



UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID- TLEMCCEN
FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES

MEMOIRE DE MASTER
EN MATHÉMATIQUES

Option : Biomathématiques et Modélisation

Thème

**Étude mathématique d'un modèle de la croissance des
tumeurs cancéreuses**

Soutenu publiquement le 19 Juin 2018 par

BENNACER Fatima-Zohra

Devant le jury composé de :

Président :	Ali MOUSSAOUI ,	Professeur, Université de Tlemcen
Examineur :	Brahim ZAHAF ,	M.C.A, Université de Tlemcen
Examineur :	Abdennasser CHEKROUN	M.C.B, Université de Tlemcen
Encadrant :	Sabri BENSID,	M.C.A, Université de Tlemcen

Année Universitaire 2017/2018

DÉDICACES

Je dédie ce mémoire
à mon cher père Laredj.
à ma chère mère Rahma.
à mon frère Mohamed.
à mes soeurs Souhila et Rania.
à ma petite famille
Bilal et Ali.
et à toute la famille de mon mari.

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné le courage, la patience et la volonté de mener à terme ce travail.

Je tiens à remercier tout d'abord et particulièrement Monsieur Sabri Bensid d'avoir accepté l'encadrement de ce travail, pour les conseils donnés et le soutien moral tout au long de ce travail.

Je voudrais remercier Monsieur A. Moussaoui d'avoir accepté d'être le président du jury et aussi messieurs A. Chekroun, B. Zahaf, qui ont accepté d'examiner ce mémoire.

Enfin, ma gratitude va à tous les enseignants qui ont contribué de près ou de loin à ma formation.

Un grand Merci plus particulièrement à mon mari Bilal qui m'a soutenue et supportée tout le long de ce Master.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	i
REMERCIEMENTS	ii
INTRODUCTION	1
0.1 PROLOGUE	1
0.2 GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER	2
0.3 L'INTÉRÊT DE LA MODÉLISATION EN CANCÉROLOGIE	2
0.4 PRÉSENTATION DU MODÈLE DE CE MÉMOIRE	3
0.5 ORGANISATION DU MANUSCRIT	4
1 PRÉLIMINAIRES	5
1.1 ÉQUATION DE LAPLACE EN DIMENSION N	5
1.2 COORDONNÉES SPHÉRIQUES ET VOLUMES	7
1.3 MÉTHODE DE FROBENIUS	8
2 LA MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DU CANCER	12
2.1 BIOLOGIE DES TUMEURS CANCÉREUSES	12
2.1.1 C'est quoi le cancer?	12
2.1.2 Les étapes du développement du cancer	13
2.1.3 Les principales caractéristiques du cancer	13
2.2 QUELQUES MODÈLES MATHÉMATIQUES DE CROISSANCE TUMORALE	14
2.2.1 Les premiers modèles en cancérologie	15
2.2.2 Les modèles spatiaux décrivant l'évolution d'une tumeur :	16
2.2.3 Le modèle de Greenspan	17
2.2.4 Le modèle de McElwain et Morris	19
3 ANALYSE DU MODÈLE AVEC UN TAUX D'OXYGÈNE CONSOMMÉ CONSTANT	20
3.1 INTRODUCTION	20
3.2 PHASE 1 (CROISSANCE NORMALE)	21
3.3 PHASE 2 (CROISSANCE RALENTIE)	23
4 ANALYSE DU MODÈLE AVEC UN TAUX D'OXYGÈNE CONSOMMÉ NON CONSTANT	29
4.1 INTRODUCTION	29
4.2 LES NIVEAUX D'OXYGÈNE DANS LA PHASE 2	30
4.2.1 Niveau d'oxygène dans la région de croissance normale	30

4.2.2	Niveau d'oxygène dans la région de croissance ralentie	31
4.2.3	Niveau d'oxygène sur la frontière libre	32
4.2.4	Rayon de la tumeur	32

BIBLIOGRAPHIE		36
----------------------	--	-----------

INTRODUCTION GÉNÉRALE

0.1 Prologue

Le travail présenté dans ce mémoire s'inscrit dans le cadre d'une meilleure compréhension des problèmes à frontière libre liés à la biomathématique.

L'étude présentée concerne quelques modèles de la croissance des tumeurs cancéreuses. Certains de ces modèles utilisent uniquement des équations différentielles ordinaires (EDO) en ignorant les effets spatiaux de la croissance tumorale. Les modèles qui prennent en compte les effets spatiaux s'expriment comme des équations aux dérivées partielles (EDP) et ils doivent aussi tenir compte du fait que la région tumorale évolue dans le temps. La frontière de cette région tumorale est une partie inconnue à l'avance dite "frontière libre".

Ce manuscrit a pour objectif de décrire et analyser mathématiquement un modèle de croissance des tumeurs avasculaires (cellules qui n'ont pas encore développé des vaisseaux sanguins) qui utilisent la concentration des nutriments comme inconnue en plus de la frontière de la tumeur qui est une partie inconnue.

Ce modèle, introduit par McElwain et Morris dans [19], prend en compte l'effet de l'apoptose (mort cellulaire programmée) et qui peut être formulé comme un problème à frontière libre. La caractéristique qui distingue ce modèle de ses prédécesseurs est l'hypothèse de la perte de volume de la tumeur due à l'apoptose.

L'intérêt d'étudier ce type de modèle est dû à l'importance des résultats expérimentaux fait par les biologistes (voir [20]) dans les laboratoires pour l'évolution d'éventuels traitements sur des cultures de cellules "in vivo" des patients malades. Les expériences "in vivo" permettent de reproduire de façon réaliste la croissance d'une tumeur dans le stade avasculaire. (Voir [13]).

Il est évident que ce mémoire n'a aucune prétention d'innovation, il est la synthèse de certains papiers scientifiques.

0.2 Généralités sur le cancer

Le cancer est une maladie très complexe qui continue de dévaster des vies et cause une mortalité importante dans le monde. Cette maladie est caractérisée par une croissance incontrôlée des cellules affectées.

Plus de 60 000 milliards de cellules composent le corps humain, ce sont elles qui forment les tissus constituant nos organes comme le foi, le coeur ou les poumons...

Lorsque le corps en a besoin, nos cellules se divisent pour donner de nouvelles cellules qui remplacent celles qui sont en fin de vie ou défailantes, ce qui permet à nos tissus de conserver au fil du temps leurs formes et leurs fonctions respectives. Toute cellule est donc programmée pour se multiplier et mourir. Ce programme complexe et ordonné est commandé par le centre de la cellule, le noyau qui reçoit des ordres de nos gènes à travers l'ADN, contenu dans les chromosomes.

Parfois, certains de ses gènes subissent une altération. Ainsi, le noyau transmet alors des ordres anormaux et la cellule se dérègle. Elle se multiplie sans contrôle et devient immortelle pour former une tumeur.

Ainsi, pour survivre, la tumeur cancéreuse développe des vaisseaux sanguins. Ils vont lui fournir l'oxygène et les nutriments nécessaires, qui vont la faire vivre et grossir, ce phénomène est appelé l'angiogenèse.

Ces cellules peuvent ensuite envahir d'autres parties de corps pour se multiplier et réalisent de nouvelles tumeurs. On parle de métastases.

Ceci dit, malgré le développement de la science et tous les efforts employés en médecine, nous ne savons pas prédire à l'heure actuelle de manière précise le développement d'une tumeur donnée, ni d'optimiser le traitement anti tumorale en diminuant la toxicité sur les cellules saines.

0.3 L'intérêt de la modélisation en cancérologie

Le cancer est un domaine de recherche très étudié en médecine et en biologie mais aussi fait l'objet de beaucoup de recherches en mathématiques.

En fait, la modélisation mathématique pourrait apporter des éléments de réponses sur la croissance des cellules cancéreuses et ses différents mécanismes.

Ils nous est évidemment impossible d'apporter une liste exhaustive de toutes les contributions que les mathématiques prodigue à la biologie mais nous avons des modèles estimés intéressants pour comprendre le fonctionnement du cancer.

Un modèle mathématique peut présenter des phénomènes de la vie réelle. Nous pouvons formulé des hypothèses sur ces modèles et élaborer par la suite une théorie.

En intégrant les connaissances médicales avec une bonne modélisation mathématique sur la croissance des tumeurs cancéreuses, il est possible de comprendre un peu plus sur la maladie.

0.4 Présentation du modèle de ce mémoire

En 1978, McElwain et Morris [19] ont introduit un modèle de croissance tumoral qui prend en compte le phénomène naturel de l'apoptose.

Du point de vue expérimentale, ce modèle est très important puisque nous pouvons décrire explicitement et numériquement le volume de la tumeur solide au cours du temps.

Si on note par $\Omega(t) \subset \mathbb{R}^3$, la région de la tumeur cancéreuse à l'instant $t > 0$ et par $R(t)$ son rayon, alors pour $x \in \Omega(t)$, le processus classique de diffusion montre que la concentration d'oxygène $u(x, t)$, satisfait l'équation :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u - \lambda f(u) \quad (1)$$

où D est le coefficient de diffusion et $\lambda f(u)$ est le taux d'oxygène consommé avec $\lambda > 0$.

Dans le papier de McElwain et Morris [19], la fonction f est donnée par :

$$f(u) = \begin{cases} 1 & \text{si } u > \mu \\ \frac{u}{\mu} & \text{si } u \leq \mu, \end{cases}$$

où μ une valeur critique.

En notant aussi, le volume de $\Omega(t)$ par $V(t)$, alors la dynamique du rayon de la tumeur est donné par :

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4\pi R^3(t)}{3} \right) = \int_0^{R(t)} \int_0^{2\pi} \int_0^\pi (S(u) - N(u)) r^2 \sin \theta \, d\theta \, d\phi \, dr \quad (2)$$

où $S(u)$, $N(u)$ sont les taux locaux de prolifération et de mortalité respectivement.

Les expériences faites (voir [20]) permettent de voir les changements de la tumeur cancéreuse lors des premiers stades de sa croissance, ainsi que l'apparition de nouvelles régions (on parle de phase lorsque la tumeur développe une nouvelle région) suite à la diffusion limitée de l'oxygène au centre de la tumeur.

