

République Algérienne Démocratique et Populaire
Université Abou Bakr Belkaid– Tlemcen
Faculté des Sciences
Département de Mathématique

Mémoire de fin d'études
pour l'obtention du diplôme de Master en Mathématiques

Option: Perturbation, Moyennisation et Applications aux Biomathématiques (PeMAB)

Thème

**Présentation d'un modèle mathématique de la
thérapie génique du cancer**

Présenté par : MADANI Fatiha

Présenté le 09 Septembre 2013 devant le jury composé de :

Président : M. K. YADI M.C.A U. Tlemcen

Encadreur : Mme N. MRABET M.C.A U. Tlemcen

Examineur : Mme H. ILES C.C U. Tlemcen

Année universitaire : 2012-2013

Remerciements

Nous remercions Dieu pour l'accomplissement de ce projet.

Je tiens tout particulièrement à remercier mon encadreur, *M^m* MRABET Nadja Maitre de conférence « A » à l'université Abou Bakr Balkaid-Tlemcen, qui m'a donné de bons conseils pour la réalisation de ce travail. Je la remercie pour le temps et les connaissances qu'elle m'a dispensés.

J'adresse mes sincères remerciements, au Mr YADI Karim Maitre de conférence « A » à l'université Abou Bakr Balkaid-Tlemcen, qui me fait l'honneur de présider ce jury.

Je remercie également, *M^m* ILES Hafida chargé de cours à l'université Abou Bakr Balkaid-Tlemcen, pour avoir accepté d'expertiser ce travail.

Merci à mes parents.

DEDICACE

A mes parents.

A mes belles sœurs: Nacéra, Zakia, Imane, Djamila, Wafae.

A mes frères : Mohammed, Youness, Yassine.

A mes meilleures amies : Chahinaz, Wafae.

A toute ma famille.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Introduction Générale | 3 |
| Chapitre 1 | 5 |
| Introduction aux modèles proie-prédateur..... | 5 |
| 1.1. Introduction | 5 |
| 1.2. La prédation..... | 6 |
| 1.3. Différents types de fonctions croissance | 7 |
| 1.3.1. Fonction de Malthus (à croissance exponentielle) | 7 |
| 1.3.2. Fonction à croissance logistique..... | 7 |
| 1.4. Les fonctions réponses | 7 |
| 1.4.1. Définitions | 7 |
| 1.4.2. Les différents types de fonctions réponses proie-dépendantes..... | 8 |
| 1.5. Exemples sur les modèles proie-prédateur | 11 |
| 1.5.1. Modèle de Lotka-Volterra | 11 |
| 1.5.2. Modèle proie-prédateur ratio-dépendant | 11 |
| 1.5.3. Modèle proie-prédateur de Leslie-Gower..... | 12 |
| Chapitre 2 | 15 |
| Modèle mathématique de la thérapie génique du cancer..... | 15 |
| 2.1. Introduction | 15 |
| 2.2. La thérapie génique du cancer | 16 |
| 2.2.1. Définitions | 16 |
| 2.2.2. La thérapie combinée contre le cancer | 18 |
| i. Les virus oncolytiques..... | 18 |
| ii. Les adénovirus..... | 18 |
| iii. Le récepteur CAR..... | 18 |
| iv. L'adénovirus ONYX-015 | 19 |
| v. Les voies de signalisation des inhibiteurs MEK..... | 19 |
| vi. L'influence de l'adénovirus ONYX-015 et l'inhibiteur MEK sur le cycle cellulaire | 19 |
| 2.3. Modélisation du problème | 20 |
| 2.3.1. Présentation d'un modèle mathématique de type réaction-diffusion de la thérapie génétique du cancer | 20 |
| 2.3.2. L'explication du modèle..... | 21 |

| | |
|---|----|
| 2.4. Etude mathématique du modèle | 21 |
| Conclusion et perspectives..... | 30 |
| Bibliographie | 31 |

Introduction Générale

Le présent mémoire est largement inspiré d'un chapitre de la thèse de doctorat de Monsieur Baba Issa CAMARA, intitulée *Complexité de dynamiques de modèles proie-prédateur avec diffusion*, soutenue à l'université du Havre en 2009.

Le cancer est un ensemble d'irrégularités qui se manifestent dans les gènes et aboutissant à une prolifération non contrôlée des cellules. La plupart des tissus du corps conduisent à des cancers qui peuvent être de plusieurs types. Cependant chaque cancer a sa propre caractéristique.

Les cellules cancéreuses échappent au contrôle usuel de croissance des cellules saines et prolifèrent de façon excessive à partir d'une organisation structurale en coordination fonctionnelle faible avec le tissu environnant.

La thérapie génétique du cancer c'est la stratégie thérapeutique qui consiste à faire le traitement des tumeurs malignes, elle utilise les virus oncolytiques et les inhibiteurs qui ont une grande activité antitumorale. Au même moment, l'introduction de ces virus conduit à un nouveau degré de complexité.

Les interactions locales entre la population des cellules susceptibles non infectées et les cellules infectées avec la population des virus dans le tissu extracellulaire forme un modèle de type proie-prédateur avec diffusion.

Ces systèmes d'équations de réaction-diffusion sont des cas particuliers des systèmes d'équations aux dérivées partielles paraboliques. Ils décrivent la manière dont la concentration ou la densité distribuée dans l'espace varie sous l'influence de deux processus : l'interaction locale des espèces qui est la prédation dans notre problème, et la diffusion qui provoque la propagation des espèces dans l'espace.

Ce travail est composé de deux chapitres, il est organisé comme suit

Chapitre 1 : Introduction aux modèles proie-prédateur.

Chapitre 2 : Modèle mathématique de la thérapie génique du cancer.

Dans le premier chapitre nous parlerons au début de la prédation et des différents types des fonctions croissances et de fonctions réponses, et après nous donnons trois exemples sur les modèles proie-prédateur : le modèle de Lotka-Volterra, le modèle proie-prédateur ratio dépendant et le modèle de Leslie-Gower.

En ce qui concerne le dernier chapitre, nous présentons un modèle mathématique de type réaction-diffusion de la thérapie génique du cancer, quand bien même le terme de diffusion ne jouera un rôle essentiel dans cette étude locale du comportement asymptotique. Ce modèle prend en compte deux caractères : le premier est que la tumeur ne peut croître indéfiniment et le deuxième est que nous supposons que les cellules cancéreuses peuvent diffuser. Nous expliquons le modèle biologiquement, et nous entamons son étude mathématique.

Chapitre 1

Introduction aux modèles proie-prédateur

1.1. Introduction

La population est un ensemble d'individus de même espèce, vivant sous des conditions bien définies et dans un espace bien déterminé. La science qui s'intéresse à comprendre les événements environnementaux et à connaître les accroissements et les diminutions des effectifs d'individus qui la composent est *la dynamique des populations*. La modélisation mathématique explique le comportement des systèmes. Elle permet l'identification, la caractérisation, et la comparaison de la structure dynamique de nombreux types de systèmes naturels et artificiels, et elle est largement appliquée en biologie et en écologie. Les modèles mathématiques sont définis sous forme des systèmes d'équations différentielles (ordinaires ou aux dérivées partielles). A partir de ces modèles nous connaissons l'évolution des populations. Les premiers auteurs ont commencé par la modélisation d'une seule population et on a comme exemple de ce dernier, *le modèle de Malthus* et *le modèle logistique de Verhulst* ; la différence entre ces modèles est basée sur la modification de la fonction croissance c'est-à-dire l'interaction entre les individus de l'espèce qui est linéaire (malthusienne) dans le premier modèle, et logistique dans le deuxième.

