{4.7.31}$$

avec $j_0 = \left\lfloor \frac{log(n_0)}{log(\lambda_0)} + C \right\rfloor$ *et* C *est une constante qui ne dépend que de* μ, m, q, r *et* λ_0.

2. Lorsque $\mu(1-q)^m \sum_{k\geq 0} \Pi^k(0,0) > 1$, *alors la suite* (η_j) *est non bornée.*

Démonstration. Posons

$$S(\lambda) := \sum_{k\geq 0} \lambda^k \Pi^k(0,0),\ \lambda > 0. \tag{4.7.32}$$

Rappelons que la chaîne de Markov (Z_k) définie dans le chapitre précédent (Section 3.4) est transiente car l'état m est absorbant. Par conséquent, $S(1) < \infty$.
Soit $\lambda > 0$, on multiplie η_{j+1} (4.7.29) par λ^{j+1} et on somme sur $j \in \{0, \ldots, k\}$,

$$\sum_{j=1}^{k+1} \lambda^j \eta_j = \lambda\mu(1-q)^m \left(\sum_{j=0}^{k} \sum_{l=0}^{j} \lambda^j \Pi^{j-l}(0,0) \eta_l \right). \tag{4.7.33}$$

Pour l fixé, on pose $i = j - l$ et on obtient

$$\sum_{j=1}^{k+1} \lambda^j \eta_j = \lambda\mu(1-q)^m \sum_{l=0}^{k} \left(\lambda^l \eta_l \sum_{i=0}^{k-l} \lambda^i \Pi^i(0,0) \right). \tag{4.7.34}$$

Cependant,

$$\sum_{i=0}^{k-l} \lambda^i \Pi^i(0,0) \leq \sum_{i\geq 0} \lambda^i \Pi^i(0,0) = S(\lambda). \tag{4.7.35}$$

Comme λ, $\mu(1-q)^m$ et η_l sont positifs, alors

$$\sum_{j=1}^{k+1} \lambda^j \eta_j \leq \lambda\mu(1-q)^m S(\lambda) \sum_{l=0}^{k} \lambda^l \eta_l \leq \lambda\mu(1-q)^m S(\lambda) \sum_{l=0}^{k+1} \lambda^l \eta_l. \tag{4.7.36}$$

Par conséquent, si $S(\lambda) < \infty$ nous obtenons

$$\big(1 - \lambda\mu(1-q)^m S(\lambda)\big) \sum_{j=1}^{k+1} \lambda^j \eta_j \leq \lambda\mu(1-q)^m S(\lambda) n_0. \tag{4.7.37}$$

Supposons que

$$\lambda\mu(1-q)^m S(\lambda) < 1. \tag{4.7.38}$$

Si on fait tendre $k \to \infty$ dans (4.7.37), on aura

$$H(\lambda) := \sum_{j\geq 0} \lambda^j \eta_j \leq \frac{\lambda\mu(1-q)^m S(\lambda)}{1-\lambda\mu(1-q)^m S(\lambda)} n_0 < \infty. \tag{4.7.39}$$

1) Si $\mu(1-q)^m S(1) < 1$, la condition (4.7.38) est vérifiée pour $\lambda = 1$. Alors $H(1) < \infty$, *i.e.*

$$\sum_{j\geq 0} \eta_j < \infty.$$

Ce qui implique en particulier que $\lim_{j\to+\infty} \eta_j = 0$.

Considérons le cas $\lambda_0\mu(1-q)^m S(\lambda_0) < 1$ où $\lambda_0 > 1$.Comme (4.7.38) est vérifiée avec $\lambda = \lambda_0$, alors

$$\sum_{j\geq 0} \lambda_0^j \eta_j \leq C_0\, n_0, \tag{4.7.40}$$

où C_0 est une constante qui ne depend de μ, m, q, r et λ_0. Donc

$$\lambda_0^j \eta_j < C_0 n_0, \quad \forall\, j \geq 0. \tag{4.7.41}$$

Par suite (4.7.31) est vérifiée avec $j_0 = \left\lfloor \frac{log(n_0)}{log(\lambda_0)} + C \right\rfloor$ et $C = ln(C_0)$.

2) Supposons $\mu(1-q)^m S(1) > 1$. Puisque $\lambda \mapsto \mu(1-q)^m \lambda S(\lambda)$ est continue, strictement croissante et nulle en 0, alors il existe un unique $\gamma_0 \in]0,1[$ tel que

$$\mu(1-q)^m \gamma_0 S(\gamma_0) = 1. \tag{4.7.42}$$

Donc $\mu(1-q)^m \lambda S(\lambda) < 1$ pour tout $\lambda \in [0, \gamma_0[$. On déduit que (4.7.38) est vérifiée pour $\lambda < \gamma_0$, ce qui implique que $H(\lambda) < \infty$.
On reprend les calculs précédents et on fait tendre $k \to \infty$ dans (4.7.34) :

$$H(\lambda) - n_0 = \mu(1-q)^m \lambda \left(\sum_{j\geq 0} \lambda^j n_j \right) \left(\sum_{i\geq 0} \lambda^i \Pi^i(0,0) \right) = \mu(1-q)^m \lambda H(\lambda) S(\lambda). \tag{4.7.43}$$

Puisque $H(\lambda) < \infty$ pour $\lambda < \gamma_0$, alors

$$H(\lambda)\big(1 - \lambda\mu(1-q)^m S(\lambda)\big) = n_0,\ \forall\, \lambda \in [0, \gamma_0[. \tag{4.7.44}$$

La fonction $\lambda \mapsto H(\lambda)$ est croissante, si $H(\gamma_0) < \infty$, alors en prenant la limite $\lambda \to \gamma_0$ dans (4.7.44) et en utilisant (4.7.42) on obtient $n_0 = 0$, ce qui est impossible. Par conséquent,

$H(\gamma_0) = \infty$ et $H(\lambda) < \infty$ pour tout $\lambda < \gamma_0$. Ce qui signifie que $R = \gamma_0$ est le rayon de convergence de la série entière $H(\lambda)$. Rappelons,

$$R = sup\{r; |\eta_j| r^j \text{ bornée}\}.$$

Soit $\gamma_0 < \gamma_0' < 1$, alors $\left(\eta_j(\gamma_0')^j\right)$ est une suite non bornée. Pour tout réel A, il existe une suite croissante (j_n) telle que $|\eta_{j_n}|(\gamma_0')^{j_n} > A$. D'où

$$\eta_{j_n} \geq \frac{A}{(\gamma_0')^{j_n}} \geq A.$$

Ce qui signifie que la suite (η_j) est non bornée lorsque $\mu(1-q)^m S(1) > 1$. □

b) Nous montons à présent la Proposition 4.3.3. Tout d'abord, on montre par récurrence que

$$n_j \leq \eta_j \quad \forall\, j \geq 0. \tag{4.7.45}$$

En effet, si $j = 0$, $\eta_0 = n_0$ par définition. Supposons que

$$n_k \leq \eta_k \quad \forall\, k \leq j.$$

Alors

$$\mu(1-q)^m \sum_{k=0}^{j} \Pi^{j-k}(0,0) n_k \leq \mu(1-q)^m \sum_{k=0}^{j} \Pi^{j-k}(0,0)\eta_k.$$

Mais $\lfloor a \rfloor \leq a$, on déduit de (4.3.12) et (4.7.29) que

$$\begin{aligned} n_{j+1} = \left\lfloor \mu(1-q)^m \sum_{k=0}^{j} \Pi^{j-k}(0,0) n_k \right\rfloor &\leq \mu(1-q)^m \sum_{k=0}^{j} \Pi^{j-k}(0,0) n_k \\ &\leq \mu(1-q)^m \sum_{k=0}^{j} \Pi^{j-k}(0,0)\eta_k \\ &\leq \eta_{j+1}. \end{aligned}$$

1) On commence par le cas $\mu(1-q)^m \sum_{k\geq 0} \Pi^k(0,0) < 1$. D'après la Proposition 4.7.1, $\lim_{j\to+\infty} \eta_j = 0$. Mais (n_j) est une suite entière d'entiers naturels, on déduit alors de (4.7.45) qu'il existe j_0 tel que $n_j = 0\ \forall\, j \geq j_0$.

De plus, s'il existe $\lambda_0 > 1$ tel que (4.3.14) est vérifiée, alors la Proposition 4.7.1 et (4.7.45) impliquent (4.3.13) avec $j_0 = \left\lfloor \frac{log(n_0)}{log(\lambda_0)} + C \right\rfloor$, et C est une constante qui ne depend que de μ, m, q, r et λ_0.

2) Supposons maintenant que $\mu(1-q)^m \sum_{k\geq 0} \Pi^k(0,0) > 1$. Puisque $a - 1 \leq \lfloor a \rfloor$, on déduit de (4.3.12) que

$$n_{j+1} \geq \mu(1-q)^m \left(\sum_{l=0}^{j} \Pi^{j-l}(0,0) n_l \right) - 1.$$

On multiplie par λ^{j+1} et on somme sur j, $0 \leq j \leq k$:

$$\sum_{j=0}^{k+1} n_j \lambda^j - n_0 \geq \lambda\mu(1-q)^m \left(\sum_{l\leq k} \lambda^l n_l \Big(\sum_{i\leq k-l} \lambda^i \Pi^i(0,0) \Big) \right) - \sum_{j=0}^{k} \lambda^{j+1}.$$

On fait tendre $k \to \infty$, ce qui est possible comme étant toutes les quantités sont positives :

$$\hat{H}(\lambda) - n_0 \geq \lambda\mu(1-q)^m S(\lambda)\hat{H}(\lambda) - \frac{\lambda}{1-\lambda}; \quad 0 \leq \lambda < 1, \tag{4.7.46}$$

où $S(\lambda)$ a été défini en (4.7.32) et

$$\hat{H}(\lambda) := \sum_{j\geq 0} n_j \lambda^j.$$

Si $\hat{H}(\gamma_0) = \infty$ (γ_0 est donnée par (4.7.42)), le rayon de convergence de $\hat{H}(\lambda)$ est au plus γ_0. En procédant comme dans la deuxième partie de la preuve de la Proposition 4.7.1, on montre que la suite (n_j) est non bornée.
Supposons que $\hat{H}(\gamma_0) < \infty$. On peut prendre $\lambda = \gamma_0$ dans (4.7.46) :

$$\hat{H}(\gamma_0)\big(1 - \gamma_0\mu(1-q)^m S(\gamma_0)\big) \geq n_0 - \frac{\gamma_0}{1-\gamma_0}.$$

Puisque $\gamma_0\mu(1-q)^m S(\gamma_0) = 1$ (*i.e.* la définition de γ_0), l'inégalité précédente conduit à $n_0 \leq \frac{\gamma_0}{1-\gamma_0}$.

4.7.6 Preuve du Théorème 4.3.5

Selon la Proposition 4.3.3 et sous la condition (4.3.13), $n_j = 0$ pour tout $j \geq j_0$ avec

$$j_0 := \left\lfloor \frac{log(n_0)}{log(\lambda_0)} + C \right\rfloor, \quad C \in \mathbb{R}.$$

Par conséquent, la durée de vie L se réduit à

$$L = max\{L_{n_0}, 1 + L_{n_1}, \ldots, j_0 + L_{n_{j_0}}\}. \tag{4.7.47}$$

Il est clair que $L_{n_0} \leq L$. Par conséquent, (4.3.7) implique

$$\frac{log(n_0)}{-log(1-q)} + \frac{3q^{m-1} - q^{1-m}}{-4log(1-q)} \leq E(L). \tag{4.7.48}$$

D'autre part, pour tout $j \in \{0, \ldots, j_0\}$, on a

$$j + L_{n_j} \leq j_0 + L_{n_j}.$$

Alors,

$$L \leq j_0 + max\{L_{n_0}, L_{n_1}, \ldots, L_{n_{j_0}}\}. \tag{4.7.49}$$

Comme toutes les cellules sont indépendantes, on a

$$max\{L_{n_0}, L_{n_1}, \ldots, L_{n_{j_0}}\} \overset{(d)}{=} L_{N_{j_0}}, \tag{4.7.50}$$

où $N_{j_0} = n_0 + \ldots + n_{j_0}$. D'après (4.7.41), (4.7.45) et $\lambda_0 > 1$, on a

$$n_j \leq C_0 n_0 \qquad \forall\, j \in \{0, \ldots, j_0\}. \tag{4.7.51}$$

Par conséquent,

$$N_{j_0} \leq C_0 n_0 (j_0 + 1). \tag{4.7.52}$$

D'après (4.7.49), (4.7.50), (4.7.52), la définition de j_0 (cf Proposition 4.3.3) et la Proposition 4.3.1, on obtient

$$\begin{aligned} E(L) &\leq j_0 + E(L_{N_{j_0}}) \leq j_0 + \frac{log(N_{j_0})}{-log(1-q^m)} + a_1 \\ &\leq a\, log(n_0) + b, \end{aligned} \tag{4.7.53}$$

où $a > 0$ et b sont deux constantes.

CHAPITRE 5

Modélisation en temps continu

Sommaire

5.1 Introduction 92
5.2 Modèle Markovien continu de la réponse d'une cellule 92
5.2.1 Définition de la chaîne de Markov à temps continu (Z_t) 95
5.2.2 Loi de Z_t 96
5.3 Durée de vie d'une tumeur 98
5.3.1 Durée de vie T d'une cellule cancéreuse 98
5.3.2 Analyse numérique 99
5.3.3 Durée de vie L_{n_0} de la tumeur 100
5.3.4 Expression temporelle du TCP 104
5.4 Durée de vie d'un tissu normal 104
5.4.1 Durée de vie $\bar{T}$ d'une cellule saine 105
5.4.2 Durée de vie $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$ d'un tissu normal 105
5.4.3 Expression temporelle du NTCP 106
5.5 Conclusion 106
5.6 Preuves des propositions 107
5.6.1 Preuve de la Proposition 5.2.3 107
5.6.2 Preuve de la Proposition 5.3.2 110
5.6.3 Preuve de la Proposition 5.3.3 114
5.6.4 Preuve de la Proposition 5.4.1 115

5.1 Introduction

Dans les chapitres 3 et 4 précédents, nous avons étudié la réponse cellulaire à un traitement et la croissance d'une tumeur en considérant des processus stochastiques à temps discret. Les instants successifs correspondent à l'application des fractions de dose de radiothérapie. Dans ce chapitre, nous considérons des processus à temps continu afin de modéliser la réponse tumorale durant l'application en continu de la dose de rayon dans des traitements comme la curiethérapie permanente dans laquelle la durée d'application de la dose totale peut varier de quelques semaines à un mois, ou après la thérapie photodynamique où la durée d'application de la dose de lumière peut varier de quelques secondes à plusieurs dizaines de minutes. En outre, l'amplitude du signal lumineux peut aussi varier durant le traitement.