Nous signalons aussi la complexité du modèle de croissance tumorale vasculaire (cellules qui ont développé des vaisseaux sanguins pour s'alimenter) surtout avec le manque de fiabilité des résultats expérimentaux.

Ceci dit, ces problèmes ont dissuadé beaucoup de théoriciens à modéliser cette phase de croissance.

Dans ce travail, nous allons analyser le modèle de McElwain et Morris. Pour éclaircir les résultats obtenus, nous avons supposé dans un premier temps (voir chapitre 3), un modèle "simple" avec une fonction f donnée par :

$$f(u) = \begin{cases} \varepsilon & \text{si } u \leq \mu \\ 1 & \text{si } u > \mu \end{cases}$$

où $\varepsilon > 0$.

L'objectif majeur de ce mémoire est l'étude mathématique des solutions stationnaires et radiales (symétriques) du modèle de McElwain et Morris formulé comme un problème à frontière libre avec les inconnues suivantes :

- Niveau de concentration de l'oxygène dans la cellule.
- Rayon externe de la tumeur.
- Rayon de la nouvelle région qui apparaît à l'intérieur de la tumeur.

0.5 Organisation du manuscrit

Ce travail est constitué de quatre chapitres. Dans le chapitre 1, nous rappelons quelques outils utiles pour la suite telle que l'équation de Laplace en dimension N et la méthode de Frobenius pour la résolution des équations différentielles ordinaires.

Dans le chapitre 2, nous présentons un petit panorama biologique des cellules cancéreuses et les principales caractéristiques. En outre, quelques modèles mathématiques de croissance avasculaire ont été présentés dans cette partie.

Le troisième chapitre est consacré à l'étude mathématique du modèle de McElwain et Morris dans le cas où le taux d'oxygène consommé est constant.

Finalement, dans le chapitre 4, nous étudions le modèle pour un taux d'oxygène consommé non constant.

PRÉLIMINAIRES

1

Dans cette section, nous allons rappeler quelques outils et notions mathématiques utiles et nécessaires pour la suite de notre travail.

1.1 Équation de Laplace en dimension N

Soit $x = (x_1, x_2, x_3, \dots, x_N)$ les coordonnées cartésiennes dans \mathbb{R}^N , $N \geq 2$ et soit

$$r = |x| = \sqrt{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_N^2}.$$

Pour une fonction $u \in C^2(\mathbb{R}^N)$, nous notons par $\frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2}$ les dérivées secondes par rapport à x_i .

Le Laplacien de u est donné par :

$$\Delta u = \sum_{i=1}^N \frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2}, \quad (1.1)$$

et l'équation de Laplace dans \mathbb{R}^N est la suivante :

$$\Delta u(x) = 0, \quad x \in \mathbb{R}^N. \quad (1.2)$$

Les fonctions u vérifiant (1.2) sont dites harmoniques.

À cause de la nature symétrique du Laplacien, nous nous intéressons aux solutions symétriques dites "radiales". Plus précisément, nous cherchons une fonction harmonique v de \mathbb{R}^N telle que

$$u(x) = v(|x|).$$

Remarquons que la solution radiale permet de réduire l'équation de Laplace à une équation différentielle ordinaire.

Posons :

$$u(x) = v(r),$$

alors on a :

$$\frac{\partial u}{\partial x_i} = \frac{\partial v}{\partial r} \frac{\partial r}{\partial x_i} = \frac{x_i}{r} \frac{\partial v}{\partial r}, \quad (1.3)$$

où

$$\frac{\partial r}{\partial x_i} = \frac{x_i}{\sqrt{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_N^2}} = \frac{x_i}{r}.$$

Ainsi,

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2} &= \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\frac{\partial u}{\partial x_i} \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\frac{x_i}{r} \frac{\partial v}{\partial r} \right) \\ &= \frac{x_i}{r} \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\frac{\partial v}{\partial r} \right) + \frac{\partial \left(\frac{x_i}{r} \right)}{\partial x_i} \frac{\partial v}{\partial r}. \end{aligned}$$

Alors

$$\frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2} = \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} \frac{x_i^2}{r^2} + \left(\frac{1}{r} - \frac{x_i^2}{r^3} \right) \frac{\partial v}{\partial r}. \quad (1.4)$$

Ainsi, on obtient,

$$\begin{aligned} \Delta u &= \sum_{i=1}^N \frac{\partial^2 u}{\partial x_i^2} \\ &= \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} \left(\sum_{i=1}^N \frac{x_i^2}{r^2} \right) - \frac{\partial v}{\partial r} \sum_{i=1}^N \left(\frac{x_i^2}{r^3} - \frac{1}{r} \right) \\ &= \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} + \frac{N-1}{r} \frac{\partial v}{\partial r} \\ &= \left[r^{N-1} \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} + r^{N-2} (N-1) \frac{\partial v}{\partial r} \right] \frac{1}{r^{N-1}} \\ &= \frac{1}{r^{N-1}} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^{N-1} \frac{\partial v}{\partial r} \right). \end{aligned}$$

Dans ce mémoire, nous travaillons en dimension $N = 3$ et nous allons utiliser les solutions de l'équation

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial v}{\partial r} \right) = \lambda, \quad \text{pour } r \in \mathbb{R}^*, \quad (1.5)$$

qui implique que

$$\frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial v}{\partial r} \right) = \lambda r^2.$$

En intégrant, on a

$$r^2 \frac{\partial v}{\partial r} = \lambda \frac{r^3}{3} + c_1, \quad \text{où } c_1 \in \mathbb{R}.$$

Donc,

$$\int \frac{\partial v}{\partial r} dr = \int \left(\frac{\lambda}{3} r + \frac{c_1}{r^2} \right) dr.$$

Ainsi, la solution générale de (1.5) est :

$$v(r) = \frac{\lambda}{6} r^2 + \frac{1}{r} c_1 + c_2. \quad (1.6)$$

où $c_2 \in \mathbb{R}$.

1.2 Coordonnées sphériques et volumes

Dans cette section, nous rappelons aux lecteurs le volume d'une sphère dans \mathbb{R}^3 en utilisant les coordonnées sphériques. La formule explicite du volume va être utilisée le long de ce travail.

Soit les coordonnées sphériques (r, θ, ϕ) d'un point $M(x, y, z)$ de \mathbb{R}^3 , où r est le rayon, θ est la colatitude et ϕ la longitude. Alors

$$\begin{cases} x = r \sin \theta \cos \phi \\ y = r \sin \theta \sin \phi \\ z = r \cos \theta, \end{cases}$$

telles que :

$$0 \leq r \leq R, R > 0, \quad 0 \leq \theta \leq \pi \text{ et } 0 \leq \phi \leq 2\pi.$$

Ce système de coordonnées permet de calculer le volume d'une sphère en fonction de son rayon R .

Soit $B := B(R) = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 / x^2 + y^2 + z^2 \leq R^2\}$ la boule de centre 0 et de rayon R . En utilisant les intégrales triples, on sait que le volume de B est donné par :

$$V(B) = \iiint_B dx dy dz.$$

Sachant que le Jacobien des coordonnées sphériques est donné par :

$$\begin{aligned} J \left(\begin{matrix} x, y, z \\ r, \theta, \phi \end{matrix} \right) &= \begin{vmatrix} \sin \theta \cos \phi & r \cos \theta \cos \phi & -r \sin \theta \sin \phi \\ \sin \theta \sin \phi & r \cos \theta \sin \phi & r \sin \theta \cos \phi \\ \cos \theta & -r \sin \theta & 0 \end{vmatrix} \\ &= -r^2 \sin \theta, \end{aligned}$$

alors nous avons :

$$\begin{aligned}
 V(B) &= \iiint_B r^2 \sin \theta dr d\theta d\phi \\
 &= \int_0^R r^2 dr \int_0^\pi \sin \theta d\theta \int_0^{2\pi} d\phi \\
 &= \left[\frac{r^3}{3} \right]_0^R [-\cos \theta]_0^\pi [\phi]_0^{2\pi} \\
 &= \frac{4\pi R^3}{3}.
 \end{aligned}$$

1.3 Méthode de Frobenius

Dans cette partie, nous introduisons le lecteur à une méthode classique pour la résolution des équations différentielles due à Frobenius et qui consiste à chercher des solutions sous forme des séries entières. Pour cela, considérons l'équation différentielle suivante :

$$y''(x) + P(x)y'(x) + Q(x)y(x) = 0, \quad (1.7)$$

où P et Q sont des fonctions réelles données.

Définition 1.1 On dit que $x = a$ est un point singulier régulier de l'équation (1.7) si $\lim_{x \rightarrow a} (x - a)P(x)$ et $\lim_{x \rightarrow a} (x - a)^2 Q(x)$ sont finies.

Définition 1.2 Si les fonctions $p(x)$ et $q(x)$ sont analytiques au voisinage de a et sont données par :

$$\begin{aligned}
 p(x) &= (x - a)P(x) = c_0 + c_1(x - a) + c_2(x - a)^2 + \dots \quad \text{et} \\
 q(x) &= (x - a)^2 Q(x) = b_0 + b_1(x - a) + b_2(x - a)^2 + \dots,
 \end{aligned}$$

alors pour toute fonction y de la forme $y(x) = \sum_{n=0}^{+\infty} a_n (x - a)^{n+s}$, $s > 0$, nous appelons l'équation indicielle, l'équation suivante :

$$s(s - 1) + c_0 s + b_0 = 0. \quad (1.8)$$

L'idée générale de la méthode est de chercher une solution sous la forme $y(x) = \sum_{n=0}^{+\infty} a_n (x - a)^{n+s}$. Pour plus détails, nous renvoyons le lecteur à [27].

Nous éclaircissons cette méthode par l'exemple important suivant. Pour $r \in (0, a)$, soit le problème

$$\begin{cases} u''(r) + \frac{2}{r}u'(r) - cu(r) = 0 & (E) \\ u'(0) = 0, u(a) = b, \end{cases} \quad (1.9)$$

où $a, b, c \in \mathbb{R}_+^*$.