Les premiers modèles de la dynamique de plusieurs espèces en interaction sont de type proie-prédateur. Dans ces modèles, l'interaction des individus d'une même espèce n'est pas la seule qui modifie la stratégie de la dynamique des populations des proies et des prédateurs, mais aussi l'interaction entre les individus des espèces différentes ; on représente cette interaction par des fonctions appelées *fonctions réponses* ou *réponses fonctionnelles*.

Les modèles proie-prédateur avec diffusion sont des modèles complexes qui prennent en compte l'environnement et ne négligent pas les interactions entre les espèces et les dynamiques transitoires. Ces modèles sont nécessaires pour prédire une évolution temporelle ou une formation de structures spatiales réalistes.

Dans ce chapitre, nous parlerons de la prédation, des fonctions de croissance, des fonctions réponses, et nous donnons trois exemples sur les modèles proie-prédateur : le premier c'est le modèle de Lotka-Volterra, le deuxième c'est le modèle proie-prédateur ratio dépendant, et le dernier c'est le modèle de Leslie Gower.

1.2. La prédation

La prédation entre deux populations est une interaction dans laquelle, les individus d'une population se nourrissent des individus d'une autre population; Les équations qui rédigent cette interaction entre les populations sont dites : système **proie-prédateur** ou consommé-consommateur ou bien, mangé-mangeur.

La forme canonique d'un modèle proie-prédateur est de la forme suivante :

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = f(X)X - g(X, Y)Y - \mu_X(X)X, \\ \frac{dY}{dt} = e g(X, Y)Y - \mu_Y(Y)Y, \end{cases} \quad (1.1)$$

où

$X(t)$ représente la densité de la proie à l'instant t ,

$Y(t)$ représente la densité du prédateur à l'instant t ,

$f(X)$ représente la croissance de la proie,

$g(X, Y)$ représente la réponse fonctionnelle,

e : l'efficacité de conversion (pourcentage de la biomasse consommée qui est convertie en biomasse de prédateur),

$\mu_X(X)$ et $\mu_Y(Y)$: la mortalité naturelle respectivement de la proie et du prédateur.

Dans la littérature nous trouverons plusieurs formes pour les fonctions f, g, μ_i ($i \in \{X, Y\}$), et nous allons présenter quelques types de ces fonctions.

1.3. Différents types de fonctions croissance

La **fonction croissance** pour l'espèce X , c'est une fonction qui représente la croissance de l'espèce X en absence des autres espèces.

Les fonctions de croissance les plus connues sont :

1.3.1. Fonction de Malthus (à croissance exponentielle)

On dit qu'il y a une croissance exponentielle, lorsque le taux de croissance est constant, elle est de la forme suivant : $f(X) = aX$, où a est le taux de croissance de l'espèce X , qui est un nombre réelle différent de zéro.

Si a est strictement positif alors on dit que l'espèce X est croissante exponentiellement (en absence des autres espèces).

Si a est strictement négatif alors, on dit que l'espèce X est décroissante exponentiellement (en absence des autres espèces).

1.3.2. Fonction à croissance logistique

La **fonction logistique** est une fonction polynômiale qui s'écrit sous la forme

$$f(x) = r * X * \left(1 - \frac{X}{K}\right),$$

avec,

r : le taux de croissance de l'espèce X

K : la capacité limite du milieu.

1.4. Les fonctions réponses

1.4.1. Définitions

La **réponse fonctionnelle** c'est le nombre de proies consommées par unité de temps pour une abondance de proies donnée. Autrement dit, c'est l'évolution de la quantité de proies mangées par prédateur et par unité de temps.

La **réponse fonctionnelle** de Holling est la relation entre l'effectif des proies et le taux de consommation de la nourriture pour un individu prédateur (voir [1]).

La **réponse numérique** est le taux de croissance du prédateur en fonction de la consommation.

Lorsque la réponse fonctionnelle dépend seulement de la densité de proie, elle s'appelle fonction de réponse **proie-dépendante**.

1.4.2. Les différents types de fonctions réponses proie-dépendantes

Pour ces explications, on peut consulter [1].

Nicholson et Bailey ont critiqué le modèle de **Lotka-Volterra** parce que la relation linéaire entre les taux d'attaque et l'effectif du prédateur n'est pas réaliste.

L'entomologiste canadien **C. S. Holling** (1959) a soulevé une critique équivalente à propos de la relation linéaire entre le nombre de proies consommées par prédateur et l'effectif des proies.

Dans le modèle de **Lotka-Volterra**, le taux auquel les proies sont éliminées de leur population est décrit (voir le modèle dans le paragraphe 1.5) par le terme (bXY), c'est-à-dire, la consommation des proies à un taux (b) proportionnel à la probabilité de rencontre d'une proie (X) et d'un prédateur (Y).

Beaucoup de facteurs biologiques sont susceptibles de modifier la forme de cette relation et peut-être de modifier aussi la dynamique des populations des proies et des prédateurs. Ces modifications donnent les différents types des fonctions réponses qui sont :

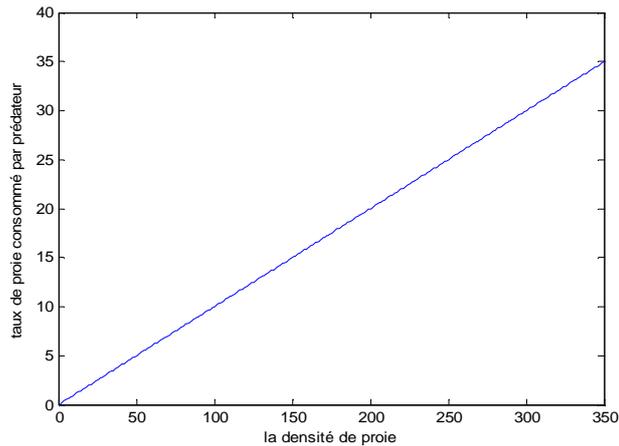
i. La réponse fonctionnelle de type I

La réponse fonctionnelle de **type I** est la relation linéaire du modèle de Lotka- Volterra, dans laquelle le nombre de proies capturées augmente linéairement avec l'accroissement de ces dernières, elle est de la forme suivante : $g(X) = r * X$, avec r le taux de croissance de l'espèce X.

La réponse linéaire de **type I** signifie qu'il n'y a pas de limite supérieure au taux de consommation du prédateur, de plus le taux de mortalité de la proie dû à la prédation est constant.

Deux facteurs indiquent que la réponse fonctionnelle doit atteindre un maximum. Tout d'abord, les prédateurs peuvent arriver à la satisfaction, deuxièmement, lorsqu'un prédateur capture plus de proies, le temps qu'il passe à manipuler et à manger ses proies limite son temps de recherche.

Ces deux facteurs atteignent finalement un équilibre, et le taux de capture diminue. L'allure du graphe qui représente l'évolution de la fonction réponse de type I en fonction de la densité de proie est la suivante, avec $g(X) = 0.1 * x$:



ii. La réponse fonctionnelle de type II

La réponse fonctionnelle de **type II** décrit une situation dans laquelle le nombre de proies consommées par le prédateur augmente d'abord rapidement lorsque l'effectif de la proie augmente, mais diminue ensuite pour des augmentations ultérieures du nombre de proies.