5.2 Modèle Markovien continu de la réponse d'une cellule

Nous conservons certaines des hypothèses que nous avons adoptées dans la modélisation temps discret : la cellule contient m cibles sensibles, chaque cible peut être inactivée par le traitement et la mort de la cellule survient lorsque les m cibles sont inactivées. En outre, les cibles peuvent se réactiver tant que la cellule est toujours vivante.

On suppose qu'une dose u de traitement est appliquée sur une cellule à $t = 0$. Pour une cellule donnée, on note Z_{kh} le nombre de cibles détruites à l'instant $t = kh$, où $h = \Delta t$ est petit et k un entier. On observe ainsi les dommages subis par la cellule en des instants très rapprochés. On suppose que $(Z_{kh})_{k\geq 0}$ est une chaîne de Markov, dont la dynamique est donnée par Π_h (cf Section 3.2) avec des paramètres m, q_h et r_h. Ainsi q_h est la probabilité qu'une cible active soit désactivée dans le petit intervalle de temps $[kh, (k+1)h]$. D'une manière analogue, r_h est la probabilité qu'une cible inactive dans une cellule vivante soit rendue active durant l'intervalle $[kh, (k+1)h]$.
Puisque h est petit, il parait naturel de supposer que q_h et r_h sont petits : la cellule a "tendance" à rester dans le même état, des changements sont possibles mais avec une faible probabilité. On suppose :

$$q_h = \alpha h + o(h) \tag{5.2.1}$$

et

$$r_h = \rho h + o(h) \tag{5.2.2}$$

avec α, $\rho > 0$ et $\lim\limits_{h\to 0} \frac{o(h)}{h} = 0$.
Notons que α dépend de la valeur de la dose u appliquée, *i.e.*

$$\alpha = f(u), \tag{5.2.3}$$

où f est une fonction croissante.
Les états possibles d'une cible durant l'intervalle $[t, t+h]$ sont représentés à la Figure 5.1.

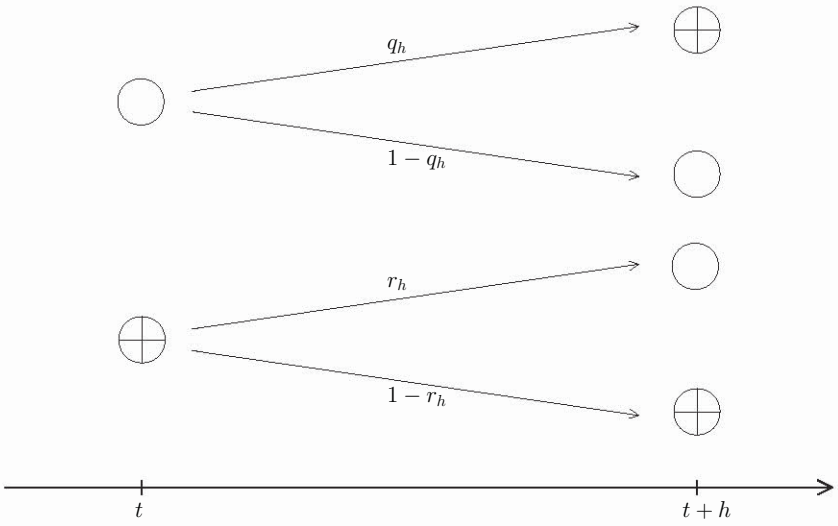


FIGURE 5.1 – Réponses (inactivation et réparation) d'une cible dans l'intervalle $[t, t+h]$. Un cercle vide représente une cible active ; un cercle avec un croix représente une cible désactivée.

Etude de la matrice de transition Π_h

La matrice de transition Π_h, associée à la chaîne $(Z_{kh})_k$, modélise l'effet de la dose et les mécanismes de réparation :

$$\Pi_h = \mathbf{P}_h \mathbf{R}_h. \tag{5.2.4}$$

Dans ce qui suit, nous adoptons la convention que la première colonne et la première ligne d'une matrice seront notées par l'indice 0. La matrice $\mathbf{P}_h$ décrit les mécanismes de désactivation des cibles (effets du traitement). D'après (3.2.4), on a

$$\mathbf{P}_h(i,j) = \begin{cases} \binom{m-i}{j-i} q_h^{j-i}(1-q_h)^{m-j} & i \le j \\ 0 & j < i. \end{cases} \tag{5.2.5}$$

La matrice $\mathbf{R}_h$ décrit les mécanismes de réparation des cibles. D'après (3.2.7), on a

$$\mathbf{R}_h(i,j) = \begin{cases} \binom{i}{i-j} r_h^{i-j}(1-r_h)^{j} & j \le i \\ 0 & i < j. \end{cases} \tag{5.2.6}$$

Lemme 5.2.1. *Les probabilités de transitions de la chaîne de Markov (Z_{kh}) sont données par $\Pi_h(i,j) = P(Z_{(k+1)h} = j | Z_{kh} = i)$, $0 \leq i, j \leq m$, avec*

$$\Pi_h(i,j) = \begin{cases} \alpha(m-i)h + o(h) & j = i+1, \quad 0 \leq i \leq m-1 \\ 1 - [\alpha(m-i) + i\rho]h + o(h) & j = i, \quad 0 \leq i \leq m-1 \\ i\rho h + o(h) & j = i-1, \quad 1 \leq i \leq m-1 \\ 1 & j = i = m \\ 0 & \textit{sinon.} \end{cases} \tag{5.2.7}$$

Démonstration. Il est facile de montrer à partir de (5.2.5), (5.2.1) et (5.2.2) :

$$\begin{cases} \mathbf{P}_h(i,i) & = \big(1 - \alpha h + o(h)\big)^{m-i} & = 1 - \alpha(m-i)h + o(h) \\ \mathbf{P}_h(i,i+1) & = \alpha(m-i)h + o(h) & \\ \mathbf{P}_h(i,j) & = o(h^2) & j > i+1 \\ \mathbf{P}_h(i,j) & = 0 & j < i. \end{cases} \tag{5.2.8}$$

On procède d'une manière analogue avec $\mathbf{R}_h(i,j)$:

$$\begin{cases} \mathbf{R}_h(i,i) & = 1 - i\,\rho\,h + o(h) & \\ \mathbf{R}_h(i,i-1) & = i\,\rho\,h + o(h) & i \geq 1 \\ \mathbf{R}_h(i,j) & = o(h^2) & j < i-1 \\ \mathbf{R}_h(i,j) & = 0 & j > i. \end{cases} \tag{5.2.9}$$

Si $i = m$, alors $\Pi_h(m,m) = 1$. On supposera par la suite que $i \in \{0, \ldots, m-1\}$.
D'après (5.2.4) on a :

$$\Pi_h(i,j) = \sum_{k=0}^{m} \mathbf{P}_h(i,k)\mathbf{R}_h(k,j) = \sum_{k=i}^{m} \mathbf{P}_h(i,k)\mathbf{R}_h(k,j). \tag{5.2.10}$$

Lorsque $j = i$, on a

$$\Pi_h(i,i) = \mathbf{P}_h(i,i)\mathbf{R}_h(i,i) + \mathbf{P}_h(i,i+1)\mathbf{R}_h(i+1,i) + \sum_{k>i+1}^{m} \mathbf{P}_h(i,k)\mathbf{R}_h(k,i). \tag{5.2.11}$$

On déduit de (5.2.9) et (5.2.8) :

$$\mathbf{P}_h(i,i+1)\mathbf{R}_h(i+1,i) = o(h)$$

$$\sum_{k>i+1}^{m} \mathbf{P}_h(i,k)\mathbf{R}_h(k,i) = o(h)$$

$$\mathbf{P}_h(i,i)\mathbf{R}_h(i,i) = 1 - [\alpha(m-i) + i\rho]h + o(h).$$

Ce qui montre la seconde identité de (5.2.7). Les autres formules de (5.2.7) se montrent d'une manière analogue. □

5.2.1 Définition de la chaîne de Markov à temps continu (Z_t)

L'analyse précédente nous conduit à la définition suivante :

Définition 5.2.2. *(Z_t) est la chaîne de Markov à temps continu, à valeurs dans $\{0, 1, \ldots, m\}$ et de probabilité de transition vérifiant*

$$P\big(Z_{t+h} = j \mid Z_t = i\big) = \pi_h(i,j), \;\; t \geq 0,\, h > 0,\, 0 \leq i, j \leq m \tag{5.2.12}$$

avec

$$\pi_h(i,j) = \begin{cases} \alpha(m-i)h + o(h) & j = i+1, \quad 0 \leq i \leq m-1 \\ 1 - [\alpha(m-i) + i\rho]h + o(h) & j = i, \quad 0 \leq i \leq m-1 \\ i\rho h + o(h) & j = i-1, \quad 1 \leq i \leq m-1 \\ 1 & j = i = m \\ 0 & \textit{sinon.} \end{cases} \tag{5.2.13}$$

Pour montrer l'existence d'une telle chaîne de Markov, nous écrivons (5.2.13) sous la forme

$$\pi_h(i,j) = \delta_{i,j} + q_{i,j}h + o(h) \qquad h \to 0, \tag{5.2.14}$$

où $\delta_{i,j}$ est la fonction Dirac donnée par

$$\delta_{i,j} = \begin{cases} 1 & i = j \\ 0 & i \neq j. \end{cases} \tag{5.2.15}$$

D'après (5.2.13) et (5.2.14), il est facile de déduire que

$$q_{0,j} = \begin{cases} -m\alpha & j = 0 \\ m\alpha & j = 1 \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases} \tag{5.2.16}$$

Pour $1 \leq i \leq m-1$,

$$q_{i,j} = \begin{cases} i\rho & j = i-1. \\ -[\alpha(m-i) + i\rho] & j = i \\ \alpha(m-i) & j = i+1 \\ 0 & \text{sinon;} \end{cases} \tag{5.2.17}$$

et pour $i = m$,

$$q_{m,j} = 0 \quad \forall\, j \in \{0, \ldots, m\}. \tag{5.2.18}$$

La forme explicite de la matrice $\mathbf{Q} = (q_{i,j})_{0\le i,j\le m}$ est alors

$$\mathbf{Q} = \begin{pmatrix} -\alpha m & \alpha m & 0 & \dots & 0 \\ \rho & -\alpha(m-1)-\rho & \alpha(m-1) & \dots & 0 \\ 0 & 2\rho & -\alpha(m-2)-2\rho & \dots & \vdots \\ \vdots & \dots & \dots & \dots & \vdots \\ \vdots & \dots & (m-1)\rho & -\alpha-(m-1)\rho & \alpha \\ 0 & \dots & \dots & 0 & 0 \end{pmatrix}. \tag{5.2.19}$$

Comme la matrice $\mathbf{Q}$ vérifie

$$\begin{cases} q_{i,j} \ge 0 & j \ne i \\ \sum_{j=0}^{m} q_{i,j} = 0 & 0 \le i \le m \end{cases} \tag{5.2.20}$$

alors (cf Théorème 2.8.2 dans [47]) la relation (5.2.14) implique que $(Z_t)_{t\ge 0}$ est une chaîne de Markov à valeurs dans $\{0, 1, \dots, m\}$. Notons que (Z_t) est un processus de naissance et mort. On déduit (voir la Section 2.6 dans [47]) une description plus trajectorielle de (Z_t). Une cellule vivante en état i à l'instant t, *i.e.* $Z_t = i < m$, reste dans cet état un temps exponentiel S_i de paramètre $\theta(i) = \alpha(m-i) + i\,\rho$, puis saute soit à l'état $i+1$ avec probabilité $\frac{q_{i,i+1}}{q_{i,i-1}+q_{i,i+1}}$, soit à l'état $i-1$ $(i \ge 1)$ avec probabilité $\frac{q_{i,i-1}}{q_{i,i+1}+q_{i,i-1}}$. Rappelons qu'une variable aléatoire ξ est exponentielle de paramètre $\theta > 0$, si sa densité est définie par $\theta e^{-\theta x} 1_{\{x>0\}}$.

5.2.2 Loi de Z_t

Nous ne considérons que le cas où la cellule est initialement dans l'état 0, *i.e.* $Z_0 = 0$. Ceci conduit à introduire

$$P_j(t) = P(Z_t = j \mid Z_0 = 0) = \pi_t(0, j), \qquad j \in \{0, \dots, m\}. \tag{5.2.21}$$

Rappelons que la famille des matrices $\Pi(t) = \big(\pi_t(i,j)\big)_{0\le i,j\le m}$ vérifie l'équation :

$$\mathbf{\Pi}'(t) = \mathbf{\Pi}(t)\mathbf{Q}. \tag{5.2.22}$$

Par conséquent,

$$P_j'(t) = \big(\mathbf{\Pi}(t)\mathbf{Q}\big)(0,j) = \sum_{k=0}^{m} P_k(t) q_{k,j}, \;\; 0 \le j \le m. \tag{5.2.23}$$

Il s'agit d'un système linéaire à $m+1$ équations différentielles linéaires en $P_j(t)$, $j \in \{0, \dots, m\}$ qui compte tenu de (5.2.16), (5.2.17) et (5.2.18) s'écrit sous la forme :

$$P_j'(t) = \begin{cases} -m\alpha P_0(t) + \rho P_1(t) & j = 0 \\ \alpha\big(m-(j-1)\big)P_{j-1}(t) - \big((m-j)\alpha + j\rho\big)P_j(t) + (j+1)\rho 1_{\{j\le m-2\}} P_{j+1}(t) & 1 \le j \le m-1 \\ \alpha P_{m-1}(t) & j = m \end{cases} \tag{5.2.24}$$

Soit $\mathbf{A}$ la matrice transposée de la matrice $\mathbf{Q}$ et soit $\mathbf{P}(t)$ le vecteur colonne de dimension $m+1$ dont les coordonnées sont $P_0(t), \ldots, P_m(t)$. Il est clair que les équations (5.2.23) sont équivalentes à

$$\mathbf{P}'(t) = \mathbf{A}\mathbf{P}(t), \tag{5.2.25}$$

avec la condition initiale $\mathbf{P}(0) = (1, 0, \ldots, 0)^*$, (la cellule est initialement en état 0, *i.e.* $P_0(0) = 1$).

