

Résumé de thèse

Comprendre les mécanismes impliqués dans la croissance des populations cellulaires tumorales est un enjeu majeur de la recherche sur le cancer. Cette croissance est fondamentalement liée à la prolifération des cellules constituant la tumeur. Ce travail de thèse porte sur l'étude de la relation existant entre prolifération cellulaire et organisation d'une population cellulaire tumorale.

Un des paramètres clés de la prolifération cellulaire est la division cellulaire ; au cours de cette division, les cellules filles, résultant de la division d'une cellule mère, s'éloignent dans des sens opposés suivant une même direction, donnée par l'orientation du plan de division de la cellule mère. Après plusieurs divisions, il est possible de considérer l'ensemble des descendants issus de cette cellule mère, qui constituent son lignage. Dans ce contexte, deux problématiques ont été étudiées :

1. Quel est l'impact de l'évolution des cellules sur l'organisation de l'ensemble de la population ?
2. L'orientation du plan de division a-t-elle une influence sur l'évolution de la population et de ses lignages ?

On choisit ici de modéliser la population de cellules par un modèle agent-centré : les agents sont les cellules, évoluant dans un environnement 2D et dont le nombre N varie au fil des divisions cellulaires. Ces agents sont représentés par des disques, de centre X et de rayon R . Le regroupement sans interpénétration des cellules est modélisé par une loi de positionnement, basée sur la minimisation d'un potentiel extérieur isotrope W , sous contraintes (non convexes) de non-recouvrement. Cette loi définit un état d'équilibre dans lequel la population se trouve à tout instant :

$$\forall t, \quad X(t) = \underset{\phi_{i,j}(X) \leq 0}{\operatorname{argmin}} W(X), \quad (1)$$

où les fonctions $\phi_{i,j}$ (avec $1 \leq i < j \leq N$) représentent les contraintes. La croissance cellulaire est modélisée par une loi de croissance linéaire en volume. La division cellulaire est modélisée par un processus discret de transformation progressive d'une cellule mère en deux cellules filles : l'agent déformé a une forme « en 8 ».

L'algorithme développé pour simuler ce modèle est structuré par ces trois lois de modélisation. La loi de positionnement repose sur la résolution de l'équation (1) par une méthode numérique inspirée de l'algorithme d'Uzawa. La loi de division choisie permet d'explorer la 2^e problématique : l'orientation de division peut être, au cours de la déformation, soit maintenue fixée soit libre d'évoluer.

Des indicateurs statistiques sont ensuite définis afin d'étudier la population et ses lignages, comme illustré en figure 1 : ils permettent par exemple de mesurer le morcellement ou l'orientation d'un lignage. Les indicateurs sont définis et implémentés dans l'objectif d'être appliqués, d'une part aux données générées par les simulations et d'autre part, à celles issues des expériences. Ils fournissent ainsi une base de comparaison entre les deux.

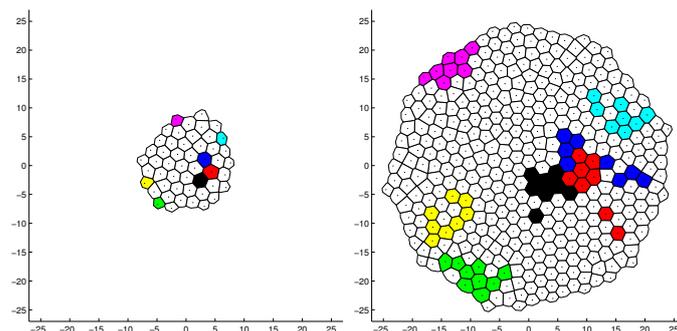


FIGURE 1 – Temps initial (à gauche) et final (à droite) d’une simulation, représentée via un diagramme de Voronoï modifié, sur laquelle sept lignages sont mis en valeur.

Le modèle biologique utilisé en culture est une population cellulaire mimant le développement et l’organisation de cellules cancéreuses au sein d’une tumeur naissante. Le protocole expérimental et celui des simulations sont conçus pour être très proches, permettant ainsi d’étudier les résultats des expériences biologiques avec les mêmes indicateurs statistiques. Cette confrontation du modèle à la réalité biologique apporte une première validation du comportement global du modèle ; elle met cependant en valeur des différences concernant la morphologie des lignages. Un raffinement de la modélisation est alors proposé puis est implémenté et étudié par ces mêmes indicateurs.

En conclusion, dans cette thèse située dans le domaine de la modélisation de la croissance d’une population cellulaire cancéreuse, nous avons mis en place un modèle agent-centré ainsi que son implémentation numérique. Un jeu d’indicateurs statistiques a été développé pour étudier à la fois les résultats du modèle mathématique et ceux des expériences biologiques. Cela a permis de soulever une nouvelle problématique, concernant l’impact de la position d’une cellule sur le devenir de ses lignages, et d’effectuer une confrontation du modèle à la réalité. Cette comparaison a guidé l’enrichissement de la modélisation, qui a rapproché les résultats du modèle de ceux des expériences. L’interaction mathématique-biologie, sur la base d’échanges continuels et de confrontations mutuelles, a permis d’ancrer le modèle mathématique dans la réalité, de concevoir des expérimentations biologiques nouvelles et de faire émerger des problématiques dans les deux disciplines.

Mots-clé : croissance tumorale, morphologie des lignages, modélisation agent-centré, minimisation sous contraintes, confrontation entre modèle et expériences.