



HAL
open science

Les lois de la croissance tumorale

Sébastien Benzekry

► **To cite this version:**

| Sébastien Benzekry. Les lois de la croissance tumorale. Bibliothèque Tangente, 2016. ⟨hal-01418295⟩

HAL Id: hal-01418295

<https://inria.hal.science/hal-01418295v1>

Submitted on 9 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Les lois de la croissance tumorale

Sébastien Benzekry,

Project-team MONC, Inria Bordeaux-Sud Ouest

Croissance tumorale

Une tumeur, ou néoplasie maligne (du grec *neos*, nouveau et *plasis*, formation) est un nouveau tissu formé de cellules appartenant à l'organisme mais proliférant de manière anormale. A terme, cette excroissance peut être létale soit parce qu'elle met en péril le bon fonctionnement de certains organes vitaux, soit parce que la maladie se généralise (développement de métastases).

Dans ce contexte, être capable de décrire et de prédire la croissance d'une tumeur permettrait d'aider les médecins dans leurs décisions thérapeutiques, par exemple sur le degré d'urgence d'une intervention, pour planifier le suivi de lésions suspectes ou bien pour déterminer comment administrer ou combiner au mieux différents traitements. Pour étudier les dynamiques tumorales, il faut des mesures au cours du temps du développement d'une tumeur. Historiquement, dû au manque de techniques d'imagerie permettant d'effectuer ces mesures chez l'homme, les premières études se sont faites sur des tumeurs artificiellement implantées chez l'animal (souvent la souris).

Le premier modèle auquel on peut légitimement penser pour décrire la croissance tumorale est celui d'une suite géométrique. En effet, le phénomène élémentaire principal en jeu est la prolifération : en supposant que la durée du cycle cellulaire est

fixe (aussi appelé temps de doublement, disons T), si on part d'une cellule initiale, alors après un temps T on aura deux cellules, puis quatre à $2T$, etc... (voir Figure 1). En notant N_n le nombre de cellules après n cycles, on a $N_{n+1} = 2N_n$, ce qui se résout en $N_n = 2^n$. Pour décrire le nombre de cellules à une échelle de temps grande devant T , il est commode de faire une approximation continue de cette quantité et on obtient une fonction exponentielle : $N(t) = e^{\frac{t}{T} \ln 2}$. Il est à remarquer que cette fonction satisfait l'équation différentielle $\frac{dN}{dt} = aN$, avec un coefficient $a = \frac{\ln 2}{T}$ appelé taux de prolifération, ou taux de croissance relatif, qui est donc constant dans ce modèle. Cependant, dans les années 60, des observations de courbes de croissance tumorale expérimentales sur une longue période démontrèrent que ce taux de croissance relatif n'était pas constant au cours du temps, mais plutôt qu'il avait tendance à ralentir (croissance sous linéaire en échelle logarithmique). Ces observations furent confirmées notamment par des études utilisant de nouveaux procédés histologiques permettant de distinguer les cellules proliférantes (en cycle). Elles établirent que la fraction proliférante de cellules tumorales diminue au cours du temps. Partant de cette observation de nombreux modèles ont été proposés. L'un d'eux, connu comme le modèle de Gompertz, se révéla particulièrement adapté dans un grand nombre de systèmes expérimentaux, ainsi que pour des données cliniques (mais dans une moindre mesure, dû au nombre plus limité de données dans ce cadre). Ce modèle tient son nom de Benjamin Gompertz qui introduit une fonction équivalente en 1825, pour décrire un processus tout autre : celui de la probabilité de survie en fonction de l'âge. Il s'exprime sous la forme d'une équation différentielle : $\frac{dN}{dt} = aN \ln\left(\frac{K}{N}\right)$. La solution de cette équation assortie d'une condition initiale est une fonction dite sigmoïdale, qui tend vers une taille maximale donnée par le paramètre K