Proposition 5.2.3. *Les matrices* $\mathbf{Q}$ *et* $\mathbf{A}$ *sont diagonalisables et ont* $m+1$ *valeurs propres distinctes* $\lambda_0, \ldots, \lambda_m$ *tel que*

$$-m\, max(\alpha, \rho) \leq \lambda_m < \ldots < \lambda_1 < \lambda_0 = 0.$$

La preuve est donnée dans la Section 5.6.1.
La matrice $\mathbf{Q}$ dépend seulement de m, α et ρ. Malheureusement, il n'est pas possible d'exprimer explicitement les valeurs propres de $\mathbf{Q}$. Toutefois pour des valeurs de m, α et ρ, les valeurs propres $\lambda_0, \ldots, \lambda_m$ peuvent être déterminées numériquement, voir la Section 5.3.2.

Proposition 5.2.4. *Le vecteur solution* $\mathbf{P}(t)$ *du (5.2.25) est une combinaison linéaire de termes exponentiels. Plus précisément, il existe* $m+1$ *vecteurs de* $\mathbb{R}^{m+1}$, $M_0, \ldots, M_m$, *tels que*

$$\mathbf{P}(t) = \sum_{j=0}^{m} M_j e^{\lambda_j t}, \ \forall\, t \geq 0. \tag{5.2.26}$$

Démonstration. La solution de l'équation (5.2.25) prend la forme d'une matrice exponentielle :

$$\mathbf{P}(t) = e^{t\mathbf{A}}\mathbf{P}(0). \tag{5.2.27}$$

Comme $\mathbf{A}$ est diagonalisable dans $\mathbb{R}$, il existe alors une matrice réelle inversible $\mathbf{U}$ telle que $\mathbf{U}^{-1}\mathbf{D}\mathbf{U} = \mathbf{A}$ où

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} \lambda_0 & & & \\ & \lambda_1 & & \\ & & \ddots & \\ & & & \lambda_m \end{pmatrix}. \tag{5.2.28}$$

Donc, la matrice exponentielle $e^{t\mathbf{A}}$ est

$$e^{t\mathbf{A}} = \mathbf{U}^{-1} e^{t\mathbf{D}} \mathbf{U}. \tag{5.2.29}$$

$e^{t\mathbf{D}}$ est aussi une matrice diagonale,

$$e^{t\mathbf{D}} = \begin{pmatrix} e^{t\lambda_0} & & & \\ & e^{t\lambda_1} & & \\ & & \ddots & \\ & & & e^{t\lambda_m} \end{pmatrix}. \tag{5.2.30}$$

D'où (5.2.26). □

5.3 Durée de vie d'une tumeur

Dans cette section, on ne tient pas compte de la prolifération cellulaire.

5.3.1 Durée de vie T d'une cellule cancéreuse

Nous donnons la loi de la durée de vie d'une cellule cancéreuse. Soit T la durée de vie de la cellule : T est le premier instant où la cellule est en état de mort, *i.e.* lorsque ses m cibles sont détruites :

$$T = inf\{t > 0;\ Z_t = m\}. \tag{5.3.1}$$

Proposition 5.3.1. *La fonction de répartition de T est donnée par*

$$F(t) = P(T \leq t) = 1 + \sum_{j=1}^{m} M_{j,m} e^{\lambda_j t}, \tag{5.3.2}$$

où les $M_{j,m}$ sont des constantes et $\lambda_m < \ldots < \lambda_1$ sont les valeurs propres négatives de la matrice $\mathbf{Q}$.

Démonstration. D'après la définition (5.3.1) de T, le fait que m soit un état absorbant et que la cellule soit initialement en état 0, on a

$$P(T \leq t) = P(Z_t = m \mid Z_0 = 0),\ \ \forall\, t \geq 0. \tag{5.3.3}$$

Nous déduisons de la définition (5.2.21) de $P_m(t)$:

$$P(T \leq t) = P_m(t). \tag{5.3.4}$$

La Proposition 5.2.4 implique que $P_m(t)$ est une combinaison linéaire de termes exponentiels,

$$P_m(t) = \sum_{j=0}^{m} M_{j,m} e^{\lambda_j t} \tag{5.3.5}$$

où les $M_{j,m}$ sont des constantes et $\lambda_m < \ldots < \lambda_0 = 0$ sont les valeurs propres de la matrice $\mathbf{Q}$.
Comme $P_m(t)$ est la fonction de répartition de T, nous avons

$$P_m(t) = P(T \leq t) \xrightarrow[t\to\infty]{} 1.$$

Puisque λ_1, …, λ_m sont négatifs, on en déduit :

$$M_{0,m} = 1 \quad et \quad P(T > t) = 1 - P_m(t) = -M_{1,m} e^{\lambda_1 t} - \sum_{j=2}^{m} M_{j,m} e^{\lambda_j t}.$$

□

Proposition 5.3.2. *La distribution de T est asymptotiquement approchée par une distribution exponentielle de paramètre $\lambda = -\lambda_1 > 0$, où λ_1 est la plus grande valeur propre négative de la matrice* $\mathbf{Q}$,

$$1 - F(t) \sim \beta e^{-\lambda t} \qquad (t \to +\infty), \tag{5.3.6}$$

avec $\beta > 0$.

La preuve est donnée dans la Section 5.6.2.

5.3.2 Analyse numérique

Une fois les valeurs des paramètres α, ρ et m données, la matrice $\mathbf{Q}$ est déterminée par (5.2.19). Rappelons que $\mathbf{A}$ est la transposée de $\mathbf{Q}$. Nous avons implémenté ces matrices dans l'environnement de calcul Matlab et nous pouvons calculer les valeurs propres (λ_j) correspondantes ainsi que les coefficients $M_{j,m}$ $\big($cf (5.3.2)$\big)$ en résolvant le système (5.2.24) avec la condition initiale $\mathbf{P}(0) = (1, 0, \ldots, 0)$. Par conséquent, le calcul de la fonction de répartition F de T est possible.

Approximation de la distribution de T

Nous avons montré dans la Proposition 5.3.2 que pour des grandes valeurs du temps t, nous avons $1 - F(t) \sim \beta e^{-\lambda t}$, $t \to \infty$, avec $\lambda = -\lambda_1$ et $\beta = -M_{1,m}$. La Figure 5.2 présente F (la courbe continue) et son approximation $1 - \beta e^{-\lambda t}$ (la courbe pointillée) pour $m = 3$, $\alpha = 9$ et $\rho = 5$. Nous remarquons clairement que ces deux quantités sont quasi égales dès que $t > 0.2$.

Influence de α et ρ sur T

Nous présentons ici un ensemble de résultats numériques pour montrer l'influence des paramètres de désactivation des cibles α et de réparation ρ, avec m fixé, sur λ et β. On fixe un paramètre et on fait varier l'autre.

Fixons la valeur $m = 3$. Les Figures 5.3(a) et 5.3(b) montrent les variations de λ en fonction du paramètre de désactivation de cibles α et du paramètre de réparation ρ respectivement. Nous observons que λ croît avec α et décroît avec ρ.

Similairement, les Figures 5.4(a) et 5.4(b) présentent la variation de β en fonction de α et de ρ respectivement. Nous observons que β croît avec α et décroît avec ρ.
Le sens de variation de λ et β en fonction des paramètres α et ρ, ne permet pas de déduire l'influence de ces deux paramètres sur la durée de vie d'une cellule, puisque $1-F(t) \sim \beta e^{-\lambda t}$. Pour cette raison, on étudie la variation de la fonction $\hat{F}(t) := 1 - \beta e^{-\lambda t}$ en fonction de α et ρ.

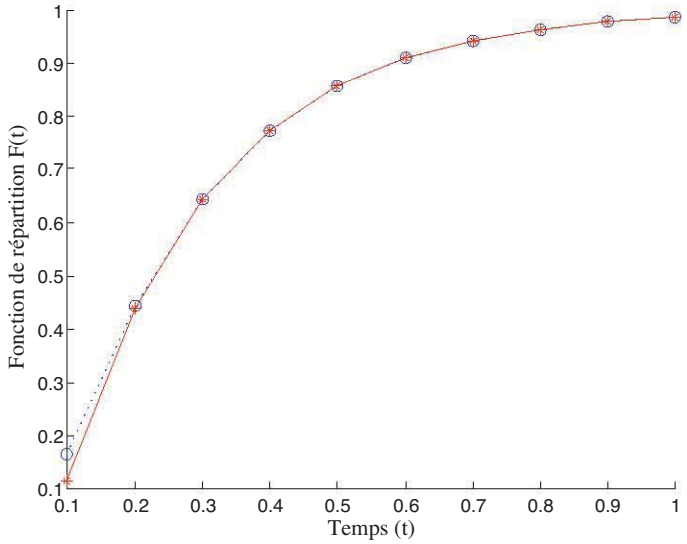


FIGURE 5.2 – Tracé conjoint de la fonction de répartition F (trait plein) de T et $\hat{F}(t) = 1 - \beta e^{-\lambda t}$ (trait pointillé), avec $m = 3$, $\alpha = 9$ et $\rho = 5$.

La Figure 5.5(a) présente les variations de $\hat{F}(t)$, pour $m = 3$, $\rho = 20$ et $\alpha = 2, 5, 8$. D'autre part, la Figure 5.5(a) présente les variations de $\hat{F}(t)$, pour $m = 3$, $\alpha = 2$ et $\rho = 5, 10, 15$. Nous déduisons que la probabilité de mort cellulaire à l'instant t, $P(T \leq t)$ (approximée par $\hat{F}(t)$) augmente lorsque le traitement devient plus efficace (augmentation de α) et diminue lorsque les mécanismes de réparation dans la cellule deviennent plus importants.

5.3.3 Durée de vie L_{n_0} de la tumeur

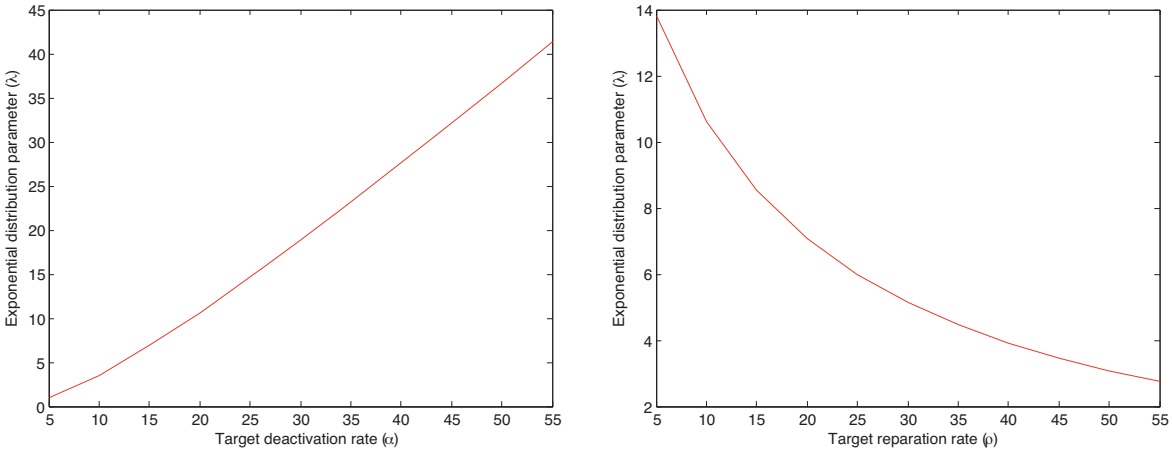
Nous considérons une tumeur contenant initialement n_0 cellules. Pour chaque cellule j, nous associons la durée de vie correspondante,

$$T^{(j)} = inf\{t > 0; Z_t^{(j)} = m\}, \tag{5.3.7}$$

où $Z_t^{(j)}$ est le nombre de cibles inactives de la cellule j à l'instant t.

Nous ne considérons pas ici la prolifération des cellules. Dans ce cas, la durée de vie d'une tumeur L_{n_0} est définie comme le maximum des durées de vie des n_0 cellules,

$$L_{n_0} = max\{T^{(1)}, \ldots, T^{(n_0)}\}. \tag{5.3.8}$$



(a) Sensibilité de λ vis-à-vis de α pour $\rho = 10$

(b) Sensibilité de λ vis-à-vis de ρ pour $\alpha = 20$

FIGURE 5.3 – Influence du paramètre de désactivation des cibles α et du paramètre de réparation ρ sur le paramètre exponentiel λ de la durée de vie T, avec $m = 3$

Sous l'hypothèse que toutes les cellules se comportent d'une manière indépendante et avec la même dynamique, les variables $T^{(1)}, \ldots, T^{(n_0)}$ sont *i.i.d.* et ont la même distribution que T. Nous obtenons alors

$$P(L_{n_0} \leq t) = P(T^{(1)} \leq t) \times \ldots \times P(T^{(n_0)} \leq t) = \big(F(t)\big)^{n_0}. \tag{5.3.9}$$

Ensuite, nous examinons le cas des grandes valeurs de n_0 en étudiant les propriétés de L_n lorsque n tend vers l'infini. Selon le *théorème de Fisher-Tippet-Gnedenko* [74], le maximum L_n renormalisé, converge en loi vers une distribution de *Gumbel* lorsque $n \to \infty$.

