

REPUBLIQUE DU CAMEROUN

Paix - Travail – Patrie

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN
SCIENCES, TECHNOLOGIES ET
GEOSCIENCES

B.P. : 812 Yaoundé

E-mail : crfd_stg@uy1.uninet.cm



REPUBLIC OF CAMEROON

Peace - Work – Fatherland

THE UNIVERSITY OF YAOUNDE I

POSTGRADUATE SCHOOL OF
SCIENCE, TECHNOLOGY AND
GEOSCIENCES

Po Box : 812 Yaoundé

E-mail : crfd_stg@uy1.uninet.cm

LABORATOIRE D'ENERGIE ET DES SYSTEMES ELECTRIQUES ET ELECTONIQUES
LABORATORY OF ENERGY AND THE ELECTRIC AND ELECTRONIC SYSTEMES

**APPROCHE ELECTRONIQUE DE LA CARTE DE
COMPORTEMENT D'UN ENVIRONNEMENT BIOLOGIQUE
SOU MIS A LA DYNAMIQUE TUMORALE**

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat/Ph.D de Physique

Option : Systèmes électriques et électroniques

Par

FEUDJIO KEMWOUE Florent

Matricule : 14Y2062

Master de Physique

Sous la direction de :

Jacques ATANGANA

Maître de Conférences, Université de Yaoundé I

Année 2022



Déclaration

Je déclare que cette thèse intitulée : **APPROCHE ÉLECTRONIQUE DE LA CARTE DE COMPORTEMENT D'UN ENVIRONNEMENT BIOLOGIQUE SOUMIS À LA DYNAMIQUE TUMORALE** est un travail original. Toutes les sources que j'ai utilisées ou citées ont été indiquées et reconnues au moyen de références complètes, et que ce document n'a été soumis dans aucun autre établissement universitaire.

Florent KEMWOUE FEUDJIO

Matricule : 14Y2062

Signé : FKF

Date : Avril 2022

Dédicace

À toute ma famille bien aimée,

qui a toujours été auprès de moi dans toutes les circonstances et qui m'a toujours accordé son soutien moral. Qu'elle trouve, dans ces travaux et ce manuscrit, le témoignage de toute la reconnaissance et de l'amour que je leur porte. Cette thèse est le fruit d'une participation collective.

Remerciements

Ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans la volonté et la grâce de Dieu le Tout Puissant. Il m'a accordé l'inspiration, la forme, la volonté, le courage, les moyens et l'espoir. Par ailleurs, c'est le fruit d'un environnement de travail moral et intellectuel assez soutenu et à cet effet, qu'il me soit donc permis, au terme de cette thèse qui a commencé depuis l'année académique 2016 – 2017, d'exprimer ma sincère gratitude du fond du cœur, ma profonde reconnaissance et mes vifs remerciements

- ♠ Au recteur de l'Université de Yaoundé I, le **Professeur Maurice Aurélien SOSSO** pour n'avoir ménagé aucun effort pour mettre à notre disposition un cadre de formation, de responsabilisation, d'engagement dans le travail bien fait, du savoir être et savoir se comporter dans la communauté scientifique. Nous restons convaincus que sa rigueur scientifique et ses conseils feront de nous des scientifiques parfaits, compétants et compétitifs dans les 30 prochaines années tant au Cameroun que dans le monde entier ;
- ♠ À mon Directeur de mémoire le **Professeur Jacques ATANGANA**, professeur chevronné à l'Ecole Normale Supérieure de l'Université de Yaoundé I, pour sa confiance, ses conseils et ses encouragements durant ce travail et aussi pour avoir eu la volonté et l'abnégation de diriger ce travail malgré ses lourdes responsabilités ;
- ♠ Aux membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'accepter de lire et d'évaluer ce travail de thèse ;
- ♠ À tous les Enseignants du Département de Physique de l'Université de Yaoundé I en commençant par son Chef le **Professeur Jean-Marie Bienvenu NDJAKA** et en particulier ceux du laboratoire d'Energie et des Systèmes Electriques et Electroniques pour les enseignements de qualité qu'ils ont su nous donner durant les années passées en D1, D2 et D3 ;
- ♠ Au Chef du Laboratoire d'Energie et des Systèmes Electrique et Electronique, le **Professeur Bernard ESSIMBI ZOBO**, pour m'avoir accueilli au sein de ce laboratoire et de m'avoir apporté de précieux conseils autant théoriques que techniques.
- ♠ Aux **Professeurs Aurelien KENFACK JIOTSA, Pr. Bertrand BODO** pour avoir contribué à l'amélioration de la qualité de ce manuscrit. Je vous remercie beaucoup pour les critiques lors de la phase de pré-soutenance ;
- ♠ À la communauté scientifique de l'université de Ngaoundéré pour m'avoir invité à participer au séminaire doctorale au Département de Physique de l'Université de de Ngaoundéré intitulé : ATELIER DE COORDINATION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHES, sous le thème : Ap-

plications médicales du transport intelligent des informations dans les environnements biologiques, présidé par le Doyen de la Faculté des Sciences le **Pr. Hélène Carole EDIMA** ;

- ♠ Aux rédacteurs et aux examinateurs du journal **Chaos Solitons & Fractals**, pour leur revue détaillée, critiques constructives et excellents conseils pendant l'évaluation de mes différentes publications ;
- ♠ À tous mes amis et camarades de promotion pour la motivation que leur amitié m'a apportée.
- ♠ À mon papa **M. KEMWOUE Edouard** et à ma maman **Mme. MINFACK Gertrude** pour tout leur amour, leurs conseils, leur soutien moral et financier. Leur regard vigilant d'éducateurs soucieux du devenir de leur fils, m'a permis d'acquérir certaines aptitudes ;
- ♠ À ma tendre épouse **ASSONFACK Melanie Raïssa** qui a toujours été à mes côtés et qui a participé d'une manière ou d'une autre à l'accomplissement de ce travail ;
- ♠ À mes grands parents notamment **Maman MAFODONG Lucienne** et **Maman NAGUE Marie** pour leur amour et leur encouragement ;
- ♠ À mes frères et soeurs pour leur soutien de toute nature. Ils ont toujours été à mes côtés ;
- ♠ À Mes tantes, oncles et cousin(e)s pour leur attention, leurs encouragements et la pression permanente induite par leur question : **c'est pour quand la soutenace ?** pression que j'ai transformée en motivation pour l'accomplissement de ce travail ;
- ♠ À la famille **SONNA Thérèse** qui m'a accueilli avec simplicité de coeur et m'a offert un environnement favorable et aussi pour leur amour et le soutien sans faille qu'elle ne cesse de m'apporter malgré les difficultés. ils avaient toujours un oeil regardant sur mon travail académique.

Table des matières

Déclaration	I
Dédicace	II
Remerciements	III
Liste des figures	VIII
Liste des tableaux	XIV
Liste des abréviations	XV
Résumé	XVI
Abstract	XVII
Introduction générale	1
Chapitre 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE ET PROBLÈMES	5
1.1 Définition et théories du cancer	5
1.1.1 Définition et description	5
1.1.2 Théories du cancer	6
1.2 Epidémiologique du cancer au cameroun	10
1.2.1 Généralités	10
1.2.2 Situation Mondiale	11
1.2.3 Situation Africaine (Globocan, 2020)	12
1.2.4 Situation camerounaise (OMS 2014; Globocan Cameroun 2020)	13
1.3 Cancérogénèse	14
1.3.1 Agents conduisant au développement d'un cancer	14
1.3.2 Gènes de la cancérogénèse	14
1.3.3 Les mécanismes du cancer	15
1.3.4 Le micro-environnement tumoral	18
1.4 Les traitements	19
1.4.1 La chirurgie	19
1.4.2 La radiothérapie	19

1.4.3	Les traitements médicamenteux	20
1.4.4	La clinique	22
1.5	Théorie des systèmes non linéaires : Concept cancérologique	24
1.5.1	Contexte des systèmes biologiques : un guide rapide sur la théorie des systèmes dynamiques	24
1.5.2	L'instabilité locale dans les tumeurs et instabilité génétique	27
1.5.3	Une origine plausible pour un comportement chaotique.	29
1.5.4	Cancer comme système dynamique à forte sensibilité aux conditions initiales.	31
1.5.5	Théorie contre observation	32
1.6	Modélisation de croissance tumorale	33
1.6.1	Littérature liée au modèle mathématique	34
1.6.2	Formulation et description du modèle	38
1.7	Problématique	46
Chapitre 2 MATERIELS ET MÉTHODES		48
2.1	Méthodes analytiques	48
2.1.1	Points fixes	49
2.1.2	Méthode de Cardan	49
2.1.3	Stabilité des systèmes dynamiques	50
2.1.4	Méthode de Ferrari	52
2.1.5	Critères de Routh-Hurwitz	53
2.1.6	Théorie du commutateur de stabilité	55
2.1.7	Bifurcation de Hopf	59
2.2	Méthodes de simulation numérique	62
2.2.1	La méthode de Newton-Raphson	62
2.2.2	La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 : système sans retard	63
2.2.3	La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 : système avec retard	63
2.2.4	Outils de calcul pour la caractérisation des états dynamiques du modèle de la croissance tumorale	64
2.3	Les opérateurs analogiques	66
2.3.1	Avantage de la simulation analogique	67
2.3.2	Les composants passifs	67
2.3.3	Amplificateur opérationnel	68
2.3.4	Circuit d'inversion, d'addition et d'intégration	69
2.3.5	Multiplieur de tensions	70
2.3.6	Montage diviseur de tensions	71
2.3.7	Montage du circuit à retard	72
2.3.8	Montage du circuit à microcontrôleur	73
2.4	Logiciels utilisés	75

2.4.1	Maple	75
2.4.2	SILVERFROST FTN95	75
2.4.3	Logiciel Matlab	76
2.4.4	Logiciel Orcad-PSpice	76
Chapitre 3	RÉSULTATS ET DISCUSSION	78
3.1	Importance des propriétés dynamiques et chaotiques	78
3.1.1	Analyse de stabilité	79
3.1.2	Effets du taux de croissance des cellules hôtes	84
3.1.3	Effets du taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes : importance des attracteurs chaotiques	91
3.1.4	Propriétés dynamiques et chaotiques du modèle 1.11	98
3.2	Effets du retard sur la stabilité et la dynamique non chaotique du modèle (1.11)	104
3.2.1	Influence des paramètres de densité de probabilité	106
3.2.2	Cas particulier de la distribution de Dirac lorsque $n = \infty$	109
3.2.3	Cas particulier de la distribution exponentielle $n = 1$	117
3.2.4	Intérêt du comportement chaotique induit par le retard	120
3.3	Implémentation électrique et Simulation expérimentale	124
3.3.1	Cas du modèle sans retard	124
3.3.2	Cas du modèle avec retard	132
3.4	Discussion	138
	Conclusion Générale	143
	Annexe	147
	Références Bibliographiques	149
	LISTE DES PUBLICATIONS ISSUES DE LA THESE	161

Liste des figures

Figure 1	Etapes de la différenciation de la cellule souche à la cellule spécialisée. Extrait de [77].	9
Figure 2	La carcinogenèse vue comme un processus multi-étapes. Extrait de [81].	15
Figure 3	Evolution schématique d'un amas de cellules cancéreuses en phase promotion. Extrait de [81].	16
Figure 4	Evolution de la vascularisation d'une tumeur (angiogenèse). Extrait de [82].	17
Figure 5	Schématisation de la formation de métastases. Extrait de [82].	17
Figure 6	Caractéristiques essentielles d'une cellule cancéreuse. Extrait de [92].	18
Figure 7	Exemple de courbe de survie de patients traités par immunothérapie de l'impact des inhibiteurs de point de contrôle sur la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules avancées. Extrait de [108].	23
Figure 8	Les tumeurs comme systèmes dynamiques. Extrait de [189].	25
Figure 9	Les tumeurs comme systèmes avec instabilité locale et stabilité globale. Extrait de [189]. .	28
Figure 10	Tumeurs en tant que systèmes intégrés par une pléthore de boucles de régulation interconnectées et à plusieurs niveaux. Extrait de [189].	30
Figure 11	Forte sensibilité des trajectoires tumorales aux conditions initiales. Extrait de [189]. . . .	31
Figure 12	Modèle compartimental des interactions entre les populations de cellules hôtes, immunitaires et tumorales. Ce diagramme de fluence représente les interactions linéaires (flèches pleines) ou non linéaires (flèches en pointillés) entre les cellules modulant la croissance de ces cellules (+ favorisant la croissance, - inhibant la croissance).	38
Figure 13	(a) Symbole de la résistance, (b) Symbole du condensateur.	67
Figure 14	Symbole de l'amplificateur opérationnel.	68
Figure 15	Schéma du montage inverseur de tension.	69
Figure 16	Montage additionneur de tensions à trois entrées.	69
Figure 17	Montage intégrateur.	70
Figure 18	Multiplieur de tension de types AD633 : symbole et brochage.	71
Figure 19	Montage du circuit diviseur de tension à base de l'AOP et multiplieur.	71
Figure 20	Montage du circuit à retard à base de l'AOP.	72
Figure 21	La Carte Arduino Mega 2650.	74
Figure 22	Schéma de l'expérience sur l'implémentation d'un système dynamique de cancer basé sur un microcontrôleur à Carte Arduino Mega 2650.	74

Figure 23	Diagramme de bifurcation pour le taux de croissance des cellules hôtes (panneau (a)) et le taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes (panneau (b)). La bifurcation se produit à $\rho_1 \approx 0.3825$ pour le panneau (a) et à $\alpha_{31} \approx 0.7273$ pour le panneau (b) changeant leurs stabilités. Dans le panneau (c) on a le bassin de stabilité de l'équilibre du système dans le plan (ρ_1, α_{31}) , montrant la région où cet équilibre est stable/quasi-stable (bleu) et la région où il est instable (rouge) pour $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$ et $0 \leq \alpha_{31} \leq 1.2$ en gardant l'ensemble des valeurs de paramètre choisit dans le tableau 6.	83
Figure 24	Représentation des valeurs propres, solution de l'équation caractéristique (3.6), dans le plan complexe $(\text{Re}(\lambda), \text{Im}(\lambda))$ pour $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$	84
Figure 25	Représentation de la pulsation propre du système, pour $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$	88
Figure 26	Série chronologique et diagramme de phase pour le système (1.11) avec $\rho_1 = 0.36 < \rho_{1c}$: (panneau (a) et panneau (b)). Les panneaux (c) et (d) représentent la série chronologique et le diagramme de phase pour le même système (1.11) avec $\rho_1 = 0.4 > \rho_{1c}$	90
Figure 27	Série chronologique et diagramme de phase pour le système (1.11) avec $\rho_1 = 0.42 > \rho_{1c}$: (panneau (a) et panneau (b)). Les panneaux (c) et (d) représentent la série chronologique et le diagramme de phase pour le même système (1.11) avec $\rho_1 \approx \rho_{1c}$	90
Figure 28	Variation temporelle des populations de cellules hôtes (bleu), immunitaires (vert) et tumorales (rouge). Les conditions initiales étant $(0.85, 0.1, 0.05)$. Les valeurs des paramètres sont fixées conformément au tableau (6) et $0.0 \leq t \leq 1000$	92
Figure 29	Visualisation de l'attracteur chaotique dans l'espace de phase tridimensionnelle à l'aide des paramètres du tableau (6). Les conditions initiales étaient $(0.85, 0.1, 0.05)$, $0.0 \leq t \leq 1000$	92
Figure 30	Projections du graphe tridimensionnel de la Figure 29 sur deux axes (a) portrait de phase cellules immunitaires et tumorales, (b) portrait de phase cellules hôtes et tumorales.	93
Figure 31	Représentation de λ_{max} en fonction de α_{31} . Les parties en bleu, vert, rouge et magenta représentent les régions du signe de λ_{max} . La variation complète de α_{31} (calculée à l'aide de l'équation 2.46 du chapitre §2 et $n = 3000$ pour la convergence) est représentée par des points en couleur. Les conditions initiales étant $(0.85, 0.1, 0.05)$	93
Figure 32	Variation temporelle des populations de cellules pour chacune des quatre valeurs représentatives de α_{31} . (a) indique 0.2 (faible); (b) montre 0.8 (moyen); (c) indique 1.0 (élevé); et (d) indique 1.1 (très élevé). Les valeurs des paramètres sont fixées conformément au tableau (6). Remarquons que l'équilibre en (a) est $(0,67, 0,30, 0,13)$ et en (d) il est $(1, 0, 0)$	94
Figure 33	Représentation dans l'espace à deux dimensions de taille maximale des cellules tumorales en fonction de α_{31} dans le plan : (α_{31}, Z_{max}) . Les valeurs des paramètres sont fixées conformément à l'équation (3). Les conditions initiales étant $(0.85, 0.1, 0.052)$	95
Figure 34	Représentation du graphe paramétrique pour la variation de α_{31} de 0 à 1.027 dans des intervalles : bleu pour $0.0 \leq \alpha \leq 0.72$, vert pour $0.72 < \alpha \leq 0.95$ et le rouge pour $0.95 < \alpha \leq 1.027$. Chacun des points de données utilisées, représente le calcul de λ_{max} et la taille maximale de la tumeur associée. Les conditions initiales étaient $(0.85, 0.1, 0.05)$. Les seuils pour un λ_{max} proche de zéro sont supposés être de -0.0005 et 0.0005	96