(qui représente une taille théorique, potentiellement supérieure à la taille de l'organisme et rarement observée en pratique). Il est à noter que l'on peut exprimer cette solution sous forme analytique, ce qui explique peut-être le franc succès qu'a connu le modèle de Gompertz dans le monde médical. Néanmoins, deux critiques peuvent être opposées à ce modèle. D'une part le taux de croissance relatif tend vers l'infini pour des tailles petites, ce qui est physiologiquement impossible. D'autre part, le modèle de Gompertz est un modèle dit phénoménologique qui s'attache seulement à décrire la dynamique de la courbe de croissance mais n'est pas basé sur une explication biologique du phénomène. En particulier, les paramètres a et K n'ont pas de sens physiologique et ne peuvent être déterminés par des mesures directes chez un patient. Ils doivent être estimés à partir d'une portion de la courbe de croissance. Pour pallier à ce second problème, un autre modèle peut être considéré, basé sur l'organisation fractale de la tumeur, dû à la structure auto-similaire de la vascularisation tumorale, élément essentiel de la croissance : le modèle puissance (voir encadré). Bien que moins répandu que le Gompertz, il s'est montré en pratique tout autant capable de décrire différents jeux de données de croissance tumorale.

L'avènement et la standardisation des techniques d'imagerie en cancérologie clinique (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique) depuis les années 70 a permis de collecter un nombre grandissant de données humaines non seulement sur le volume total des lésions cancéreuses (tumeur primitive ou bien métastases), mais aussi sur la forme, la localisation et plus récemment la composition de ces tumeurs. Ces nouvelles données ont permis le développement de nouveaux modèles intégrant une dimension spatiale, qui introduit une nouvelle variable d'espace x et mène à des modèles écrits en termes d'équations aux dérivées partielles. La tumeur est alors représentée par une densité $n(t, x)$ qui peut être comparée aux données d'imagerie

(voir Figure 4). En écrivant des lois de conservation prenant en compte le mouvement des cellules cancéreuses (dû, soit à l'augmentation de la pression par la prolifération, ou bien par migration active des cellules), les modélisateurs peuvent ainsi écrire des équations gouvernant l'évolution de la forme et de la composition de la tumeur. Cependant, la problématique de prédiction de l'évolution temporelle est compliquée par le fait que peu d'exams sont disponibles avant que le patient ne subisse un traitement qui vient perturber l'histoire naturelle de la maladie. En effet, sauf dans certains cas particuliers d'évolution lente, on ne laisse heureusement pas un patient atteint d'un cancer sans intervention thérapeutique ! Il faut alors prendre en compte le traitement dans les modèles et développer des méthodes spécifiques pour estimer les paramètres des modèles avec peu de données.

Implications pour l'administration des traitements anti-cancer

Au cours de l'histoire des traitements anti-cancer, et notamment des chimiothérapies, la compréhension et la formalisation des lois de la croissance tumorale ont joué un rôle important en établissant les paradigmes sous-jacents au mode d'administration des médicaments. Les travaux pionniers de Skipper, Schabel et Wilcox dans les années 60 furent basés sur un système expérimental étudiant la croissance de cellules leucémiques (cellules cancéreuses du sang) pour lequel la croissance de la population de cellules se décrit convenablement à l'aide d'une exponentielle. En effet, la tumeur est composée de cellules isolées (c'est une tumeur liquide). L'observation majeure de leurs travaux fut le fait qu'une dose D de chimiothérapie, au lieu de tuer

une quantité donnée de cellules comme on pourrait s'y attendre, tue une *proportion fixe* de cellules. Ainsi si on considère 10^9 cellules et une dose D qui tue 90% des cellules, alors après cette première administration il reste 10^8 cellules. Et si on réapplique cette même dose D alors le nombre de cellules restantes est 10^7 . On dit qu'il y a réduction d'un log et cette loi d'effet de la chimiothérapie est nommée « log-kill ». Le modèle de Skipper permet alors de calculer théoriquement le nombre de cycles de chimiothérapie nécessaires pour éradiquer une tumeur de taille donnée et se traduit par des succès cliniques dans le traitement des leucémies (notamment en pédiatrie).