Proposition 5.3.3. *Soit $\lambda = -\lambda_1$ et $\beta = -M_{1,m}$ comme définis dans la Proposition 5.3.2. La suite $\big(\lambda L_n - log(\beta n), n \geq 1\big)$ converge en loi vers une variable aléatoire ξ qui suit une distribution de Gumbel,*

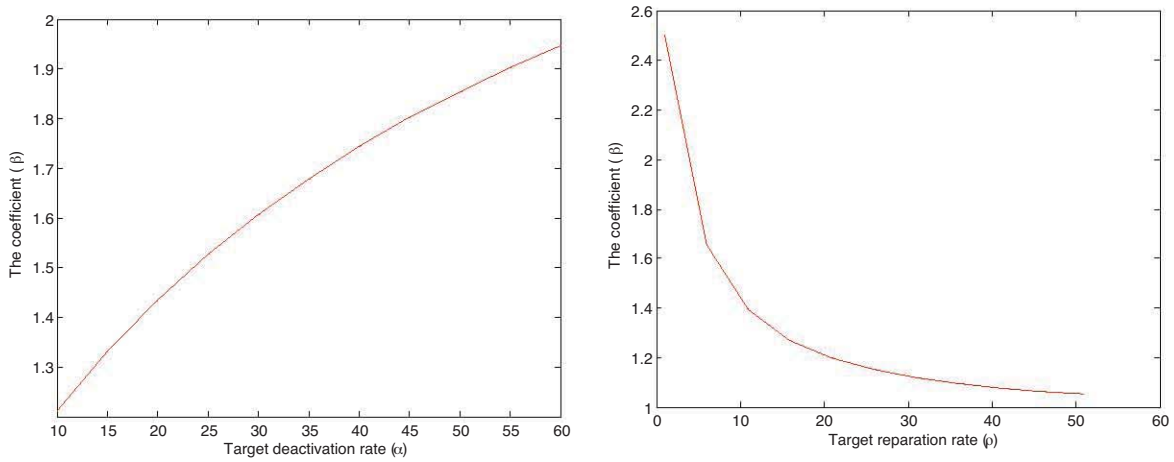
$$P(\xi \leq t) = e^{-e^{-t}}. \tag{5.3.10}$$

La preuve est donnée dans la Section 5.6.3. On déduit de cette proposition la conséquence suivante concernant la convergence des moments renormalisés.

Proposition 5.3.4. *Pour tout $k \geq 1$, on a*

$$\lim_{n\to\infty} E\left([\lambda L_n - log(\beta n)]^k\right) = (-1)^k \Gamma^{(k)}(1), \tag{5.3.11}$$

avec $\Gamma(x) = \int_0^\infty t^{x-1} e^{-t} dt$, $x > 0$ et $\Gamma^{(k)}$ est sa dérivée d'ordre k.



(a) Sensibilité de β vis-à-vis de α pour $\rho = 10$ (b) Sensibilité de β vis-à-vis de ρ pour $\alpha = 20$

FIGURE 5.4 – Influence du paramètre de désactivation des cibles α et du paramètre de réparation ρ sur le coefficient β, avec $m = 3$.

Démonstration. Puisque la durée de vie T est à valeurs dans $\mathbb{R}_+$, alors sa fonction de répartition F vérifie

$$\int_{-\infty}^{0} |x|^k dF(x) = 0 < \infty.$$

Par conséquent, (5.3.11) est une conséquence directe de la Proposition 5.3.4 et du point *ii)* de la Remarque (haut page 78 de [74]). □

Corollaire 5.3.5. *La moyenne et la variance de L_n vérifient :*

$$\lim_{n\to+\infty} E\left(L_n\right) - \frac{log(n)}{\lambda} = \frac{\gamma + log(\beta)}{\lambda} \tag{5.3.12}$$

$$\lim_{n\to+\infty} Var\left(L_n\right) = \frac{\pi^2}{6\lambda^2} \tag{5.3.13}$$

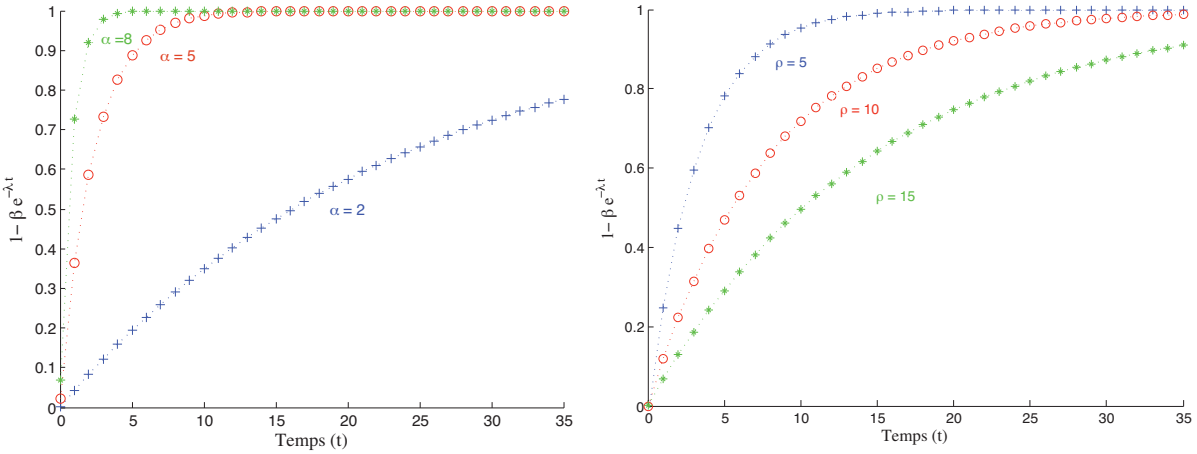
où γ est la constante d'Euler.

Démonstration. En utilisant la Proposition 5.3.4 pour $k = 1$ et 2, on a

$$\lim_{n\to+\infty} \lambda E\left(L_n\right) - log(\beta n) = -\Gamma'(1)$$

et

$$\lim_{n\to\infty} E\left([\lambda L_n - log(\beta n)]^2\right) = \Gamma''(1).$$



(a) Variations de $1-\beta e^{-\lambda t}$ pour $\rho = 20$ et $\alpha = 2, 5, 8$ (b) Variations de $1-\beta e^{-\lambda t}$ pour $\alpha = 2$ et $\rho = 5, 10, 15$

FIGURE 5.5 – Influence du paramètre de désactivation des cibles α et du paramètre de réparation ρ sur l'approximation de $F(t)$, $1-\beta e^{-\lambda t}$.

Notons que $\Gamma'(1) = -\gamma$, où γ est la constante d'Euler et

$$\frac{\Gamma'(x)}{\Gamma(x)} = -\frac{1}{x} - \gamma + \sum_{r=1}^{\infty}\left(\frac{1}{r} - \frac{1}{r+x}\right),$$

voir la page 58 du [35]. Dérivons les deux membres de cette équation, on obtient

$$\frac{\Gamma''(x)\Gamma(x) - \Gamma'(x)^2}{\Gamma(x)^2} = \frac{1}{x^2} + \sum_{r=1}^{\infty}\frac{1}{(r+x)^2}.$$

Pour $x = 1$ on a $\Gamma(1) = 1$ et $\Gamma'(1) = -\gamma$, d'où :

$$\Gamma''(1) - \gamma^2 = 1 + \sum_{r=1}^{\infty}\frac{1}{(r+1)^2}.$$

Mais $\sum_{r=1}^{\infty}\frac{1}{r^2} = \frac{\pi^2}{6}$ (cf page 49 du [35]), alors

$$\Gamma''(1) = \gamma^2 + \frac{\pi^2}{6}.$$

Nous obtenons ainsi (5.3.12) et (5.3.13). □

Fixons une grande valeur n_0, les relations (5.3.12) et (5.3.13) donnent deux caractéristiques intéressantes de L_{n_0} :

$$\begin{array}{lcl} E(L_{n_0}) & \approx & \frac{1}{\lambda} log(n_0) + \frac{\gamma + log(\beta)}{\lambda}; \\ Var(L_{n_0}) & \approx & \frac{\pi^2}{6\lambda^2}. \end{array} \tag{5.3.14}$$

Rappelons que ce résultat ressemble à celui obtenu en cas discret dans la Proposition 4.3.1. Toutefois, le Corollaire 5.3.5 est plus précis car nous avons un développement asymptotique de $E(L_n)$, alors que dans la Proposition 4.3.1, nous avons seulement un encadrement de $E(L_n)$. Notons de plus que la convergence de la variance de L_n vers une constante fut observée dans le cadre discret sur des applications numériques (cf Section 4.3.2.1, lorsque la taille de l'intervalle de confiance de L_n reste presque constante).

5.3.4 Expression temporelle du TCP

Notre modèle en temps continu permet aussi d'obtenir une expression temporelle de la probabilité de contrôle tumorale TCP. Nous raisonnons comme nous l'avons fait dans le cadre du modèle discret (cf Section 4.5), le TCP à un instant t est la probabilité pour que la tumeur soit détruite à cet instant. Par conséquent, il s'exprime aisément à l'aide de la fonction de répartition de la durée de vie de la tumeur :

$$TCP(t) = P(L_{n_0} \leq t). \tag{5.3.15}$$

D'après la Proposition 5.3.3, on obtient pour des grandes valeurs de n_0

$$TCP(t) \sim P(\xi \leq \lambda t - ln(\beta n_0) = e^{-\beta n_0 e^{-\lambda t}} \quad (t > 0). \tag{5.3.16}$$

Notons que cette valeur est assez "petite". En outre, rappelons que cette expression de l'indicateur TCP est valide pour une population cellulaire non proliférative comme les cellules quiescentes (dans la phase G_0).

5.4 Durée de vie d'un tissu normal

Similairement au cas d'une cellule cancéreuse et comme nous l'avons fait dans le cas du temps discret (cf Section 4.4), on suppose qu'une cellule normale contient $\bar{m}$ cibles. On note $\bar{Z}_t$ le nombre de cibles inactives dans la cellule à l'instant t. Comme dans le cas de la cellule cancéreuse, on suppose que $(\bar{Z}_t)$ est une chaine de Markov à temps continu avec les paramètres $\bar{q}_h = \bar{\alpha}\, h + o(h)$ et $\bar{r}_h = \bar{\rho}\, h + o(h)$.

5.4.1 Durée de vie $\bar{T}$ d'une cellule saine

Nous considérons une cellule normale contenant $\bar{m}$ cibles. Soit $\bar{T}$ la durée de vie de cette cellule,

$$\bar{T} = inf\{t > 0;\ \bar{Z}_t = \bar{m}\}. \tag{5.4.1}$$

Soit $\bar{\mathbf{Q}}$ la matrice génératrice de $(\bar{Z}_t)$ (définie similairement à $\mathbf{Q}$, cf (5.2.19) et (5.2.20)). D'après les Propositions 5.2.3, 5.2.4 et 5.3.2), d'une façon similaire nous pouvons approcher asymptotiquement la distribution de $\bar{T}$ par une distribution exponentielle de paramètre $\bar{\lambda} > 0$, où $-\bar{\lambda}$ est la plus grande valeur propre négative de la matrice $\bar{\mathbf{Q}}$. Soit $\bar{F}$ la fonction de répartition de $\bar{T}$, alors pour grand t on a

$$1 - \bar{F}(t) \sim \bar{\beta} e^{-\bar{\lambda} t}. \tag{5.4.2}$$

5.4.2 Durée de vie $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$ d'un tissu normal

Considérons maintenant un tissu normal contenant initialement $\bar{n}_0$ cellules et de capacité de réserve $(\bar{n} - 1)$. Pour chaque cellule j nous associons la durée de vie correspondante,

$$\bar{T}^{(j)} = inf\{t > 0; \bar{Z}_t^{(j)} = \bar{m}\}, \tag{5.4.3}$$

où $\bar{Z}_t^{(j)}$ est le nombre de cibles inactives dans la cellule j. Ces variables aléatoires sont ordonnées dans une séquence croissante :

$$\bar{T}^{(1:\bar{n}_0)} \leq \bar{T}^{(2:\bar{n}_0)} \leq \ldots \leq \bar{T}^{(\bar{n}_0:\bar{n}_0)}. \tag{5.4.4}$$

Cette suite est la statistique d'ordre de $\bar{T}^{(1)}, \bar{T}^{(2)}, \ldots, \bar{T}^{(\bar{n}_0)}$ et $\bar{T}^{(l:\bar{n}_0)}$ est la $j ème$ statistique d'ordre. Notons que le maximum $L_{\bar{n}_0} = \bar{T}^{(\bar{n}_0:\bar{n}_0)}$ et soit $m_{\bar{n}_0}$ le minimum des $\{\bar{T}^{(j)}\}$, alors $m_{\bar{n}_0} = \bar{T}^{(1:\bar{n}_0)}$.

Pour un instant t, soit $\bar{X}_t(0, \bar{m})$ le nombre de cellules saines mortes à cet instant parmi les $\bar{n}_0$ cellules initiales. Il est clair que

$$\{L_{\bar{n},\bar{n}_0} \leq t\} = \{\bar{X}_t(0, \bar{m}) \geq \bar{n}\}. \tag{5.4.5}$$

Comme une cellule saine est morte à l'instant t avec une probabilité $\bar{F}(t) = P(\bar{T} \leq t)$, alors

$$\bar{X}_t(0, \bar{m}) \sim \mathcal{B}\big(\bar{n}_0, \bar{F}(t)\big). \tag{5.4.6}$$

Par conséquent, la fonction de répartition $\bar{F}_{\bar{n}:\bar{n}_0}(t)$ de $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$ est donnée par

$$\bar{F}_{\bar{n}:\bar{n}_0}(t) = P(L_{\bar{n},\bar{n}_0} \leq t) = \sum_{i=\bar{n}}^{\bar{n}_0} \binom{\bar{n}_0}{i} \big(\bar{F}(t)\big)^i \big(1 - \bar{F}(t)\big)^{\bar{n}_0 - i}. \tag{5.4.7}$$

Notons que, un calcul numérique est possible pour $\bar{n}, \bar{n}_0$ pas trop grands. Intéressons nous à présent aux grandes valeurs de $\bar{n}_0$ et étudions la convergence de $L_{\bar{n},n}$ lorsque n tend vers l'infini, $\bar{n}$ étant fixé.