Figure 35	Diagramme de phase à deux paramètres en (a) dans le plan (ρ_1, ρ_2) montrant respectivement : la région de la dynamique périodique (bleu) et la région de la dynamique chaotique (rouge) et (b) dans l'espace $(\rho_1, \rho_2, \lambda_{max})$. Un exposant positif ($\lambda_{max} > 0$) indique des oscillations irrégulières (chaos), tandis que les oscillations régulières (non chaotiques) sont caractérisées par des valeurs négatives de l'exposant de Lyapunov ($\lambda_{max} < 0$).	98
Figure 36	Diagramme de bifurcation (a) montrant les maxima locaux des cellules hôtes x en fonction du paramètre ρ_2 et le graphe correspondant (c) du plus grand exposant du graphique de Lyapunov λ_{max} dans l'intervalle $3.5 \leq \rho_2 \leq 6.3$. L'exposant positif ($\lambda_{max} > 0$) indique des oscillations irrégulières (chaos), tandis que les oscillations régulières (non chaotiques) sont caractérisées par des valeurs négatives de l'exposant de Lyapunov ($\lambda_{max} < 0$). Agrandissement du diagramme de bifurcation de la Figure 35(a) dans la région de la fenêtre de période-3 (panneau (a)) et le graphique du plus grand exposant de Lyapunov (panneau (d)) montrant la bifurcation saddle-node (SN), le doublement de la période (PD) et la crise entérale (IC). Les autres paramètres sont ceux de la Figure 36(a).	100
Figure 37	Evolution temporelle de $z(t)$ près de la crise extérieure montrant le comportement intermittent, complétant la fenêtre de période-3 pour (a) $\rho_2 = 4.509 > \rho_{2c}$, (b) $\rho_2 = 4.5063 < \rho_{2c}$, (c) $\rho_2 = 4.505 < \rho_{2c}$	100
Figure 38	Diagramme de bifurcation (a) montrant les maxima locaux des cellules hôtes x en fonction du paramètre dans l'intervalle $4.83 \leq \rho_2 \leq 4.93$, obtenu avec la condition initiale fixe : $(0.7, 0.08, 0.133)$. Dans le panneau (b), le graphique en vert et rouge est obtenu en diminuant et en augmentant le paramètre dans la même plage à partir de différentes conditions initiales et dans le panneau (c), le graphique correspondant du spectre de Lyapunov. Le diagramme vert est obtenu avec la condition initiale $(0.7, 0.08, 0.133)$, tandis que le rouge est obtenu avec la condition initiale $(1.0, 0.08, 0.133)$. Ces bifurcations sont obtenues avec les mêmes paramètres définis comme dans le tableau 6.	101
Figure 39	Coexistence de deux attracteurs différents (deux cycles limites de période-3 et période-9) pour $\rho_2 = 4.86$, avec la condition initiale $(0.5, 0.1, 0.13)$ et $(0.1, 0.1, 0.1)$ respectivement avec leurs évolutions temporelles correspondantes. Les autres valeurs de paramètre sont ceux de la Figure 38.	102
Figure 40	Coexistence de deux attracteurs différents (cycles limites de période-3 et chaotique) pour $\rho_2 = 4.915$, avec condition initiale $(0.7, 0.08, 0.133)$ et $(1.0, 0.08, 0.133)$ respectivement. Les autres valeurs de paramètre sont ceux de la Figure 38.	103
Figure 41	Coupes transversales du bassin d'attraction pour $z(0) = 0.133$ dans le panneau (a), $y(0) = 0.08$ dans le panneau (b) et $x(0) = 0.8$ dans le panneau (c), montrant les domaines des conditions initiales où un cycle limite de période-3 (vert) et un attracteur chaotique (bleu) coexistent pour $\rho_2 = 4.915$. Les autres paramètres sont ceux de la Figure 40.	103
Figure 42	Fonction cinétique non linéaire de prolifération des cellules immunitaires avec $\rho = 4.5$ et $\alpha = 4$.	104
Figure 43	Graphiques du spectre des exposants de Lyapunov en fonction du taux de croissance des cellules hôtes.	105

Figure 44	Evolution temporelle et portraits de phase correspondants au système (1.20) à trois composants avec l'effet de divers taux de croissance des cellules hôtes en l'absence de retard ($\tau = 0$), pour $\rho_1 = 0.62$ panneau (a, e), $\rho_1 = 0.75$ panneau (b, f), $\rho_1 = 1.15$ panneau (c, g), $\rho_1 = 1.5$ panneau (d, h) avec les conditions initiales $x = 0.25, y = 0.18$ et $z = 0, 35$. . .	106
Figure 45	Dépendance de la valeur de décalage moyen critique en cas de distributions d'Erlang sur le taux de croissance des cellules hôtes ρ_1 (panneau de gauche) et le taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôte α_{31} s (panneau de droite). Le retard critique moyen est défini par $\tau_{cr} = \frac{n}{a_{cr}}$, où a_{cr} est la valeur critique du paramètre a pour laquelle un changement de stabilité se produit. Tous les autres paramètres sauf ρ_1 et α_{31} , sont définis par le tableau 9.	108
Figure 46	Dépendance du paramètre de forme sur le spectre du plus grand exposant de Lyapunov en fonction du taux de croissance des cellules hôtes ρ_1 . Tous les autres paramètres sauf ρ_1 et α_{31} , sont définis par le tableau 9.	108
Figure 47	Répartition des paramètres du modèle (1.20) par d_i dans la sous-région Ω . L'équation $d_2 = 0$ donne la courbe de séparation des deux régions.	111
Figure 48	Répartition des paramètres du modèle (1.20) de d_i dans la sous-région Ω . RH est déterminée par les conditions de Routh-Hurwitz de l'équation (3.44). Le graphique de $d_2 = 0$ est composé de la courbe C	111
Figure 49	Diagramme de bifurcation, représentant des maxima locaux des cellules tumorales par rapport au retard τ en (a), son graphique correspondant du plus grand exposant de Lyapunov en (b).	115
Figure 50	Evolution temporelle des cellules tumorales et trajectoires des portraits de phase correspondants au système (1.20) avec des valeurs de retard : $\tau = 0$ panneau (a, e), $\tau = 0.34$ panneau (b, f), $\tau = 1.15$ panneau (c, g), $\tau = 1.81$ panneau (d, h) avec les conditions initiales $x = 0.25, y = 0.18$ et $z = 0.35$	116
Figure 51	Bassin de stabilité du point d'équilibre E^* dans le plan (a, ρ_1) pour différentes valeurs α_{31} , montrant la région où ce point d'équilibre est stable/quasi-stable et la région où il est instable pour $0 \leq a \leq 5$ et $0.2 \leq \rho_1 \leq 2$ en gardant les mêmes valeurs de paramètre du tableau 9. . .	117
Figure 52	Représentation des solutions aux valeurs propres de l'équation (3.60) dans le plan complexe $(Re(\lambda), Im(\lambda))$ pour $0 \leq a \leq 5$, en gardant les mêmes valeurs de paramètre que dans la Figure 51. Le fait que J_e soit une matrice réelle stipule que, les paires de valeurs propres complexes conjuguées apparaissantes sont responsables de la symétrie observée le long de l'axe réel. Le lieu coupe l'axe imaginaire et suggère ainsi la possibilité d'une bifurcation de Hopf.	118
Figure 53	Série temporelle et portrait de phase du système (1.22) avec la condition initiale $(0.207, 0.1816, 0.345, 0.345)$ tout en conservant les mêmes valeurs de paramètre que dans la Figure 52 dans le panneau (a) et (d) pour $a \approx a_c = 2.7410$; dans le panneau (b) et (e) pour $a_l = 2.0 < a_c$; dans le panneau (c) et (f) pour $a_l = 3.8 > a_c$	120

Figure 54	Diagramme de bifurcation représentant des maxima locaux des cellules hôtes x par rapport au paramètre du retard moyen a dans le panneau (a) et le graphique des exposants de Lyapunov sont fournis dans le panneau (b). Zoome du diagramme de bifurcation de la Figure 54(a) dans la région $0.55 \leq a \leq 0.6$ dans le panneau (c) et le graphique des exposants de Lyapunov (panneau (d)) montrant la bifurcation nœud-selle (SN), la crise intérieure (IC) et extérieure (EC). Ainsi, certaines fenêtres de la dynamique du modèle (1.22) peuvent être remarquées. Les conditions initiales étant $(0.207, 0.181, 0.345, 0.345)$	121
Figure 55	Evolution temporelle et trajectoires des portraits de phase correspondants du système (1.22) avec des valeurs de retard : $a = 1.5$ (a, e), $a = 0.7$ (b, f), $a = 0.66$ (c, g), $a = 0.61$ (d, h).	122
Figure 56	Graphique paramétrique de la variation de a de 0.05 à 5 à intervalles suivants : le bleu pour $a \in]2.867; 5.0]$, le vert pour $a \in]0.446; 0.4905] \cup]0.5598; 0.5945] \cup]0.649; 2.867]$ et le rouge pour $a \in [0.05; 0.446] \cup]0.4905; 0.5598] \cup]0.5945; 0.649]$. Chacun des 1000 points de données représente la taille de tumeur maximale des cellules tumorales calculées en utilisant λ_1 . Les conditions initiales sont $(0.207, 0.181, 0.345, 0.345)$	122
Figure 57	Evolution temporelle de $z(t)$ montrant le comportement intermittent, complétant la fenêtre de periode-3 pour (a) $a = 0.59 \prec a_c$, (b) $a = 0.5927 \succ a_c$, (c) $a = 0.593 \succ a_c$	123
Figure 58	Schéma principal du circuit électronique du système (1.11) à trois dimensions du cancer sans retard.	125
Figure 59	Résultats de simulation électronique sous PSpice pour quatre valeurs de résistance R_1 et R_2 , projections de différentes séries chronologiques de $V(X)$ et attracteurs sur le plan $V(Y) - V(Z)$ montrant la bifurcation de Hopf dans le circuit, (a) stabilisation de la solution au point d'équilibre ($R_1 = R_2 = 27.778k\Omega$), (b) Cycle limite stable entourant l'équilibre instable ($R_1 = R_2 = 25k\Omega$), (c) solution montrant la croissance de la période de bifurcation ($R_1 = R_2 = 23.81k\Omega$), (d) résultats montrant l'évolution périodique du système ($R_1 = R_2 = 26.15k\Omega$). Les tensions initiales des condensateurs sont $(0.4808V, 0.1534V, 0.1336V)$	126
Figure 60	Résultats de simulation PSpice montrant l'intermittence (a) est une série chronologique de $V(Z)$ juste après la bifurcation saddle-node pour $R_4 = 2.2178k\Omega$, (b) est une série chronologique de $V(Z)$ juste avant la bifurcation saddle-node pour $R_4 = 2.2185k\Omega$, (c) est une série chronologique de $V(Z)$ au-delà de la bifurcation saddle-node pour $R_4 = 2.2198k\Omega$. Les tensions initiales des condensateurs sont $(1V, 0.08V, 0.13V)$ avec $V = 1.002V$ et $R_1 = R_2 = 18.305k\Omega$	126
Figure 61	Les résultats de la simulation électronique sous PSpice montrant la coexistence de deux attracteurs (a) est un attracteur chaotique à simple défilement, tandis que (b) est un attracteur de période-3 pour $R_4 = 2.0346k\Omega$. Les tensions initiales des condensateurs sont $(1V, 0.08V, 0.13V)$ et $(0.7V, 0.08V, 0.13V)$ respectivement avec $V = 1.02V$ et $R_1 = R_2 = 18.305k\Omega$	127
Figure 62	Echelle logarithmique montrant l'écart de différence entre les données quantitatives des simulations électroniques dans PSPICE et les données de simulations numériques.	127

Figure 63	Résultats de la simulation PSpice montrant la variation temporelle des populations de cellules pour chacune des quatre valeurs représentatives de R_9 . (a) indique l'état d'équilibre avec une population de cellules tumorales non nulles pour $R_9 = 50k\Omega$; (b) indique un cycle limite avec pour $R_9 = 12.5k\Omega$; (c) indique l'état chaotique pour $R_9 = 10.25k\Omega$ et (d) indique un point fixe avec une population de cellules tumorales nulles pour $R_9 = 9k\Omega$. Les tensions initiales des condensateurs sont $(0.85V, 0.1V, 0.05V)$. Notons que l'équilibre en (a) est $(0.67V, 0.3V, 0.13V)$ et en (d) il est $(1V, 0, 0)$	128
Figure 64	Photographie de la configuration pratique du montage d'acquisition expérimentale implémentée a base de microcontrôleur.	130
Figure 65	Résultats des simulations expérimentales montrant la variation temporelle des populations de cellules du système (1.11) à base de microcontrôleurs : (a) Résultats de simulation expérimentale; (b) résultats de simulation numérique.	131
Figure 66	Portraits de phase expérimentaux de la mise en œuvre du système (1.11) par l'approche électronique en comparaison avec celui obtenu par l'analyse numérique : (a) Résultat numérique; (b) Résultat Pspice; (c) Résulta expérimentale.	132
Figure 67	Schéma du circuit d'implémentation électronique du système (1.20) à trois dimensions du cancer qui intègre les effets du retard provenant de multiples sources et situations différentes, à l'activation du système immunitaire.	133
Figure 68	Résultats de la simulation PSpice montrant la variation temporelle des populations de cellules tumorales et trajectoires des portraits de phase correspondant au système (1.20) avec des valeurs de résistances équivalentes au retard : $R_a = 0.0k\Omega$ panneau (a, e), $R_a = 1.7k\Omega$ panneau (b, f), $R_a = 5.75k\Omega$ panneau (c, g), $R_a = 9.05k\Omega$ panneau (d, h). Les tensions initiales des condensateurs sont $(0.25V, 0.18V, 0.35V)$	135
Figure 69	Photographie de la Configuration pratique du circuit électronique d'implémentation du simulateur complet du modèle (1.13). Sur l'écran de l'oscilloscope est affiché l'attracteur chaotique capturé à partir du circuit électronique monté sur une carte de circuit imprimé.	135
Figure 70	Résultat expérimental montrant la séquence de bifurcation de Hopf induite par le retard obtenu par le circuit électronique utilisant un oscilloscope HANTEK DS04104B à double trace en mode TY et XY. Les échelles caractéristiques sont : $T=2s/div$, $X=100mV/div$, $Y=200mV/div$ pour les images obtenues.	136
Figure 71	Résultat expérimental montrant la séquence de bifurcation de dédoublement de période jusqu'au chaos induit par le retard, obtenu par le circuit électronique utilisant un oscilloscope HANTEK DS04104B à double trace en mode TY et XY. Les échelles caractéristiques sont : $T=2s/div$, $X=200mV/div$, $Y=200mV/div$ pour les images obtenues.	137
Figure 72	Résultats des portraits de phase expérimentaux (a) des attracteurs chaotiques double bandes obtenues à partir du circuit électronique en fonctionnement à l'aide d'un oscilloscope HANTEK DS04104B à double tracées en mode XY; les portraits de phases numériques correspondants sont affichés en dessous (b). Les échelles caractéristiques sont : $X=200mV/div$, $Y=200mV/div$ pour les images obtenues.	137

Liste des tableaux

Tableau 1	Données épidémiologiques des statistiques récapitulatives par sous-ensemble en 2020 dans le monde (source GLOBOCAN 2020).	12
Tableau 2	Données épidémiologiques des statistiques récapitulatives par sous-ensemble en 2020 en Afrique (source GLOBOCAN Afrique 2020).	12
Tableau 3	Données épidémiologiques des statistiques récapitulatives par sous-ensemble en 2020 Au cameroun (source GLOBOCAN Cameroun 2020).	13
Tableau 4	Non-linéarité dans les systèmes de signalisation cellulaire. Extrait de [113].	26
Tableau 5	Interactions théoriques entre deux espèces.	33
Tableau 6	Valeurs des paramètres utilisés pour les simulations numériques des figures de la Sec.3.1.	79
Tableau 7	Valeurs propres et la stabilité des points fixes calculés pour quelques valeurs discrètes du paramètre de contrôle de bifurcation ρ_1	82
Tableau 8	Taille maximale de la tumeur avec λ_{max} calculée en utilisant 3000 points de données. Le paramètre α_{31} est échantillonné dans la plage $0.0 \leq \alpha \leq 1.027$	96
Tableau 9	Valeurs des paramètres utilisés pour les simulations numériques des figures de la Sec.3.2.	105
Tableau 10	Dynamique des systèmes d'ordre 3 pour différents exposants de Lyapunov.	105
Tableau 11	Signe de tableau de la séquence de discrimination du modèle (1.20) dans le cas de la sous-région Ω	112
Tableau 12	Énergie physique du circuit électronique utilisé pour représenter les différentes états de la dynamique du modèle (3.62).	129
Tableau 13	Valeurs des composants utilisés pour la réalisation et la simulation électronique du système (1.20).	134