La réalisation que les tumeurs solides ont un taux de croissance relatif qui décroît au cours du temps, ainsi que le modèle de Gompertz associé, changea le paradigme du *log-kill*, car la fraction proliférante de la tumeur n'est plus constante. Deux chercheurs américains, Larry Norton et Richard Simon proposèrent alors un nouveau modèle, dans lequel l'effet de la thérapie est proportionnel à la vitesse de croissance. En termes mathématiques, si le modèle est le modèle de Gompertz et que l'on note $C(t)$ la concentration du médicament au cours du temps (voir l'article sur la pharmacocinétique dans ce même numéro de tangente pour la description mathématique de cette quantité), on a $\frac{dN}{dt} = aN \ln\left(\frac{K}{N}\right) - eC(t)N \ln\left(\frac{K}{N}\right)$ où e est un paramètre d'effet du médicament. Ce modèle a des implications en termes de protocole temporel. En effet, on peut montrer que l'on tue plus de cellules en *densifiant* le protocole d'administration, ce qui donne une plus grande chance de tuer jusqu'à la dernière cellule présente et ainsi d'éradiquer la tumeur présente (voir Figure 5). Cela s'explique par le fait que l'effet de la thérapie est proportionnel à la vitesse de croissance et que celle-ci est relativement plus grande quand la tumeur est

plus petite (à cause d'une plus grande fraction proliférante). Ces recommandations théoriques ont guidé la conduite dans les années 2000 d'essais cliniques de densification des protocoles de chimiothérapie adjuvante (c'est-à-dire, après chirurgie de la tumeur primitive), dans le cadre du cancer du sein. Les essais cliniques de phase III ont été concluants, montrant un bénéfice de survie significatif par rapport aux protocoles standards.

Cependant, les deux modèles précédents ne prennent pas en compte un phénomène déterminant pour l'efficacité thérapeutique : les résistances. Pour ce faire, il faut considérer une hétérogénéité tumorale, c'est-à-dire le fait que la tumeur est composée de cellules génétiquement différentes, avec des degrés de sensibilité différents aux agents chimiothérapeutiques. Appliquant le principe de Delbrück et Luria sur la résistance aux antibiotiques dans le cadre du cancer, les chercheurs Goldie et Coldman purent calculer la probabilité d'avoir au moins une cellule résistante au moment du diagnostic et trouvèrent que celle-ci passait rapidement de négligeable (<0.1) à très importante (>0.9999) en seulement 2 logs de croissance, de 10^5 à 10^7 cellules. Ceci suggéra de démarrer le traitement chimiothérapeutique le plus rapidement possible, possiblement avant même d'effectuer la chirurgie (situation néo-adjuvante). Cependant, ces recommandations ne furent pas largement confirmées par des essais cliniques. En étudiant théoriquement un modèle très simple considérant deux populations de cellules avec des degrés de sensibilité différents, il est possible de montrer que deux protocoles temporels d'administration distincts ont des effets différents sur la réduction tumorale. Ceci est particulièrement pertinent dans le cadre de thérapies qui, en plus d'attaquer les cellules cancéreuses, ont aussi un effet sur le réseau vasculaire de la tumeur (thérapies anti-angiogéniques). En effet, dans ce cas, puisque les cellules endothéliales (cellules

composant les vaisseaux sanguins) sont plus stables génétiquement, elles ont une sensibilité différente. Les recommandations théoriques du modèle sont alors une administration régulière, fréquente et à faible dose du médicament. C'est ce qu'on appelle les traitements *métronomiques*. Malgré des confirmations expérimentales et cliniques de l'efficacité de ces thérapies, elles ne sont pas standard en pratique clinique, notamment à cause de la difficulté de délivrer certaines chimiothérapies de manière quotidienne.