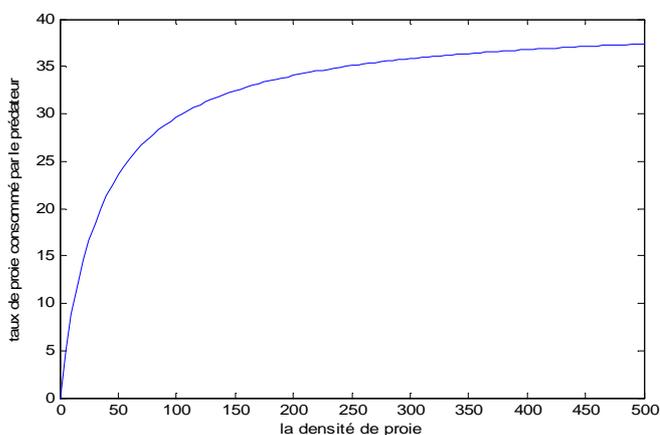
La dynamique de la réponse de **type II** a été étudiée par **Holling** (1959), qui a considéré que le temps passé par le prédateur à chercher ses proies et à les manipuler affectait le taux de consommation.

La forme générale de la réponse fonctionnelle de type II est : $g(x) = \frac{\alpha x}{\beta + x}$, avec

$\alpha > 0$: l'efficacité maximale de prédation (c'est-à-dire le taux de croissance maximal de prédateur),

$\beta > 0$: la constante de demi-saturation.

L'allure du graphe qui représente l'évolution de la fonction réponse de type II en fonction de la densité de proie, avec $g(X) = \frac{40x}{40+x}$ est :

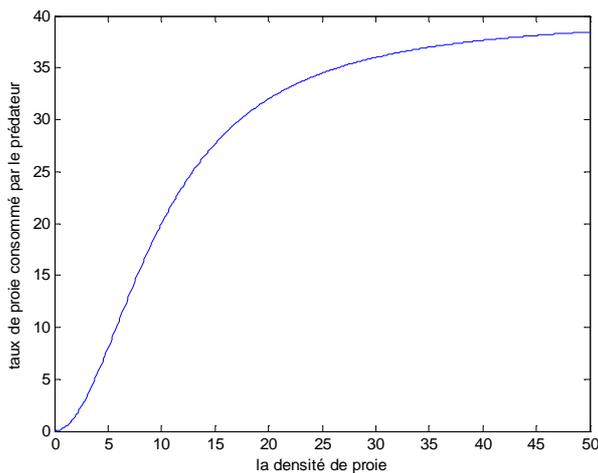


iii. La réponse fonctionnelle de type III

La réponse fonctionnelle de **type III** décrit une situation, dans laquelle la consommation augmente plus doucement lorsque l'effectif de proies s'accroît, de plus, lorsque l'effectif des proies est très faible, les prédateurs qui suivent une réponse fonctionnelle de **type III** en consomment très peu (on parle d'effet refuge). C'est-à-dire, la courbe de **type III** se comporte différemment de la courbe de **type II** à faible effectif de la population de proies.

La forme générale de la réponse fonctionnelle de **type III** est $f(x) = \frac{\alpha X^2}{\beta + X^2}$, avec α et β jouent le même rôle des paramètres α et β de la réponse fonctionnelle de type II.

L'allure du graphe qui représente l'évolution de la fonction réponse de type III en fonction de la densité de proie est la suivante, avec $g(X) = \frac{40x^2}{40+x^2}$ (remarquer le point d'inflexion) :



❖ Remarque

La réponse fonctionnelle de **type II** est la plus typique et la plus utile, car on y voit que le temps que met le prédateur pour chercher sa proie est constant, la mortalité de la proie diminue avec la densité des proies ; en fait, le prédateur cause un minimum de mortalité quand la densité de proies est faible (voir [1]).

1.5. Exemples sur les modèles proie-prédateur

1.5.1. Modèle de Lotka-Volterra

Parmi les exemples des modèles proie-prédateur on a le modèle de **Lotka-Volterra** (1925) dont on a parlé un peu plus haut et qui représente l'interaction entre une population de proies et une population de prédateurs.

Ce modèle a été largement étudié car il est d'une part relativement simple et d'autre part il est considéré comme la base des systèmes d'interactions proie-prédateur.

Le système de Lotka-Volterra est donné par :

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = aX - bXY \\ \frac{dY}{dt} = -cY + dXY \end{cases} \quad (2.1)$$

Avec,

X : la densité de proie

Y : la densité de prédateur

a : le taux de croissance intrinsèque de la proie

b : le taux d'attaque de la proie par chaque prédateur

XY : le taux de contact des prédateurs et des proies

c : le taux de mortalité de la population prédatrice qui est une fraction constante par unité de temps

d =taux de conversion de proie consommée en biomasse de prédateurs.

1.5.2. Modèle proie-prédateur ratio-dépendant

Les systèmes proie-prédateur **ratio-dépendants** ont été considérés par quelques chercheurs pour être plus appropriés pour les interactions de proie-prédateur où la prédation implique des processus de recherche sérieux.

Les modèles proie-prédateur **ratio-dépendants** ont été étudiés par plusieurs biologistes (Arditi et Ginzburg, notamment [0]) basé sur le fait que la fonctionnelle et les réponses numériques doivent dépendre des deux densités de proie et de prédateur.

Une telle réponse fonctionnelle s'appelle une **fonction réponse ratio-dépendante**. Basée sur la fonction de Holling type 2, Arditi et Ginzburg ont proposé une fonctionnelle ratio-dépendante de la forme :

$$g\left(\frac{X}{Y}\right) = \frac{c \frac{X}{Y}}{m + \frac{X}{Y}} = \frac{cX}{mY + X}$$

Le modèle proie-prédateur ratio-dépendant est donc donné par :

$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = X(a - bX) - \frac{cXY}{mY + X} \\ \frac{dY}{dt} = Y(-d + \frac{fX}{mY + X}) \end{cases} \quad (2.2)$$

Avec

$X(t)$: la densité de population de proie au temps t

$Y(t)$: la densité de population du prédateur au temps t

$\frac{a}{b} > 0$: la capacité de charge de proie

$d > 0$: le taux de mortalité du prédateur

$a > 0$: le taux de croissance intrinsèque de la proie

$c > 0$: le taux de serrage

$m > 0$: la constante de demi-saturation

$f > 0$: le taux de conversion

1.5.3. Modèle proie-prédateur de Leslie-Gower

Le rapport dynamique entre les prédateurs et leurs proies a longtemps été et continuera à être l'un de thèmes dominants en écologie et écologie mathématique. Une tendance importante dans le travail théorique sur la dynamique proie-prédateur a été de dériver des modèles plus réalistes, tout en essayant de ne pas augmenter excessivement sa complexité mathématique. Dans cette optique, **Leslie** a présenté un modèle proie prédateur où la capacité de charge de l'environnement prédateur est proportionnelle au nombre de proies (voir [3]).