Liste des abréviations

- **ADN** : *Acide DésoxyriboNucléique.*
- **ARN** : *Acide RiboNucléique.*
- **VIH** : *Virus de l'Immunodéficiência Humaine.*
- **GLOBOCAN** : *Global Burden Of Cancer.*
- **CIRC** : *Centre International de Recherche sur le Cancer.*
- **OMS** : *Organisation Mondiale de la Santé.*
- **MEC** : *Matrice Extra Cellulaire .*
- **CC** : *Complexe Conjugué.*
- **VEGF** : *Vascular Endothelial Growth Factor.*
- **NK** : *Natural Killer.*
- **ODE** : *Ordinary Differential Equations.*
- **RK4** : *Runge-Kutta d'Ordre 4.*
- **RKF** : *Runge-Kutta-Fehlberg.*
- **EL** : *Exposant de Lyapunov.*
- **LAC** : *Limite Anti-Continue.*
- **NR** : *Newton-Raphson.*
- **HB** : *Bifurcation de Hopf.*
- **\mathbb{C}** : *Ensemble des nombres complexes.*
- **\mathbb{R}** : *Ensemble des nombres réels.*
- **\Re , \Im** : *Partie réelle, Partie imaginaire.*
- **AOP** : *Amplificateur Opérationnel.*
- **JFET** : *Junction Field Effect Transistor.*
- **DAC** : *Digital to Analogical Converter.*
- **ICSP** : *In Circuit Serial Programming.*
- **PWM** : *Pulse Width Modulation.*
- **EDI** : *Environnement de Développement Intégré.*
- **USB** : *Universal Serial Bus.*

Résumé

Nous nous proposons de caractériser l'évolution du cancer par des techniques analytiques, numériques et électroniques, en partant des modèles d'interactions et systèmes d'équations décrivant l'évolution de la dynamique tumorale dans un site tumoral. Le retard est pris en compte pour modéliser le temps d'activation des cellules immunitaires effectrices. La stabilité des états d'équilibre est étudiée et les résultats en relation avec le développement de la tumeur sont également fournis. Il est analytiquement et numériquement démontré en considérant la dynamique sans retard que, l'augmentation du paramètre associé à l'élimination des cellules tumorales par les cellules hôtes n'influence pas la taille des cellules tumorales tant que ce paramètre demeure inférieur à une valeur seuil. Lorsque ce paramètre devient supérieur à la valeur seuil, le système peut dégénérer vers le chaos par intermittence via la bifurcation nœud-selle indiquant une taille maximale des cellules tumorales. C'est dans ces situations qu'on étudie également les conditions conduisant à une phase méastatique. Les analyses ont ainsi conduit aux prédictions suivantes : Un attracteur d'équilibre avec une population de cellules tumorales non nulles correspondant à un site où les cellules tumorales ne prolifèrent pas et restent dans un état dormant ; un attracteur de cycle limite avec osculation des cellules tumorales correspondant à un site tumorale vasculaire associées à une coquille peut proliférant ; un attracteur d'équilibre avec une population de cellules tumorales nulles correspondant à un état sain du patient ; un attracteur chaotique indiquant une taille maximale des cellules tumorales correspondant à une bascule angiogénique où la vascularisation est assez importante avec une saturation du site tumorale. La conséquence, ces cellules tumorales commencent à migrer vers d'autres sites pour former des métastases. L'analyse de l'effet du retard montre que le retard agit comme un déstabilisateur de la dynamique du site tumoral et non comme un stabilisateur. Les petits retards garantissent la stabilité, mais les retards supérieurs à une valeur critique peuvent produire des solutions périodiques. Les retards plus importants peuvent même conduire à des attracteurs chaotiques. Une étude expérimentale est réalisée. Un circuit électrique capable de reproduire la dynamique de progression du cancer est proposée. Les investigations par l'approche électronique peuvent être pertinentes pour la technologie biomédicale, dans le cadre du développement de simulateurs de dynamique tumorale, avec des applications cliniques et pharmaceutiques.

Mots clés : croissance tumorale, bifurcation nœud-selle, attracteurs chaotiques, retard, stabilité, chaos, circuit analogique.

Abstract

We propose to characterize the evolution of cancer by analytical, numerical and electronic techniques, starting from interaction models and systems of equations describing the evolution of tumor dynamics in a tumor site. The delay is taken into account to model the activation time of effector immune cells. The stability of steady states is studied and results in relation to tumor development are also provided. It is analytically and numerically demonstrated by considering the dynamics without delay that the increase in the parameter associated with the elimination of tumor cells by the host cells does not influence the size of the tumor cells as long as this parameter remains below a threshold value. . When this parameter becomes greater than the threshold value, the system may intermittently degenerate into chaos via the node-saddle bifurcation indicating maximum tumor cell size. It is in these situations that we also study the conditions leading to a metastatic phase. The analyzes thus led to the following predictions : An equilibrium attractor with a population of non-zero tumor cells corresponding to a site where the tumor cells do not proliferate and remain in a dormant state ; a limit cycle attractor with osculation of tumor cells corresponding to a vascular tumor site associated with a proliferating shell can ; an equilibrium attractor with a population of null tumor cells corresponding to a healthy state of the patient ; a chaotic attractor indicating a maximum size of tumor cells corresponding to an angiogenic switch where the vascularization is quite significant with a saturation of the tumor site. As a result, these tumor cells begin to migrate to other sites to form metastases. The analysis of the effect of the delay shows that the delay acts as a destabilizer of the dynamics of the tumor site and not as a stabilizer. Small delays guarantee stability, but delays above a critical value can produce periodic solutions. Larger delays can even lead to chaotic attractors. An experimental study is carried out. An electrical circuit capable of reproducing the dynamics of cancer progression is proposed. Investigations using the electronic approach may be relevant for biomedical technology, in the context of the development of tumor dynamic simulators, with clinical and pharmaceutical applications.

Keywords : *Tumor growth, saddle-node bifurcation, chaotic attractors, delay, stability, chaos, analog circuit.*

Introduction générale

Au fil des siècles, l'homme dans son évolution a choisi d'abandonner progressivement les raisons mystiques attribuées à certains symptômes qui pourraient expliquer l'origine de la mort. Certaines maladies jusque-là mal connues telle que le cancer, étaient attribuées à la colère des dieux. Mais une nouvelle ère naîtra avec la découverte des cellules. L'organisme est donc constitué de cellules et parmi ces cellules, il peut arriver que certaines mutent de manière anormale, et qu'ils ne soient plus sensibles à la régulation de la division cellulaire : ce sont des cellules cancéreuses. Moins sensibles aux signaux anti croissance, voire sécrétant leurs propres signaux de croissance, ces cellules se divisent de façon effrénée et anarchique, et envahissent les tissus voisins. En conséquence, ces derniers, asphyxiés et écrasés meurent [1].

Le cancer ne désigne pas une unique maladie, mais un ensemble de plusieurs centaines de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie d'un organisme et qui se caractérise par une prolifération cellulaire incontrôlée et incessante. L'allongement de la durée de vie qui est une conséquence des progrès médicaux peut être classé comme facteur à risque. En effet, au cours de la vie, notre organisme est soumis à des altérations (mutations génétiques par exemple) qui peuvent s'ajouter à des comportements à risques (tabagisme, consommation d'alcool) [2, 3]. Ainsi, la probabilité de déclencher un cancer s'accroît avec l'âge. Même si certains facteurs à risque jouent un rôle important dans certains cancers, il ne faut pas pour autant penser que seules les personnes qui cumulent ces facteurs développeront des cancers. En effet, la majorité des cancers apparaissent sans facteurs à risque nettement individualisables ou identifiés. Cela pourrait suggérer que le hasard pilote l'apparition des cancers [4] mais il n'en est rien. Comme nous allons le voir, même si les facteurs à risques et les mutations génétiques jouent un rôle important dans l'apparition d'une tumeur, d'autres facteurs tels que l'altération du micro-environnement, par exemple au travers des communications cellulaires, pourraient déclencher un ensemble de phénomènes transformant les cellules normales en cellules cancéreuses qu'on qualifie de cancérogenèse.

Depuis de nombreuses années, le nombre de cancers ne cesse d'augmenter. En 2020, on comptait approximativement 19.3 millions de nouveaux cas de cancers diagnostiqués et 10.0 millions¹ de décès liés à la maladie (soit 10.7% des décès) enregistrés dans le monde. En 2020, l'incidence annuelle au Cameroun était de 20745² nouveaux cas et la prévalence est estimée à 40 mille malades. Le registre du cancer de Yaoundé estime la mortalité ajustée selon l'âge à 13199 décès (5 648 hommes/ 7 551

1. <http://gco.iarc.fr/data/World/online.aspx>

2. <http://gco.iarc.fr/data/Cameroon/populations>

femmes). Les lymphomes constituent la forme la plus fréquente chez les enfants. L'âge moyen des patients au diagnostic est de 45 ans. Plus de 80% des cas sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie et la plupart décèdent dans les 12 mois qui suivent le diagnostic. Il est estimé que près de 60% des patients décèdent dans l'année du diagnostic [5]. L'estimation du nombre de nouveaux cas de cancer en 2040 fait état de 28.4 millions selon le site web GLOBOCAN 2020 (Global Burden Of Cancer) [6]. Ces données montrent que le cancer est un problème majeur de santé publique et fait parti des principales causes de décès. Même si les connaissances acquises en cancérologies sont nombreuses, le cancer n'a pas encore dévoilé tous ses secrets.

Motivé par un souci de compréhension des mécanismes de fonctionnement, d'évolution et des stratégies de guérison, la communauté scientifique internationale a fait du cancer l'un des principaux domaines de recherche. Pour l'oncologue, la prédiction de l'évolution d'un cancer chez l'un de ses patients est souvent impossible à long terme, ce qui s'explique par le nombre de paramètres influençant cette évolution (conditions initiales différentes d'un patient à l'autre, instabilité génétique, microenvironnement différent, retards d'activation des cellules immunitaires) et par les outils à leur disposition (courbes de survies reposant sur des lois probabilistes) [7]. Comprendre les mécanismes qui régissent l'évolution du cancer est une tâche permanente dans de nombreuses disciplines scientifiques. Le fait que la biologie n'a pas encore réussi à appréhender parfaitement l'évolution des cancers permet d'ouvrir les portes à la physique et à une approche par la théorie des systèmes dynamiques. En effet, sur les cent dernières années, les contributions de la physique et des systèmes dynamiques à la compréhension des phénomènes biologiques ont été nombreuses : les cancérologues et les biologistes se tournent aujourd'hui vers les physiciens pour comprendre la dynamique du cancer et par conséquent, mieux le contrôler [8]. Les tumeurs ne font pas partir uniquement des cellules génétiquement anormales, mais elles présentent une étonnante hétérogénéité génétique entre les cellules qui composent son microenvironnement [9, 10]. Ces systèmes naturels sont des ensembles d'entités physiques qui interagissent entre eux [11]. En prenant l'évolution des tumeurs comme une en écologie cellulaire, plusieurs chercheurs ont étudié les interactions entre les types de populations cellulaires dans leurs environnement physique [12–15]. La théorie du chaos qui n'est qu'un sous-ensemble de la théorie des systèmes dynamiques permet de mieux comprendre la dynamique des interactions. En effet, ce paradigme prend en compte la sensibilité aux conditions initiales et propose un ensemble de techniques d'analyse spécifiques aux systèmes dont l'évolution est imprédictible à long terme. Ce qui permet de considérer d'un point de vue déterministe, l'étude des systèmes biologiques en vue d'une meilleure maîtrise de leur évolution [7, 16] ; en définissant également la région dans l'espace de paramètre où l'imprévisibilité est causée par plusieurs attracteurs avec des limites de bassin fractal.

Globalement, les tumeurs sont des systèmes dynamiques ayant un degré élevé de complexité. Son évolution est décrite comme un système non-linéaire généralement étudié à l'aide d'équations mathématiques différentielles ordinaires, partielles ou retardées [17, 18]. Ce cadre nous permet de gérer des concepts comme la complexité, la non-linéarité, la robustesse, la stabilité et l'instabilité d'un système. A ce titre, de nombreux modèles mathématiques ont été développés. Les équations qui en découlent sont généralement obtenues à partir de modèles de compétition désignés sous le terme

de Lotka-Volterra [18]. D'autres emploient le concept d'interaction du type proie-prédateur dans lequel, les cellules cancéreuses jouent le rôle de proie et les cellules immunitaires celui du prédateur [19–22]. Chacune d'entre elle ayant tendance à se concentrer sur la simulation d'un ou de deux éléments importants du processus multiforme de la croissance tumorale. Une préoccupation majeure en dynamique des populations est de comprendre comment la population d'une espèce donnée influence la dynamique des populations d'autres espèces, membres du même réseau d'interactions [23]. Certains ont accordé plus d'attention aux équations différentielles avec retard, en particulier dans les modèles d'immunobiologie tumorale.

En effet, les systèmes complexes avec de nombreux composants (cellules, protéines, gènes, enzymes, oxygènes...) et interactions diverses souvent inconnus, sont remplacés par des systèmes ayant juste quelques quantités mesurables de telle manière que toute la complexité soit introduite par effet conjoint des non-linéarités et du retard temporel. Par conséquent, le retard reconnu comme ayant un impact majeur sur la stabilité de la dynamique des populations, aura une place importante dans les interactions cellules-cellules. Les études indiquent d'une part que, le retard peut entraîner une instabilité pour un système et d'autre part, un retard approprié peut améliorer les performances du système, voire stabiliser un système instable. Son importance est expliquée par Baker et al. [24]. La naissance des oscillations dans l'interaction biologique est due à la présence du retard [25, 26]. C'est toujours le retard qui est le déclencheur fondamental des oscillations dans diverses autres maladies [26], qui ont été nommées maladies dynamiques par Glass et MacKey [27]. Toujours en immunobiologie tumorale, les retards ont été explorés comme source d'oscillations. Par exemple, Villasana et Radunskaja [28] ont étudié le rôle des retards dans l'afflux d'effecteurs stimulés par les tumeurs en ajoutant un décalage constant dans le terme correspondant du modèle [29].

Dans la dynamique des populations présentant des caractéristiques contre-intuitives [30], il est démontré que pour se débarrasser du prédateur, il est parfois préférable d'agir sur la proie. La variable la plus pertinente à l'observation est la proie. Cette approche est compatible avec la transposition sur le comportement du cancer. Il a été présenté dans les travaux de Jimenez R.P. et Hernandez E.O. [31] que pour inverser le rapport des populations cellulaires en donnant un avantage biologique aux cellules saines (proie), la stratégie est de cibler les cellules saines.

Parmi les autres modèles ayant fait l'objet des travaux dans ce sens figure le modèle de De Pillis, L.G. et Radunskaya, A. [32]. De par sa simplicité, il permet au mieux de comprendre les activités du comportement dynamique du cancer. Dans ce modèle, s'y retrouve le rôle déterminant de la population de cellules saines péri tumorales sur le devenir du système entier. Il fait suggérer que le ciblage des tissus sains pourrait être plus pertinent que le ciblage des cellules immunitaires ou des cellules tumorales [33, 34].

Cependant, ces résultats bien que très intéressants sont restés à ce jour restreints sur la complexité du modèle et ne font aucune mention sur les mécanismes de l'imprédictibilité et l'influence du retard dans la dynamique du système immunitaire : C'est à dire l'impact du retard dans la stabilité et la prolifération des effecteurs stimulées par la tumeur. En d'autres termes, le composant le plus élémentaire du système, à savoir les cellules immunitaires, n'a pas été suffisamment étudié

si l'on fait la considération que le retard est incorporé dans le taux de prolifération des cellules immunitaires dû aux cellules tumorales. Bien plus, l'analyse de la manière dont le système retardé se comporterait dans une région de l'espace des paramètres imposant une instabilité n'est pas abordée. La mise en place d'une approche électronique de prédiction de la dynamique du cancer n'est non plus envisagée.