Enfin, il est à noter que 90% des décès dus à un cancer solide le sont non pas à cause de la tumeur primaire (qui peut souvent être retirée par chirurgie), mais à cause des tumeurs secondaires, les métastases. Celles-ci sont bien souvent invisibles au diagnostic (les techniques d'imagerie actuelles ne permettent pas de détecter des tumeurs en dessous de quelques mm de diamètre, ce qui correspond à plus de 10^7 cellules). Ceci pose deux problématiques, pour lesquelles des modèles mathématiques peuvent être utiles et sont en cours de développement : 1) prédire, à partir d'informations seulement sur la tumeur primitive, l'étendue de la maladie métastatique invisible et 2) étudier l'effet des thérapies non pas sur une tumeur isolée mais sur le système cancer en entier (tumeur primitive plus métastases).

Encadré

Le modèle puissance se base sur l'hypothèse suivante : le tissu proliférant serait proportionnel non pas au nombre de cellules N mais à une puissance N^γ de celui-ci. Cette hypothèse a une interprétation géométrique élégante. En assimilant le nombre de cellules à un volume, elle exprime le fait que le tissu proliférant, comme sous-ensemble de l'espace à trois dimensions, aurait une dimension potentiellement différente de celle d'un volume et égale à 3γ . L'origine de cette dimension fractionnaire peut se concevoir dans le fait que les cellules proliférantes sont celles qui sont proches du réseau vasculaire. Ce réseau, de par son organisation en arbre, présente typiquement une structure de fractale lui conférant une dimension (de Hausdorff) fractionnaire. En notant $N(t)$ le nombre total de cellules, on obtient l'équation différentielle $\frac{dN}{dt} = aN^\gamma$. On peut résoudre cette équation par la méthode de séparation des variables : $\frac{dN}{N^\gamma} = a dt$, qui s'intègre et donne $N(t) = (N_0^{1-\gamma} + a(1-\gamma)t)^{\frac{1}{1-\gamma}}$, avec N_0 le nombre de cellules initial. Directement à partir de l'équation différentielle, on peut aussi voir que le rayon de la tumeur $R(t) = \lambda N(t)^{\frac{1}{3}}$ (avec λ un certain coefficient), vérifie : $\frac{dR}{dt} = \frac{1}{3} \lambda N^{-\frac{2}{3}} \frac{dN}{dt} = \frac{1}{3} \lambda a N^{\frac{3\gamma-2}{3}} = \frac{1}{3} \lambda a R^{3\gamma-2}$. Ainsi, si le tissu proliférant est limité à une couche très fine au bord de la tumeur (fait qui a été observé empiriquement), alors il est homogène à la surface de la tumeur, et donc $\gamma = \frac{2}{3}$ (en supposant la tumeur sphérique). Le terme de droite ne dépend plus de R et la croissance du rayon est donc linéaire en temps, ce qui est aussi un fait observé empiriquement, notamment dans certains types de tumeurs cérébrales.

Légendes des figures

Figure 1

Prolifération et suite géométrique.

Figure 2

La croissance de tumeurs solides est dépendante de la création de néo-vaisseaux sanguins, un processus appelé l'angiogénèse.

Figure 3

Illustration de la structure en arbre du réseau vasculaire, lui conférant une dimension fractale.

Figure 4

Images de scanners de nodules pulmonaires issus d'une tumeur primitive de la thyroïde, à deux instants différents (intervalle = 79 jours entre les images de gauche et celles de droite). En haut, les images cliniques seules. En bas, les zones rouges montrent une simulation numérique calibrée sur l'image de gauche. L'image de droite est une prédiction du modèle mathématique. Simulation : T. Colin, J. Jouganous et O. Saut.

Figure 5

Effet de la densification d'un schéma d'administration de six cycles de chimiothérapies. A gauche la croissance est exponentielle et l'effet de la thérapie suit la loi du « log-kill ». A droite, la croissance est gompertzienne et l'effet de la thérapie est modélisé par la loi de Norton-Simon.