Leslie avance le fait que le taux de croissance des prédateurs ainsi que celui des proies, admet une limite supérieure (voir [1]). Cette limite supérieure peut être approchée sous certaines conditions favorables :

– pour le prédateur lorsque le nombre de proies est élevé,

– pour la proie, lorsque le nombre des prédateurs (et peut-être le nombre de proies également) est faible.

Cette assertion n'est pas reconnue dans le cas des systèmes de type **Lotka-Volterra**.

Dans le cas où le temps est continu, les équations de proie-prédateur de **Leslie-Gower** sont données par le modèle suivant :

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = ru(1 - u) - auv \\ \frac{dv}{dt} = sv(1 - \frac{v}{\alpha u}) \end{cases} \quad (3.1)$$

Ce modèle de chaîne alimentaire de deux espèces décrit une population de proie u qui sert de nourriture à un prédateur v .

Le modèle modifié de **Leslie-Gower** est le modèle proie-prédateur (3.1) avec une réponse fonctionnelle de Holling type 2 (voir [1], [3], [4]).

Dans le système (3.1), la formulation donnée par **Leslie** et discutée par **Leslie** et **Gower** en 1960 et par **Pielou** en 1969 est :

$$\frac{dv}{dt} = sv(1 - \frac{v}{\alpha u})$$

Dans cette équation, la croissance du prédateur est logistique, c'est-à-dire :

$$\frac{dv}{dt} = sv(1 - \frac{v}{c})$$

Avec $c = \alpha u$ est « la constante » conventionnelle, qui mesure le niveau d'équilibre dû aux ressources de l'environnement, ici proportionnelle aux ressources disponibles, c'est-à-dire, à l'abondance des proies.

Le facteur α représente la conversion des proies en prédateurs.

La quantité $\frac{v}{\alpha u}$ de cette équation est appelée le terme de Leslie-Gower.

Ce terme mesure la perte dans la population des prédateurs due à une pénurie (rapporté à la quantité $\frac{v}{u}$) de sa nourriture préférée.

Dans le cas de la pénurie grave, le prédateur peut s'orienter vers l'autre population, mais sa croissance sera limitée par le fait que sa nourriture préférée, la proie u , n'est pas disponible en abondance (voir [1], [3], [4]).

La situation peut être prise en compte en ajoutant une constante positive « d » au dénominateur, par conséquent l'équation ci-dessus devient,

$$\frac{dv}{dt} = sv(1 - \frac{v}{\alpha u + d})$$

La modification du modèle de **Leslie** est de remplacer la réponse fonctionnelle de l'équation de la proie par celle de Holling type II et en modifiant le terme de **Leslie-Gower** de façon à permettre au prédateur de survivre en absence de la proie qui constitue sa nourriture préférée.

Donc le modèle de **Leslie Gower** modifié est donné par :

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \left(a_1 - bu - \frac{c_1 v}{u+K_1} \right) u \\ \frac{dv}{dt} = \left(a_2 - \frac{c_2 v}{u+K_2} \right) v \end{cases} \quad (3.2)$$

Avec

$u(t)$ la densité de proie à l'instant t .

$v(t)$ la densité de prédateur à l'instant t .

Les termes $a_1, b, c_1, K_1, a_2, c_2$ et K_2 sont des paramètres positifs, tels que :

Le terme a_1 (respect. a_2) est le taux de croissance de la proie u (respect. du prédateur v).

b mesure la mortalité due à la compétition intra-spécifique entre les individus de l'espèce u .

c_1 (respect. c_2) est la valeur maximale que le taux de réduction par individu u (respect. v) peut atteindre.

K_1 (respect. K_2) mesure le point auquel l'environnement assure la protection pour attaquer x (respectivement, au prédateur y).

Chapitre 2

Modèle mathématique de la thérapie génique du cancer

2.1. Introduction

Les recherches et les différentes publications traitant du cancer ont permis l'accumulation d'une grande quantité d'informations quant à la genèse de cette maladie. Beaucoup de résultats sur l'analyse d'altération génomiques et en culture cellulaire chez l'être l'humain et chez l'animal. Dans ce travail on explique l'utilisation des adénovirus et les inhibiteurs pour la thérapie génique du cancer, et à partir de ce dernier nous représentons et nous faisons l'étude mathématique d'un modèle de type réaction-diffusion de la thérapie génique du cancer.

La diffusion désigne la tendance naturelle d'un système à rendre homogènes les concentrations des espèces chimiques en son sein. C'est un phénomène de transport irréversible qui se traduit par la migration d'espèces chimiques dans un milieu. Sous l'effet de l'agitation thermique on observe un déplacement des constituants des zones de forte concentration vers celles de faible concentration (voir [5]).

L'équation de diffusion est l'équation qui régit l'évolution de u au cours du temps, elle s'écrit sous la forme suivante :

$$\partial_t u - b\Delta u = 0.$$

Ou, b est un scalaire,

$\partial_t u$ est la dérivée partielle de u par rapport à t ,

Δu est le Laplacien de u .

Un système à réaction-diffusion est un modèle mathématique qui décrit l'évolution des concentrations d'une ou plusieurs substances spatialement distribuées et soumises à deux processus : un processus de réactions chimiques locales, dans lequel les différentes substances se transforment, et un processus de diffusion qui provoque une répartition de ces substances dans l'espace (voir [5]).

Cette description implique naturellement que de tels systèmes sont appliqués en chimie. Cependant, ils peuvent aussi décrire des phénomènes dynamiques de nature différente : la biologie, la physique, la géologie ou l'écologie sont des exemples de domaines où de tels systèmes apparaissent. Mathématiquement, les systèmes à réaction-diffusion sont représentés par des équations différentielles partielles paraboliques qui prennent la forme générale :

$$\partial_t q = D\Delta q + R(q)$$

Où chaque composante du vecteur $q(x, t)$ représente la concentration d'une substance, D est une matrice diagonale de coefficients de diffusion, Δ désigne le Laplacien et R représente toutes les réactions locales.

2.2. La thérapie génique du cancer

2.2.1. Définitions

Les passages qui suivent sont puisés de [6]. Le **cancer** est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases. Pour ces deux raisons, le dépistage du cancer doit être le plus précoce possible. Les nouvelles cellules résultantes, dites « **cancéreuses** » ou « **tumorales** » peuvent former une tumeur maligne ou se propager à

travers le corps. D'un point de vue pathologique, **les cancers** sont des maladies géniques, c'est-à-dire qu'ils ont pour origine une modification quantitative et/ou qualitative de nos gènes. Comme il s'agit d'altérations géniques somatiques qui ne sont présentes que dans le tissu malade, la plupart des cancers ne sont donc pas eux-mêmes héréditaires, seul un terrain plus ou moins favorable pouvant l'être. Les cancers familiaux (10 % des cancers humains) sont associés à une altération constitutionnelle d'un gène. Cette altération est donc présente dans toutes les cellules de l'organisme, gamètes incluses. Elle peut être transmise à la descendance.

Le **développement du cancer** est le résultat d'une combinaison entre, d'une part, l'activation de voies favorisant la prolifération cellulaire et, d'autre part, l'inhibition de signaux restreignant le potentiel prolifératif des cellules. Une **cellule cancéreuse** est une cellule prise d'une sorte de folie, qui devient totalement indisciplinée, suite à une agression ou un dommage. Le plus souvent elle est de faible intensité, mais s'étend sur une longue période. Cette altération intime de la cellule constitue la base même de tous les cancers. La cellule n'arrête plus de se multiplier, et reste en vie dans un organe où habituellement les cellules meurent et se renouvellent rapidement. Cette prolifération va aboutir à la formation de la tumeur, qui, en se développant arrive à détruire les cellules normales avoisinantes (voir [7]).