C'est pour répondre à ces préoccupations que ce sujet de thèse nous a été confié. Il s'agit dans cette thèse, de partir du modèle mathématique de De Pillis, L.G. et Radunskaya, A. [32] et de faire une étude numérique et expérimentale de la dynamique du cancer. La suite sera consacrée à la mise en place d'une approche électronique de prédiction de la dynamique du cancer sur la base d'une carte de comportement électronique adaptée. Pour atteindre ces objectifs, les travaux de cette thèse sont présentés ainsi qu'il suit :

Le premier chapitre fait état d'une revue de la littérature où seront présentés les concepts de base concernant la cancérogénèse, l'épidémiologie du cancer, la théorie des systèmes non linéaires en cancérologie. Ensuite, suivront les informations connues sur le comportement dynamique du cancer ; entre autres les modèles mathématiques sur lesquels s'appuieront les hypothèses utiles.

Le deuxième chapitre sera consacré à la présentation des méthodes utilisées pour réaliser les objectifs de cette thèse. Les méthodes de Runge Kutta 4, de Newton Raphson ainsi que les techniques numériques de caractérisation des états dynamiques et de conception des systèmes électroniques seront développées.

Le troisième chapitre, présentera les résultats obtenus et les discussions ; Le comportement électronique des différents états dynamiques associés à cela, l'importance biologique de ces résultats seront abordés. L'effet du retard sur la stabilité et la dynamique chaotique ainsi que les concepts expérimentaux qui soutiennent les résultats seront bien définis.

Nous terminerons ce travail par une conclusion générale dans laquelle nous résumerons les principales contributions présentées dans cette thèse et proposerons quelques perspectives pour les travaux futurs.

Chapitre 1

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET PROBLÈMES

Introduction

L'une des principales motivations en oncologie est de comprendre et de prédire certains comportements des tumeurs. Dans ce chapitre, nous présentons une brève revue de la littérature sur les travaux déjà réalisés dans ce sens. Tout d'abord, nous expliquerons quelques notions de biologie liées à la croissance tumorale qui nous permettront de formuler les problématiques auxquelles nous nous intéressons. Ensuite nous noterons quelques références importantes de littérature liées au modèle mathématique utilisé dans ce travail. Nous aborderons le contexte de notre modélisation et nous donnerons quelques remarques préliminaires sur la modélisation à l'aide des systèmes dynamiques et enfin nous poserons les problèmes abordés dans cette thèse.

1.1 Définition et théories du cancer

1.1.1 Définition et description

Notre corps est constitué de millions de cellules qui se regroupent pour former des fonctions biologiques. Au fur et à mesure que ces cellules vieillissent, elles meurent et sont remplacées par de nouvelles cellules qui permettent au corps de fonctionner. La reproduction cellulaire est contrôlée par des gènes qui sont présents dans toutes les cellules et qui forment les éléments de base de l'hérédité. Dès notre naissance, nous sommes en proie aux attaques de germes, polluants et toxines qui essaient de détruire ou de prendre le contrôle de notre corps. La plupart des agents attaquants viennent de l'extérieur du corps, mais parfois la menace vient de l'intérieur du corps. Cette menace est représentée par des cellules anormales du corps. Lorsque ces cellules anormales, qui ne peuvent plus être contrôlées, continuent de se multiplier, on parle de cancer.

Le cancer a donc cette caractéristique qui correspond à une maladie dans laquelle les cellules répondent à une loi telle que l'accumulation de cellules génétiquement anormales présentant les traits phénotypiques suivants : prolifération illimitée, résistance à la mort cellulaire programmée, instabilité génétique et mutation, insensibilité aux signaux extérieurs (perte de l'inhibition de contact), destruction de leur environnement, inflammation pro-tumorale, dérégulation du métabolisme énergétique, invasion tissulaire et métastatique [35, 36]

1.1.2 Théories du cancer

Chaque avancée de la biologie a très rapidement conduit à la genèse d'une nouvelle théorie du cancer. La mise en place de la **théorie cellulaire** étendue aux organismes vivants par Theodor Schwann [37, 38], amène Johannes Müller à décrire les cancers comme étant des regroupements spéciaux des cellules anormales [39, 40]. La découverte, grâce à la microscopie optique, des éléments contenus dans le noyau cellulaire, tels que les chromosomes, renforce cette théorie [41–45]. En 1914, Theodor Boveri émet l'hypothèse que les cellules cancéreuses pourraient être le fruit d'altérations chromosomiques [46]. Il postule aussi que les tumeurs trouvent leur origine dans une seule cellule, la **cellule primordiale** [46]. Ce postulat est précurseur de la théorie selon laquelle le cancer aurait une origine monoclonale. Une autre de ses hypothèses est que le cancer est un problème cellulaire et non pas tissulaire [46]. Les résultats et hypothèses de Boveri vont donner naissance à la **théorie chromosomique du cancer** [47]. Progressivement, l'idée que les chromosomes et par la même l'ADN, peuvent jouer un rôle dans le cancer, se répand dans la communauté scientifique [48–52]. En 1944, le physicien Erwin Schrödinger développe une argumentation selon laquelle les gènes portés par les chromosomes, étant donné leurs tailles minimales, ne peuvent être régis par des phénomènes aléatoires [53]. En effet, Schrödinger se fait l'avocat du déterminisme en biologie moléculaire, c'est-à-dire qu'il dénie toute place au hasard dans le fonctionnement d'une cellule. Pourtant, les molécules d'un système physique sont soumises au hasard brownien, même si, au niveau macroscopique, ces systèmes sont décrits par des lois déterministes grâce au nombre considérable de particules qu'ils contiennent. Cette contribution conditionne les biologistes moléculaires dans une logique déterministe. Mais, c'est à partir de 1953 avec la découverte de la structure en double hélice de l'ADN (et donc de la structure des chromosomes) que cette théorie est adoptée par une grande majorité de la communauté scientifique. La découverte de la structure de l'ADN est une avancée majeure dans la biologie et ouvre de nouvelles voies dans la recherche contre le cancer [54]. Les scientifiques axent alors leurs recherches sur les chromosomes [55, 56] et leurs gènes, l'importance de ces derniers dans le processus cancéreux [52] est l'origine mono-clonale du cancer [57]. Après toutes ces découvertes, le cancer est perçu comme la conséquence de mutations génétiques [58]. Sous l'impulsion de Peter Nowell, cette théorie, reposant sur les mutations génétiques, devient en 1976 la théorie unique du cancer [59]. Elle fût nommée **théorie des mutations somatiques** (descendante directe de la **théorie chromosomique** du cancer).

Selon cette nouvelle théorie, le cancer résulterait de l'altération de la séquence d'ADN d'une

cellule mère qui se transmet aux cellules filles par le mécanisme de la division cellulaire [60]. Ces cellules acquièrent alors un potentiel mutagène plus élevé que celui de la cellule mère. La conséquence de cette théorie est que, les cellules filles mutées, peuvent subir d'autres altérations de leur génome et les transmettre à leurs propres cellules filles. Ce mécanisme conduit à terme au processus cancéreux. Une autre conséquence de ces mutations réside dans la perte de contrôle de la prolifération cellulaire, permettant aux cellules filles de se diviser plus facilement par rapport aux autres cellules. Ainsi, les cellules tumorales ont des taux de prolifération plus importants que les cellules non mutées de la lignée cellulaire dont elles proviennent. Le cancer aurait donc pour origine une unique cellule qui suivrait un modèle de croissance clonale. Ces cellules cancéreuses présentent des mutations qui activent des oncogènes (gène provoquant l'apparition de tumeurs) ou inactivent des gènes suppresseurs de tumeurs. Ainsi, la théorie des mutations somatiques est portée sur 3 piliers à savoir :

- L'état privilégié de toute cellule est la quiescence (état de repos) ;
- Le cancer trouve son origine dans une seule cellule qui a accumulé de multiples mutations ;
- Le cancer est une maladie liée à une prolifération cellulaire anormale provoquée par des mutations génétiques modifiant le cycle cellulaire [61].

Toutefois, cette théorie qui se focalise sur la cellule ne prend pas en compte les interactions cellules-cellules et cellules-environnement [62]. Dès 1981, Jean-Jacques Kupiec entre en contradiction avec cette théorie au niveau de la nature des interactions moléculaires et de l'expression de gènes qu'il présume être stochastiques et non déterministes. Il propose donc un nouveau modèle reposant sur la notion de **hasard-sélection** [63] : il montre que le hasard crée de la diversité cellulaire grâce à l'expression aléatoire des gènes. Les caractéristiques de différenciation exprimées aléatoirement, grâce à l'expression stochastique des gènes, par les cellules non différenciées ou en cours de différenciation, sont sélectionnées et stabilisées ultérieurement pour certaines d'entre elles par un micro-environnement cellulaire donné. L'état de différenciation adéquate est donc fonction du type de micro-environnement cellulaire. L'état de différenciation ne sera pas stabilisé s'il ne convient pas au micro-environnement. Par exemple, des cellules se différenciant en cellules pulmonaires ne seront pas stabilisées si elles se trouvent dans le foie. Une perturbation du micro-environnement serait aussi à l'origine du cancer. En effet, si le micro-environnement ne parvient pas à stabiliser un état particulier de différenciation, alors toutes les cellules différenciées de ce micro-environnement vont se dé-différencier et recommencer à proliférer, conduisant ainsi au cancer [64]. Le postulat de Kupiec repose sur la théorie de l'évolution de Darwin, excepté que la sélection se fait sur les cellules et non pas sur l'individu. Elle est nommée théorie du **Darwinisme cellulaire ou onto-phylogenèse** [64, 65]. Cette théorie ne fut pas largement acceptée par la communauté scientifique qui, malgré des résultats expérimentaux suggérant une autre voie que la théorie des mutations somatiques (détaillés ci-dessous), resta convaincue de la pertinence de cette dernière.

Les résultats expérimentaux les plus importants sont ceux concernant l'expression stochastique des gènes [66–68]. La plupart des modèles biologiques se construit aujourd'hui sur le concept de déterminisme génétique, c'est-à-dire qu'un individu ne serait que la réalisation d'un programme,

le produit d'un code génétique. Notre développement suit un programme génétique, nous sommes la réalisation de l'expression des informations contenues dans notre ADN, nous sommes donc pré-déterminés. Bien que cette conception d'un **déterminisme tout génétique** paraisse improbable, puisqu'aucune place n'est faite à l'aspect dynamique des processus de développement, comme le suggère notamment l'émergence de structures auto-organisées, la biologie moléculaire s'y accroche car elle évite ainsi un nouveau changement de paradigme qui l'obligerait probablement à une mathématisation qu'elle redoute. Pourtant, des expériences menées par A. Novick et M. Weiner dans les années 50, sont une attaque sérieuse au **programme tout génétique** [69]. En effet, ces expériences montrent que des bactéries identiques, placées dans des milieux de cultures similaires, ne se comportent pas de la même façon : certaines bactéries sont capables de synthétiser du lactose et d'autres non. Ils émettent l'hypothèse que ces différences peuvent être le fruit de variations dans l'expression des gènes [68–70]. Dans les années 1990, des travaux considèrent les avantages apportés par une approche probabiliste à l'expression des gènes [66]. Puis, en 1997, H. McAdams et A. Arkin émettent l'hypothèse que l'obtention de nombreux phénotypes résultant de populations iso-géniques pourrait être le fruit de mécanismes d'expression stochastique des gènes [71]. C'est en 2002 que les premiers résultats expérimentaux montrant que l'expression des gènes est aléatoire, sont obtenus [34, 68]. Depuis, il est reconnu que les gènes ont une expression stochastique. Malgré des vérifications expérimentales indéniables, ces hypothèses ne sont pas mentionnées dans des ouvrages édités postérieurement [60].

Par ailleurs, d'autres critiques comme celle de Richard Strohman (1993), mettent en lumière le fait qu'il n'y ait pas de preuves que les mutations génétiques soient les seules responsables du cancer et que le paradigme de la mutation somatique pourrait être déficient [72]. En 2001, Radisky D. et ses collaborateurs émettent l'hypothèse que l'altération des communications entre les cellules à l'intérieur d'une tumeur puisse être la caractéristique essentielle du cancer, et non pas les mutations [73]. La progression tumorale pourrait être ainsi vue comme un processus de développement (comme celui de l'Homme) dans lequel un organisme complexe (la tumeur) va se former et se développer à la suite de communications entre différents types cellulaires. La seule différence avec le développement normal de l'être humain résiderait dans le fait que les communications développées par les cellules tumorales seraient anormales. En 2003, Paraic Kenny et ses collaborateurs observent qu'en plaçant des cellules cancéreuses dans un environnement normal, elles pouvaient réacquies un comportement non-pathologique [74]. Cela indique que les mutations génétiques ne sont pas le déterminant essentiel du phénotype cancéreux [60], ce qui est finalement une conséquence de la nature stochastique des gènes. Déjà dans les années 90, Bissell avait réalisé des expériences sur des embryons de poulets et montré que le micro-environnement embryonnaire pouvait faire taire le phénotype cancéreux [75]. En 2004, Ana Soto et Carlos Sonnenschein proposent un axe de recherche alternatif qui privilégie **la théorie du champ d'organisation tissulaire** [61]. Cette théorie repose sur deux principes fondamentaux :

- La prolifération cellulaire constitue l'état par défaut de toutes les cellules (cette caractéristique est en totale contradiction avec la théorie des mutations somatiques) ;

– Le processus cancéreux prend son origine au niveau tissulaire. C’est une perturbation des interactions entre cellules du tissu stromal et cellules épithéliales d’un organe qui conduit au cancer [64]. Dans cette théorie, le cancer est vu comme un problème d’organisation tissulaire et non plus comme un problème lié aux gènes.

En 2005, avec l’aide de Bertrand Laforge, Kupiec montre que lorsque l’expression aléatoire des gènes est sous le contrôle des interactions cellulaires, une organisation tissulaire est obtenue [76]. Cette dernière résulte donc d’un équilibre entre le génome et les interactions cellulaires. Si cet équilibre est rompu, alors le processus cancéreux peut être initié. Selon Henry Harris, le cancer serait plutôt **une maladie de la différenciation** [77]. Il soutient que l’élément initiateur des tumeurs est une défaillance d’une étape de la différenciation (Figure 1). Cette faille aboutit, si elle n’est pas stabilisée, à une dédifférenciation des cellules en cellules souches cancéreuses qui ont, comme les cellules souches adultes normales, un potentiel de prolifération illimitée. La perturbation de la différenciation serait causée par une mutation qui inactiverait un gène spécifique. Il ne peut écarter toutefois l’hypothèse que d’autres mécanismes puissent intervenir.

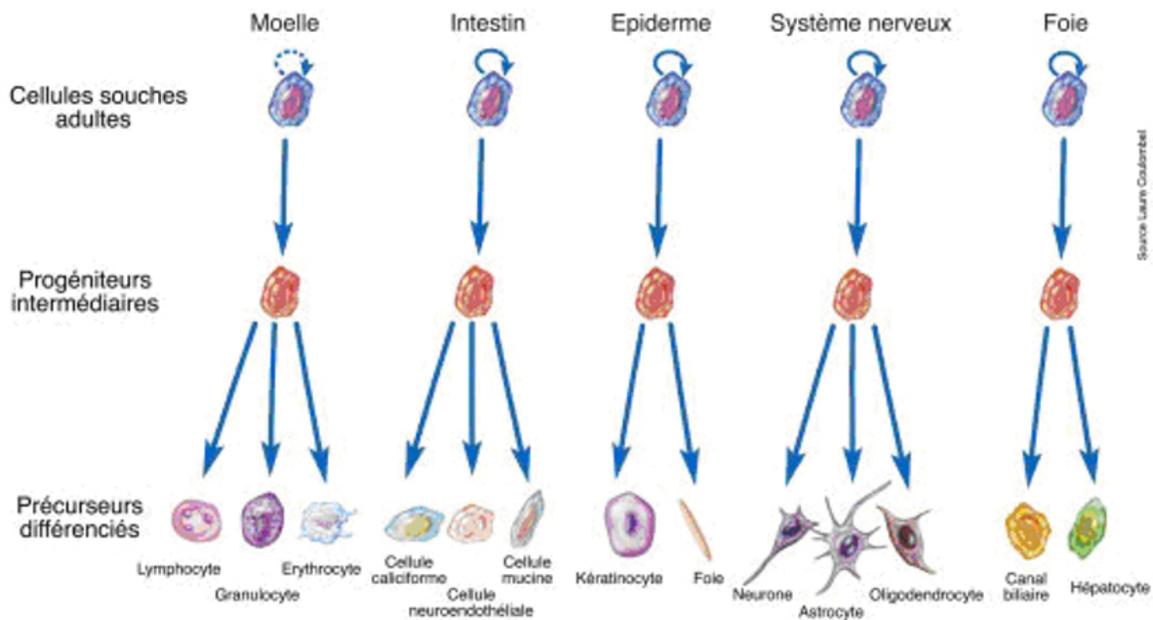


Figure 1 – Etapes de la différenciation de la cellule souche à la cellule spécialisée. Extrait de [77].