Proposition 5.4.1. *Pour $\bar{n}$ fixé, la suite $\left(\bar{\lambda} n^{\frac{1}{\bar{m}}} L_{\bar{n},n} + log(\bar{\beta}), n \geq 1\right)$ converge en loi vers une variable aléatoire $\zeta_{\bar{n}}$ lorsque $n \to \infty$, avec*

$$H^{(\bar{n})}(t) := P(\zeta_{\bar{n}} \leq t) = 1 - e^{-\left[\frac{\bar{\alpha}(t - log(\bar{\beta}))}{\bar{\lambda}}\right]^{\bar{m}}} \sum_{k=0}^{\bar{n}-1} \frac{1}{k!} \left[\frac{\bar{\alpha}(t - log(\bar{\beta}))}{\bar{\lambda}}\right]^{\bar{m}k}.$$

La preuve est donnée dans la Section 5.6.4.

5.4.3 Expression temporelle du NTCP

La probabilité de complication dans le tissu voisin est définie par la fonction de répartition de la durée de vie $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$. D'après la Proposition 5.4.1, lorsque $\bar{n}_0$ est grand, on peut approximer asymptotiquement $L_{\bar{n},\bar{n}_0}$ par la variable $\frac{\zeta_{\bar{n}} - log(\bar{\beta})}{\bar{\lambda} \bar{n}_0^{\frac{1}{\bar{m}}}}$. Alors,

$$\begin{aligned} NTCP(t) = P(L_{\bar{n},\bar{n}_0} \leq t) &\sim P(\zeta_{\bar{n}} \leq \bar{\lambda} \bar{n}_0^{\frac{1}{\bar{m}}} t + log(\bar{\beta})) \\ &\sim 1 - e^{-\bar{n}_0 (\bar{\alpha} t)^{\bar{m}}} \sum_{k=0}^{\bar{n}-1} \frac{\bar{n}_0^k (\bar{\alpha} t)^{\bar{m}k}}{k!}. \end{aligned} \tag{5.4.8}$$

Similairement au cas du temps discret (cf Section 4.5.2), ces expressions temporelles du TCP et NTCP pourraient être utilisées pour choisir la dose et la durée totale du traitement. Des applications numériques sont possibles, mais elles nécessitent une précision sur le type du traitement et ses caractéristiques (la modulation de la dose en fonction du temps, l'interaction du traitement avec les cellules, etc.). Ceci est une parmi les perspectives envisagées dans la suite.

5.5 Conclusion

Nous avons étudié dans ce chapitre la réponse cellulaire et tumorale au traitement en temps continu. La nature du traitement n'est pas spécifiée et ses effets sur les cellules sont considérés par notre modélisation. Notre approche est fondée sur une chaîne de Markov à temps continu qui modélise l'hétérogénéité des dommages et la réparation des lésions dans les cellules. Des expressions temporelles du TCP et du NTCP sont établies ainsi que leur valeur asymptotique pour des grands nombres de cellules initiales.

Finalement, un travail en cours de développement, consiste à proposer un modèle de croissance de la tumeur à m compartiments en tenant compte de la prolifération cellulaire et de la mort naturelle des cellules.
Il s'agit d'un modèle de croissance classique reposant des équations différentielles ordinaires.

Les modèles à plusieurs compartiments sont utilisés souvent pour décrire des critères et des phénomènes biologiques et physiologiques. Par exemple les modèles de Kendall [20, 21] et de Takahashi [55], où les compartiments correspondent aux différentes phases de maturité des cellules. Un modèle à deux compartiments a été proposé dans [2]. Les deux compartiments correspondent aux cellules prolifératives et aux cellules quiescentes, et un système de deux équations différentielles ordinaires, qui montre l'évolution du nombre moyen des cellules de chaque type, a été proposé. De notre part, nous visons à modéliser l'accumulation des dommages, l'hétérogénéité des réponses cellulaires au traitement et les mécanismes de réparation.

5.6 Preuves des propositions

5.6.1 Preuve de la Proposition 5.2.3

Nous démontrons cette proposition en 5 étapes. La méthode de bissection [71] est utilisée dans les étapes 1, 2, 3 et 4 et le *théorème de Gerschgorin* (cf Section 4.5 du [17]) est appliqué dans la dernière étape.

Étape 1

Relation récursive entre les déterminants des sous-matrices de $\mathbf{Q}$.

Rappelons que $\mathbf{Q} = (q_{i,j})_{0\leq i,j\leq m}$ est donnée par (5.2.19). Posons $\mathbf{Q}_l = (q_{i,j})_{0\leq i,j\leq l}$. Alors

$$\mathbf{Q}_0 = (-\alpha m), \quad \mathbf{Q}_1 = \begin{pmatrix} -\alpha m & \alpha m \\ \rho & -\alpha(m-1)-\rho \end{pmatrix}, \quad \dots \quad , \quad \mathbf{Q}_m = \mathbf{Q}. \tag{5.6.1}$$

Soit $C_l(\lambda) = det(\mathbf{Q}_l - \lambda I)$ le polynôme caractéristique de la matrice $\mathbf{Q}_l$, $l \in \{0, \dots, m\}$. Les racines de $C_l(\lambda)$ sont les valeurs propres de $\mathbf{Q}_l$. Avec la convention que $C_{-1}(\lambda) = 1$ et en développant chaque déterminant selon la dernière colonne, nous obtenons

$$\begin{array}{ll} C_0(\lambda) & = q_{0,0} - \lambda \\ C_l(\lambda) & = (q_{l,l} - \lambda)C_{l-1}(\lambda) - q_{l,l-1}q_{l-1,l}C_{l-2}(\lambda), \quad l = 1, \dots, m-1 \\ C_m(\lambda) & = -\lambda C_{m-1}(\lambda). \end{array} \tag{5.6.2}$$

Notons que la relation récursive ci-dessus est aussi valide pour $l = m$ puisque $q_{m,m} = q_{m,m-1} = 0$.

Étape 2

a) *deux polynômes consécutifs de la suite* $\{C_l(\lambda)\}_{l\in\{0,\dots,m-1\}}$ *n'ont pas des racines communes ;*
b) *si* $C_l(x) = 0$, *pour un* $l \in \{1, \dots, m-2\}$, *alors* $C_{l-1}(x)C_{l+1}(x) < 0$.

(5.6.3)

On commence par la propriété a). Supposons qu'il existe un nombre réel x et un $l \in \{0, \ldots, m-2\}$ tels que $C_l(x) = C_{l+1}(x) = 0$. Si $l \geq 1$, la formule (5.6.2) appliquée en remplaçant l par $l+1$ donne :

$$-q_{l+1,l}q_{l,l+1}C_{l-1}(x) = 0.$$

Puisque $q_{l+1,l} \neq 0$ et $q_{l,l+1} \neq 0$ pour $l = 0, \ldots, m-2$, alors $C_{l-1}(x) = 0$. On recommence le raisonnement avec $C_{l-1}(x) = C_l(x) = 0$ et ainsi de suite. On obtient finalement

$$C_1(x) = C_0(x) = 0. \tag{5.6.4}$$

Mais $C_0(x) = q_{0,0} - x$, d'où

$$x = q_{0,0} = -\alpha m.$$

Mais, par définition :

$$C_1(-\alpha m) = \begin{vmatrix} 0 & \alpha m \\ \rho & \alpha - \rho \end{vmatrix} = -\rho\alpha m \neq 0. \tag{5.6.5}$$

Cela génère évidemment une contradiction avec (5.6.4), ce qui démontre la propriété a).

Montrons à présent la propriété b). Supposons que $C_l(x) = 0$ pour un $l \in \{l, \ldots, m-2\}$ donné. Appliquons (5.6.2) avec $l+1$ au lieu de l, nous obtenons :

$$C_{l+1}(x) = -q_{l+1,l}q_{l,l+1}C_{l-1}(x).$$

Selon (5.2.19) nous avons $q_{l+1,l} > 0$ et $q_{l-1,l} > 0$ pour tout $l \in \{1, \ldots, m-2\}$. Il est clair que ces conditions et la propriété ci dessus a) impliquent que

$$C_{l-1}(x)C_{l+1}(x) < 0.$$

Ce qui prouve b).

Étape 3

Pour tout $l \in \{1, \ldots, m-1\}$,

les $l+1$ *racines de* $C_l(\lambda)$ *sont réelles, simples et séparées par celles de* $C_{l-1}(\lambda)$. (5.6.6)

Il est clair que le terme dominant de $C_l(\lambda)$ est $(-\lambda)^{l+1}$, alors

$$C_l(-\infty) = +\infty \quad \forall\, l \in \{l, \ldots, m-1\}. \tag{5.6.7}$$

On montre (5.6.6) par récurrence sur l. Pour $l = 1$, nous avons

$$C_1(\lambda) = \lambda^2 + (2\alpha m - \alpha + \rho)\lambda + \alpha^2 m(m-1),$$

et le discriminant est donné par

$$\Delta = (2\alpha m - \alpha + \rho)^2 - 4\alpha^2 m(m-1) = (\alpha - \rho)^2 + 4\alpha m\rho.$$

Comme les paramètres α, m et ρ sont des réels positifs non nuls, alors $\Delta > 0$ et $C_1(\lambda)$ a deux racines réelles distinctes.
Un calcul direct montre que $C_1(-\alpha m) = -\alpha m\rho < 0$. Puisque C_1 est un polynôme de degré 2, qui a deux racines distinctes et $C_1(+\infty) = +\infty$, alors $-\alpha m$, la racine de $C_0(x)$, est comprise entre les deux racines de C_1.
Supposons que (5.6.6) est vraie pour $l \in \{1, \ldots, m-2\}$. Les racines $x_0 < \ldots < x_l$ de $C_l(\lambda)$ sont séparées par celles de $C_{l-1}(\lambda)$. Cependant, $C_{l-1}(\lambda)$ a aussi des racines réelles simples et $C_{l-1}(-\infty) = +\infty$, alors $sign\, C_{l-1}(x_j) = (-1)^j$. Donc nous déduisons de l'étape 2-b) que

$$sign\, C_{l+1}(x_j) = (-1)^{j+1}, \text{ pour tout } 0 \leq j \leq l.$$

Cette propriété et (5.6.7) impliquent que le polynôme $C_{l+1}(\lambda)$ de degré $l+2$, a une racine réelle dans chaque intervalle $]-\infty, x_0[,]x_0, x_1[, \ldots,]x_l, +\infty[$ et l'assertion (5.6.6) est vraie pour $l+1$.

En particulier, $C_{m-1}(\lambda)$ a m racines réelles distinctes notées $\lambda_1, \ldots, \lambda_m$.

Étape 4

Le polynôme $C_m(\lambda)$ a $m+1$ racines réelles distinctes.

Rappelons que $C_m(\lambda) = -\lambda C_{m-1}(\lambda)$. Par conséquent, $C_m(\lambda)$ a $m+1$ racines simples si et seulement si les racines distinctes $\{\lambda_j\}_{j\in\{1,\ldots,m\}}$ de $C_{m-1}(\lambda)$ sont non nulles.

Soit $v = (v_0, \ldots, v_{m-1})^*$ un vecteur de dimension m qui vérifie :

$$\mathbf{Q}_{m-1} v = 0. \tag{5.6.8}$$

La relation (5.6.8) est équivalente à

$$\left\{\begin{array}{rcl} -\alpha m v_0 + \alpha m v_1 & = & 0 \\ \rho v_0 - [\alpha(m-1)+\rho]v_1 + \alpha(m-1)v_2 & = & 0 \\ \vdots & & \\ (m-2)\rho v_{m-3} - [2\alpha + (m-2)\rho]v_{m-2} + 2\alpha v_{m-1} & = & 0 \\ (m-1)\rho v_{m-2} - [\alpha + (m-1)\rho]v_{m-1} & = & 0 \end{array}\right. \Leftrightarrow \left\{\begin{array}{rcl} v_0 & = & v_1 \\ v_1 & = & v_2 \\ \vdots & & \\ v_{m-2} & = & v_{m-1} \\ \alpha v_{m-1} & = & 0. \end{array}\right.$$

Comme $\alpha > 0$, la solution unique de (5.6.8) est $v = 0$. Ceci implique que 0 ne peut pas être une valeur propre de Q_{m-1} et par conséquent, 0 n'est pas une racine de $C_{m-1}(\lambda)$. Donc, nous avons démontré que $C_m(\lambda)$ a $m+1$ racines réelles simples, $\lambda_0 = 0, \lambda_1, \ldots, \lambda_m$ et les matrices $\mathbf{Q}$ et $\mathbf{A}$ sont diagonalisables. On supposera $\lambda_m < \ldots < \lambda_1$.