Remarquons que $r = 0$ est un point singulier régulier de (E) car :

$$\lim_{r \rightarrow 0} r \frac{2}{r} = 2 \quad \text{et} \quad \lim_{r \rightarrow 0} r^2 c = 0,$$

avec $P(r) = \frac{2}{r}$ et $Q(r) = -c$.

Ainsi, soit

$$u(r) = \sum_{n=0}^{+\infty} a_n r^{n+s},$$

$$u'(r) = \sum_{n=0}^{+\infty} (n+s) a_n r^{n+s-1},$$

$$u''(r) = \sum_{n=0}^{+\infty} (n+s)(n+s-1) a_n r^{n+s-2}.$$

En remplaçant dans (E), on obtient

$$\sum_{n=0}^{+\infty} (n+s)(n+s-1) a_n r^{n+s-2} + 2 \sum_{n=0}^{+\infty} (n+s) a_n r^{n+s-2} - c \sum_{n=0}^{+\infty} a_n r^{n+s} = 0,$$

qui implique que

$$\sum_{n=0}^{+\infty} (n+s)(n+s+1) a_n r^{n+s-2} - c \sum_{n=0}^{+\infty} a_n r^{n+s} = 0.$$

D'après la définition (1.2), l'équation indicelle est donnée par :

$$s(s-1) + 2s = 0.$$

Ce qui donne deux point $s = 0$ ou $s = -1$.

$$s = 0, \quad a_{n+2} = \frac{c}{(n+2)(n+3)} a_n, \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (1.10)$$

$$s = -1, \quad a_{n+2} = \frac{c}{(n+1)(n+2)} a_n, \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (1.11)$$

Si nous choisissons $a_0 \neq 0$ et $a_1 = 0$, nous avons

à partir de (1.10),	à partir de (1.11),
$a_2 = \frac{c}{2 \cdot 3} a_0$	$a_2 = \frac{c}{1 \cdot 2} a_0$
$a_3 = \frac{c}{3 \cdot 4} a_1 = 0$	$a_3 = \frac{c}{2 \cdot 3} a_1 = 0$
$a_4 = \frac{c}{4 \cdot 5} a_2 = \frac{c^2}{5!} a_0$	$a_4 = \frac{c}{3 \cdot 4} a_2 = \frac{c^2}{4!} a_0$
$a_5 = \frac{c}{5 \cdot 6} a_3 = \frac{c^2}{6!} a_1 = 0$	$a_5 = \frac{c}{4 \cdot 5} a_3 = \frac{c^2}{5!} a_1 = 0$
⋮	⋮
⋮	⋮
⋮	⋮
$a_{2n} = \frac{c^n}{(2n+1)!} a_0$	$a_{2n} = \frac{c^n}{(2n)!} a_0$

Posons $a_0 = 1$ et $\alpha = \sqrt{c}$ alors :

- Si $s = 0$, on a :

$$\begin{aligned}
 u_1(r) &= \sum_{n=0}^{+\infty} a_{2n} r^{2n} = \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{\alpha^{2n} r^{2n}}{(2n+1)!} \\
 &= \frac{1}{\alpha r} \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{(\alpha r)^{2n+1}}{(2n+1)!} \\
 &= \frac{\sinh(\alpha r)}{\alpha r}.
 \end{aligned}$$

- Si $s = -1$, on a :

$$\begin{aligned}
 u_2(r) &= \sum_{n=0}^{+\infty} a_{2n} r^{2n-1} = \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{\alpha^{2n} r^{2n-1}}{(2n)!} \\
 &= \frac{1}{r} \sum_{n=0}^{+\infty} \frac{(\alpha r)^{2n}}{(2n)!} \\
 &= \frac{\cosh(\alpha r)}{r}.
 \end{aligned}$$

Donc u_1 et u_2 sont deux solutions indépendantes, et la solution générale de l'équation différentielle (E) est :

$$u(r) = C_1 u_1(r) + C_2 u_2(r). \quad (1.12)$$

$$= C_1 \frac{\sinh(\alpha r)}{\alpha r} + C_2 \frac{\cosh(\alpha r)}{r}, \quad (1.13)$$

où C_1 et C_2 sont deux constantes réelles.

En utilisant la condition que $u'(0) = 0$, nous avons :

$$u'(r) = C_1 \left[\frac{\alpha r \cosh(\alpha r) - \sinh(\alpha r)}{\alpha r^2} \right] + \alpha C_2 \left(\frac{\cosh(\alpha r)}{r} \right)',$$

quand $r \rightarrow 0$

$$\frac{\alpha r \cosh(\alpha r) - \sinh(\alpha r)}{\alpha r^2} \rightarrow 0,$$

car

$$\begin{aligned} \frac{\alpha r \cosh(\alpha r) - \alpha r}{\alpha r^2} &= \frac{\alpha r}{\alpha r^2} [\cosh(\alpha r) - 1] \\ &= \frac{\cosh(\alpha r) - 1}{r} \rightarrow 0. \end{aligned}$$

Alors,

$$u'(0) = 0 \implies c_2 = 0.$$

Maintenant, en utilisant la deuxième condition $u(a) = b$ nous avons :

$$\begin{aligned} u(a) &= C_1 \frac{\sinh(\alpha a)}{\alpha a} \\ &= b \end{aligned}$$

Ainsi, la solution de (1.10) est donnée par

$$u(r) = b \frac{a \sinh(\alpha r)}{r \sinh \alpha a} \tag{1.14}$$

LA MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DU **2** CANCER

L'objectif de ce chapitre est double, d'une part expliquer quelques notions biologiques liées à la croissance tumorale afin de comprendre l'évolution du "Cancer" et les différentes phases de son développement.

D'autre part, présenter quelques approches qui peuvent être utilisées pour modéliser mathématiquement la croissance des tumeurs cancéreuses.

2.1 Biologie des tumeurs cancéreuses

Dans cette partie, nous présentons quelques connaissances biologiques générales sur les cellules cancéreuses. Il ne s'agit pas d'une description détaillée mais juste de quelques informations utiles pour la suite de notre travail.

2.1.1 C'est quoi le cancer ?

Un cancer est un amas de cellules appelé aussi tumeur qui n'est plus sensible à la régulation de la division cellulaire dite "mitose".

Rappelons qu'une cellule au comportement "normale" dispose de divers mécanismes pour se développer, elle joue un rôle central en biologie.

Une cellule, dite "cellule mère" suit un processus appelé "cycle cellulaire" qui correspond au développement et la multiplication des cellules. Il repose sur deux phénomènes : la croissance de la cellule jusqu'à doubler son volume et la division de la cellule mère en deux cellules identiques dite "cellules filles".

Ainsi, le dérèglement du bon fonctionnement du cycle cellulaire permet l'apparition de la tumeur qui va modifier l'information génétique de la cellule. Cette modification dite "mutation" va créer une cellule cancéreuse qui nécessite beaucoup d'oxygène et de nutriments pour se diviser et se proliférer. (Voir figure 2.1)

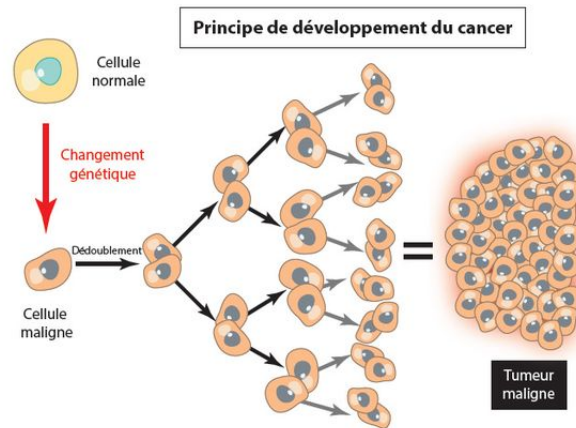


FIGURE 2.1 – Principe d'évolution d'une tumeur. Source [21]

2.1.2 Les étapes du développement du cancer

Au cours de son développement, les cellules cancéreuses passent par trois grandes étapes :

1. **La phase avasculaire**

Elle est appelée aussi phase d'initiation. Ici, la tumeur commence à croître en consommant les nutriments et l'oxygène qui arrivent par diffusion dans le micro environnement.

2. **La phase vasculaire**

Lorsque la tumeur atteint une taille élevée et ne peut plus continuer sa croissance, elle développe ses propres vaisseaux sanguins pour l'alimenter. Ce phénomène est appelé "angiogenèse".

3. **La phase métastatique**

Les cellules cancéreuses se disséminent à travers l'organisme afin de fonder les tumeurs dans l'ensemble du corps. Ces tumeurs sont dites "métastases".

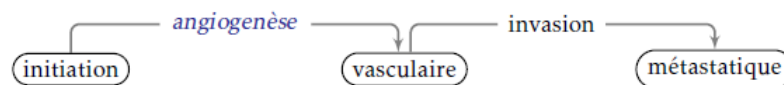


FIGURE 2.2 – Les trois grandes étapes d'évolution d'une tumeur

2.1.3 Les principales caractéristiques du cancer

Les caractéristiques des cellules cancéreuses sont définies comme des capacités fondamentales permettant à une cellule cancéreuse de survivre, de proliférer ou de se disséminer.

D. Hanahan et R. A. Weinberg dans leur article [11] ont défini six caractéristiques fondamentales du cancer.

1) Autonomie de croissance :

Une cellule cancéreuse a la capacité d'ignorer les signaux stimulant le contrôle de la production dans une cellule. Elle peut ainsi maintenir une prolifération continue.

2) Insensibilité à la non-prolifération :

Une cellule cancéreuse est capable d'échapper aux mécanismes qui limitent la prolifération.

3) Résistance à l'apoptose :

L'apoptose est le phénomène de mort cellulaire programmée, au cours duquel, l'organisme élimine les cellules "anormales".

Les cellules cancéreuses ont la capacité d'ignorer les signaux de l'apoptose à travers d'autres mécanismes.

4) Réplication à l'infini :

Une cellule cancéreuse n'est plus soumise au mécanisme limitant le nombre de fois où une cellule peut se reproduire.

5) Angiogenèse :

Pour se diviser, les cellules ont besoin d'un apport important en oxygène et nutriments. Une fois que la tumeur a atteint un volume important, la vascularisation n'est plus suffisante pour la croissance de la tumeur.