Les conclusions de Harris sont soutenues par Capp [79]. Pour lui, les mutations des gènes gouvernant la différenciation cellulaire ne sont pas suffisantes pour induire un cancer et supprimer la capacité de différenciation. Il doit donc y avoir un autre mécanisme qui régit tous ces acteurs. En 2005, il propose un nouveau modèle réunissant la théorie des mutations somatiques et celle du champ de l’organisation tissulaire [63]. Ceci est rendu possible grâce à l’introduction d’un nouvel acteur, le **microenvironnement**, qui regroupe l’expression stochastique des gènes et les interactions cellulaires [58]. Pour Capp, lors de la différenciation, les cellules souches expriment aléatoirement des gènes. Lorsqu’une cellule exprime une combinaison appropriée, les interactions cellulaires font que cette cellule soit maintenue dans la bonne voie de différenciation. Mais, si un facteur perturbe

les interactions cellulaires, les gènes reprennent alors leur expression aléatoire, ce qui aboutirait à une dédifférenciation de ces cellules ou à une différenciation anormale. Si le micro-environnement n'est pas rétabli, les cellules pourraient alors proliférer spontanément et de manière anarchique, en raison de la libération de gènes stimulant la prolifération cellulaire. Sa théorie est en fait la continuité de celle sur l'onto-phylogenèse de Kupiec. Ainsi, dans son livre paru en 2012 [64], Capp se fait l'ardent défenseur de la théorie de Kupiec. Tout en répertoriant les différentes théories sur le cancer et leurs limites, il prône que, sans une remise en question de la théorie des mutations somatiques, le cancer restera incompris et les traitements inefficaces. Dans un article publié récemment [80], le cancer serait le résultat de l'altération de l'activité métabolique, tel que des dommages au niveau des mécanismes de respiration cellulaire (par exemple la sur-régulation de la glycolyse) auraient pour conséquence une instabilité génomique (avec des mutations des gènes). Il est donc de plus en plus probant que les mutations génétiques aient certes un rôle dans le processus de cancérogenèse mais que celui-ci soit secondaire, l'élément initiateur de cancer serait d'une toute autre nature qui ne semble pas encore bien définie.

Même si les mutations génétiques sont essentielles à la survenue d'un cancer, il ne faut pas négliger le microenvironnement qui peut, comme nous l'avons vu précédemment, intervenir dans la survenue d'un cancer. Les éléments initiateurs pourraient être de types : intracellulaires (mutations génétiques) et tissulaires (dérégulation des interactions cellules). Une théorie regroupant ces deux éléments, comme celle de Capp J. P., pourrait permettre une meilleure compréhension de certains phénomènes de la cancérogenèse. L'une de nos problématiques se positionne à l'interface entre les théories alternatives suggérant un rôle du microenvironnement sur le développement des tumeurs et la théorie des systèmes dynamiques non linéaires. En d'autres termes, nous allons nous focaliser sur les interactions entre les cellules tumorales et leur environnement. C'est-à-dire à la dynamique des interactions cellulaires. Le problème sous-jacent à cette approche consiste à établir les bases sur lesquelles la dynamique cellulaire pourrait être évaluée et contrôlée, afin d'implémenter un dispositif électronique de la dynamique du cancer, capable d'imiter le modèle d'évolution mathématique pour un meilleur diagnostic et suivie.

1.2 Epidémiologique du cancer au cameroun

1.2.1 Généralités

Longtemps considéré comme l'apanage des pays à haut revenu, le cancer n'épargne aujourd'hui plus l'Afrique, en particulier le Cameroun où le nombre de nouveaux cas et de décès progresse rapidement [80]. La transition sanitaire [81] va s'accélérer avec le changement de mode de vie. La progression de l'espérance de vie dans de nombreux pays africains va mécaniquement amener une augmentation du nombre de nouveaux cas de cancer. De plus, toujours touchés par les grandes pandémies comme le sida, les pays africains vont devoir faire face simultanément à la montée des autres maladies non transmissibles comme le diabète, l'hypertension artérielle et autres pathologies

cardio-vasculaires.

Le manque d'infrastructures adaptées et de personnel médical et paramédical formé, le diagnostic tardif, les difficultés économiques persistantes du plus grand nombre, font craindre que la mortalité continue à augmenter parallèlement à l'incidence, alors que le taux de mortalité diminue régulièrement dans les pays à haut revenu. Si on constate une certaine prise de conscience qu'une véritable épidémie de cancers est en route, les réponses se font attendre et on ne peut que constater que très peu de pays africains francophones ont un plan cancer structuré et mis en œuvre. Or il y a urgence car, aussi bien la formation des compétences que la mise en place des infrastructures nécessaires prennent du temps, de 5 à 10 années pour porter leur fruit.

L'incidence exprime le nombre de nouveaux cas de cancers qui apparaissent dans une population d'individus, pendant une période de temps définie (la mortalité exprime le nombre de décès). Dans le site web GLOBOCAN 2020¹, les taux d'incidence et de mortalité sont exprimés pour 100 000 habitants et sont standardisés sur l'âge. Le taux standardisé sur l'âge est le taux que l'on observerait dans une population donnée si celle-ci avait la même structure par âge qu'une population de référence. C'est la moyenne pondérée des taux spécifiques, le poids de chacune des tranches d'âge étant son pourcentage dans la population de référence. S'agissant de GLOBOCAN 2020², la population de référence est la population mondiale.

1.2.2 Situation Mondiale

En 2020, on comptait approximativement 19.3 millions de nouveaux cas de cancers diagnostiqués et 10.0 millions de décès liés à la maladie (soit 10.7% des décès) enregistrés dans le monde. On estime que le nombre de nouveaux cas de cancer par an dans le monde devrait augmenter de 19.3 millions en 2020 à près de 28.4 millions en 2040 [6]. Plus de la moitié des 20 millions de personnes touchées vivent dans les pays en développement où le cancer est responsable de 5 à 10% des décès. Les principaux facteurs à risque sont (i) les agents infectieux notamment le VIH, le virus de l'hépatite B et le papillomavirus ; (ii) le tabagisme ; (iii) l'abus d'alcool ; (iv) l'obésité due à une alimentation déséquilibrée ; (v) le manque d'activité physique ; (vi) la pollution environnementale et ; (vii) le vieillissement de la population. Quarante trois pourcents (43%) des décès par cancer sont associés aux cinq premiers facteurs à risque sus cités. Le tableau ci-dessous donne le récapitulatif des statistiques en 2020 [6].

L'Europe concentre 23,4% du total des cas de cancer dans le monde et 20,3% des décès dus au cancer, alors qu'elle ne représente que 9,0% de la population mondiale. Les Amériques comptent 13,3% de la population mondiale mais concentrent 21,0% de l'incidence et 14,4% de la mortalité dans le monde. Contrairement aux autres régions du monde, les proportions de décès par cancer en Asie et en Afrique (57,3% et 7,3%, respectivement) sont plus élevées que les proportions de cas d'incidence (48,4% et 5,8%, respectivement), car ces régions enregistrent d'une part une fréquence plus élevée de certains types de cancer associés à un pronostic plus défavorable et, d'autre part, des

1. <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>

2. <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>

taux de mortalité eux aussi plus élevés, en plus d'un accès limité aux services diagnostiques et aux traitements opportuns dans de nombreux pays.

Tableau 1 – Données épidémiologiques des statistiques récapitulatives par sous-ensemble en 2020 dans le monde (source GLOBOCAN 2020).

	Masculin	Féminin	Total
Population	3.8 milliards	4.0 milliards	7.8 milliards
Nombre de nouveaux cas de cancer	9.3 millions	10.1 millions	19.4 millions
Nombre de décès par cancer	4.5 millions	5.5 millions	10.0 millions
Projection dans 5 ans	24.9 millions	25.8 millions	50.6 millions
Top 5 des cancers les plus fréquents à l'exclusion des cancers de la peau sans mélanome	Poumon (14.3%) Prostate (14.1%) Colorectal (10.6%) Estomac (7.2%) Foie (6.3%)	Sein (24.5%) Colorectal (9.4%) Poumon (8.4%) Col utérus (6.5%) Thyroïde (4.9%)	Sein (11.7%) Poumon (11.4%) colorectal (10.0%) Prostate (7.3%) Estomac (5.6%)

1.2.3 Situation Africaine (Globocan, 2020)

En Afrique, les estimations restent parcellaires, puisque de nombreux pays ne disposent pas de systèmes fiables de collecte des données sanitaires. Mais sur l'année 2020, le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) estime à près de 1.2 millions le nombre de nouveaux cas de cancer (incidence), et près de 711429 le nombre de décès par cancer (mortalité) pour l'ensemble de l'Afrique. S'agissant des projections 2040, les chiffres sont : 2,9 millions de nouveaux cas et 1.6 million de décès. L'absence de registres exhaustifs des causes de décès suggère une sous-estimation des données sur la mortalité par cancer. Les formes les plus répandues chez les hommes étaient : le cancer du sein (16.8%), du col de l'utérus (10.6) ; de la prostate (8.4%), du foie (6.4%), du colorectal (6%).

Tableau 2 – Données épidémiologiques des statistiques récapitulatives par sous-ensemble en 2020 en Afrique (source GLOBOCAN Afrique 2020).

	Masculin	Féminin	Total
Population	669.9 millions	670.8 millions	1.3 milliards
Nombre de nouveaux cas de cancer	475753	633456	1.2 millions
Nombre de décès par cancer	323883	387546	711429
Projection dans 5 ans	868639	1.3 millions	2.2 millions
Top 5 des cancers les plus fréquents à l'exclusion des cancers de la peau sans mélanome	Prostate (19.6%) Foie (9.5%) Colorectal (7.2%) Poumon (7%) Lymphomes non hodgkiniens (5.9%)	Sein (29.5%) Col utérus (18.5%) Colorectal (5.1%) Foie (4%) Ovarien (3.8%)	Sein (16.8%) Col utérus (10.6%) Prostate (8.4%) Foie (6.4%) Clorectal (6%)

Les autres formes de cancers représentent 51.9%. Cette tendance est accentuée par :

- La croissance et le vieillissement de la population, l’urbanisation ainsi que les changements du mode de vie qui vont induire une augmentation rapide de l’incidence.
- L’absence de mesure préventive, le retard au diagnostic, le manque d’agents de santé formés à la cancérologie, l’insuffisance d’établissements et de matériels dédiés qui font que, si des mesures ne sont pas prises rapidement, la mortalité par cancer va continuer à progresser au même rythme que l’incidence.

Même si l’incidence des cancers est aujourd’hui plus faible en Afrique que dans le reste du monde³, la mortalité par cancer est proportionnellement plus élevée en Afrique qu’ailleurs dans le monde. Les cancers représentent déjà entre 10 et 20% des pathologies sur le continent africain.

1.2.4 Situation camerounaise (OMS 2014 ; Globocan Cameroun 2020)

L’incidence annuelle serait de 20745 nouveaux cas et la prévalence est estimée à 40 mille malades. Le registre du cancer de Yaoundé estime la mortalité ajustée selon l’âge à 13199 décès (5648 hommes/ 7551 femmes). Les formes les plus répandues de manière générale sont le cancer du sein (20.1%), du col de l’utérus (13.4%), de la prostate (10.6%), du Lymphomes non hodgkiniens (7.9%), du sarcome de caposi (6%). Les autres formes de cancer représentent 42.1% et les lymphomes constituent la forme la plus fréquente chez les enfants. L’âge moyen des patients au diagnostic est de 45 ans. Plus de 80% des cas sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie et la plupart décèdent dans les 12 mois qui suivent le diagnostic. Les itinéraires thérapeutiques complexes et multiples expliquent l’allongement des délais de diagnostic et de prise en charge spécifique. Ces itinéraires alternent parfois des parcours conventionnels, le recours aux charlatans sous couverts de guérisseurs ou d’églises. Ces modalités expliquent la proportion élevée (>70%) de patients pour lesquels la seule option thérapeutique est palliative.

Tableau 3 – Données épidémiologiques des statistiques récapitulatives par sous-ensemble en 2020 Au cameroun (source GLOBOCAN Cameroun 2020).

	Masculin	Féminin	Total
Population	13.3 millions	13.3 millions	26.6 millions
Nombre de nouveaux cas de cancer	8510	12236	20745
Nombre de décès par cancer	5648	7551	13199
Projection dans 5 ans	15611	24295	39906
Top 5 des cancers les plus fréquents à l’exclusion des cancers de la peau sans mélanome	Prostate (25.7%) Sarcome de kaposi (10.2%) Lymphomes non hodgkiniens (9.7%) Foie (9.1%) Colorectal (5.6%)	Sein (34.1%) Col utérus (22.6%) Lymphomes non hodgkiniens (6.6%) Ovarien (3.6%) Col utérus (3.6%)	Sein (20.1%) Col utérus (13.4%) Prostate (10.6%) Lymphomes non hodgkiniens (7.9%) Sarcome de kaposi (6%)

3. <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>

1.3 Cancérogénèse

1.3.1 Agents conduisant au développement d'un cancer

Agents initiateurs : Ils induisent une lésion définitive de l'ADN. Souvent, ces agents carcinogènes sont activés par des réactions métaboliques. Nous avons par exemple : les carcinogènes chimiques, les virus, les radiations.

Agents promoteurs : Ils favorisent l'expression d'une lésion génétique, préalablement induite par un agent initiateur. Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Le temps écoulé entre l'initiation et l'apparition des tumeurs est réduit en présence d'agents promoteurs. Nous avons par exemple : les hormones, les esters de phorbol, la nutrition déséquilibrée.

1.3.2 Gènes de la cancérogenèse

► Oncogènes

Il correspond à l'ensemble des facteurs et des mécanismes à l'origine des cancers ou tumeurs malignes. Ces gènes renferment à eux seuls toutes les informations pour l'activité transformant et sont des formes altérées de gènes normaux d'origine cellulaire, les proto-oncogènes, capturés par les rétrovirus au cours de leur réplication. Les proto-oncogènes sont conservés dans toutes les espèces (de l'insecte à l'homme) et jouent un rôle essentiel dans des étapes clés de la régulation de l'embryogénèse ou de la croissance cellulaire ou tissulaire. Ces gènes normaux lorsqu'ils sont remaniés ou sur exprimés, ils deviennent des oncogènes (c-onc). Ils peuvent induire l'apparition et le développement d'une tumeur [82]. Les oncogènes sont schématiquement classés : en gènes immortalisant codant pour des protéines nucléaires se liant à l'ADN et en gènes transformant.

► Gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction. Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la TP53, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers et des mutations germinales dans le syndrome de Li-Fraumeni. Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, cycle, apoptose.

► Gènes de maintien de l'intégrité

Des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multifonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6.). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1,

rad50, MLH-1). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose. L'altération des 2 allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes). Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers. Ces lésions peuvent être d'origine environnementale, sous l'effet notamment d'agents initiateurs, ou au contraire d'origine génétique.

1.3.3 Les mécanismes du cancer

La cancérogénèse se construit aujourd'hui, grâce à de nombreuses expériences menées dès le début des années 1940 [83, 84]. C'est un processus multi-étapes (Figure 2) [85, 86]. Cette conception correspond à l'une des nombreuses théories sur le cancer ; elle est nommée théorie multi-étapes de la cancérogénèse. Elle est formulée en 1957 grâce à Armitage et Doll [87] et ne comprenait à cette époque que deux étapes (initiation et promotion).

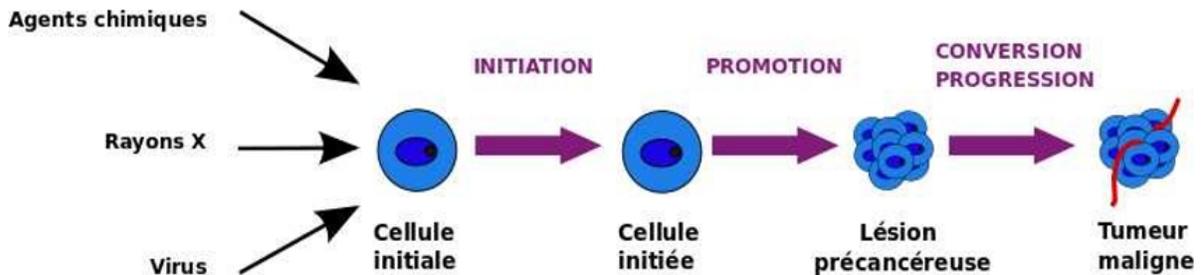


Figure 2 – La carcinogénèse vue comme un processus multi-étapes. Extrait de [81].

La modélisation du processus de cancérogénèse a été améliorée au fil des années pour compter aujourd'hui les quatre étapes suivantes :

► La phase d'initiation

Une cellule saine subit une ou plusieurs mutations génétiques sous l'influence d'agents carcino-gènes génotoxique dit initiateurs et qui est irréversible. Ces mutations ne sont pas éliminées par les mécanismes de réparation de l'ADN : on dit alors que cette cellule est initiée et échappe au contrôle normal de la division cellulaire. Cette étape résulte de l'altération du génome, du changement des séquences d'ADN en gène, du changement de la structure du chromosome et du changement du nombre de chromosomes : la mutation ne peut pas être éliminée si les mécanismes de réparation ont échoué.