Étape 5

Les valeurs propres de $\mathbf{Q}$

$$\lambda_m < \ldots < \lambda_1 < \lambda_0 = 0.$$

D'après le *théorème de Gerschgorin* [17, 72], toute valeur propre de $\mathbf{Q} = (q_{i,j})$ appartient à au moins un des disques de Gerschgorin $D\big((q_{i,i}, 0), R_i\big)$ de centre $(q_{i,i}, 0)$ et de rayon R_i, où

$$R_i = \sum_{j \neq i} |q_{i,j}| .$$

Notons que, d'après (5.2.19), $q_{i,i} \leq 0$ et $q_{i,i} = -\sum_{j \neq i} |q_{i,j}| = -(\alpha m + (\rho - \alpha)i)$ pour $0 \leq i \leq m-1$. Alors $R_i = |q_{i,i}|$ et

$$D(q_{i,i}, |q_{i,i}|) \subset \{z \in \mathbb{C}; Re(z) \leq 0\}.$$

Pour tout $i \in \{0, \ldots, m-1\}$, on a $D(q_{i,i}, |q_{i,i}|) \subset D(q_{i_0,i_0}, |q_{i_0,i_0}|)$ où

$$\begin{aligned} |q_{i_0,i_0}| &= max\{|q_{i,i}|, 0 \leq i \leq m\} \\ &= max\{\alpha m + (\rho - \alpha)i, 0 \leq i \leq m\} \\ &= \begin{cases} \rho m & \rho \geq \alpha \\ \alpha m & \rho < \alpha \end{cases} \\ &= m\big(max(\alpha, \rho)\big). \end{aligned} \tag{5.6.9}$$

On peut donc affirmer que toutes les valeurs propres de $\mathbf{Q}$ sont dans $D(q_{i_0,i_0}, |q_{i_0,i_0}|) \subset \{z \in \mathbb{C}; Re(z) \leq 0\}$.
D'autre part, $\mathbf{Q}$ a $m+1$ valeurs propres réelles distinctes, elles sont donc localisées dans l'intervalle négatif $[-2|q_{i_0,i_0}|, 0]$.

5.6.2 Preuve de la Proposition 5.3.2

Rappelons que

$$1 - F(t) = \sum_{j=1}^{m} M_{j,m} e^{\lambda_j t}, \tag{5.6.10}$$

où les $M_{j,m}$ sont des constantes et $\lambda_m < \ldots < \lambda_1$ sont les valeurs propres négatives de la matrice $\mathbf{Q}$.
Soit $j_0 = inf\{j \geq 1;\, tel\, que\, M_{j,m} \neq 0\}$. Alors

$$1 - F(t) \sim M_{j_0,m} e^{\lambda_{j_0} t}, \;\; t \to \infty. \tag{5.6.11}$$

Puisque $1 - F(t) \geq 0$, alors $M_{j_0,m} > 0$.
Soit $U_{\lambda_j} = \big(U_{\lambda_j}(0), \ldots, U_{\lambda_j}(m)\big)^*$ un vecteur propre non nul de la matrice $\mathbf{Q}$ et associé à la valeur propre λ_j. On commence par établir deux résultats préliminaires.

Lemme 5.6.1. *Pour tout $j \in \{1, \ldots, m\}$, le processus $\left(e^{-\lambda_j t} U_{\lambda_j}(Z_t)\right)$ est une martingale.*

La preuve de ce lemme est donnée dans la Section 5.6.2.1.

Lemme 5.6.2. *Pour tout $j \in \{1, \ldots, m\}$, $U_{\lambda_j}(m) = 0$ et $U_{\lambda_j}(0) \neq 0$.*

La preuve est donnée dans la Section 5.6.2.2.

Montrons à présent la Proposition 5.3.2 *i.e.* $j_0 = 1$.
On raisonne par l'absurde, on suppose que $2 \leq j_0 \leq m$. D'après le Lemme 5.6.1, $\left(e^{-\lambda_1 t} U_{\lambda_1}(Z_t)\right)$ est une martingale et le théorème d'arrêt appliqué sur cette martingale en $T \wedge t$ (T est la durée de vie de la cellule) donne

$$E\left(e^{-\lambda_1 (t\wedge T)} U_{\lambda_1}(Z_{t\wedge T}) | Z_0 = 0\right) = U_{\lambda_1}(0). \tag{5.6.12}$$

Puisque T est un temps d'arrêt fini, alors

$$\lim_{t\to\infty} e^{-\lambda_1 (t\wedge T)} U_{\lambda_1}(Z_{t\wedge T}) = e^{-\lambda_1 T} U_{\lambda_1}(Z_T) \;\; (p.s.). \tag{5.6.13}$$

Mais $Z_T = m$, alors

$$\lim_{t\to\infty} e^{-\lambda_1 (t\wedge T)} U_{\lambda_1}(Z_{t\wedge T}) = e^{-\lambda_1 T} U_{\lambda_1}(m). \tag{5.6.14}$$

D'autre part, on a

$$|U_{\lambda_1}(Z_{t\wedge T})| \leq max\{|U_{\lambda_1}(i)|, 0 \leq i \leq m\} < \infty$$

et

$$e^{-\lambda_1 (t\wedge T)} \leq e^{-\lambda_1 T} \;\; (\lambda_1 < 0).$$

Mais, d'après (5.6.10) on a :

$$\begin{aligned} E(e^{-\lambda_1 T} | Z_0 = 0) &= \int_0^\infty e^{-\lambda_1 t} d(1 - F(t)) \\ &= -\sum_{j=1}^{m} M_{j,m} \lambda_j \int_0^\infty e^{-\lambda_1 t} e^{\lambda_j t} dt. \end{aligned}$$

Rappelons que nous avons fait l'hypothèse : $j_0 = inf\{j \geq 1;\, tel\, que\, M_{j,m} \neq 0\} \geq 2$, alors

$$\begin{aligned} E(e^{-\lambda_1 T}|Z_0 = 0) &= -\sum_{j=2}^{m} M_{j,m}\lambda_j \int_0^{\infty} e^{-(\lambda_1-\lambda_j)t}dt \\ &= -\sum_{j=2}^{m} M_{j,m}\lambda_j \frac{1}{\lambda_j - \lambda_1} \\ &= \sum_{j=2}^{m} M_{j,m}\frac{|\lambda_j|}{\lambda_j - \lambda_1} \ < \infty. \end{aligned} \tag{5.6.15}$$

On peut donc appliquer le théorème de convergence dominée dans (5.6.12) et d'après (5.6.14), on obtient

$$U_{\lambda_1}(m)E(e^{-\lambda_1 T}|Z_0 = 0) = U_{\lambda_1}(0). \tag{5.6.16}$$

Puisque $E(e^{-\lambda_1 T}|Z_0 = 0) < \infty$, il est clair que d'après le Lemme 5.6.2, l'identité (5.6.16) est impossible. Par suite $j_0 = 1$ et $1 - F(t) \sim \beta e^{-\lambda t}$ avec $\beta = M_{1,m} > 0$ et $\lambda = -\lambda_1$.

5.6.2.1 Preuve du Lemme 5.6.1

Soit λ une valeur propre de $\mathbf{Q}$ et U_λ un vecteur propre associé. On montre ce lemme en deux étapes. On commence par établir :

1) $E(U_\lambda(Z_t)|Z_0 = i) = U_\lambda(i)e^{\lambda t}$, $t \geq 0\,;\, 0 \leq i \leq m$.

Soit i fixé. Soit E_i l'espérance conditionnelle sachant que $Z_0 = i$ et

$$\phi(t) = E_i\big(U_\lambda(Z_t)\big), \ \ t \geq 0.$$

Soit $h > 0$. On a

$$\begin{aligned} \phi(t+h) &= E_i\big(U_\lambda(Z_{t+h})\big) = E_i\big(E_i(U_\lambda(Z_{t+h})|Z_t)\big) \\ &= E_i\big(\psi(Z_t)\big) \end{aligned} \tag{5.6.17}$$

avec

$$\begin{aligned} \psi(j) = E_i\big(U_\lambda(Z_{t+h})|Z_t = j\big) &= \sum_{k=0}^{m} U_\lambda(k)P_i(Z_{t+h} = k|Z_t = j) \\ &= \sum_{k=0}^{m} U_\lambda(k)P_j(Z_h = k). \end{aligned} \tag{5.6.18}$$

Développons $\psi(j)$ et utilisons (5.2.14),

$$\begin{aligned}\psi(j) &= U_\lambda(j)P_j(Z_h = j) + \sum_{k\neq j} U_\lambda(k)P_j(Z_h = k)\\ &= U_\lambda(j)(1 + q_{jj}h) + \sum_{k\neq j} U_\lambda(k)q_{jk}h + o(h)\\ &= U_\lambda(j) + (\mathbf{Q}U_\lambda)(j)h + o(h)\\ &= U_\lambda(j) + \lambda U_\lambda(j)h + o(h)\\ &= U_\lambda(j)(1 + \lambda h) + o(h).\end{aligned}$$

Revenons à (5.6.17),

$$\begin{aligned}\phi(t + h) &= E_i\big(U_\lambda(Z_t)(1 + \lambda h))\big) + o(h)\\ &= (1 + \lambda h)E_i\big(U_\lambda(Z_t)\big) + o(h)\\ &= (1 + \lambda h)\phi(t) + o(h).\end{aligned}$$

Par suite,

$$\frac{\phi(t + h) - \phi(t)}{h} = \lambda\phi(t) + o(1).$$

En prenant la limite $h \to 0$, dans l'équation précédente on obtient

$$\phi'(t) = \lambda\phi(t).$$

De plus, $\phi(0) = E_i\big(U_\lambda(Z_0)\big) = U_\lambda(i)$, d'où

$$\phi(t) = E_i\big(U_\lambda(Z_t)\big) = U_\lambda(i)e^{\lambda t}.$$

2) *Le processus* $\big(U_\lambda(Z_t)e^{-\lambda t}; t \geq 0\big)$ *est une martingale.*

On note $\mathcal{F}_t := \sigma(Z_s; s \leq t)$. Soit $0 \leq s \leq t$. Puisque (Z_t) est un processus de Markov, alors

$$E_i\big(U_\lambda(Z_t)|\mathcal{F}_s\big) = E_i\big(U_\lambda(Z_t)|Z_s\big)$$

et

$$E_i\big(U_\lambda(Z_t)|Z_s\big) = E_{Z_s}\big(U_\lambda(Z_{t-s})\big).$$

On déduit de l'étape 1) :

$$E_i\big(U_\lambda(Z_t)|\mathcal{F}_s\big) = U_\lambda(Z_s)e^{\lambda(t-s)}.$$

Cette dernière relation est équivalente à

$$E_i\big(e^{-\lambda t}U_\lambda(Z_t)|\mathcal{F}_s\big) = e^{-\lambda s}U_\lambda(Z_s).$$

Ce qui signifie que $\big(e^{-\lambda t}U_\lambda(Z_t)\big)_t$ est une martingale.

5.6.2.2 Preuve du Lemme 5.6.2

Soit λ une valeur propre non nulle de la matrice $\mathbf{Q}$ et U_λ un vecteur propre non nul associé. D'après la forme explicite de $\mathbf{Q}$ (cf (5.2.19)), on a

$$\mathbf{Q}U_\lambda(m) = \lambda U_\lambda(m) = 0.$$

Par suite $U_\lambda(m) = 0$ car $\lambda \neq 0$.
Supposons que $U_\lambda(0) = 0$. D'après l'expression de $\mathbf{Q}$, on obtient

$$\mathbf{Q}U_\lambda(0) = \alpha m U_\lambda(1) = \lambda U_\lambda(0) = 0.$$

Donc $U_\lambda(1) = 0$ (α, m et λ sont non nuls) et ainsi de suite, on arrive à $U_\lambda(0) = \ldots = U_\lambda(m) = 0$. Ce qui est impossible car U_λ est un vecteur propre.

5.6.3 Preuve de la Proposition 5.3.3

Notons que, la preuve de la convergence en loi du maximum renormalisé des variables exponentielles, vers la distribution de Gumbel, est donnée dans [74] (page 39). Soit F_n la fonction de distribution de $\lambda L_n - log(\beta n)$. On a

$$\begin{aligned} F_n(t) = P(\lambda L_n - log(\beta n) \leq t) &= P\left(L_n \leq \frac{t + log(\beta n)}{\lambda}\right) \\ &= \left[P\left(T \leq \frac{t + log(\beta n)}{\lambda}\right)\right]^n \\ &= \left[F\left(\frac{t + log(\beta n)}{\lambda}\right)\right]^n \\ &= e^{nln\left(F\left(\frac{t+log(\beta n)}{\lambda}\right)\right)}. \end{aligned} \tag{5.6.19}$$

Cependant, $\lim_{n\to+\infty} F\left(\frac{t+log(\beta n)}{\lambda}\right) = 1$, alors

$$ln\left(F\left(\frac{t + log(\beta n)}{\lambda}\right)\right) \sim F\left(\frac{t + log(\beta n)}{\lambda}\right) - 1 \qquad (n \to \infty)$$

et

$$nln\left(F\left(\frac{t + log(\beta n)}{\lambda}\right)\right) \sim -n\left(1 - F\left(\frac{t + log(\beta n)}{\lambda}\right)\right) \qquad (n \to \infty).$$

Selon (5.3.6), nous avons $1 - F(t) \sim \beta e^{-\lambda t}$ lorsque t est grand, alors

$$nln\left(F\left(\frac{t + log(\beta n)}{\lambda}\right)\right) \sim -n\beta e^{-\lambda \frac{t+log(\beta n)}{\lambda}} = -e^{-t} \qquad (n \to \infty).$$

Finalement, nous obtenons $\lim_{n\to+\infty} F_n(t) = e^{-e^{-t}}$, $t \in \mathbb{R}$. Nous en déduisons que la suite $\big(\lambda L_n - log(\beta n), n \geq 1\big)$ converge en loi vers la distribution de *Gumbel* lorsque n tend vers l'infini.