Ainsi, les cellules cancéreuses ont la capacité de créer de nouveaux vaisseaux sanguins pour être irrigués.

6) Invasion métastatique :

Une cellule cancéreuse qui suit le phénomène d'angiogenèse a la capacité de se détacher et pénétrer dans d'autres organes formant ainsi, une métastase.

Pour plus de détails, nous invitons le lecteur à voir [11] et [17].

2.2 Quelques modèles mathématiques de croissance tumorale

La modélisation mathématique est apparue comme une approche complémentaire aux approches biologiques. Ainsi, beaucoup de modèles sont nés de collaborations entre mathématiciens, biologistes et médecins.

Dans cette section nous proposons un ensemble non exhaustive de modèles mathématiques liés à la croissance des tumeurs solides. Nous renvoyons le lecteur aux articles [5], [20] et [24] pour un panorama des modèles de la littérature.

2.2.1 Les premiers modèles en cancérologie

Une des manières la plus simple de modéliser la croissance tumorale est de considérer la taille d'une population cellulaire. Ainsi, beaucoup de modèles proviennent des modèles classiques de dynamique de population. En effet, les cellules cancéreuses suivent un processus de mortalité et nécessitent des nutriments pour survivre. Nous proposons de rappeler quelques modèles classiques.

1. Modèle de Malthus

En 1798, Thomas Malthus [16] proposait un modèle qui consiste à écrire que les taux de naissance et de décès sont proportionnels à la taille d'une population. En s'inspirant de ce modèle et en choisissant $N(t)$ la taille tumorale à l'instant t , l'évolution de la tumeur est donnée par :

$$\frac{dN}{dt} = \lambda N, \quad (2.1)$$

où λ est le taux de croissance de la cellule. Si $N(0)$ représente la taille initiale de la tumeur, alors la solution de (2.1) est :

$$N(t) = N(0)e^{\lambda t}.$$

Cependant, ce modèle n'est pas réaliste car une tumeur ne croit pas indéfiniment.

2. Modèle de Verhulst

Par la suite, Pierre-François Verhulst [26] définit une fonction mathématique dite "logistique" qui permet d'écrire la croissance d'une population en prenant compte du milieu (c'est à dire les contraintes de croissance).

Ainsi, pour le modèle de Verhulst [26], la croissance de la taille d'une tumeur est donnée par

$$\frac{dN}{dt} = \lambda N \left(1 - \frac{N}{K}\right), \quad (2.2)$$

où $\lambda > 0$ et $K > N(0) > 0$ est la taille critique de la tumeur.

La solution de (2.2) est donnée par :

$$N(t) = \frac{KN(0)e^{\lambda t}}{K + N(0)(e^{\lambda t} - 1)}.$$

Ce modèle permet de prendre en compte la limitation de la croissance tumorale due à des facteurs naturels.

3. Modèle de Gompertz

Un des modèles connus pour modéliser l'évolution d'une tumeur est le modèle de Benjamin Gompertz.

En effet, en 1825, B. Gompertz [8] proposait une fonction mathématique pour effectuer des calculs en assurance vie. En utilisant cette fonction et en observant que les cellules cancéreuses ont une croissance exponentielle dont la vitesse diminue à mesure que la taille de la tumeur augmente pour atteindre une taille maximale, A. K. Laird [15] propose le modèle suivant (dit le modèle de Gompertz) :

$$\frac{dN}{dt} = \lambda N \ln\left(\frac{K}{N}\right), \quad (2.3)$$

où K est la taille maximale que peut atteindre la tumeur. La taille tumorale est donnée par :

$$N(t) = Ke^{\ln\left(\frac{N(0)}{K}\right)e^{-\lambda t}}, \quad t > 0.$$

Remarquons que les trois modèles précédents restent très restreint puisqu'ils ne considèrent pas beaucoup de facteurs biologiques dans le développement d'une tumeur. Les vrais premiers modèles mathématiques sur la croissance tumorale remontent aux années 30. Plus précisément, en 1928, A.V. Hill [12] a utilisé l'aspect biologique d'une cellule cancéreuse et en 1932, W.V. Mayneord [18] modélise la croissance des cellules cancéreuses sur une population de rats.

Plus tard, en 1955, Thomlinston et Gray [25] ont proposé un modèle qui prend en compte la diffusion et la consommation des nutriments avec un rayon de la tumeur qui est supérieur à un rayon critique qui forme le cœur nécrotique (ou la nécrose) dans une cellule cancéreuse.

2.2.2 Les modèles spatiaux décrivant l'évolution d'une tumeur :

Le premier modèle décrivant la croissance tumorale dans l'espace a été proposé par H.P. Greenspan [9] où il a utilisé des équations aux dérivées partielles (EDP) afin de modéliser la distribution spatiale de l'oxygène.

Son modèle permet de décrire le rayon de la tumeur en fonction du niveau d'oxygène. Plus précisément, l'augmentation du rayon correspond à la prolifération des cellules cancéreuses limitées par la quantité d'oxygène diffusant dans ces tissus. Les cellules qui ne recevaient pas assez d'oxygène entre en nécrose (explosion de la cellule).

Soit $\Omega(t)$ un amas avasculaire des cellules cancéreuses supposé de symétrie radiale ($\Omega(t)$ est une boule en dimension 3) à l'instant $t > 0$.

Notons par $R(t)$ le rayon de la tumeur et par $u(r, t)$ la concentration des nutriments (comme l'oxygène ou le glucose) à l'instant t et distance r dans la région

$0 \leq r \leq R(t)$.

Le processus classique de diffusion assure que u satisfait l'équation de réaction-diffusion suivante

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u - f(u), \quad (2.4)$$

où $D > 0$ est le coefficient de diffusion dépendant du tissu cellulaire et f est le taux de nutriments consommé.

À cause de la nature symétrique du Laplacien (voir Préliminaires), on peut encore écrire (2.4) comme

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) - f(u).$$

2.2.3 Le modèle de Greenspan

Dans [9], H.P. Greenspan a supposé que $f(u) = \lambda u$, avec les conditions suivantes :

$$\begin{cases} u(r, 0) = u_0(r), & 0 < r < R(t) \\ \frac{\partial u}{\partial r}(0, t) = 0, \\ u(R(t), t) = u_\infty \end{cases}$$

où u_0 est une fonction donnée et u_∞ est la concentration des nutriments sur le bord de la tumeur supposée constante.

Étant que son objectif est l'évolution du rayon $R(t)$ de la tumeur, il introduit les fonctions $S(u)$ et $N(u)$ qui sont les taux locaux de prolifération et de mortalité des cellules respectivement.

Ainsi, en notant V le volume de $\Omega(t)$, le principe de conservation des masses permet de dériver l'équation suivante :

$$\frac{dV}{dt} = V_S - V_N, \quad (2.5)$$

où

$$V_S(u) = \iiint S(u) r^2 \sin \theta \, d\theta \, d\phi \, dr$$

et

$$V_N(u) = \iiint N(u) r^2 \sin \theta \, d\theta \, d\phi \, dr.$$

La simplification de l'équation (2.5) implique que :

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{4\pi R^3(t)}{3} \right) = \iiint [S(u) - N(u)] r^2 \sin \theta \, d\theta \, d\phi \, dr,$$

qui peut être encore réduite à :

$$R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^{R(t)} [S(u) - N(u)] r^2 dr. \quad (2.6)$$

Un autre modèle étudié par Greenspan [10] et développé numériquement par Byrne et Chaplain [3], est le suivant :

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u - \lambda H(u - c),$$

où H est la fonction de Heaviside et c est une constante critique pour que la cellule explose (devient nécrose).

La discontinuité de la fonction de Heaviside crée un ensemble inconnu $\{u = c\}$ appelé "frontière libre". Ainsi, les points de cette frontière vérifiant $u(r, t) = c$, pour $r \in (0, R)$ et $t > 0$ satisfont l'équation :

$$r = \varphi(t), \quad t > 0,$$

où φ est une fonction continue.

Notons par $W = \{r < \varphi(t)\}$ la région nécrotique et $\Omega \setminus W = \{\varphi(t) < r < R(t)\}$ la région de prolifération. Alors, Greenspan [10] impose les conditions suivantes :

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial r}(0, t) = 0, \\ u(r, 0) = \bar{u}_0(r), & 0 < r < \varphi(t) \\ u(R(t), t) = u_\infty \\ \frac{\partial u}{\partial r}(r, t) = 0, & r = \varphi(t), \end{cases}$$

avec \bar{u}_0 est une fonction donnée.

D'autre part, si $R(0) = R_0$, alors la dynamique du rayon de la tumeur est donnée par :

$$R^2(t) \frac{dR}{dt} = \int_{\varphi(t)}^{R(t)} [S(u) - N(u)] r^2 dr, \quad (2.7)$$

avec

$$u(r, 0) = u_0(r), \quad \text{si } 0 < r < R_0,$$

où u_0 vérifie les deux conditions suivants :

$$\begin{cases} u_0 = c & \text{si } 0 < r < \varphi(0) \\ c < u_0 < u_\infty & \text{si } \varphi(0) < r < R_0. \end{cases}$$

avec $\varphi(0)$ est une fonction donnée.

En s'inspirant du travail de Greenspan [10], beaucoup d'autres modèles ont été généralisés, voici une liste non exhaustive [3],[4],[5],[6],[7],[22] et [23].

2.2.4 Le modèle de McElwain et Morris

En 1978, McElwain et Morris [19] ont étudié l'effet de l'apoptose (mort cellulaire programmée) en intégrant un taux de dégradation cellulaire même dans les régions proliférantes de la tumeur.

Ce travail prend en considération les résultats expérimentaux étudiés par J.F.R. Kerr dans [14] en démontrant qu'un taux de perte constant de cellules est souvent observé dans toute la région considérée.

Ainsi, McElwain et Morris [19] ont donné naissance à un nouveau modèle de croissance tumorale défini comme suit :

Soit $u(r, t)$ la concentration d'oxygène de distance r à l'instant t . Alors dans la région $0 < r < R(t)$, la concentration u est donnée par l'équation suivante

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u - \lambda f(u), \quad \text{dans } \Omega(t), \quad (2.8)$$

où

$$f(u) = \begin{cases} 1 & \text{si } u > \mu \\ \frac{u}{\mu} & \text{si } u \leq \mu \end{cases}$$

avec $\mu > 0$, une valeur critique et $\lambda > 0$.