Les virus sont infectieux et potentiellement pathogènes; ce sont des entités nucléoprotéiques possédant un seul type d'acide nucléique (ARN ou ADN); ils sont reproduits par la cellule à partir de leur matériel génétique (voir [8]).

La **thérapie génique** est une méthode importante pour le traitement des tumeurs malignes. C'est une stratégie thérapeutique qui consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie. La thérapie génique vise à remplacer ou compléter un allèle mutant défectif par un allèle fonctionnel dont l'activité aurait un impact thérapeutique (voir [9]).

La chimiothérapie est l'usage de certaines substances chimiques pour traiter une maladie. C'est une technique de traitement à part entière au même titre que la chirurgie (voir [10]).

La **radiothérapie** est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques (voir [11]).

2.2.2. La thérapie combinée contre le cancer

Une découverte récente fait renaître l'espoir d'un traitement anticancéreux par thérapie génique. Des chercheurs font état d'essais thérapeutiques très encourageants conduits sur trente personnes souffrant d'un cancer des voies aérodigestives supérieures (langue, gorge, larynx, œsophage, ...). Les traitements traditionnels du cancer, telle la chimiothérapie et la radiothérapie, ont pour principal défaut une absence de sélectivité entre les cellules saines et les cellules transformées (voir [1]). Une thérapie qui ciblerait sélectivement les cellules cancéreuses sans affecter les tissus sains avoisinants serait évidemment un grand progrès. La mise en évidence des enchainements moléculaires pouvant entraîner un cancer a parallèlement offert autant de nouvelles cibles potentielles pour espérer bloquer la maladie.

Dans ce chapitre, la procédure de thérapies combinées contre le cancer est l'utilisation des virus oncolytiques et des inhibiteurs.

i. Les virus oncolytiques

La connaissance de la biologie des virus et de leurs interaction avec les protéines du cycle cellulaire ont permis de développer des **virus oncolytiques** ayant un meilleur ratio efficacité/toxicité. Ces virus appelés virus répliatifs conditionnels ou sélectifs car à cause de leurs modifications génomiques et structurales, ils se répliquent préférentiellement dans les cellules tumorales. Donc, les **virus oncolytiques** pourraient représenter une voie thérapeutique de certains cancers (voir [1]).

ii. Les adénovirus

Adénovirus est une famille de virus qui regroupe une centaine de variétés, dont une quarantaine environ peut infecter l'Homme. Les adénovirus sont des virus possédant de l'ADN double brin linéaire (voir [12]). Ils sont utilisés comme vecteurs en thérapie génique a entraîné un regain d'intérêt pour cette famille de virus. Ils se répliquent dans les noyaux des cellules infectées (voir [13]).

En se répliquant, les adénovirus génétiquement modifiés infectent les cellules cancéreuses, se reproduisent à l'intérieur d'elles et éventuellement, causent leur mort. Quand les cellules infectées meurent, les virus sont libérés et infectent ensuite d'autres cellules tumorales.

iii. Le récepteur CAR

Le récepteur **CAR** (coxsackie-adenovirus receptor) est une protéine transmembranaire de type 1 appartenant à la famille des immunoglobulines (Ig). Cette protéine est ubiquitaire à la

surface des tissus cellulaires humains et elle est constituée d'un domaine intracellulaire et d'un domaine extracellulaire séparés par un domaine transmembranaire (voir [1]).

Le succès de la prolifération du virus dans les cellules cancéreuses est lié à la présence du récepteur **CAR**.

iv. L'adénovirus ONYX-015

ONYX-015 est un adénovirus génétiquement modifié, conçu sélectivement pour se répliquer et se lyser dans des cellules cancéreuses tout en épargnant les cellules normales.

v. Les voies de signalisation des inhibiteurs MEK

Les cellules perçoivent les changements de leur environnement par l'intermédiaire de récepteurs, le plus souvent membranaires. Ces récepteurs vont transmettre un signal extracellulaire à l'intérieure de la cellule en activant une série de modifications protéiques ou une cascade de signalisation qui va permettre à la cellule de réagir.

Les voies de signalisation des inhibiteurs **MEK** (Mitogen Activated Protein Kinase), permettent l'engagement rapide d'un programme d'expression génique en réponse à un stimulus. Ces voies de signalisations ont été extrêmement bien conservées au cours de l'évolution et sont constituées de protéines Kinase qui s'activent en cascade et transmettent le signal par une suite d'interaction entre protéines. Les voies de signalisation des inhibiteurs **MEK**, jouent un rôle important dans le contrôle de la mort cellulaire.

vi. L'influence du l'adénovirus ONYX-015 et l'inhibiteur MEK sur le cycle cellulaire

Toutefois, les inhibiteurs **MEK** temporaires peuvent provoquer l'arrêt du cycle cellulaire qui inhibe le cycle de vie d'**ONYX-015**. Le cycle cellulaire est généralement considéré comme composé de quatre phases de croissance division : la phase (G1), première phase de croissance, la phase (S) durant laquelle l'ADN est répliquée, la phase (G2), qui est la seconde phase de croissance cellulaire et, la phase (M), celle de la mitose. Il existe une phase dite de quiescence qui correspond à la sortie du cycle, phase de repose(G0).

L'adénovirus **ONYX-015** a besoin de verrouiller les cellules en phase (S) pour se reproduire et pour provoquer la lyse cellulaire. Ainsi, les inhibiteurs de **MEK** peuvent limiter la réplication du virus.

Pour concevoir une thérapie synergique efficace, la promotion de l'infection par le virus doit être mieux équilibrée avec l'inhibition de production de virus.

2.3. Modélisation du problème

2.3.1. Présentation d'un modèle mathématique de type réaction-diffusion de la thérapie génétique du cancer

La représentation de la structure spatiale d'une tumeur solide requière l'utilisation explicite d'un modèle décrit sous forme d'équations aux dérivées partielles. Ce modèle décrit les dynamiques spatio-temporelles des populations et leurs interactions locales. La dynamique spatiale des populations est représentée par terme de diffusion dans un domaine Ω de dimension 3.

Les interactions locales prennent en considération à la fois la dynamique de la population des cellules cancéreuses, des virus répliatifs et de la réponse immunitaire qui reconnaît les antigènes viraux dans les cellules cancéreuses.

Ce modèle mathématique utilise les variables suivantes :

V_1 est la densité de cellules cancéreuses susceptibles mais non infectées,

V_2 est la densité de cellules cancéreuses infectées,

V_3 est la densité de virus dans le tissu extracellulaire.

Pour simplifier le modèle, nous supposons que le gène CAR s'exprime en moyenne à la surface cellulaire avec une densité constante r . C'est-à-dire que r devient un paramètre du modèle et qu'il faudra déterminer sa valeur optimale pour obtenir un traitement efficace.

Le modèle que nous allons étudier est un système d'EDP spatio-temporel de type réaction-diffusion.