5.6.4 Preuve de la Proposition 5.4.1

Rappelons que m_n est le minimum des $\{\bar{T}^{(j)}\}_{1\leq j\leq n}$. Sa fonction de répartition $\bar{F}_{1:n}$ est donnée par

$$\begin{aligned}\bar{F}_{1:n}(t) = 1 - P(m_n > t) &= 1 - P(\bar{T}^{(1)} > t, \ldots, \bar{T}^{(n)} > t)\\ &= 1 - \prod_{j=1}^{n} P(\bar{T}^{(j)} > t)\\ &= 1 - \big(P(\bar{T} > t)\big)^n\\ &= 1 - (1 - \bar{F}(t))^n. \end{aligned} \tag{5.6.20}$$

Comme il est montré dans (Théorème 2.8.2 du [34]), la suite $\big(\bar{\lambda} n^{\frac{1}{\bar{m}}} L_{\bar{n},n} + log(\bar{\beta}), n \geq 1\big)$ converge en loi vers $H^{(\bar{n})}(t)$, avec

$$H^{(\bar{n})}(t) = 1 - [1 - H(t)] \sum_{k=0}^{\bar{n}-1} \frac{1}{k!} \{-log[1 - H(t)]\}^k,$$

si et seulement si, $\big(\bar{\lambda} n^{\frac{1}{\bar{m}}} m_n + log(\bar{\beta}), n \geq 1\big)$ converge en loi vers $H(t)$. Pour cela, nous étudions dans un premier temps la convergence de $\big(\bar{\lambda} n^{\frac{1}{\bar{m}}} m_n + log(\bar{\beta}), n \geq 1\big)$. En utilisant (5.6.20) on a

$$\begin{aligned} P(\bar{\lambda} n^{\frac{1}{\bar{m}}} m_n + log(\bar{\beta}) \leq t) &= P\left(m_n \leq \frac{t - log(\bar{\beta})}{\bar{\lambda} n^{\frac{1}{\bar{m}}}}\right)\\ &= 1 - \left[1 - \bar{F}\left(\frac{t - log(\bar{\beta})}{\bar{\lambda} n^{\frac{1}{\bar{m}}}}\right)\right]^n \end{aligned}$$

Lemme 5.6.3. *Au voisinage de* 0*, la fonction de répartition* $\bar{F}$ *vérifie*

$$\bar{F}(t) = \bar{\alpha}^{\bar{m}} t^{\bar{m}} + o(t^{\bar{m}}), \quad t \to 0 \tag{5.6.21}$$

où $\bar{m}$ *est le nombre de cibles dans la cellule saine.*

La preuve est donnée dans la Section 5.6.4.1. Par suite, lorsque $n \to \infty$ on a

$$\lim_{n\to+\infty} P(\bar{\lambda} n^{\frac{1}{\bar{m}}} m_n + log(\bar{\beta}) \leq t) = \lim_{n\to+\infty} \; 1 - \left[1 - \frac{\bar{\alpha}^{\bar{m}}(t - log(\bar{\beta}))^{\bar{m}}}{\bar{\lambda}^{\bar{m}} n}\right]^n = 1 - e^{-\left[\frac{\bar{\alpha}(t - log(\bar{\beta}))}{\bar{\lambda}}\right]^{\bar{m}}},$$

Par conséquent $\left(\bar{\lambda} n^{\frac{1}{\bar{m}}} m_n + log(\bar{\beta}), n \geq 1\right)$ converge en loi vers $H(t) = 1 - e^{-\left[\frac{\bar{\alpha}(t-log(\bar{\beta}))}{\bar{\lambda}}\right]^{\bar{m}}}$. On peut donc affirmer que $\left(\bar{\lambda} n^{\frac{1}{\bar{m}}} L_{\bar{n},n} + log(\bar{\beta}), n \geq 1\right)$ converge en loi vers $H^{(\bar{n})}(t)$,

$$H^{(\bar{n})}(t) = P(\zeta_{\bar{n}} \leq t) = 1 - e^{-\left[\frac{\bar{\alpha}(t-log(\bar{\beta}))}{\bar{\lambda}}\right]^{\bar{m}}} \sum_{k=0}^{\bar{n}-1} \frac{1}{k!} \left[\frac{\bar{\alpha}(t - log(\bar{\beta}))}{\bar{\lambda}}\right]^{\bar{m}k}.$$

5.6.4.1 Preuve du Lemme 5.6.3

Rappelons que $\bar{F}(t) = P_{\bar{m}}(t)$, $\mathbf{P}(t) = \left(P_j(t)\right)_{0 \leq j \leq \bar{m}}$ (cf (5.2.21)) et $\bar{\mathbf{A}}$ est la matrice transposée de la matrice $\bar{\mathbf{Q}}$ (cf (5.2.19)). Comme $P(t)$ est de classe C^∞, pour tout entier $k \geq 1$, il existe des vecteurs B_0, B_1,..., B_{k+1} dans $\mathbb{R}^{\bar{m}+1}$ tels que

$$\mathbf{P}(t) = B_0 + B_1 t + \ldots + B_k t^k + o(t^k)$$

$$\mathbf{P}'(t) = B_1 + 2B_2 t + \ldots + (k+1)B_{k+1} t^k + o(t^k)$$

où $B_0 = \mathbf{P}(0) = (1, 0, \ldots, 0)^*$. En remplaçant les expressions précédentes dans (5.2.25), après identification on obtient

$$B_j = \frac{1}{j} \bar{\mathbf{A}} B_{j-1}, \quad \forall\, j \geq 1.$$

Un raisonnement par récurrence conduit à $B_j = \frac{1}{j!} \bar{\mathbf{A}}^j B_0$.
Comme $\bar{F}(t) = P_{\bar{m}}(t)$ est la $(\bar{m}+1)$ème coordonnée du vecteur $\mathbf{P}(t)$, on s'intéresse à déterminer la $(\bar{m}+1)$ème coordonnée de B_j : $B_j(\bar{m}) = \frac{1}{j!} \bar{\mathbf{A}}^j B_0(\bar{m}) = \frac{1}{j!} \bar{\mathbf{A}}^j(\bar{m}, 0)$ car $B_0 = (1, 0, \ldots, 0)^*$.

Démontrons par récurrence sur $1 \leq j \leq \bar{m}$ que

$$\begin{array}{rcl} \bar{\mathbf{A}}^j(j, 0) & = & \bar{\alpha}^j \bar{m}(\bar{m}-1)\ldots(\bar{m}-j+1) \\ \bar{\mathbf{A}}^j(l, 0) & = & 0 \quad \forall\, l \geq j+1. \end{array} \tag{5.6.22}$$

Pour $j = 1$, d'après (5.2.16) on a

$$\bar{\mathbf{A}}(1, 0) = \bar{\mathbf{Q}}(0, 1) = \bar{\alpha}\bar{m}$$

$$\bar{\mathbf{A}}(l, 0) = \bar{\mathbf{Q}}(0, l) = 0, \quad 2 \leq l \leq \bar{m}.$$

Supposons que (5.6.22) est vraie pour l'ordre j et montrons qu'elle est vraie pour $j+1$. Soient $j \geq 1$ et $0 \leq k \leq j-1$, on déduit de (5.2.17) :

$$\bar{\mathbf{A}}(j+1, k) = \bar{\mathbf{Q}}(k, j+1) = 0 \ \text{ car } k < j.$$

Par conséquent :

$$\begin{aligned}
\bar{\mathbf{A}}^{j+1}(j+1,0) &= \sum_{k=0}^{\bar{m}} \bar{\mathbf{A}}(j+1,k)\bar{\mathbf{A}}^{j}(k,0) \\
&= \sum_{k=j}^{\bar{m}} \bar{\mathbf{A}}(j+1,k)\bar{\mathbf{A}}^{j}(k,0) \\
&= \bar{\mathbf{A}}(j+1,j)\bar{\mathbf{A}}^{j}(j,0) + 0 \\
&= q_{j,j+1}\bar{\alpha}^{j}\bar{m}(\bar{m}-1)\dots(\bar{m}-j+1) \\
&= \bar{\alpha}(\bar{m}-j)\bar{\alpha}^{j}\bar{m}(\bar{m}-1)\dots(\bar{m}-j+1) = \bar{\alpha}^{j+1}\bar{m}(\bar{m}-1)\dots(\bar{m}-j).
\end{aligned}$$

En outre, pour $i \geq j+2$ on a

$$\begin{aligned}
\bar{\mathbf{A}}^{j+1}(i,0) &= \sum_{k=0}^{\bar{m}} \bar{\mathbf{A}}(i,k)\bar{\mathbf{A}}^{j}(k,0) \\
&= \sum_{k=0}^{j} \bar{\mathbf{A}}(i,k)\bar{\mathbf{A}}^{j}(k,0) + 0 \\
&= 0.
\end{aligned}$$

Par conséquent, (5.6.22) est vraie pour tout $1 \leq j \leq \bar{m}$.
On en déduit que $B_j(\bar{m}) = \frac{1}{j!}\bar{\mathbf{A}}^{j}(\bar{m},0) = 0$ pour tout $1 \leq j < \bar{m}$ et

$$B_{\bar{m}}(\bar{m}) = \frac{1}{\bar{m}!}\bar{\alpha}^{\bar{m}}\bar{m}! = \bar{\alpha}^{\bar{m}},$$

et $\bar{F}(t) = \bar{\alpha}^{\bar{m}}t^{\bar{m}} + o(t^{\bar{m}})$.

CHAPITRE 6

Conclusions et Perspectives

6.1 Conclusions

La théorie des cibles repose sur l'existence d'un certain nombre de sites actifs spécifiques dans la cellule appelés cibles. La mort de la cellule survient lorsque toutes les cibles sont désactivées par le traitement. En radiothérapie, les cibles peuvent être identifiées aux molécules de l'ADN qui sont principalement affectées par les rayonnements ionisants. Plusieurs classes de modèles fondées sur la théorie des cibles ont été proposées. Ces modèles décrivent la relation entre la dose d'exposition et les effets provoqués dans les cellules. Ils présentent certaines limites : ils ne prennent pas en compte de la dimension temporelle et les mécanismes de réparation cellulaire sont généralement ignorés. En outre, certains modèles distinguent les réponses des cellules selon leurs positions en cycle cellulaire. Cependant, l'hétérogénéité des réponses et la graduation des dommages dans les cellules sont rarement considérées.

Dans cette étude, nous avons premièrement modélisé le comportement individuel d'une cellule en réponse à la radiothérapie. L'accumulation et la réparation des lésions dans la cellule et sa réponse après chaque fraction de dose sont décrites par une chaîne de Markov à temps discret. Les instants discrets de temps représentent les moments d'application des fractions de doses. Par conséquent, une cellule peut être en différents états de radiosensibilité selon le degré des dommages produits. Notre modélisation comporte trois paramètres principaux : le nombre de cibles m, la probabilité q de désactiver une cible après une fraction de dose et la probabilité r pour qu'une cible inactive se réactive. Ceci a permis de quantifier numériquement l'influence des paramètres q et r sur la réponse cellulaire.

Ensuite, nous avons considéré une tumeur contenant n_0 cellules qui se comportent d'une façon indépendante et avec la même dynamique. La tumeur est divisée en m catégories pour intégrer la variation de la radiosensibilité des cellules en fonction de leurs états. D'ailleurs, nous avons déterminé la loi du nombre aléatoire de cellules dans chaque état et le modèle *multinomial* de la réponse tumorale à temps discret, est ainsi proposé. On a montré que ce modèle est une généralisation des modèles de coups classiques qui ignorent la variation de la radiosensibilité entre les cellules et les mécanismes de réparation durant la radiothérapie. En outre, nous avons montré l'influence de la modélisation de la réparation, qui pourrait conduire à réduire la dose de radiation totale à appliquer et diminuer le risque d'effets secondaires.

Nous avons ensuite introduit la durée de vie d'une cellule et d'une tumeur comme des variables aléatoires. Cette approche est fondée sur le modèle *multinomial* et tient compte de la prolifération cellulaire, l'hétérogénéité des dommages cellulaires et les mécanismes de réparation qui se produisent entre les fractions de dose.
L'introduction des temps aléatoires de vie cellulaire et tumorale, apporte une vision dynamique de l'évolution de la taille de la tumeur. Les moments d'ordre un et deux, ainsi que les fonctions de répartition et les intervalles de confiance pour ces durées de vie ont été déterminés. Nous avons montré que la valeur moyenne de la durée de vie d'une tumeur peut être considérée comme une fonction logarithmique du nombre initial n_0 de cellules dans la tumeur.
En outre, la probabilité de contrôle tumoral TCP et la probabilité de complications dans le tissu sains NTCP, utilisées en radiothérapie pour évaluer, optimiser et comparer les plans de traitement, sont obtenues à partir de la durée de vie d'une tumeur et de celle du tissu sain voisin.

L'hétérogénéité des réponses et la graduation des dommages dans les cellules sont des conséquences générales. Elles ne sont pas limitées à la radiothérapie dans laquelle les fractions de dose sont appliquées à des instants discrets. Un traitement quelconque et ses effets tardifs peuvent aussi induire ces conséquences. Pour cette raison, nous avons développé une modélisation en temps continu. Des expressions temporelles du TCP et du NTCP ont été obtenu obtenues pour ce modèle ainsi que leur valeur asymptotique pour des grands nombres de cellules.

6.2 Perspectives

Estimation des paramètres. Un premier objectif dans la poursuite de ces travaux est la résolution du problème inverse lié à l'estimation des paramètres des modèles proposés dans cette étude, à partir de données expérimentales *in vitro*.

Stratégie de contrôle adaptatif. Les modèles obtenus pourront être utilisés pour concevoir une stratégie de contrôle adaptatif du traitement en modulant soit la durée du traitement soit les intensités des fractions de doses appliquées quotidiennement. Plusieurs stratégies de contrôle, pour d'autres applications que la santé, ont été développées sur des modèles markoviens.

Application sur la thérapie photodynamique. Malgré l'efficacité des traitements classiques, ils présentent de nombreux inconvénients : la chirurgie est en générale trop débilitante pour le malade, tandis que la radiothérapie et la chimiothérapie touchent les tissus sains. La thérapie photodynamique est une technique innovante de traitement basée sur l'association de (i) molécules photosensibilisantes capables d'absorber la lumière et entraînant une série de réactions causant des dommages irréversibles dans les cellules tumorales, et (ii) d'une source lumineuse. Ce sera la combinaison de ces deux facteurs qui permettra de cibler spécifiquement les tissus tumoraux et de les détruire. Le protocole clinique de la cette thérapie est le suivant :

- le photosensibilisateur est injecté par voie intraveineuse ;
- après un certain temps les molécules photosensibilisantes se concentrent dans les cellules tumorales ;
- la zone tumorale est irradiée sélectivement par une source lumineuse ;
- les molécules photosensibilisantes absorbent la lumière et génèrent des espèces létales pour les cellules tumorales.