Comme indiqué par Greenspan dans [9], le temps de diffusion de l'oxygène se fait par minutes, alors que le doublement de la tumeur peut être fait en des semaines ou mois. Ainsi, la concentration d'oxygène u est quasi-stable et vérifie l'équation suivante :

$$0 = \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) - \lambda f(u) \quad \text{dans } \Omega(t) = \{0 < r < R(t)\}, \quad (2.9)$$

avec les conditions

$$\begin{cases} u(R(t)) = u_\infty \\ \frac{\partial u}{\partial r}(0) = 0. \end{cases}$$

où u_∞ est une constante positive.

Dans ce mémoire, nous allons étudier le modèle de McElwain et Morris [19]. (Voir le chapitre 4).

Nous avons préféré commencer par étudier le cas où le taux d'oxygène consommé est constant, c'est à dire pour $\varepsilon > 0$;

$$f(u) = \begin{cases} \varepsilon & \text{si } u \leq \mu \\ 1 & \text{si } u > \mu. \end{cases}$$

Dans ce cas, nous pouvons voir explicitement le nombre de solutions positives et les différentes branches de bifurcation. (Voir le chapitre 3).

ANALYSE DU MODÈLE AVEC UN TAUX D'OXYGÈNE CONSOMMÉ CONSTANT

3

3.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous allons étudier le modèle de McElwain et Morris [19] introduit précédemment dans le cas où le taux d'oxygène consommé est constant. Cette étude permet de voir explicitement le rayon de la tumeur et les différentes solutions envisagées.

Rappelons que si $\Omega(t)$ est une tumeur à l'instant t avec un rayon $R(t)$ et u représente la concentration de l'oxygène, alors elle vérifie le problème suivant

$$(P) \begin{cases} \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda f(u), & \text{dans } \Omega(t) = \{0 < r < R(t)\} \\ u'(0) = 0, \quad u(R(t)) = u_\infty, \end{cases}$$

où u_∞ est la concentration d'oxygène sur le bord (supposé constante et vérifie $u_\infty > \mu$) et f donné par :

$$f(u) = 1 + (\varepsilon - 1)H(\mu - u) = \begin{cases} 1 & \text{si } u > \mu \\ \varepsilon & \text{si } u \leq \mu, \end{cases}$$

avec $\varepsilon, \lambda, \mu$ des constantes positives.

Remarquons que le problème (P) est un problème à frontière libre. En effet, la fonction f est discontinue en μ et ceci génère une frontière définie par $\Gamma = \{r \in (0, R) / u(r) = \mu\}$ appelée "frontière libre".

Notre objectif est aussi l'évolution du rayon de la tumeur $R(t)$ qui vérifie l'équation différentielle suivante

$$(R_1) \begin{cases} R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^{R(t)} [S(u) - N(u)] r^2 \, dr \\ R(0) = R_0 \end{cases}$$

avec $S(u)$ représente le taux de prolifération donnée par :

$$S(u) = \lambda f(u), \quad \lambda > 0$$

et $N(u)$ représente le taux de mortalité des cellules donnée par :

$$N(u) = \eta, \quad \eta > 0.$$

Premièrement, nous considérons le cas où $f(u) = 1$ (absence de frontière libre).

3.2 Phase 1 (Croissance normale)

Dans cette section, nous étudions le problème (P) avec une fonction f de la forme $f(u) = 1$. Ainsi, nous avons le problème suivant :

$$(P1) \begin{cases} \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda, & \text{pour } 0 < r < R(t) \\ u'(0) = 0, \quad u(R) = u_\infty \end{cases}$$

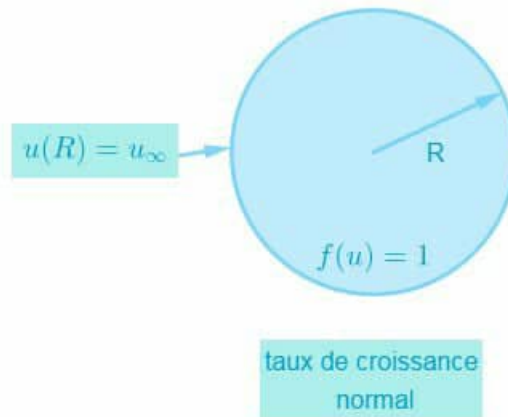


FIGURE 3.1 – Croissance normale

Pendant cette phase, la tumeur est composée des cellules proliférantes, certaines meurent en raison de l'apoptose et la consommation d'oxygène est constante. Nous appelons u solution de (P1), toute fonction $u \in C^2(\Omega(t))$ et vérifiant (P1). Un calcul simple donne la concentration d'oxygène u solution de (P1) par :

$$u(r) = u_\infty - \frac{\lambda}{6D}(R^2 - r^2). \quad (3.1)$$

Maintenant, nous formulons l'équation du rayon de la tumeur pour cette phase. Soient $S(u) = \lambda$ et $N(u) = \eta$, les taux de prolifération et de mortalité des cellules

respectivement, alors nous avons :

$$\frac{dV}{dt} = (\lambda - \eta)V. \quad (3.2)$$

Sachant que le volume $V = \frac{4\pi R^3}{3}$, alors

$$\frac{4\pi}{3} \frac{dR^3}{dt} = \frac{4\pi R^3}{3} (\lambda - \eta).$$

Ceci implique que

$$\frac{4\pi}{3} \left(3R^2 \frac{dR}{dt} \right) = \frac{4\pi R^3}{3} (\lambda - \eta).$$

$$\implies R^2 \frac{dR}{dt} = \frac{(\lambda - \eta)}{3} R^3.$$

Ainsi,

$$\frac{dR}{dt} = \left(\frac{\lambda - \eta}{3} \right) R$$

qui implique que

$$R(t) = C e^{\left(\frac{\lambda - \eta}{3}\right)t}, \quad (3.3)$$

où C est une constante réelle.

En utilisant la condition $R(0) = R_0$, nous avons

$$R(t) = R_0 e^{\frac{\lambda - \eta}{3}t}, \quad t > 0. \quad (3.4)$$

Remarquons que la tumeur reste en phase 1 (croissance normale) jusqu'à ce que la concentration atteigne la valeur critique μ . Mathématiquement, ceci revient à dire que la tumeur passe à une autre phase si $u(0) = \mu$. (La fonction u est convexe, donc $u(0)$ est la valeur minimale de la fonction u).

Ainsi, en remplaçant dans la solution (3.1), nous trouvons R^* le rayon de la tumeur quand elle fait le passage de la phase 1 à la phase 2. Plus précisément,

$$\begin{aligned} u(0) = \mu &\implies u_\infty - \frac{\lambda}{6D} R^2 = \mu \\ &\implies R^2 = \frac{\lambda}{6D} (u_\infty - \mu). \end{aligned}$$

Ainsi, le rayon R^* est donné par :

$$R^* = \sqrt{\frac{6D}{\lambda} (u_\infty - \mu)}. \quad (3.5)$$

3.3 Phase 2 (Croissance ralentie)

Dans cette phase, la tumeur développe une nouvelle région due au manque de nutriments. Ici, la concentration de l'oxygène vérifie le problème suivant :

$$(P2) \begin{cases} \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda f(u) & \text{dans } 0 < r < R(t) \\ u'(0) = 0, \quad u(R) = u_\infty, \end{cases}$$

où

$$f(u) = \begin{cases} \varepsilon & \text{si } u \leq \mu \\ 1 & \text{si } u > \mu, \end{cases}$$

avec $\varepsilon > 0$.

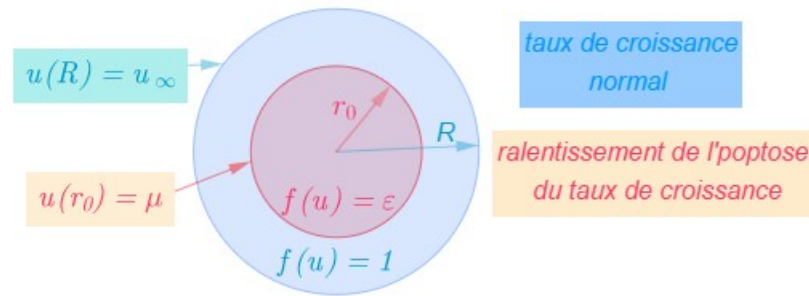


FIGURE 3.2 – Croissance ralentie

Etant donné que la fonction f est discontinue en μ , alors à l'intérieur de la région $0 < r < R(t)$, nous avons une partie inconnue notée par $\Gamma = \{r \in (0, R) / u(r) = \mu\}$. Cette partie dite frontière libre représente la "frontière inconnue" de la nouvelle région développée à l'intérieur de la tumeur $\Omega(t)$.

Si on note par r_0 le point vérifiant $u(r) = \mu$ et puisque u est strictement convexe ($\Delta u > 0$), alors nous pouvons écrire le problème (P2) dans les différentes régions comme suit :

$$\begin{cases} \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda \varepsilon & \text{si } 0 < r < r_0 \\ \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda & \text{si } r_0 < r < R \\ u(r_0) = \mu, \quad u(R) = u_\infty \quad \text{et} \quad u'(0) = 0. \end{cases} \quad (3.6)$$

Remarquons que le problème (3.6) est un problème à frontière libre qu'il faut définir ses solutions.

Définition 3.1 Une solution du problème (3.6) est une fonction $u \in C^2((0, R) \setminus \{r_0\}) \cap C^1([0, R])$ vérifiant $u(r_0) = \mu$ telle que $\frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda f(u)$ pour un $r \in ((0, R) \setminus \{r_0\})$ et $u'(0) = 0, u(R) = u_\infty$.