Ainsi, il s'écrit sous la forme suivante (voire [1]),

$$\begin{cases} \frac{\partial V_1(t,x)}{\partial t} = \varepsilon_1 \Delta V_1 + \rho(1-u)V_1(1-V_1) - dV_1 - \frac{\beta r V_1 V_3}{1+\varepsilon V_3}, & t > 0, \quad x \in \Omega \\ \frac{\partial V_2(t,x)}{\partial t} = \varepsilon_2 \Delta V_2 + \frac{\beta r V_1 V_3}{1+\varepsilon V_3} - dV_2 - a(1-u)V_2, & t > 0, \quad x \in \Omega \\ \frac{\partial V_3(t,x)}{\partial t} = \varepsilon_3 \Delta V_3 + k(1-u)V_2 - bV_3, & t > 0, \quad x \in \Omega \end{cases} \quad (2.1)$$

2.3.2. L'explication du modèle

Le système (2.1) s'explique de la façon suivante :

$\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3$: sont des constantes de diffusion.

ρ : c'est le taux de croissance de V_1 .

u : paramètre d'inhibition (inhibiteur MEK) compris entre 0 et 1.

Si $u = 0$, toute cellule en phase (G1) poursuit normalement ses quatre phases et il n'y pas de production de molécules **CAR**. Si $u = 1$, les cellules en phase (G1) arrêtent leurs cycles et la production de molécules **CAR** est en théorie maximale.

d : taux de mortalité naturelle de V_1 et V_2 .

r : la moyenne de nombre des récepteurs sur la surface de la cellule.

ε : constante de demi-saturation.

a : taux de mortalité due à la production des virus et les cellules infectées (V_2).

K : taux de nouveaux virus produit à l'intérieur des cellules infectées (V_2).

b : taux de mortalité du virus V_3 .

β : le taux maximal que le taux de réduction par individu V_1 peut atteindre.

2.4. Etude mathématique du modèle

Dans cette partie, nous faisons l'étude locale de la stabilité des équilibres homogènes du système (2.1), et nous déterminons les conditions de stabilité pour chaque équilibre. Pour cela nous faisons un rappel de la méthode de mineurs principaux.

Soit P une matrice carrée d'ordre 3 dont les valeurs propres sont négatives et $D = (d_1, d_2, d_3)$ une matrice diagonale telle que $d_i \geq 0, i = 1,2,3$.

$$P = \begin{pmatrix} p_{11} & p_{12} & p_{13} \\ p_{21} & p_{22} & p_{23} \\ p_{31} & p_{32} & p_{33} \end{pmatrix} \quad (2.2)$$

Définition 2.4.1

P satisfait les conditions des mineurs principaux si

$$p_{11} \leq 0, p_{22} \leq 0, p_{33} \leq 0, \det(p) \leq 0. \quad (2.3)$$

$$\det \begin{pmatrix} p_{11} & p_{12} \\ p_{21} & p_{22} \end{pmatrix} \geq 0, \quad \det \begin{pmatrix} p_{11} & p_{13} \\ p_{31} & p_{33} \end{pmatrix} \geq 0, \quad \det \begin{pmatrix} p_{22} & p_{23} \\ p_{32} & p_{33} \end{pmatrix} \geq 0. \quad (2.4)$$

On considère le système suivant,

$$\begin{cases} \partial_t v(t, x) = D\Delta v + Pv & \text{dans } (0, \infty) \times \Omega, \\ \frac{\partial v}{\partial \eta} = 0 & \text{sur } (0, \infty) \times \Omega, \\ v(0, x) = v_0(x), & \text{dans } \Omega. \end{cases} \quad (2.5)$$

Théorème 2.4.2

L'équilibre homogène $v = 0$ du système (2.5) est stable si et seulement si P satisfait les conditions des mineurs principaux (2.3) et (2.4).

Le système (2.1) admet deux états d'équilibres homogènes $S^0 = (0,0,0)$ (évident) et

$S^* = (S_1, S_2, S_3)$ avec

$$\begin{cases} S_1 = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} - \frac{d}{\rho(1-u)} + \sqrt{\delta} \right), \\ S_2 = \frac{b}{k(1-u)} S_3, \\ S_3 = \varepsilon^{-1} \left(\frac{\beta r k(1-u) S_1}{b(d+a(1-u))} - 1 \right), \end{cases} \quad (2.6)$$

Ou,

$$\delta = \left(\frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} + \frac{d}{\rho(1-u)} - 1 \right)^2 + \frac{4b(d+a(1-u))}{\rho \varepsilon k((1-u))}. \quad (2.7)$$

En effet,

Les points d'équilibres homogènes du système (2.1) vérifient le système suivant

$$\begin{cases} \rho(1-u)S_1(1-S_1) - dS_1 - \frac{\beta r S_1 S_3}{1+\varepsilon S_3} = 0, & (1) \\ \frac{\beta r S_1 S_3}{1+\varepsilon S_3} - dS_2 - a(1-u)S_2 = 0, & (2) \\ k(1-u)S_2 - bS_3 = 0, & (3) \end{cases}$$

De l'équation (3) on obtient,

$$S_2 = \frac{b}{k(1-u)} S_3$$

On remplace cette formule dans (2), on obtient

$$\frac{\beta r S_1 S_3}{1 + \varepsilon S_3} - \frac{db}{k(1-u)} S_3 - \frac{a(1-u)b}{k(1-u)} S_3 = 0$$

Ainsi,

$$\frac{\beta r S_1}{1 + \varepsilon S_3} = \frac{db + a(1-u)b}{k(1-u)}$$

Ainsi,

$$\begin{aligned} \beta r k(1-u) S_1 &= b(d + a(1-u))(1 + \varepsilon S_3) \\ &= b(d + a(1-u)) + \varepsilon b(d + a(1-u)) S_3 \end{aligned}$$

Par suite,

$$S_3 = \frac{\beta r k(1-u) S_1 - b(d + a(1-u))}{\varepsilon b(d + a(1-u))}$$

Et donc on obtient,

$$S_3 = \varepsilon^{-1} \left(\frac{\beta r k(1-u) S_1}{b(d + a(1-u))} - 1 \right)$$

L'équation (1) implique

$$(\rho(1-u) S_1(1 - S_1) - d S_1)(1 + \varepsilon S_3) = \beta r S_1 S_3$$

On remplace dans cette équation la formule de S_3 , on obtient

$$(\rho(1-u) S_1(1 - S_1) - d S_1) \left(\frac{\beta r k(1-u) S_1}{b(d + a(1-u))} \right) - \beta r S_1 \varepsilon^{-1} \left(\frac{\beta r k(1-u) S_1}{b(d + a(1-u))} - 1 \right) = 0$$

Ainsi,

$$-\frac{\rho(1-u)\beta r k(1-u)}{b(d + a(1-u))} S_1^2 + (\rho(1-u) - d - \beta r \varepsilon^{-1}) \frac{\beta r k(1-u)}{b(d + a(1-u))} S_1 + \beta r \varepsilon^{-1} = 0$$

Et par suite,

$$S_1^2 + \left(-1 + \frac{d}{\rho(1-u)} + \frac{\beta r \varepsilon^{-1}}{\rho(1-u)} \right) S_1 - \frac{b(d + a(1-u))}{\rho(1-u)^2 k \varepsilon} = 0$$

Ainsi,

$$\delta = \left(-1 + \frac{d}{\rho(1-u)} + \frac{\beta r}{\varepsilon \rho(1-u)}\right)^2 + 4 \frac{b(d+a(1-u))}{\rho(1-u)^2 k \varepsilon} > 0$$