Contrairement à la radiothérapie, la thérapie photodynamique n'utilise qu'une seule dose de rayon lumineux. La quantification des dommages cellulaires, introduite au chapitre 5, est tout à fait générique et pourrait être appliquée aux réponses des cellules *in vitro* traitées par cette thérapie.

Bibliographie

[1] Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol. Oncol.*, 23 :379–391, 1984.

[2] Dawson A and Hillen T. Derivation of the tumour control probability (TCP) from a cell cycle model. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 7, 2006.

[3] Jackson A, Kutcher GJ, and Yorke ED. Probability of radiation-induced complications for normal-tissues with parallel architecture subject to nonuniform irradiation. *Med. Phys.*, 20(3) :613–25, 1993.

[4] Niemierko A and Goitein M. Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissues with a critical element architecture. *Radiother Oncol*, 20 :166–176, 1991.

[5] Niemierko A and Goitein M. Modeling of normal tissue-response to radiation-the critical volume model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 25(1) :135–45, 1993.

[6] Pardee AB, Dubrow R, Hamlin JL, and Kletzien RF. Animal cell cycle. *Ann. Rev. Biochem.*, 47 :715–750, 1978.

[7] J. A. Adam and N. Bellomo. *A survey of Models for Tumor-Immune System Dynamics.* Modeling and Simulation in Science, Engineering and Technology. Birkhäuser, Boston, 1997.

[8] Kellerer AM and Chmelevsky D. Concepts of microdosimetry. III. mean values of the microdosimetric distributions. *Radiation and Environmental Biophysics*, 12 :231–335, 1975.

[9] Kellerer AM and Rossi HH. The theory of dual radiation action. *Current Topics in Radiat*, 8 :85–158, 1972.

[10] Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, and Walter P. *Biologie moléculaire de la cellule.* Flammarion Médecine-Sciences, 2004.

[11] Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, and Munzenrider JE et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21(1) :109–22, 1991.

[12] Gompertz B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and a new mode of determining the value of life contingencies. *Phil. Trans. Roy. Soc.*, 115 :513–585, 1825.

[13] T Bastogne, R Keinj, and P Vallois. A stochastic model of the cell and tumor lifespans in radiotherapy. In *18th IFAC World Congress ; Milano, Italy*, 2011.

[14] Burman C, Kutcher GJ, Emami B, and Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic-function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 21(1) :123–35, 1991.

[15] Kulik C, Mazurier J, and Lartigau E. Radiotherapy TCP and NTCP : methodology, physics and biology aspects. *Cancer / Radiothérapie*, 6(S1) :155–165, 2002.

[16] Ling CC, Burman C, Chui CS, Jackson A, Kutcher GJ, Leibel S, LoSasso T, Mageras G, Mohan R, and Yorke E et al. Perspectives of multidimensional conformal radiation treatment. *Radiat Oncol.*, 29(2) :129–139, 1993.

[17] Serre D. *Les matrices : théorie et pratique*. Masson sciences. Dunod, 2001.

[18] Lea DE. Actions of radiations in living cells. *Cambridge University press*, pages 69–100, 1946.

[19] Lea DE. *Actions of Radiations on Living Cells*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1955.

[20] Kendall DG. On the role of variable generation time in the development of a stochastic birth process. *Biometrika*, 35 :316–330, 1948.

[21] Kendall DG. Les processus stocastiques de croissance en biologie. *Ann. Inst. H. Poincaré*, 13 :43–108, 1952.

[22] Brenner DJ. Dose, volume, and tumor-control predictions in radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 26 :171–179, 1993.

[23] Pollard EC. Radiation inactivation of enzymes, nucleic acids and phage particles. *Rev. Mod. Phys.*, 31 :273–281, 1959.

[24] Pollard EC, Guild WR, Hutchinson F, and Setlow RB. The direct action of ionizing radiation on enzymes and antigen. *Progress in Biophysics*, 5 :72–108, 1955.

[25] Hall EJ. *Radiobiology for the radiobiologist*. Lippincott Williams and Wilkins, 2000.

[26] Dessauer F. Uber einige Wirkungen von Strahlen. I. *Z. Phys.*, 12 :38–47, 1922.

[27] Hahn GM. State vector description of the proliferation of mammalian cells in tissue culture. I. exponential growth. *Biophys. J.*, 6 :275–290, 1966.

[28] Hahn GM. A formalism describing the kinetics of some mammalian cell populations. *Math. Biosci.*, 6 :295–304, 1970.

[29] Hahn GM and Kallman RF. State vector description of the proliferation of mammalian cells in tissue culture. II. effects of single and multiple doses of ioninzing radiations. *Radiation Res.*, 30 :702–710, 1967.

[30] Dertinger H and Jung H. *Molecular Radiation Biology.* Springer Verlag, New York, 1970.

[31] Holthusen H. Erfahrungen über die verträglichkeitsgrenze für röntgenstrahlen und deren nutzanwendung zur verhütung von schäden. *Strahlentherapie*, 57 :254–269, 1936.

[32] Gay HA and Niemierko A. A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. *Physica Medica*, 23 :115–125, 2007.

[33] Fowler J. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br. J Radiol*, 62 :679–694, 1989.

[34] Galambos J. *The asymptotic theory of extreme order statistics.* Robert E. Krieger publishing company, Malabar, Florida, 1987.

[35] Havil J. *Gamma : exploring Euler's constant / Julian Havil.* Princeton University Press, Princeton, 2003.

[36] Istas J. *Introduction aux modélisations mathématiques pour les sciences du vivant.* Springer-Verlag, 2000.

[37] Kiefer J. Quantitative mathematical models in radiation biology. *Radiation and Environmental Biophysics*, 27 :219–232, 1988. 10.1007/BF01210839.

[38] Lyman J. Complication probability as assessed from dose volume histograms. *Radiat. Res.*, 104(2) :S13–19, 1985.

[39] Lyman J. Normal tissue complication probabilities : variable dose per fraction. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 22 :247–50, 1992.

[40] Lyman J and Wolbarst AB. Optimisation of radiation therapy, III : A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 13 :103–9, 1987.

[41] Crowther JA. Some considerations relative to the action of x-rays on tissue cells. In *Proceedings of the Royal Society of London : Series B*, pages 207–211, 1924.

[42] Chapman JD. Target theory revisited : Why physicists are essential for radiobiology research. *Clinical Oncology*, 19 :S12, 2007.

[43] Watson JD and Crick FHC. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171 :737–738, 1953.

[44] Fowler JF. Differences in survival curve shapes for formal multi-target and multi-hit models. *Physics in Medicine and Biology*, 9 :177–188, 1964.

[45] Roti Roti JL and Okada S. A mathematical model of the cell cycle of l5178y. *Cell Tissue Kinet*, 6 :111–124, 1973.

[46] Roti Roti JL, Bohling V, and Dethlefsen LA. Kinetic models of c3h mouse mammary tumor growth : implications regarding tumor loss. *Cell Tissue Kinet*, 11 :1–21, 1978.

[47] Norris JR. *Markov chains*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1997.

[48] Atwood KC and Norman A. On the interpretation of multi-hit survival curves. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 35 :696–709, 1949.

[49] R Keinj, T Bastogne, and P Vallois. A multinomial model of tumour growth treated by radiotherapy. In *Proceedings of the 11th IFAC Symposium on Computer Applications in Biotechnology ; Leuven, Belgium*, 2010.

[50] R Keinj, T Bastogne, and P Vallois. Multinomial model-based formulations of tcp and ntcp for radiotherapy treatment planning. *Journal of Theoretical Biology*, 279 :55–62, 2011.

[51] Chadwick KH and Leenhouts HP. *The molecular theory of radiation biology*. Springer-Verlag, 1981.

[52] Hanin LG, Klebanov LB, and Yu Yakovlev A. Randomized multihit models and their identification. *J. Appl. Prob.*, 33 :458–471, 1996.

[53] Hanin LG, Zaider M, and Yakovlev AY. Distribution of the number of clonogens surviving fractionated radiotherapy : a long-standing problem revisited. *Int J Radiat Biol*, 77 :205–13, 2001.

[54] Blau M and Altenburger K. Uber einige Wirkungen von Strahlen. II. *Z. Phys.*, 12 :315–329, 1922.

[55] Takahashi M. Theoretical basis for cell cycle analysis. II. further studies on labelled mitosis wave method. *J. Theoret. Biol.*, 18 :195–209, 1968.

[56] Takahashi M, Hogg JD, and Mendelson ML. The automatic analysis of FLM curves. *Cell Tissue Kinet.*, 4 :505–518, 1971.

[57] Zaider M and Minerbo GN. Tumour control probability : a formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery. *Physics in Medicine and Biology*, 45(2) :279–293, 2000.

[58] Zaider M, Zelefsky MJ, Hanin LG, Tsodikov AD, Yakovlev AY, and Leibel SA. A survival model for fractionated radiotherapy with an application to prostate cancer. *Phys Med Biol*, 46 :2745–58, 2001.

[59] Bender MA and Gooch PC. The kinetics of x-ray survival of mammalian cells in vitro. *International Journal of Radiation Biology*, 5 :133–145, 1962.

[60] Kirkby NF, NG Burnet, and Faraday DBF. Mathematical modelling of the response of tumour cells to radiotherapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, 188 :210–215, 2002.

[61] Hartmann NR, Gilbert CW, Jansson B, Macdonald PDM, Steel GG, and Valleron AJ. A comparaison of computer methods for the analysis of fraction labelled mitoses curves. *Cell Tissue Kinet.*, 8 :119–124, 1975.

[62] Lambin P, Malaise EP, and Joiner MC. Might intrinsic radioresistance of human tumour cells be induced by radiation. *Int J. Radiat Biol*, 69 :379–290, 1996.

[63] Okunieff P, Morgan D, Niemierko A, and Suit HD. Radiation dose-response of human tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 32(4) :1227–37, 1995.

[64] Verhulst P. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. *Corr. Math. et Phys.*, 10 :113–121, 1838.

[65] Steward PC and Hahn GM. The application of age response functions to the optimization of treatment schedules. *Cell Tissue Kinet*, 4 :279–291, 1971.

[66] Datta R, Cole A, and Robinson S. Use of track-end alpha particles from 241 Am to study radiosensitive sites in CHO cells. *Radiat. Res.*, 65 :139–151, 1976.

[67] Mohan R and Wang X. Optimization of 3-d conformal radiation treatment plans. *Frontiers of radiation therapy and oncology*, 29 :86–103, 1996.

[68] Mohan R, Wang X, Jackson A, Bortfeld T, Boyer AL, Kutcher GJ, Leibel SA, Fuks Z, and Ling CC. The potential and limitations of the inverse radiotherapy technique. *Radiother Oncol.*, 32 :232–48, 1994.

[69] White RA, Rasmussen SL, and Thames HD. State vector models of the cell cycle III :continuous time cell cycle models. *J. Theoret. Biol.*, 81 :181–200, 1979.

[70] Sachs RK, Hlatky LR, and Hahnfeldt P. Simple ODE models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *Mathematical and Computer Modelling*, 33(12-13) :1297 – 1305, 2001.

[71] Burden RL and Faires JD. *Numerical Analysis*. Brooks/Cole, Boston, USA, 2000.

[72] Varga RS. *Gershgorin and his circles*. Springer-Verlag, Berlin, 2004.

[73] Zietz S and Nicolini C. Flow microfluorometry and cell kinetics. *Biomathematics and Cell kinetics*, pages 119–124, 1978.

[74] Resnick SI. *Extreme values, regular variation and point processes*. Springer-Verlag, 1987.

[75] Rubinow SI. A maturity-time representation for cell populations. *Biophys. J.*, 8 :1055–1073, 1968.

[76] Rubinow SI. *cell populations*. Mathematical Problems in the Biological Sciences. Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia, 1973.

[77] Tucker SL and Travis EL. Comments on a time dependant version of the linear-quadratic model. *Radiother Oncol*, 18 :155–63, 1990.

[78] Hillen T, de Vries G, Gong J, and Finlay C. From cell population models to tumor control probability : including cell cycle effects. In *Acta Oncologica*, pages 1–9, 2010.

[79] Satow T and Kawai H. Hit and target models for DNA damage with indirect action. *Computers and Mathematics with Applications*, 51 :257–268, 2006.

[80] James R. Thompson and Barry W. Brown. *Cancer Modeling.* Dekker, 1987.

[81] Murno TR and Gilbert CW. The relation between tumor lethal doses and the radiosensitivity of tumor cells. *Br. J. Radiol.*, 34 :283–287, 1961.

[82] Puck TT and Markus P. Actions of x-rays on mammalian cells. *J. Exp. Med.*, 103(5) :653–666, 1956.

[83] Ditlov V. The evolution of track theory throughout the history of the international solid state detector conferences. *International Conference on Nuclear Tracks in Solids*, 34 :19–26, 2001.

[84] Ditlov VA. Track theory and radiation effects. *Radiation Measurements*, 44 :1100–1104, 2009.

[85] Rittgen W and Tautu P. Branching models for the cell cycle. *Models in Biomedecine*, 11 :1–21, 1976.

[86] Sy WN-C and Han P. Analysis of a stochastic model of cell survival. *Journal of Theoretical Biology*, 96 :309–326, 1982.

[87] Wang XH, Mohan R, Jackson A, Leibel SA, Fuks Z, and Ling CC. Optimization of intensity-modulated 3d conformal treatment plans based on biological indices. *Radiother Oncol.*, 37 :140–52, 1995.

[88] Bassaglia Y. *Biologie cellulaire.* Maloine, 2004.