Le résultat essentiel de ce chapitre concerne l'existence et la multiplicité des solutions données par le théorème suivant :

Théorème 3.1 Pour $\varepsilon > 0$, soient

$$\lambda_1 = \frac{27D(u_\infty - \mu)(\varepsilon - 1)^2}{\varepsilon^2 R^2 \left(\frac{4\varepsilon}{3} - \frac{3}{2} \right)} \quad \text{et} \quad \lambda_2 = \frac{6D(u_\infty - \mu)}{R^2}.$$

Posons $\varepsilon^* := \frac{9}{8}$. Alors,

1) Pour $\varepsilon > 1$ et $\varepsilon \neq \varepsilon^*$, nous avons

i) Si $\lambda < \lambda_1$, alors le problème (P2) ne possède pas de solution.

ii) Si $\lambda = \lambda_1$, alors le problème (P2) possède une solution unique avec une frontière libre donnée par $r_0^* = \left(\frac{2\varepsilon - 3}{3\varepsilon - 3} \right) R$.

iii) Si $\lambda_1 < \lambda < \lambda_2$, alors le problème (P2) possède deux solutions positives avec leurs frontières libres correspondantes $r_1, r_2 \in (0, R)$.

iv) Si $\lambda > \lambda_2$, alors le problème (P2) possède au moins une solution.

2) Pour $\varepsilon < 1$, nous avons

i) Si $\lambda \geq \lambda_2$, alors le problème (P2) possède une solution positive unique avec une frontière libre unique.

ii) Si $\lambda < \lambda_2$, alors le problème (P2) ne possède pas de solutions (absence de frontière libre).

Remarque 3.1 Le cas le plus intéressant est pour $\varepsilon < 1$ qui s'explique par un taux d'oxygène consommé par la nouvelle région (à l'intérieur de la tumeur) et qui est inférieur à la valeur 1 correspondant au taux d'oxygène consommé par les cellules normales.

Le cas où $\varepsilon > 1$, n'a pas de sens biologique mais reste très intéressant du point de vue mathématique. Ainsi, la valeur ε^* est une valeur critique pour laquelle il n'y a pas de solution par la méthode utilisée ici. Nous renvoyons le lecteur à [2] pour un problème similaire apparaissant dans les modèles du climat.

Preuve du Théorème 3.1

Dans la région $(0, r_0)$, c'est à dire la région de croissance ralentie, nous avons

$$\begin{cases} \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda \varepsilon, & 0 < r < r_0 \\ u'(0) = 0, & u(r_0) = \mu. \end{cases} \quad (3.7)$$

La solution de (3.7) est :

$$u(r) = \frac{\varepsilon \lambda}{6D} (r^2 - r_0^2) + \mu. \quad (3.8)$$

Dans la région (r_0, R) , c'est à dire la région de croissance normale, nous avons

$$\begin{cases} \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda, & r_0 < r < R \\ u(r_0) = \mu, & u(R) = u_\infty. \end{cases} \quad (3.9)$$

La solution de (3.9) est de la forme :

$$u(r) = u_\infty + \frac{\lambda}{6D}(r^2 - R^2) + \frac{r - R}{r_0 - R} \frac{r_0}{r} \left(\mu - u_\infty - \frac{\lambda}{6D}(r_0^2 - R^2) \right). \quad (3.10)$$

La définition (3.1) de la solution de (P2) impose que $u \in C^1([0, R])$, cela signifie que u satisfait la condition suivante

$$u'(r_0^+) = u'(r_0^-), \quad (3.11)$$

où $u'(r_0^+)$ et $u'(r_0^-)$ représentant les dérivées à droite et à gauche respectivement en r_0 .

Ainsi,

$$\begin{aligned} u'(r_0^+) &= \frac{\lambda \varepsilon}{3D} r_0, \\ u'(r_0^-) &= \frac{\lambda}{3D} r_0 + \left(\mu - u_\infty - \frac{\lambda}{6D}(r_0^2 - R^2) \right) \frac{R}{r_0(r_0 - R)}, \end{aligned}$$

et la condition (3.11) implique que

$$\begin{aligned} \frac{\lambda \varepsilon}{3D} r_0 &= \frac{\lambda}{3D} r_0 + \left(\mu - u_\infty - \frac{\lambda}{6D}(r_0^2 - R^2) \right) \frac{R}{r_0(r_0 - R)} \\ \Rightarrow \lambda \left((\varepsilon - 1) \frac{r_0^2(r_0 - R)}{R} + \frac{1}{2}(r_0^2 - R^2) \right) &= 3D(\mu - u_\infty), \end{aligned}$$

qui donne

$$\lambda = \frac{3D(u_\infty - \mu)}{(\varepsilon - 1)r_0^2 \frac{(R-r_0)}{R} + \frac{1}{2}(R^2 - r_0^2)}. \quad (3.12)$$

Posons

$$g(r) := \frac{3D(u_\infty - \mu)}{(\varepsilon - 1)r^2 \frac{(R-r)}{R} + \frac{1}{2}(R^2 - r^2)}, \quad \text{pour } r \in (0, R).$$

Nous allons étudier le comportement de la fonction g suivant les valeurs de λ .

Remarquons que la dérivée de g est

$$g'(r) = \frac{-3D(u_\infty - \mu)r[2(\varepsilon - 1)\left(\frac{R-r}{R}\right) - \frac{r}{R}(\varepsilon - 1) - 1]}{\left((\varepsilon - 1)r^2 \frac{(R-r)}{R} + \frac{1}{2}(R^2 - r^2)\right)^2}$$

Ainsi, nous distinguons deux cas.

1) Le cas où $\varepsilon > 1$. (Voir figure (3.3)).

- la fonction g possède un minimum égal à $\frac{27D(u_\infty - \mu)(\varepsilon - 1)^2}{\varepsilon^2 R^2 (\frac{4\varepsilon - 3}{3} - \frac{3}{2})}$ en $r^* = (\frac{2\varepsilon - 3}{3\varepsilon - 3}) R$.
- Pour $r \in (0, r^*)$, la fonction g est décroissante.
- pour $r \in (r^*, R)$, la fonction g est croissante.

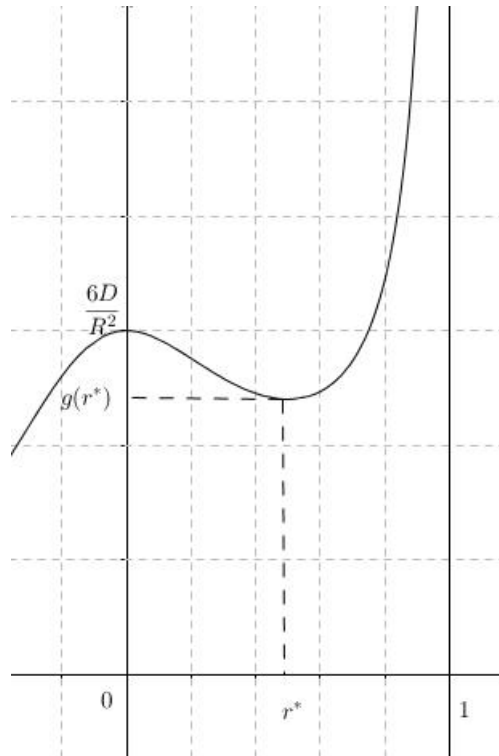


FIGURE 3.3 – Le graphe de $g(r)$ pour $\varepsilon > 1$

Donc d'après le graphe de g , on conclut que

- Si $\lambda < \lambda_1 = g(r^*)$, alors l'équation (3.12) ne possède pas de racines.
- Si $\lambda = \lambda_1$, alors l'équation (3.12) possède une racine unique r^* .
- Si $\lambda_1 < \lambda < \lambda_2$, alors l'équation (3.12) possède deux racines notées r_1 et r_2 .
- Si $\lambda > \lambda_2$, alors l'équation (3.12) possède une racine.

2) Le cas où $\varepsilon < 1$. (Voir figure (3.4)).

Pour ce cas, nous remarquons que pour un $r \in (0, R)$, la fonction g est strictement

croissante et possède un minimum égal à $\frac{6D(u_\infty - \mu)}{R^2}$ en 0. Ainsi,

- Pour $\lambda \geq \lambda_2$, l'équation (3.12) possède une racine unique.
- Pour $\lambda < \lambda_2$, l'équation (3.12) ne possède pas de racines.

Remarquons que si $\lambda < \lambda_2$, alors le problème (P2) n'a pas de solutions avec frontière libre. Dans ce cas, nous avons $u(0) > \mu$. Plus précisément, quand

$$\lambda < \lambda_2,$$

alors,

$$\lambda < \frac{6D(u_\infty - \mu)}{R^2},$$

qui implique que

$$u_\infty - \frac{\lambda}{6D}R^2 > \mu.$$

Ainsi, d'après la solution de la phase 1, on a

$$u(0) > \mu.$$

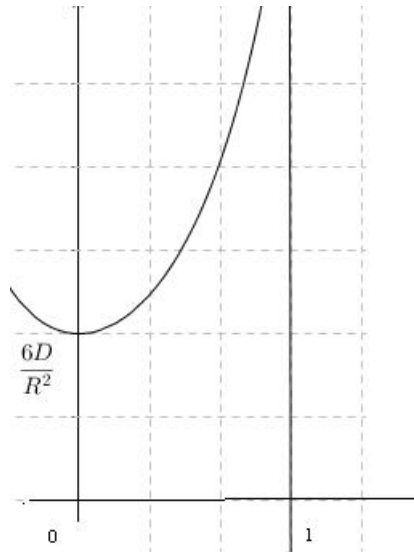


FIGURE 3.4 – Le graphe de $g(r)$ pour $\varepsilon < 1$

Le dernier résultat de la phase 2 concerne le rayon de la tumeur $\Omega(t)$.

Rappelons que le rayon de la tumeur est gouverné par l'équation suivante

$$(R_1) \begin{cases} R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^{R(t)} [S(u) - N(u)] r^2 dr \\ R(0) = R_0. \end{cases}$$

Sachant que $S(u) = \lambda f(u)$ et $N(u) = \eta$, alors on obtient l'équation différentielle suivante

$$\begin{aligned} R^2 \frac{dR}{dt} &= \int_0^{R(t)} [\lambda f(u) - \eta] r^2. \\ &= \int_0^{r_0} \lambda \varepsilon r^2 dr + \int_{r_0}^R \lambda r^2 dr - \int_0^R \eta r^2 dr \\ &= \frac{\lambda r_0^3 (\varepsilon - 1)}{3} + (\lambda - \eta) \frac{R^3}{3}. \end{aligned}$$

Ainsi, on obtient l'équation différentielle suivante

$$\frac{dR}{dt} = \frac{\lambda r_0^3 (\varepsilon - 1)}{3R^2} + (\lambda - \eta) \frac{R}{3}. \quad (3.13)$$

Si on suppose que le r_0 déterminé de la condition (3.11) est de la forme $r_0 = \alpha R$, alors

$$\frac{dR}{dt} = R \underbrace{\left(\frac{\lambda \alpha^3 (\varepsilon - 1) + \lambda - \eta}{3} \right)}_C, \quad (3.14)$$

où C est une constante réelle.