► La phase de promotion : stade avasculaire

La cellule initiée va proliférer grâce au mécanisme de la division cellulaire, pour former un amas de cellules tumorales bénignes (la tumeur est bien délimitée et les cellules les composants ne peuvent pas se détacher). Cette prolifération se trouve accélérée par des mutations sur des gènes

contrôlant le cycle cellulaire. Cette phase n'est rendue possible que s'il y a intervention d'un agent promoteur capable de stimuler la prolifération ou de désorganiser le tissu (par exemple en perturbant les jonctions cellulaires, ce qui va perturber l'intégrité tissulaire) [88]; Une telle tumeur ne mesure que quelques millimètres et n'est que rarement décelable par l'imagerie médicale. Les cellules à sa périphérie, en contact avec le milieu sain où l'oxygène ne manque pas, se divisent en permanence. Ces cellules sont dites proliférantes, par opposition aux cellules quiescentes qui ont stoppé leur division faute d'oxygène et de nutriments. En effet, la duplication du matériel génétique nécessite beaucoup d'oxygène et les cellules proliférantes sont de grandes consommatrices d'oxygène et de nutriments (Figure 3).

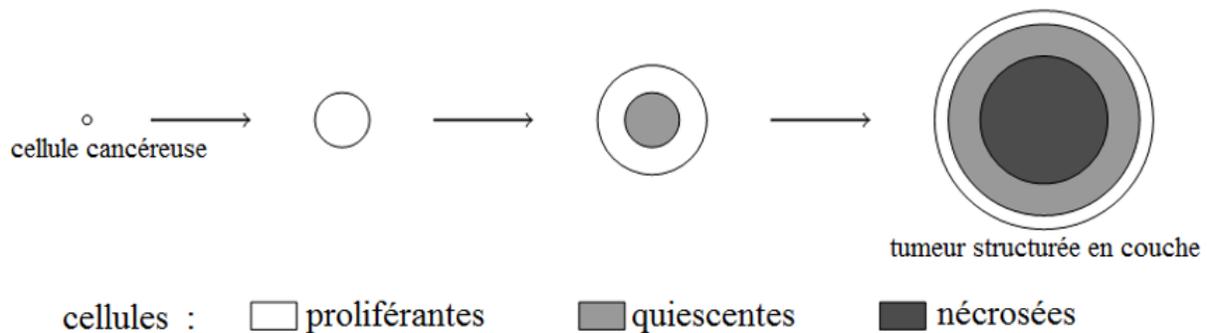


Figure 3 – Evolution schématique d'un amas de cellules cancéreuses en phase promotion. Extrait de [81].

► La phase de conversion : le stade vasculaire

Dans cette phase généralement appelée phase clinique, les cellules à l'intérieur de la tumeur bénigne subissent de nouvelles mutations qui vont les rendre malignes. Certaines des altérations génétiques ou épi génétiques acquises par les cellules tumorales vont leur permettre de migrer et d'envahir d'autres tissus au cours de la phase de progression. En effet, lorsque la tumeur consomme la quasi-totalité des nutriments disponibles, elle cherche comment augmenter son apport pour poursuivre sa croissance. Pour cela, elle va encourager l'organisme à produire de nouveaux vaisseaux sanguins pour l'irriguer directement. Ce processus de création de néo-vaisseaux est appelé angiogenèse (Figure 4). Il s'agit d'un mécanisme complexe [89, 90], suite à des mutations génétiques. De telles mutations constituent un des éléments caractéristiques de bien des types de tumeurs malignes. Ces facteurs vont entrer en compétition avec d'autres facteurs, dits *anti-angiogéniques*, naturellement présents dans l'organisme ou sécrétés en réponse à la présence anormale de facteurs pro-angiogéniques. Cette compétition est complexe et fait intervenir de nombreuses molécules. Toutefois, il semble qu'une protéine appelée VEGF⁴, sécrétée par la tumeur, soit le facteur clef. Sa concentration dirige l'angiogenèse [89]. Pour cette raison, la plupart des modèles (et ce sera le cas du nôtre) se limitent à ce facteur à l'exclusion de tout autre. Les facteurs pro-angiogéniques sécrétés par la tumeur finissent par prendre le dessus et vont stimuler les cellules endothéliales à proximité. Ces dernières sont les constituants des parois des vaisseaux sanguins, on en trouve disséminées

4. VEGF pour vascular Endothelial Growth Factor

dans tout l'organisme. Puisque les vaisseaux sanguins se développent vers la tumeur, ce stade du développement est appelé la croissance vascularisée.

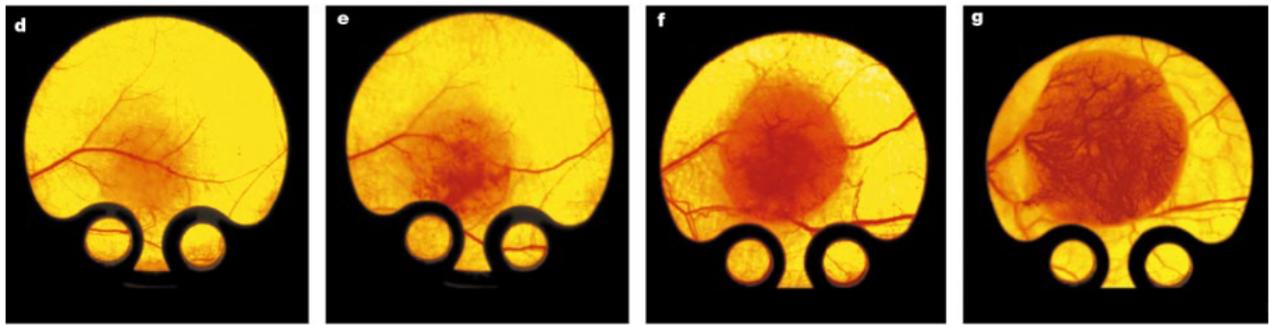


Figure 4 – Evolution de la vascularisation d'une tumeur (angiogenèse). Extrait de [82].

► La phase de progression : l'invasion métastatique

Grâce à l'angiogenèse et à la rupture des mécanismes d'adhésion avec leurs voisines, les cellules malignes vont se détacher et entrer dans les vaisseaux sanguins pour aller coloniser des tissus situés à des endroits différents du corps humain, formant ainsi des métastases (voir Figure 5).

Principales étapes de la formation d'une métastase

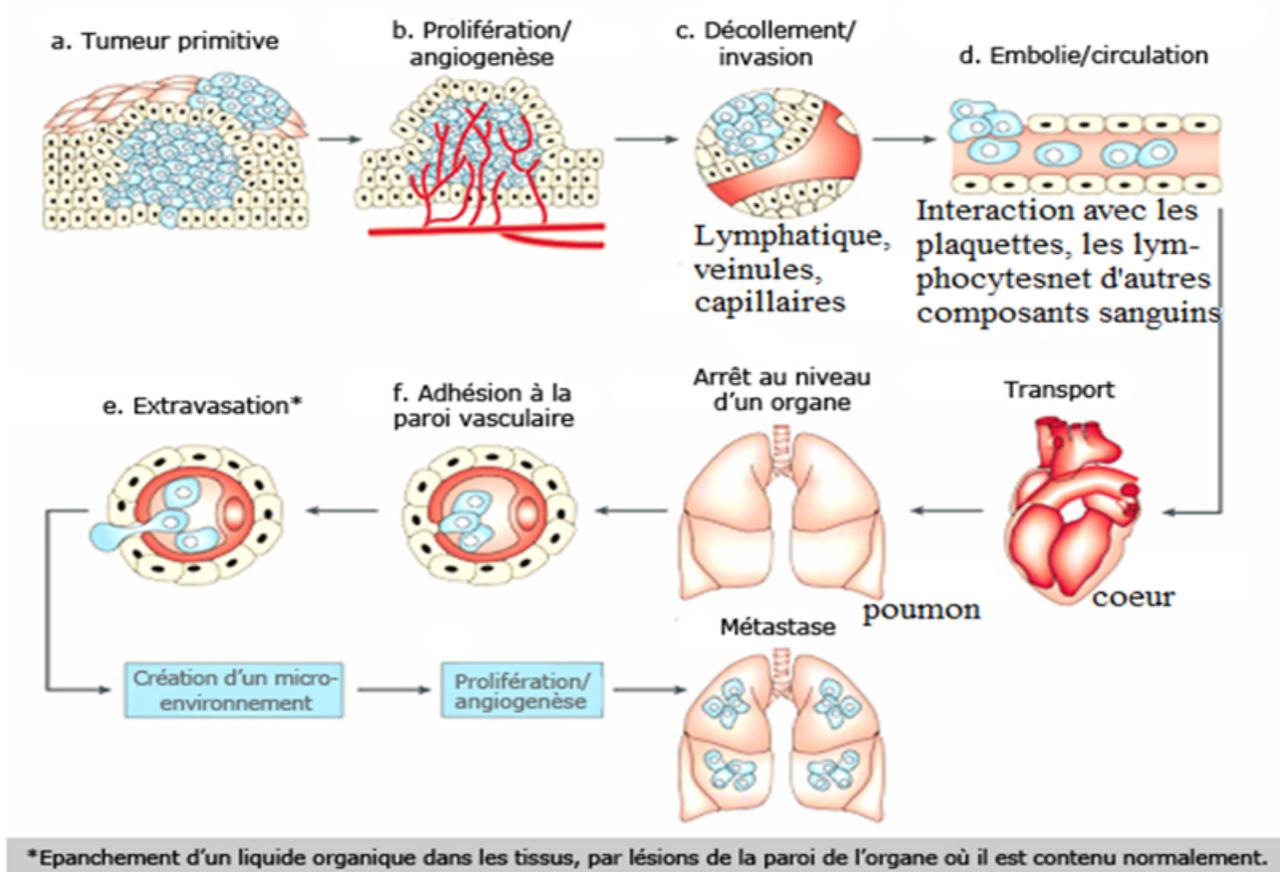


Figure 5 – Schématisation de la formation de métastases. Extrait de [82].

Toutefois, cette étape n’aboutit à la formation de métastases que sous certaines conditions. En effet, la cellule colonisatrice doit se détacher de ses voisines, pénétrer dans un vaisseau sanguin ou lymphatique en franchissant la membrane du vaisseau, puis en sortir, et, enfin, survivre dans un milieu étranger.

Souvent la phase de conversion n’est pas dissociée de la phase de progression : la cancérogénèse est alors un processus en trois étapes où la phase de progression tient une place importante. Au cours de la carcinogénèse, les cellules cancéreuses, au travers des différentes mutations touchant leurs ADN, acquièrent des caractéristiques qui les distinguent des cellules saines (Figure 6).



Figure 6 – Caractéristiques essentielles d’une cellule cancéreuse. Extraire de [92].

1.3.4 Le micro-environnement tumoral

Le micro-environnement est constitué d’une matrice extra cellulaire (MEC), de différents types cellulaires et de molécules (cytokines, facteurs de croissance). Lorsque l’homéostasie tissulaire est respectée, ce micro-environnement est un inhibiteur de tumeur, mais en l’absence d’homéostasie, ce tissu promeut la propagation des cellules tumorales et prend le nom de micro-environnement ou **stroma tumoral** [91]. Au cours de la cancérogénèse, les actions des composants du stroma sont modifiées au profit des cellules tumorales et de leur prolifération. Ainsi, le micro-environnement est un acteur clé de la propagation tumorale (que nous allons détailler par la suite). La modification du stroma tumoral touche plus particulièrement les fibroblastes et les cellules immunitaires. Des fibroblastes associés aux cancers retrouvés dans le stroma tumoral favorisent la prolifération cellulaire, la néo-angiogenèse tumorale et le phénomène de métastase [92]. Ils ont donc une action pro-tumorale. Des membres de cette famille, les myofibroblastes sont responsables de la sécrétion de **metalloprotéases matricielles** qui vont dégrader la MEC et faciliter la migration des cellules tumorales [93]. L’infiltration du stroma tumoral par les cellules immunitaires est un évènement normal qui peut conduire à l’arrêt de la progression tumorale. Mais le plus souvent, les cellules pénétrant dans le stroma ont perdu leur fonction effectrice (immuno-évasion) et la croissance tumorale n’est pas affectée [94]. Ainsi, la majorité des lymphocytes infiltrant la tumeur sont des L_{Treg} . Ces cellules pro-tumorales inhibent les fonctions effectrices des lymphocytes T cytotoxiques, des cellules dendritiques, des macrophages et des Natural Killer (NK) [94]. **Les macrophages associés à la**

*tumeur*⁵ qui sont des macrophages M2 sont responsables de la propagation tumorale au travers de leur fonction immuno-suppressive et pro-angiogéniques. L'action (pro- ou antitumorale) des cellules dendritiques dépend de la composition du micro-environnement tumoral. Lorsque le stroma est immuno-suppressif, les cellules dendritiques peuvent perdre leur fonction de présentation de l'antigène et ne pas activer les cellules immunitaires, ce qui empêche la réponse immunitaire adaptative [94]. Le recrutement des *cellules myéloïdes suppressives* dans le micro-environnement tumoral entraîne la perte de la fonction effectrice des lymphocytes T et des NK. Les MDSC produisent des facteurs pro-angiogéniques, elles facilitent la différenciation des $LTCD4^+$ en L_{Treg} et induit les macrophages M2.

Cette liste non-exhaustive des modifications pouvant toucher les cellules du stroma tumoral montre bien que le micro-environnement tumoral est un élément majeur intervenant dans la croissance tumorale. La prise en compte du micro-environnement dans la compréhension de la croissance tumorale est donc essentielle. Ainsi, la croissance de la masse tumorale est indissociable de son stroma.

1.4 Les traitements

L'objectif premier des traitements contre le cancer est la guérison complète des patients et si cela est impossible, de stopper l'évolution de la tumeur [95]. Ainsi, les traitements sont continuellement développés et améliorés afin d'obtenir de meilleurs résultats quant à la guérison des patients et à leur qualité de vie. Ces thérapies peuvent être classées en trois grandes familles :

1.4.1 La chirurgie

C'est un traitement local consistant en l'exérèse de la tumeur ainsi que des tissus sains et ganglions voisins. Cette résection large a pour but de ne laisser aucune cellule tumorale. Historiquement, la chirurgie à visée curative, consistait en une large incision sur la zone d'intérêt, ceci permettant d'insérer les instruments dans la paroi [96]. De nombreux progrès ont été réalisés et aujourd'hui d'autres méthodes sont utilisées. Pour les cancers se développant dans la cavité abdominale, la laparotomie peut être remplacée par la coelioscopie. La laparotomie consiste en une large incision de la paroi abdominale alors que lors d'une coelioscopie, trois à quatre incisions minimales sont réalisées. Elle permet une récupération post-opératoire plus rapide, une diminution des complications post-opératoires (éventrations) et de la douleur [97].

1.4.2 La radiothérapie

Elle correspond à une irradiation locorégionale de la zone tumorale par des rayonnements ionisants tels que les photons, des émetteurs β^- ⁶, ou α ⁷ [98]. Ces rayonnements peuvent être administrés par des voies externes (faisceaux de rayons émis par un accélérateur de particules le plus souvent

5. TAM pour Tumor Associated Macrophages

6. Les émetteurs β^- sont des noyaux radioactifs qui ont un surplus des neutrons et qui émettent spontanément des électrons.

7. Les émetteurs α sont des noyaux lourds et instables qui se désintègrent en émettant deux noyaux d'hélium appelés particules α

linéaires) et dirigés vers la tumeur. Le principe est d'utiliser la capacité destructive différentielle des rayonnements ionisants sur les cellules tumorales en limitant l'irradiation des cellules saines. L'objectif est alors de détruire un maximum de cellules tumorales tout en conservant aussi intactes que possible les cellules saines avoisinantes. La radiothérapie étant efficace sur les cellules en prolifération, elle touche préférentiellement les cellules tumorales qui ont un taux de prolifération plus élevé que les cellules saines. Elle provoque des altérations sur l'ADN des cellules. Ces altérations, si elles ne sont pas réparées, conduisent la cellule vers l'apoptose. La radiothérapie peut avoir une visée curative ou palliative. Elle peut être utilisée seule ou en association avec une autre technique (chimiothérapie, chirurgie, hormonothérapie). La *radio-immunothérapie* en est un exemple. C'est une forme de radiothérapie interne utilisant un anticorps monoclonal qui va reconnaître un antigène exprimé par les cellules tumorales, couplé à un radionucléide (émetteur de photons de quelques kilo électronvolts ou émetteur de positons). Une autre méthode de radiothérapie externe, l'*hadronthérapie*, utilise des faisceaux de particules lourdes telles que les neutrons, protons ou noyaux d'atomes (par exemple le carbone). Le rayonnement peut également être administré par voies internes par la méthode de la *curiethérapie*, qui consiste en l'implantation dans les tissus tumoraux de billes, fils ou aiguilles radioactifs. La curiethérapie peut s'appliquer dans le traitement d'un cancer de la prostate ou de l'utérus.