On a donc

$$S_1 = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} - \frac{d}{\rho(1-u)} + \sqrt{\delta}\right).$$

Remarque 2.4.3

L'équilibre $S^* = (S_1, S_2, S_3)$ du système (2.1) existe si on a
$$\begin{cases} S_1 \geq 0, \\ S_2 \geq 0, \\ S_3 \geq 0. \end{cases}$$

On a $S_1 = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} - \frac{d}{\rho(1-u)} + \sqrt{\delta}\right) \geq 0$ quelque soient les paramètres,

$$S_3 = \varepsilon^{-1} \left(\frac{\beta r k(1-u) S_1}{b(d+a(1-u))} - 1 \right) \geq 0 \text{ si } \frac{b(d+a(1-u))}{\beta r k(1-u) S_1} \leq 1.$$

$$S_2 = \frac{b}{k(1-u)} S_3 \geq 0 \text{ si } u < 1 \text{ et } S_3 \geq 0, \text{ c'est-à-dire si } u < 1 \text{ et } \frac{b(d+a(1-u))}{\beta r k(1-u) S_1} \leq 1.$$

Donc l'équilibre homogène S^* du système (2.1) existe si la condition (*) suivante est vérifiée

$$\begin{cases} u < 1 \\ \text{et } \frac{b(d+a(1-u))}{\beta r k(1-u) S_1} \leq 1 \end{cases} \quad (*)$$

Théorème 2.4.4

Supposons que $u = 1$. Alors, pour tout coefficient de diffusion ε_i ($i = 1, 2, 3$), l'équilibre S^0 est asymptotiquement stable.

Remarque 2.4.5

Si les conditions du théorème (2.4.4) sont vérifiées, alors l'équilibre S^0 existe et l'équilibre S^* n'existe pas (car la condition (*) n'est pas vérifiée).

• Démonstration

Soit J_{S^0} la matrice jacobienne associée à S^0 ,

$$J_{S^0} = \begin{pmatrix} \rho(1-u) - d & 0 & 0 \\ 0 & -d - a(1-u) & 0 \\ 0 & k(1-u) & -b \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

Pour $u = 1$, J_{S^0} s'écrit sous la forme suivant :

$$J_{S^0} = \begin{pmatrix} -d & 0 & 0 \\ 0 & -d & 0 \\ 0 & 0 & -b \end{pmatrix}$$

Les valeurs propres de cette matrice triangulaire sont sur la diagonale et elles sont toutes négatives.

D'où la stabilité asymptotique locale de l'équilibre S^0 . ■

Remarque 2.4.6

L'équilibre S^0 est asymptotiquement stable implique que la tumeur pourrait être éradiquée avec une assez forte dose d'inhibiteur MEK, mais il est peu probable que la dose tolérable de l'inhibiteur MEK pourrait arrêter de manière efficace la cellule tumorale en phase de division (G1).

Remarquons que pour $u < 1$, l'équilibre S^0 est instable pour des valeurs de ε_i , $i = 1,2,3$, car il existe au moins un mineur principal d'ordre 1 qui est strictement positif.

Nous supposons dans la suite qu'on ne peut pas avoir une dose suffisante d'inhibiteur MEK l'éradication du cancer, c'est-à-dire en terme mathématique, nous supposons que $u < 1$.

Puisque qu'on ne peut pas éradiquer totalement les cellules cancéreuses, la stratégie consiste à minimiser l'équilibre homogène S^* et à la stabiliser.

Notons par

$$S_1(r) = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} - \frac{d}{\rho(1-u)} + \sqrt{\delta} \right). \quad (2.9)$$

Alors (2.7) implique que

$$\frac{dS_1(r)}{dr} = \frac{1}{2} \left(\frac{\beta}{\rho(1-u)\varepsilon} + \frac{1}{2\sqrt{\delta}} \left(2 \frac{\beta}{\rho(1-u)\varepsilon} \left(-1 + \frac{d}{\rho(1-u)} + \frac{\beta r}{\varepsilon\rho(1-u)} \right) \right) \right)$$

Ainsi,

$$\frac{dS_1(r)}{dr} = \frac{1}{2} \left(-\frac{\beta}{\rho(1-u)\varepsilon} + \frac{\beta}{\rho(1-u)\varepsilon} \left(\frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} + \frac{d}{\rho(1-u)} - 1 \right) \frac{1}{\sqrt{\delta}} \right)$$

$$= \frac{\beta}{2\rho(1-u)\varepsilon} \left(-1 + \left(\frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} + \frac{d}{\rho(1-u)} - 1 \right) \frac{1}{\sqrt{\delta}} \right) < 0.$$

Remarque 2.4.7

$\frac{dS_1(r)}{dr} < 0$, car on a

$$\frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} + \frac{d}{\rho(1-u)} - 1 < \sqrt{\delta}$$

Et par suit,

$$\left(\frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} + \frac{d}{\rho(1-u)} - 1 \right) \frac{1}{\sqrt{\delta}} < 1$$

Ainsi,

$$-1 + \left(\frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} + \frac{d}{\rho(1-u)} - 1 \right) \frac{1}{\sqrt{\delta}} < 0$$

Et comme on a $\frac{\beta}{2\rho(1-u)\varepsilon} > 0$ (car on a supposé que $u < 1$)

Donc $\frac{dS_1(r)}{dr} < 0$.

$S_1(r)$ est une fonction décroissante vérifiant $\lim_{r \rightarrow +\infty} S_1(r) = 0$.

Alors il existe un certain seuil maximal r_{max} pour lequel $S_1(r)$ est minimal. Pour réduire la taille des cellules cancéreuses on détermine la densité maximale des molécules CAR. Toutefois dans la réalité, la densité de la protéine CAR à la surface cellulaire, ne peut excéder un certain seuil maximal r_{max} .

Ainsi, une manière de réduire la densité des cellules cancéreuses non infectées, est d'obtenir une densité de la protéine CAR égal à r_{max} . A partir de cette densité, on détermine la densité minimale des cellules cancéreuses non infectées à l'équilibre homogène, puis on détermine les conditions de stabilité de cet équilibre.

Comme S^* dépend de plusieurs paramètres, alors leur étude est plus complexe.

La matrice jacobienne associée à S^* s'écrit

$$J_{S^*} = \begin{pmatrix} \rho(1-u)(1-2S_1) - d - \frac{\beta r S_3}{1+\varepsilon S_3} & 0 & -\frac{\beta r S_1}{(1+\varepsilon S_3)^2} \\ \frac{\beta r S_3}{1+\varepsilon S_3} & -d - a(1-u) & \frac{\beta r S_1}{(1+\varepsilon S_3)^2} \\ 0 & k(1-u) & -b \end{pmatrix} \quad (2.10)$$

Théorème 2.4.8

Supposons que $d > \rho(1-u)$ et $u < 1$. Alors, pour tout coefficient de diffusion ε_i ,

($i = 1,2,3$), L'équilibre endémique S^* est asymptotiquement stable.

• Démonstration

Pour montrer que l'équilibre endémique est asymptotiquement stable, nous vérifions que la matrice jacobienne J_{S^*} satisfait les conditions des mineurs principaux données dans la définition (2.4.1).

Montrons que les éléments diagonaux de J_{S^*} , c'est-à-dire les mineurs principaux d'ordre 1, sont négatifs.