En utilisant la condition initiale $R(0) = R_0$, nous avons

$$R(t) = R_0 e^{Ct}. \quad (3.15)$$

Remarque 3.2 *Le rayon $R(t)$ de la tumeur dépend de la valeur de la frontière libre $r_0 \in (0, R)$. Ainsi, si on arrive à déterminer la concentration de l'oxygène u , alors en utilisant la condition (3.11), nous pouvons obtenir explicitement la frontière libre correspondante. Ceci dit, pour trouver la forme explicite de r_0 , il serait "plus simple" d'utiliser des méthodes numériques.*

ANALYSE DU MODÈLE AVEC UN TAUX D'OXYGÈNE CONSOMMÉ NON CONSTANT 4

4.1 Introduction

L'objectif de ce chapitre est l'étude du modèle proposé par McElwain et Morris[19] décrivant la croissance tumorale. Nous signalons que dans ce papier, les auteurs ont étudié le problème pour les trois phases du développement de la tumeur dans le stade avasculaire. Dans la phase 1 (déjà étudié dans le chapitre 3), toutes les cellules prolifèrent avec un taux normal et la région de la tumeur croît exponentiellement.

Après un certain moment, le niveau des nutriments au centre de la tumeur diminue et les cellules ne sont plus capable de continuer à leur rythme normal, alors la tumeur passe à la phase 2.

Dans cette phase, les cellules de la région externe prolifèrent normalement et les cellules de la région interne subissent un ralentissement de la croissance.

Finalement, au centre de la tumeur, le niveau des nutriments peut atteindre encore une autre valeur critique, ce qui ramène la tumeur à développer une nécrose (région où les cellules explosent). À ce stade, la tumeur est en phase 3.

Pour la clarté de ce mémoire, nous avons choisi d'étudier seulement deux phases (phase 1 et phase 2).

Rappelons que la fonction u représente la concentration d'oxygène et elle vérifie le problème suivant

$$\begin{cases} \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda f(u), & \text{dans } \Omega(t) = \{0 < r < R(t)\} \\ u'(0) = 0, \quad u(R(t)) = u_\infty \end{cases} \quad (4.1)$$

où $\lambda > 0$, u_∞ représente la concentration d'oxygène sur le bord de $\Omega(t)$ et $f(u)$ est la fonction suivante

$$f(u) = 1 + \left(\frac{u}{\mu} - 1 \right) H(\mu - u) = \begin{cases} 1 & \text{si } u > \mu. \\ \frac{u}{\mu} & \text{si } u \leq \mu, \end{cases}$$

où $\mu > 0$ et H est la fonction de Heaviside.

Si on note par $r_0 \in (0, R)$ la valeur vérifiant $u(r) = \mu$, alors on peut encore écrire le problème (4.1) comme suit :

$$\begin{cases} \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda \frac{u}{\mu}, & 0 < r < r_0 \\ \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda, & r_0 < r < R(t) \\ u'(0) = 0, \quad u(R(t)) = u_\infty. \end{cases} \quad (4.2)$$

Notre but est de montrer l'existence des solutions positives du problème (4.1) et en même temps l'existence de la frontière libre $\Gamma = \{r \in (0, R), \quad u(r) = \mu\}$.

Rappelons qu'une fonction u est dite solution si elle vérifie le problème (4.2) avec $u \in C^2((0, R) \setminus \{r_0\}) \cap C^1([0, R])$ vérifiant $u(r_0) = \mu$.

4.2 Les niveaux d'oxygène dans la phase 2

D'après les résultats énoncés dans les préliminaires (voir section (1.1), équation (1.5) et la section (1.3)), les solutions du problème (4.1) sont de la forme

$$u(r) = \begin{cases} c_1 \frac{\sinh(ar)}{ar} + c_2 \frac{\cosh(ar)}{r}, & 0 < r < r_0 \\ \frac{\lambda}{6D} r^2 + c_3 \frac{1}{r} + c_4, & r_0 < r < R(t) \end{cases}$$

où $c_1, c_2, c_3, c_4 \in \mathbb{R}$.

Dans la suite, nous allons déterminer les constantes c_1, c_2, c_3 et c_4 suivant les conditions du problème (4.1).

4.2.1 Niveau d'oxygène dans la région de croissance normale

Ici, on est concerné par la région $r_0 < r < R(t)$ où la concentration d'oxygène vérifie le problème suivant

$$\begin{cases} \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial u}{\partial r} \right) = \lambda, & r_0 < r < R \\ u(r_0) = \mu, \quad u(R) = u_\infty. \end{cases} \quad (4.3)$$

Ainsi, la solution de (4.3) est de la forme suivant

$$u(r) = \frac{\lambda}{6D} r^2 + c_3 \frac{1}{r} + c_4.$$

En utilisant la condition $u(r_0) = \mu$, nous avons

$$\mu = \frac{\lambda}{6D} r_0^2 + c_3 \frac{1}{r_0} + c_4,$$

ce qui donne que

$$c_4 = \mu - \frac{\lambda}{6D}r_0^2 - c_3\frac{1}{r_0} \quad (4.4)$$

D'autre part, la condition $u(R) = u_\infty$ implique que

$$\frac{\lambda}{6D}R^2 + c_3\frac{1}{R} + c_4 = u_\infty. \quad (4.5)$$

$$\Rightarrow c_3 = \frac{Rr_0}{r_0 - R} \left(u_\infty - \mu - \frac{\lambda}{6D}(r_0^2 - R^2) \right).$$

Ainsi, la solution u du problème (4.3) est

$$u(r) = u_\infty + \frac{\lambda}{6D}(r^2 - R^2) + \left(\frac{r - R}{r_0 - R} \right) \frac{r_0}{r} \left(\mu - u_\infty - \frac{\lambda}{6D}(r_0^2 - R^2) \right). \quad (4.6)$$

4.2.2 Niveau d'oxygène dans la région de croissance ralentie

Pour la région $0 < r < r_0$, la concentration d'oxygène vérifie le problème suivant

$$\begin{cases} \frac{D}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{du}{dr} \right) = \lambda \frac{u}{\mu}, & 0 < r < r_0 \\ u(r_0) = \mu, \quad u'(0) = u_0. \end{cases} \quad (4.7)$$

La solution de (4.7) est de la forme :

$$u(r) = c_1 \frac{\sinh(\alpha r)}{\alpha r} + c_2 \frac{\cosh(\alpha r)}{r}.$$

Le même raisonnement utilisé dans la section (1.3) des préliminaires implique que $c_2 = 0$.

Donc

$$u(r) = c_1 \frac{\sinh(\alpha r)}{\alpha r}.$$

En utilisant la condition $u(r_0) = \mu$, nous avons

$$c_1 \frac{\sinh(\alpha r_0)}{\alpha r_0} = \mu$$

$$\Rightarrow c_1 = \frac{\alpha r_0 \mu}{\sinh(\alpha r_0)}$$

Ainsi, la solution de (4.7) est donnée par :

$$u(r) = \mu \frac{r_0}{r} \frac{\sinh(\alpha r)}{\sinh(\alpha r_0)}. \quad (4.8)$$

4.2.3 Niveau d'oxygène sur la frontière libre

Pour décrire le niveau d'oxygène sur la frontière libre $\Gamma := \{r \in (0, R) / u(r) = \mu\} = (r_0, \theta)$, où θ représente l'angle, nous utilisons le fait que la solution du problème (4.1) est de classe $C^1([0, R])$. Ainsi, la caractéristique essentielle de notre problème à frontière libre est le fait qu'on a sur la frontière une condition de ce type

$$u'(r_0^+) = u'(r_0^-) \quad (4.9)$$

où $u'(r_0^+)$ est la dérivée à droite en r_0 et $u'(r_0^-)$ est la dérivée à gauche en r_0 . L'équation (4.9) permet de trouver un r_0 en fonction du rayon de la tumeur R . Sachant que

$$u'(r_0^+) = \frac{\mu}{r_0}(r_0\alpha \coth(r_0\alpha) - 1),$$

$$u'(r_0^-) = \frac{\lambda}{3D}r_0 + \left(\mu - u_\infty - \frac{\lambda}{6D}(r_0^2 - R^2) \right) \frac{R}{r_0(r_0 - R)},$$

alors, la condition (4.9) implique que :

$$\frac{\mu}{r_0}(r_0\alpha \coth(r_0\alpha) - 1) = \frac{\lambda}{3D}r_0 + \left(\mu - u_\infty - \frac{\lambda}{6D}(r_0^2 - R^2) \right) \frac{R}{r_0(r_0 - R)}.$$

Pour simplifier les calculs, nous multiplions par $\frac{r_0}{\mu}$, on a

$$r_0\alpha \coth(r_0\alpha) - 1 = \frac{\lambda}{3\mu D}r_0^2 + \left(1 - \frac{u_\infty}{\mu} - \frac{\lambda}{6\mu D}(r_0^2 - R^2) \right) \frac{R}{r_0 - R}.$$

Ce qui donne :

$$\frac{u_\infty}{\mu} - 1 = \left(r_0\alpha \coth(r_0\alpha) - 1 - \frac{\lambda}{3\mu D}r_0^2 \right) \frac{r_0 - R}{R} + \frac{\lambda}{6\mu D}(r_0^2 - R^2). \quad (4.10)$$

4.2.4 Rayon de la tumeur

Rappelons que le rayon R de la tumeur est gouverné par l'équation suivant :

$$R^2 \frac{dR}{dt} = \int_0^{R(t)} [S(u) - N(u)] r^2 dr,$$

où $S(u) = \lambda f(u)$ et $N(u) = \eta$.