1.4.3 Les traitements médicamenteux

► L'importance du système immunitaire et de l'immunothérapie

Les immunothérapies deviennent rapidement une composante importante des approches à volets multiples en cours de développement pour traiter certaines formes de cancer. L'immunothérapie vise à renforcer la capacité naturelle du corps à combattre le cancer en améliorant l'efficacité du système immunitaire. L'importance du système immunitaire dans la lutte contre le cancer a été vérifiée en laboratoire ainsi que lors d'expériences cliniques. Voir, par exemple, Farrar et al. (1999), O'Byrne et al. (2000), Morecki et al. (1996), Muller et al. (1998), Stewart (1996). De plus, il est connu que ceux dont le système immunitaire est affaibli, comme ceux qui souffrent du SIDA, sont plus susceptibles de contracter certaines formes rares de cancer. Ce phénomène peut être interprété comme fournissant une preuve supplémentaire que le rôle joué par la réponse immunitaire dans la lutte contre le cancer est essentiel. Voir, par exemple, Dalglish et O'Byrne (2002), Cancer Research Institute (2000). Ces traitements médicamenteux regroupent :

a) La chimiothérapie

Elle regroupe l'ensemble des traitements consistant en l'administration de médicaments dans l'organisme par voie orale ou intraveineuse⁸. Cette thérapie a une action cytotoxique directe sur les cellules tumorales en les tuant ou indirectement en bloquant leurs proliférations. L'action des agents de chimiothérapie est non spécifique des cellules cancéreuses, ce qui entraîne une atteinte des

8. <http://www.gustaveroussy.fr/fr/content/la-chimiothérapie-1>

tissus sains. Les molécules de chimiothérapie peuvent être des agents antimétabolites qui bloquent la synthèse de l'ADN, des agents alkylants qui forment des ponts covalents sur l'ADN, ce qui empêche la réplication de l'ADN ou antimitotique. Dans le cas du cancer pulmonaire non à petites cellules, l'agent alkylant cisplatine peut être utilisé [99]. La chimiothérapie est souvent associée à de nombreux effets secondaires tels que des nausées, de la fatigue ou encore une alopecie (perte de cheveux).

b) l'hormonothérapie

Il est utilisé dans le cas de cancers dits hormono-dépendants dont les plus fréquents sont le cancer du sein et de la prostate. Les cellules hormono-dépendantes ont une croissance qui est stimulée par une hormone spécifique. Lors du diagnostic de ces cancers, les récepteurs pour ces hormones spécifiques (œstrogène et progestérone pour le cancer du sein) sont recherchés sur les cellules tumorales. Un médicament antihormone (par exemple antiœstrogène) est administré pour bloquer ces récepteurs. Contrairement aux autres traitements, l'hormonothérapie ne cible pas la tumeur elle-même, mais son environnement. Il agit sur ce qui permet à la tumeur de croître, c'est-à-dire les hormones.

c) Les traitements ciblés

Ils cherchent à atteindre des molécules spécifiques participant à l'apparition, à la croissance et à l'évolution du cancer tout en évitant d'agir sur les cellules saines. Les cibles les plus courantes sont des récepteurs membranaires ou des ligands qui se lient aux récepteurs membranaires et les activent [100]. Dans le cas du cancer bronchique, l'erlotinib est utilisée comme inhibiteur de la fonction tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF pour Epidermal Growth Factor) [101]. Les traitements anti-angiogéniques, le plus connu étant l'Avastin, sont un exemple de traitements ciblés [102]. Dans le cas de l'Avastin, des anticorps monoclonaux sont injectés au patient, ils se fixent au VEGF et empêchent sa liaison avec son récepteur situé sur la cellule endothéliale. La néo-angiogenèse tumorale est inhibée, les néo-vaisseaux régressent ainsi que la masse tumorale [103].

d) L'immunothérapie

Les preuves cliniques du potentiel de contrôle du système immunitaire de certaines tumeurs malignes ont motivé de nouvelles recherches sur le développement d'immunothérapies et de thérapies vaccinales contre les cancers. Il permet de stimuler le système immunitaire de l'organisme afin que celui-ci se défende face à la tumeur et la détruise. Ce traitement passe par l'administration de substances secrétées normalement par les cellules saines et favorisant la réponse adaptative du système immunitaire. Ces substances peuvent être des cytokines telles que l'*interleukine-2* et l'*interféron- γ* , ou des anticorps monoclonaux ayant pour cibles des antigènes tumoraux. La vaccination tumorale est un exemple d'immunothérapie. Elle a pour objectif de favoriser la reconnaissance des antigènes tumoraux par les cellules du système immunitaire et donc la réponse immunitaire.

Cette technique peut être curative ou préventive dans le cas du cancer de l'utérus à papillomavirus. La technique d'immunothérapie qui obtient les meilleurs résultats quant à la survie des patients est la thérapie utilisant des anticorps monoclonaux anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Comme nous l'avons vu précédemment, la liaison de PD-1 à PD-L1 entraîne l'inactivation des lymphocytes T cytotoxiques lors de l'immuno-évasion (voir p. 20). Cette technique vise à empêcher la liaison du récepteur PD-1 présent sur les cellules T effectrices à son ligand (PD-L1 ou PD-L2) présent sur les cellules tumorales (ou stromales) [104]. Les anticorps monoclonaux sont de deux types : les anticorps anti-PD-1 qui se lient au récepteur PD-1 et les anticorps anti-PD-L1 qui se lient au ligand de PD-1 [105]. L'efficacité des immunothérapies de première génération (IL-2, IFN) est faible, mais cette thérapie anti-PD-1 (PD-L1) permet d'obtenir des améliorations de survie sur des tumeurs qui ne répondent pas à d'autres immunothérapies [105].

1.4.4 La clinique

Dans leur pratique quotidienne, les oncologues sont confrontés à des questions relatives au fait que pour chaque patient, l'évolution du cancer est spécifique : il est interpellé par des évolutions très variables, inattendues et souvent imprévisibles chez ses malades. Les oncologues sont donc confrontés à l'incapacité de prédire l'évolution du cancer de leurs patients. Les techniques actuelles se basant sur des études statistiques de survie, rendent impossibles les prédictions à l'échelle de l'individu. Ces études statistiques n'ont d'intérêt que du point de vue épidémiologique [105]. Notons par ailleurs que nous avons pu constater lors de consultations, que les patients ne demandent que très exceptionnellement de telles prévisions à savoir comment mon cancer va-t-il précisément évoluer (survie, sites métastatiques, etc.) ? Pourquoi l'évolution d'un cancer est-elle différente selon les individus ? Etc. les oncologues se contentent de la tendance de leur évolution clinique par rapport à la dernière consultation, c'est-à-dire de savoir si le cancer progresse ou non. Pour prévoir l'évolution des tumeurs après traitements, les oncologues s'aident de courbes de survie dites de *Kaplan-Meier* [106]. Ces courbes (Figure 7) expriment la probabilité de survie d'un patient atteint d'un cancer donné au-delà d'une durée donnée [107].

Si ces informations sont d'une importance cruciale pour la détermination des prescriptions, elles ne sont d'aucune utilité à l'échelle individuelle. De ce fait, l'évaluation par les modèles actuels de la tumeur par cette méthode passe par deux limites qui expliquent les irrégularités (ou discordances) observées en clinique :

- Les statistiques sont basées sur des lois probabilistes qui reposent, par définition, sur le fait que, étant donné les connaissances imparfaites tant des lois gouvernant le phénomène que des conditions initiales, il n'est pas possible d'obtenir un modèle déterministe du phénomène étudié. Les modèles actuels de l'évolution du cancer ne constituent pas une description déterministe de celui-ci. Par ailleurs, la dynamique cancéreuse n'est pas toujours linéaire (sinon elle serait facilement prédictible par un ou des systèmes d'équations simples) ;
- Le comportement de la tumeur soumise à une irradiation n'est pas aléatoire mais déterministe :

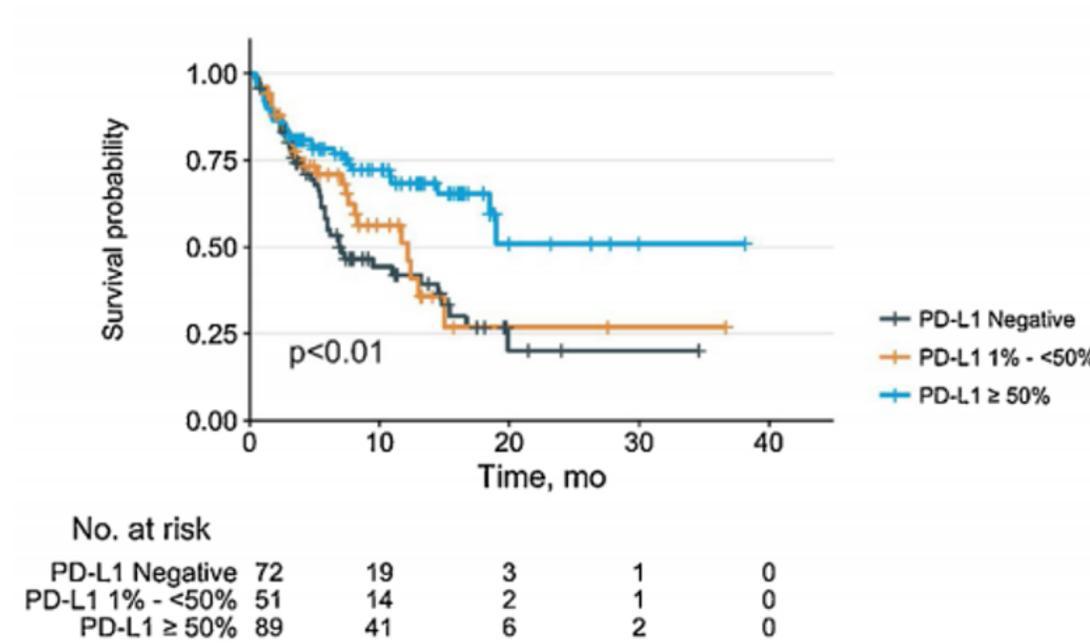


Figure 7 – Exemple de courbe de survie de patients traités par immunothérapie de l’impact des inhibiteurs de point de contrôle sur la qualité de vie chez les patients atteints d’un cancer du poumon à petites cellules avancées. Extrait de [108].

l’usage des statistiques (en termes de probabilité de réponse par exemple) se heurte à ce principe. En effet, si le hasard guidait la radiosensibilité, il y aurait beaucoup plus de fontes tumorales spontanées, or l’hétérogénéité tumorale et les mutations rencontrées, via l’instabilité génomique notamment, conduisent systématiquement à des avantages biologiques. Par ailleurs, les courbes de survie s’appliquent à de larges populations d’individus et non pas à des individus donnés. Leur utilisation est à l’origine des limites d’application qui posent problème au quotidien dans la pratique des oncologues.

Nous pouvons d’ores et déjà affirmer que, dans de nombreux cas, prévoir l’évolution tumorale et la réponse aux traitements est difficile pour l’oncologue [7, 105]. L’un de nos objectifs sera de cerner l’origine de cette incapacité. Si nous prenons l’exemple de l’évaluation de la réponse tumorale aux traitements par les critères RECIST⁹ [109], le recensement, de pratiquement toutes les mesures pouvant être effectuées sur une lésion (diamètres, longueur, largeur, volume, etc.) conduit au classement du patient dans l’une des quatre catégories suivantes : réponse complète au traitement ; réponse partielle ; maladie progressive ; maladie stable.

Ce guide permet une évaluation de la réponse de la tumeur à un traitement donné, en s’appuyant sur des mesures réalisées à la main par les oncologues ou les radiologues, c’est-à-dire que, d’une certaine manière, ces mesures sont praticien-dépendantes. Ce guide ne préjuge pas du risque de rechute, ni de l’état de guérison d’un patient, il permet seulement d’évaluer l’état d’un patient à un instant donné et non de l’évolution de son cancer à long terme. A cela s’ajoute la variabilité inter-

9. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

patient et l'individualité des progressions tumorales, rendant l'évolution des cancers imprédictible à long terme. Cette lacune dans l'évaluation du pronostic individuel est en grande partie due à l'utilisation depuis de nombreuses années, d'outils purement statistiques, et donc probabilistes, qui ne prennent de surcroît en compte que des données incomplètes chez des patients par définition tous différents. Pour un patient donné, le pronostic peut se résumer à un pile ou face : en effet, et ce quel que soit le type de cancer, le patient à toujours 50% de vivre et 50% de mourir sur une durée plus ou moins longue.

1.5 Théorie des systèmes non linéaires : Concept cancérologique

Nous développons dans cette partie, l'idée d'une tumeur en tant que système dynamique et présentons plusieurs caractéristiques de ces systèmes, y compris l'instabilité locale combinée à la stabilité globale, une propriété inhérente à la non-linéarité des circuits de régulation biochimiques régissant le destin individuel et les interactions entre les cellules tumorales ; auto-similarité à différents niveaux ; et une forte sensibilité aux conditions initiales dans la composition et les caractéristiques de la tumeur et de son microenvironnement. L'instabilité génétique des cellules tumorales est une source d'instabilité représentant la force motrice (à l'échelle locale) qui maintient la tumeur en fonctionnement et évoluant dans le temps, tandis que les pressions sélectives rejetant les clones cellulaires inefficaces jouent le rôle d'un processus dissipatif, procurant à la tumeur une stabilité et une robustesse globale par rapport aux perturbations.

1.5.1 Contexte des systèmes biologiques : un guide rapide sur la théorie des systèmes dynamiques

Les systèmes naturels sont des ensembles d'entités physiques qui interagissent entre eux [110]. La biologie, plutôt que d'être une exception, est une réalisation de cette idée : les entités biologiques sont organisées en systèmes, des protéines ou cellules en interaction à la biosphère entière. Lorsque les systèmes biologiques deviennent structurellement complexes (par exemple, trop de protéines), leur analyse échappe au raisonnement direct et à l'intuition, faisant de la modélisation mathématique un outil nécessaire [111]. Il existe de nombreux exemples de modèles mathématiques. Mais, une classe très répandue de modèles adaptés pour comprendre les systèmes biochimiques et de population cellulaire est les équations différentielles ordinaires. Ces modèles décrivent les changements spatio-temporels des entités biologiques en utilisant des équations dont la structure est la suivante :

$$\frac{dC}{dt} = \sum_i F_i(C, k, P). \quad (1.1)$$

Dans ces équations, C sont les variables dépendantes du temps qui représentent les entités biologiques dont l'évolution dans le temps est analysée (cellules ou protéines en interaction ou populations de cellules tumorales), F_i sont des fonctions des variables d'états formalisant les interactions entre les entités biologiques (description en termes mathématiques des interactions protéine-protéine ou cellules-cellules considérées), P sont des variables tenant compte des signaux d'entrée (stimulus

biologique, externe au système analysé, mais affectant celui-ci) et k sont des paramètres de vitesse (des nombres fixes associés à des propriétés biochimiques données, qui caractérisent les fonctions des variables d'états). Avec ce type de modèle, on peut suivre l'évolution des propriétés du système dans le temps comme le montre les trajectoires de la Figure 8.