On a :

$$p_{11} = \rho(1-u)(1-2S_1) - d - \frac{\beta r S_3}{1+\varepsilon S_3}$$

Il faut montrer que $\rho(1-u)(1-2S_1) - d < 0$.

C'est-à-dire, montrons que $(1-2S_1) < \frac{d}{\rho(1-u)}$ (**)

$$\begin{aligned} \text{On a : } 1-2S_1 &= 1 - 2 \left(\frac{1}{2} \left(1 - \frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} - \frac{d}{\rho(1-u)} + \sqrt{\delta} \right) \right) \\ &= \frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} + \frac{d}{\rho(1-u)} - \sqrt{\delta} \end{aligned}$$

On remplace $1-2S_1$ dans (**), on obtient :

$$\frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon} - \sqrt{\delta} < 0$$

Donc, il faut montrer que $\sqrt{\delta} > \frac{\beta r}{\rho(1-u)\varepsilon}$.

On a :

$$\delta = \left(-1 + \frac{d}{\rho(1-u)} + \frac{\beta r}{\varepsilon \rho(1-u)}\right)^2 + 4 \frac{b(d + a(1-u))}{\rho(1-u)^2 k \varepsilon}$$

Et par suite,

$$\sqrt{\delta} > \sqrt{\left(-1 + \frac{d}{\rho(1-u)} + \frac{\beta r}{\varepsilon \rho(1-u)}\right)^2} = -1 + \frac{d}{\rho(1-u)} + \frac{\beta r}{\varepsilon \rho(1-u)} > \frac{\beta r}{\varepsilon \rho(1-u)}$$

Car $\frac{\beta r}{\varepsilon \rho(1-u)} > 0$ à condition que $u < 1$,

Et $-1 + \frac{d}{\rho(1-u)} > 0$ à condition que $d > \rho(1-u)$.

Donc on a (***) est vérifiée, et par suite $p_{11} \leq 0$.

$$p_{22} = -d - a(1-u) \leq 0,$$

$$p_{33} = -b \leq 0$$

Maintenant, montrons que les mineurs principaux d'ordre 2 sont positifs.

$$\det(M_1^2) = \det \begin{pmatrix} \rho(1-u)(1-2S_1) - d - \frac{\beta r S_3}{1 + \varepsilon S_3} & 0 \\ \frac{\beta r S_3}{1 + \varepsilon S_3} & -d - a(1-u) \end{pmatrix}$$

$$= (d + a(1-u)) \left(\rho(1-u)(-1 + 2S_1) + d + \frac{\beta r S_3}{1 + \varepsilon S_3} \right) \geq 0,$$

$$\det(M_2^2) = \det \begin{pmatrix} \rho(1-u)(1-2S_1) - d - \frac{\beta r S_3}{1 + \varepsilon S_3} & -\frac{\beta r S_1}{(1 + \varepsilon S_3)^2} \\ 0 & -b \end{pmatrix}$$

$$= b \left(\rho(1-u)(-1 + 2S_1) + d + \frac{\beta r S_3}{1 + \varepsilon S_3} \right) \geq 0,$$

$$\det(M_3^2) = \det \begin{pmatrix} -d - a(1-u) & \frac{\beta r S_1}{(1 + \varepsilon S_3)^2} \\ k(1-u) & -b \end{pmatrix}$$

$$= (-b)(-d - a(1-u)) - \frac{k(1-u)\beta r S_1}{(1 + \varepsilon S_3)^2}.$$

On remplace S_3 , on obtient

$$\begin{aligned}\det(M_3^2) &= b(d + a(1 - u)) - \frac{k(1 - u)\beta r S_1}{\left(\frac{k(1 - u)\beta r S_1}{b(d + a(1 - u))}\right)^2} \\ &= b(d + a(1 - u)) - \frac{(b(d + a(1 - u)))^2}{k(1 - u)\beta r S_1} \\ &= b(d + a(1 - u)) \left(1 - \frac{b(d + a(1 - u))}{k(1 - u)\beta r S_1}\right)\end{aligned}$$

On a $\det(M_3^2) \geq 0$ si on a $\frac{b(d+a(1-u))}{k(1-u)\beta r S_1} \leq 1$

Mais cette condition est vérifiée d'après la condition (*) pour l'existence de l'équilibre homogène S^* .

Montrons que $\det(J_{S^*}) \leq 0$.

$$\det(J_{S^*}) = \left(\rho(1 - u)(1 - 2S_1) - d - \frac{\beta r S_3}{1 + \varepsilon S_3}\right) \det(M_3^2) - \frac{\beta r S_1}{(1 + \varepsilon S_3)^2} \left(\frac{\beta r S_3}{1 + \varepsilon S_3} k(1 - u)\right)$$

Comme $\det(M_3^2) \geq 0$, alors on a $\det(J_{S^*}) \leq 0$

Ainsi, l'équilibre endémique est stable. ■

Conclusion et perspectives

Dans ce travail, nous avons fait une étude locale, nous avons montré que si l'intensité u de l'application de l'inhibiteur MEK est supérieur à 1, alors le cancer théoriquement curable et réparable par l'approche des virus génétiquement modifiés. Dans la réalité u est compris entre 0 et 1, ce qui implique l'impossibilité d'éradiquer complètement le cancer, il convient de le stabiliser.

Dans le futur, on propose d'étudier l'existence des solutions globales et leur stabilité. On pourrait aussi étudier le cas fonctionnel avec retard.

Bibliographie

- [0] R. Arditi, L. R. Ginzburg, *Coupling in predator-prey dynamics :the ratiodependence*, Journal of Theoretical Biology, 139 ,311–326, (1989).
- [1] : B. I. CAMARA. Complexité de dynamiques de modèles proie-prédateur avec diffusion et applications. Thèse de Doctorat préparée à l'université du Havre,(2009).
- [2] : P. V. Doanh. Modèles de dynamiques de populations: implémentation des modèles mathématiques et informatiques dans GAMA. Promotion 14, IFI, Juillet 2009.
- [3] : A.F. Nindjina, M.A. Aziz-Alaouib,, M. Cadivelb. Analysis of a predator–prey model with modified Leslie–Gower and Holling-type II schemes with time delay. Nonlinear Analysis: RealWorld Applications 7 (2006) 1104 – 1118.
- [4]:H. F. Huo, X. Wang and C. Castillo-Chavez. Dynamics of a Stage-Structured Leslie-Gower Predator-Prey Model. Institute of Applied Mathematics. Lanzhou University of Technology. Lanzhou, Gansu 730050, People's Republic of China.
- [5] : http://fr.wikipedia.org/wiki/système_à_réaction-diffision.
- [6] : fr.wikipedia.org/wiki/Cancer.
- [7] : www.ligue-cancer.net/.../277_qu-est-ce-qu-une-cellule-cancereuse-
- [8] : vaccin.sourceforge.net/docs/definition1.html.
- [9] : fr.wikipedia.org/wiki/Thérapie_génique.
- [10] : fr.wikipedia.org/wiki/Chimiothérapie.
- [11] : fr.wikipedia.org/wiki/Radiothérapie.
- [12] : fr.wikipedia.org/wiki/Adenoviridae
- [13] :www.universalis.fr/.../adenovirus/7-les-adenovirus-vecteurs-en-therapie-genique/