Alors, on a :

$$\begin{aligned} R^2 \frac{dR}{dt} &= \lambda \int_0^{R(t)} f(u) r^2 dr - \eta \int_0^R r^2 dr \\ &= \lambda \int_0^{r_0} \frac{u}{\mu} r^2 dr + \int_{r_0}^R \lambda r^2 dr - \eta \frac{R^3}{3}. \end{aligned}$$

Nous remplaçons la concentration u trouvée dans la région $0 < r < r_0$, on obtient :

$$\begin{aligned} R^2 \frac{dR}{dt} &= \frac{\lambda}{\mu} \int_0^{r_0} \frac{\mu r_0 \sinh(\alpha r)}{r \sinh(\alpha r_0)} r^2 dr + \frac{\lambda}{3} (R^3 - r_0^3) - \eta \frac{R^3}{3}. \\ &= \frac{\lambda r_0}{\sinh(\alpha r_0)} \int_0^{r_0} \sinh(\alpha r) r dr + \frac{\lambda}{3} (R^3 - r_0^3) - \eta \frac{R^3}{3}. \end{aligned}$$

Une intégration par partie implique que

$$\begin{aligned} R^2 \frac{dR}{dt} &= \frac{\lambda r_0}{\sinh(\alpha r_0)} \left[\left[r \frac{\cosh(\alpha r)}{\alpha} \right]_0^{r_0} - \int_0^{r_0} \frac{\cosh(\alpha r)}{\alpha} dr \right] + \frac{\lambda}{3} (R^3 - r_0^3) - \eta \frac{R^3}{3}. \\ &= \frac{\lambda r_0}{\sinh(\alpha r_0)} \left[\frac{r_0 \cosh(\alpha r_0)}{\alpha} - \left[\frac{\sinh(\alpha r)}{\alpha^2} \right]_0^{r_0} \right] + \frac{\lambda}{3} (R^3 - r_0^3) - \eta \frac{R^3}{3}. \\ R^2 \frac{dR}{dt} &= \frac{\lambda r_0}{\sinh(\alpha r_0)} \left[\frac{r_0 \cosh(\alpha r_0)}{\alpha} - \frac{\sinh(\alpha r_0)}{\alpha^2} \right] + \frac{\lambda}{3} (R^3 - r_0^3) - \eta \frac{R^3}{3}. \end{aligned}$$

Un calcul simple montre que :

$$\frac{dR}{dt} = \frac{r_0 \lambda}{\alpha^2 R^2} (r_0 \alpha \coth(\alpha r_0) - 1) + \frac{\lambda}{3 R^2} (R^3 - r_0^3) - \eta \frac{R}{3}. \quad (4.11)$$

Ainsi, cette équation régit le mouvement de rayon externe de la tumeur.

Si on arrive à déterminer le r_0 de l'équation (4.10) en fonction de R , alors en l'injectant dans cette équation, nous pouvons déterminer le rayon.

Remarque 4.1 1) Dans le travail de McElwain et Morris [19], les auteurs ont étudié la phase 3 (passage de la tumeur à une phase où elle développe une région nécrose au centre). Nous signalons aussi que les résultats expérimentaux ont montré qu'une tumeur peut atteindre un état "stable" (sans l'apparition d'une nécrose). Dans ce cas, on parle d'une tumeur dormante.

Pour étudier son rayon, nous posons $\frac{dR}{dt} = 0$ pour obtenir un rayon R^* vérifiant

$$\frac{r_0^* \lambda}{\alpha^2 R^{*2}} (r_0^* \alpha \coth(\alpha r_0^*) - 1) + \frac{\lambda}{3 R^{*2}} (R^{*3} - r_0^{*3}) - \eta \frac{R^*}{3} = 0,$$

où r_0^* est la valeur vérifiant l'équation (4.10).

2) Un autre cas examiné par McElwain et Morris dans [19] est l'hypothèse que $u_\infty = \mu$ (quand la valeur de l'oxygène sur le bord atteint la valeur critique).

L'interprétation biologique est que toutes les cellules sont dans une région de croissance ralentie impliquant que $r_0 = R$. Ainsi, nous déduisons que R vérifie l'équation suivant

$$\frac{\lambda R}{\alpha R^2} (\alpha R \coth(\alpha R) - 1) - \frac{\eta R}{3} = 0$$

$$\Rightarrow \alpha R \coth(\alpha R) - 1 = \frac{\eta R^2 \alpha}{3\lambda}. \quad (4.12)$$

Pour $R > 0$, l'équation (4.12) possède une solution pour tout $\lambda > 0$.

CONCLUSION

Dans ce mémoire, nous avons étudié le modèle construit par McElwain et Morris qui peut être formulé comme un problème à frontière libre. Ce modèle est basé sur des données expérimentales obtenues par beaucoup de biologistes.

Pour la clarté de ce mémoire, nous avons choisi d'analyser seulement deux phases (phase 1 et 2).

Il serait intéressant de considérer la phase 3. Dans ce cas, la tumeur développe trois régions à savoir une région de croissance normale, une région de croissance ralentie et une région nécrose.

Un autre problème ouvert dans ce type de modèle est la stabilité des solutions positives obtenues avec leur frontières libres et la stabilité du rayon de la tumeur. Nous renvoyons le lecteur à voir les travaux de Friedman [4],[5], [6] et [7].

Enfin, il est peut être envisageable d'ajouter à ce modèle l'effet de traitements sur la croissance et sur la distribution des cellules.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R.P. Araujo and L.S. McElwain. A History of the Study of Solid Tumor Growth : The Contribution of Mathematical Modeling, *Bulletin of Mathematical Biology*, 66, (2004), 1039-1091.
- [2] S. Bensid, J.I. Diaz, Stability results for discontinuous nonlinear elliptic and parabolic problems with a S-shaped bifurcation branch of stationary solutions, *Discrete and Continuous Dynamical Systems, Series B.*, 22 N 05, (2017) 1757-1778.
- [3] H. M. Byrne, *Mathematical Biomedicine and Modeling Avascular Tumor Growth*, In : Mathematics and Life Sciences. De Gruyter, 2012.
- [4] A. Friedman, A hierarchy of cancer models and their mathematical challenges, *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, Vol. 4 series B (2004), 147-160.
- [5] A. Friedman, Cancer models and their mathematical analysis, *Tutorials in Mathematical Biosciences*, Vol. 3, Springer-Verlag, 2005, 223-246.
- [6] A. Friedman, A. Borisovich, Symmetry breaking bifurcations for free boundary problems, *Indiana Univ. Math J.*, Vol. 54 (2005), 927-947.
- [7] A. Friedman, S. Cui, Analysis of a mathematical model of the effect of inhibitors on the growth of tumors, *Math. Biosciences*, Vol 164 (2000), 103-137.
- [8] B. Gompertz, On the Nature of the Function Expressive of the Law of Human Mortality, and on a New Mode of Determining the Value of Life Contingencies, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, Vol. 115 (1825), 513-583.
- [9] H.P. Greenspan, Models for the growth of a solid tumor by diffusion, *Stud. Appl. Math.*, 51, (1972), 317-340
- [10] H.P. Grennspar, On the Growth and Stability of Cell Cultures and Solid Tumors, *Journal of Theoretic Biology*, 56, (1976), 229-242.
- [11] D. Hanahan, R.A. Weinberg, The hallmarks of cancer, *Cell*, Vol. 100, no. 1, pp. 57-70, 2000.
- [12] A.V. Hill, The diffusion of oxygen and lactic acid through tissues, *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 104, (1928), 39-96.
- [13] F. Hirschhaeuser, H. Menne, C. Dittfeld, J. West, W. Mueller-Klieser, and L. A. Kunz-Schughart, Multicellular tumor spheroids : an underestimated tool is catching up again, *Journal of biotechnology*, 148 (2010), 3-15.

-
- [14] J.F.R. Kerr, Shrinkage necrosis : A distinct mode of cellular death, *J. Pathology*, 107, (1971), 13-20.
- [15] A.K. Laird. Dynamics of tumor growth, *Br. J. Cancer*, 13, (1964), 490-502.
- [16] R.T. Malthus , Essai sur le principe de population en tant qu'il influe sur le progrès futur de la société, avec des remarques sur les théories de Mr Godwin, de M. Condorcet et d'autres auteurs,(oeuvre originale 1798), traduction de E. Vilquin. Paris : INED, 1980.
- [17] Mathieu Leroy-Lerêtre, *Etude de la croissance tumorale via la modélisation agent-centré du comportement collectif des cellules au sein d'une population cellulaire*, PhD thesis, Université Toulouse III, 2014.
- [18] W.V. Mayneord. On a law of growth of Jensen's rat sarcoma, *The American Journal of Cancer*, 16.4, (1932), 841-846 .
- [19] D.L.S. McElwain and L.E. Morris, Apoptosis as a Volume Loss Mechanism in Mathematical Models of Solid Tumor Growth, *Mathematical Biosciences*, 39, (1978), 147-157.
- [20] Thomas Michel, *Analyse mathématique et calibration de modèles de croissance tumorale*, J. R.Institut de Mathématiques de Bordeaux UMR 5251, PhD thesis, Université de Bordeaux, 20 Jan 2017.
- [21] <https://www.ligue-cancer.net/article/33987-grandir-une-operation-gagnante>
- [22] L.E. Morris, *Mathematical Biosciences*, vol. 39. no. 1-2, 1978.
- [23] B. Perthame, *Transport Equations in Biology*, Birkhauser, 2007, Frontiers in Mathematics.
- [24] J. Sápi, D. A. Drexler and L. Kovács, *Comparison of mathematical tumor growth models*, in Proceedings of the IEEE 13th International Symposium on Intelligent Systems and Informatics, 2015.
- [25] R.H. Thomlinson , L.H. Gray, The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy, *Br J Cancer*, 9,(4), (1955),539-549.
- [26] P.F. Verhulst, Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement, *Correspondance mathématique et physique*, no 10, (1838), 113-121.
- [27] D. G. Zill, *A First Course in Differential Equations with Modeling Applications*, 9th edition, Cengage Learning, 2008.