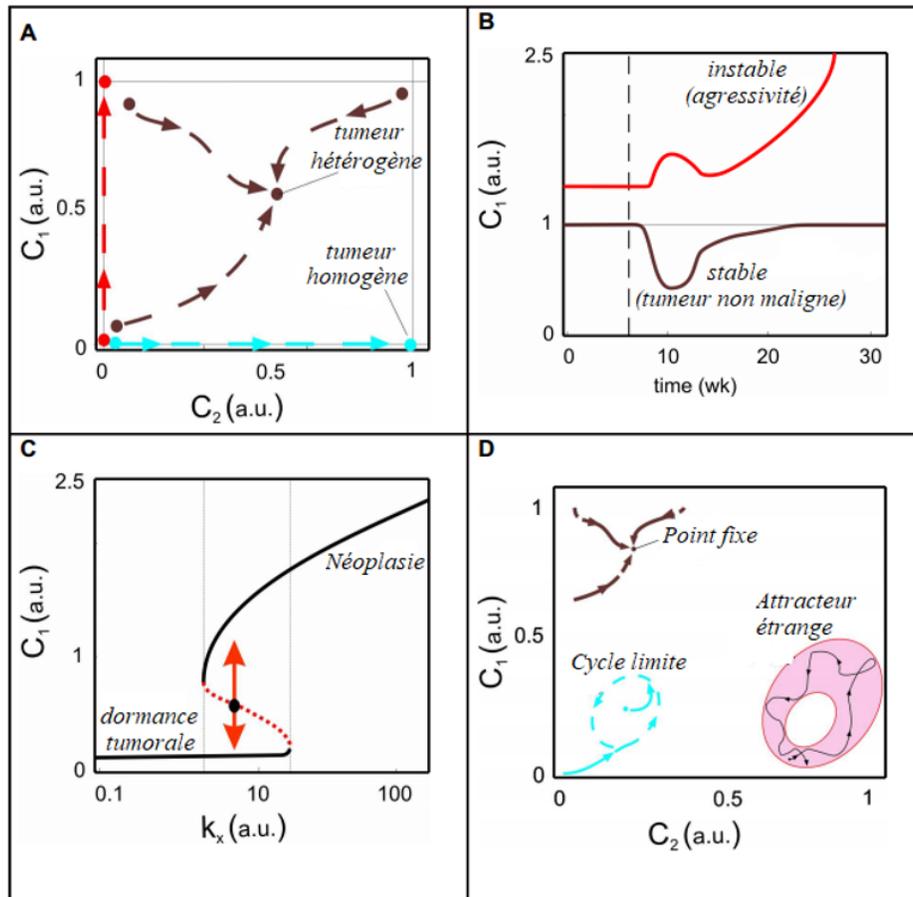
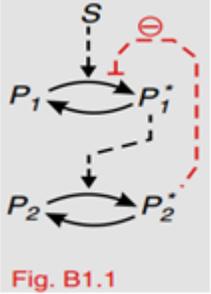
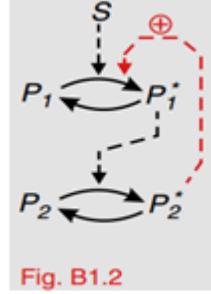
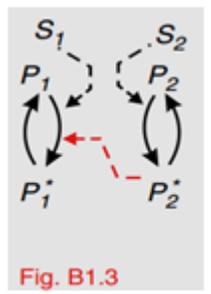
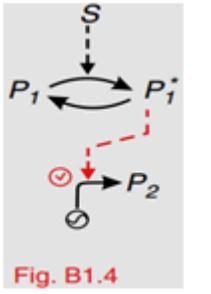
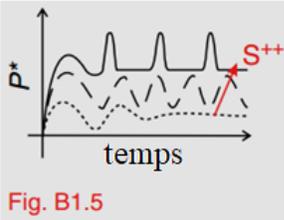
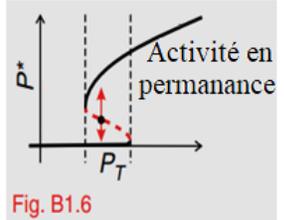
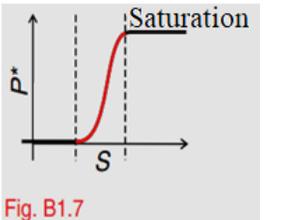


Figure 8 – Les tumeurs comme systèmes dynamiques. Extrait de [189].

Dans certaines conditions, les trajectoires évoluent vers des configurations, à l'état stationnaire du système, dans lesquelles les propriétés du système C restent constantes (stabilité), tandis que d'autres maintiennent le système en constante évolution et génèrent de l'instabilité (Figure 8B). Lorsque les systèmes biologiques sont enrichis en motifs régulateurs complexes comme les boucles de rétroaction et les boucles directes (tableau 4), les changements des valeurs des paramètres critiques dans les systèmes biologiques induisent des transitions soudaines entre les configurations stables et instables du système, ce qu'on appelle bifurcation (par exemple, une mutation augmentant le taux de prolifération cellulaire peut transformer une lésion néoplasique microscopique plutôt stable en une tumeur macroscopique en croissance ; Figure 8C). En outre, les systèmes contenant plusieurs instances interconnectées de ces motifs peuvent, dans certaines conditions, afficher un comportement chaotique. Ce comportement est caractérisé par une sensibilité élevée aux conditions initiales, qui rendent la dynamique du système irrégulière. C'est le cas, par exemple, des systèmes à rétroaction négative à boucles multiples [112, 113]. De tels systèmes doivent être décrits et analysés en utilisant

la théorie du chaos [114, 115]. Une configuration dynamique qui a été découverte en utilisant cette théorie est l'attracteur étrange ou chaotique [116]. Un attracteur est une configuration (un ensemble de valeurs des variables) vers laquelle le système évolue dans le temps (Figure 8D).

Tableau 4 – Non-linéarité dans les systèmes de signalisation cellulaire. Extrait de [113].

Motifs structurels induisant une dynamique non linéaire dans la signalisation cellulaire			
Boucle de rétroaction négative	Boucle de rétroaction positive	Diaphonie	Retard transcriptionnel
 <p>Fig. B1.1</p>	 <p>Fig. B1.2</p>	 <p>Fig. B1.3</p>	 <p>Fig. B1.4</p>
<p>Une boucle de rétroaction négative est une structure de régulation dans laquelle l'activation d'un événement de signalisation négatif régule un processus de signalisation en amont du système de signalisation considéré ; il peut induire une homéostasie dans le système (capacité à maintenir des états internes stables vis-à-vis de petites fluctuations du signal d'entrée) et/ou une terminaison rapide du signal, mais aussi des oscillations soutenues (voir ci-dessous). Une boucle de rétroaction positive est une structure de régulation dans laquelle l'activation d'un événement de signalisation positive régule un processus de signalisation en amont ; il peut provoquer une amplification du signal et une ultrasensibilité (voir ci-dessous). Étant donné deux systèmes de signalisation essentiellement isolés activés par des signaux d'entrée différenciés, la diaphonie entre eux se produit lorsque les signaux d'une voie modulent l'activité de l'autre. La diaphonie peut être utilisée par la cellule pour réguler l'intégration du signal. Le retard transcriptionnel dans l'expression des protéines représente le temps écoulé entre l'activation du gène (modulé par le facteur de transcription), la synthèse et le repliement des protéines. Un retard de transcription suffisamment important peut modifier l'équilibre unique du système et induire des oscillations soutenues (voir ci-dessous).</p>			
Comportement dynamique non linéaire dans la signalisation cellulaire			
Oscillations entretenues	auto-	Bi-stabilité	Ultrasensibilité
 <p>Fig. B1.5</p>	 <p>Fig. B1.6</p>	 <p>Fig. B1.7</p>	

Un attracteur peut être un point fixe stable ou un état stationnaire si en l'absence de stimuli

externes, le système reste dans cette configuration une fois qu'il y parvient. Les attracteurs peuvent également être des cycles limites stables, lorsque les valeurs des variables du système sont périodiquement répétées, conduisant à des oscillations auto-entretenuës. Enfin, dans un attracteur étrange, les valeurs des variables du système restent confinées en permanence dans une région délimitée de tout l'espace des phases. Cependant, dans cette région, le système passera par le même point plus d'une fois. Il s'agit d'un type particulier de comportement détecté dans certains systèmes dynamiques non linéaires, caractérisé par deux propriétés contradictoires : d'un point de vue global, ce sont des structures stables, mais localement, elles sont instables. De plus, les attracteurs chaotiques présentent deux autres propriétés des systèmes chaotiques : la structure fractale ou l'auto-similarité (par exemple, certaines propriétés du système dans son ensemble sont similaires à celles affichées par une partie de lui-même), et une sensibilité élevée aux conditions initiales (par exemple, la différence entre deux configurations similaires du système diverge de façon exponentielle dans le temps). un attracteur étrange, les processus dissipatifs globaux compensent les forces motrices locales déstabilisatrices et neutralisent le bruit et les perturbations pour maintenir le système dans un régime global en régime permanent. Dans la nature, il existe certains cas de systèmes mésoscopiques se comportant comme des attracteurs étranges. Un exemple est celui des cellules Benard, qui apparaissent dans une couche horizontale plane de fluide soumis à la convection [117]. Ici, l'écoulement turbulent se combine avec l'effet de la gravité et de la dissipation thermique pour créer des structures globalement stables émanant d'un milieu microscopiquement instable.

Lorsque des centaines de milliers de protéines hautement interconnectées sont étudiées, les approches conventionnelles basées sur une analyse intuitive directe et de simples expériences de renversement perdent de leur efficacité [118]. Dans ces circonstances, la modélisation mathématique n'est pas seulement une approche appropriée, mais plutôt le choix alternatif unique pour intégrer les connaissances antérieures, les informations de base de données, les sources de données à haut débit diverses et étroitement connectées et les hypothèses biologiques [119]. Ces modèles à grande échelle sont un outil parfait pour étudier la diaphonie entre différents systèmes de signalisation non envisagés auparavant, ou pour lesquels aucune configuration expérimentale n'est disponible [120].

1.5.2 L'instabilité locale dans les tumeurs et instabilité génétique

Certains auteurs indiquent que l'instabilité génétique pourrait être une condition préalable au développement des tumeurs [121]. Ce processus induit des changements rapides dans le paysage microscopique de la tumeur, y compris une succession clonale rapide des cellules tumorales [122]. C'est une source d'instabilité permanente, altérant la composition tumorale au niveau microscopique et enrichissant de variabilité génétique le micro-écosystème de la tumeur. Ainsi, l'instabilité génétique des cellules tumorales est la traduction biologique de l'instabilité locale trouvée dans les attracteurs étranges (Figure 9). Gonzalez-García et ses collaborateurs [121] ont combiné les données du génotype unicellulaire des microdissections laser tumorales et de la modélisation mathématique pour montrer que l'instabilité génétique et les phénotypes mutateurs fournissent une source d'hé-

térogénéité tumorale, mais aussi que l'hétérogénéité spatiale générée dans la tumeur est maintenue avec le temps.

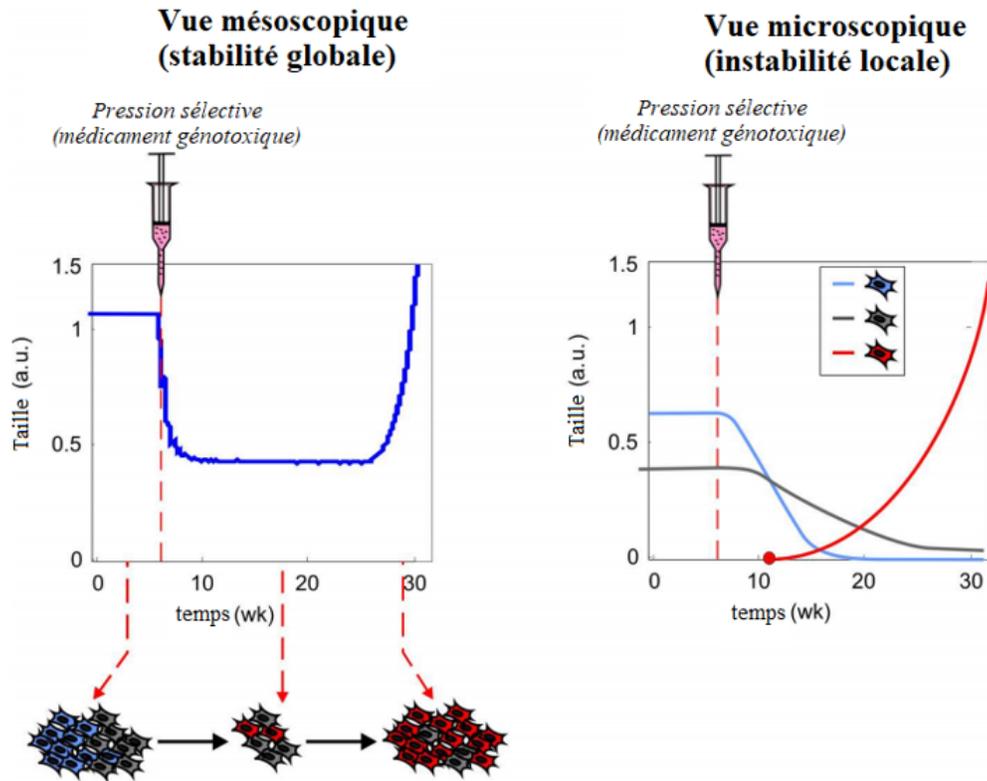


Figure 9 – Les tumeurs comme systèmes avec instabilité locale et stabilité globale. Extrait de [189].

D'un point de vue mésoscopique, les tumeurs sont des structures robustes et durables qui fonctionnent extraordinairement bien en ce qui concerne les perturbations environnementales. Cependant, l'instabilité génétique et la succession clonale rapide, caractéristiques du cancer, rendent les tumeurs microscopiquement instables et sujettes à la variabilité génétique dans les cellules tumorales qui les composent. Vera et ses collaborateurs [123] ont utilisé une modélisation à plusieurs niveaux pour montrer comment les tumeurs hétérogènes, composées de cellules tumorales avec différentes signatures génétiques (cellules rouges, bleues et grises) évoluent avec un certain mécanisme, ce qui les rend résistantes à la chimiothérapie. À l'échelle mésoscopiques, ces tumeurs sont des structures robustes résistantes à la thérapie (figure de gauche). Au niveau microscopique, les forces sélectives induites par la thérapie modifient radicalement la composition de la tumeur, éteignant les populations de clones non résistants (lignes bleues et grises) tout en offrant la possibilité de proliférer vers des populations de cellules tumorales de chimiorésistance (ligne rouge).

Les pressions sélectives opérant sur la communauté des cellules tumorales génétiquement hétérogènes jouent le rôle de processus dissipatifs. L'hypoxie, le manque de nutriments ou de facteurs de croissance, les signaux apoptotiques naturels ou liés à la thérapie, lorsqu'ils opèrent sur la composition tumorale hétérogène, éliminent les cellules contenant des génotypes inefficaces, favorisent les clones bien adaptés et canalisent la microévolution tumorale. La conséquence de ces proces-

sus évolutifs rapides qui se produisent dans la tumeur est que d'un point de vue mésoscopiques et global, les tumeurs fonctionnent extraordinairement bien en ce qui concerne les perturbations environnementales, y compris les thérapies, et sont donc des structures stables et robustes à longue durée de vie. Cette capacité des tumeurs à persister malgré l'instabilité interne (génétique) et les perturbations externes (étude immunitaire, thérapie, charge métabolique) est l'une des principales caractéristiques des tumeurs qui explique le succès limité des approches actuelles de thérapies anticancéreuses [124]. De notre point de vue, c'est l'instabilité génétique locale et la stabilité globale persistant dans des tumeurs qui caractérisent les tumeurs insolubles (Figure 9). L'adaptabilité aux microenvironnements changeants, qui a été observée dans les tumeurs, est similaire à la capacité des systèmes se comportant comme des attracteurs étranges à persister malgré de fortes perturbations.

1.5.3 Une origine plausible pour un comportement chaotique.

La dynamique des tumeurs est régie par des boucles de régulation imbriquées qui jouent leur rôle à différentes échelles d'organisation, de la signalisation intracellulaire à la communication de cellule à cellule et à l'interaction tumeur-stroma. Les motifs régulateurs non linéaires que l'on trouve souvent dans les tumeurs comprennent les boucles de rétroaction positive et négative, ainsi que les boucles de rétroaction cohérentes et incohérentes [125, 126]. Pour ne citer qu'un exemple de ces boucles contrôlant la dynamique tumorale, des boucles de rétroaction positive, des structures régulatrices non linéaires qui peuvent induire une amplification du signal et une multistabilité, apparaissent dans les tumeurs au moins à trois niveaux organisationnels différents : les voies de signalisation intracellulaires, la cellule à la communication cellulaire au sein de la tumeur et l'interaction tumeur-stroma (Figure 10). La littérature contient des preuves de nombreux systèmes de régulation de la signalisation dans lesquels une protéine régule de manière transcriptionnelle ou post-transcriptionnelle l'activité et l'expression d'une protéine en amont à la manière d'une boucle de rétroaction positive. Par exemple, Alla et ses collaborateurs [127] ont découvert que le facteur de transcription E2F1 active l'expression d'EGFR, un récepteur de la membrane plasmique en amont de la cascade de signalisation favorisant la stabilisation et l'activité d'E2F1. Dans certaines tumeurs, la surexpression d'E2F1 déclenche sa propre amplification de signal à travers ce circuit.

La dynamique des tumeurs est régie par des boucles de régulation imbriquées jouant leur rôle à différentes échelles d'organisation, de la signalisation intracellulaire à la communication de cellule à cellule et à l'interaction tumeur-stroma. C'est le cas des boucles de rétroaction positive, qui apparaissent dans les tumeurs à au moins trois niveaux organisationnels différents : les réseaux de signalisation intracellulaire de la tumeur, la communication de cellule à cellule au sein de la tumeur (communication intra-tumorale) et l'interaction entre la tumeur et son microenvironnement (communication tumeur-stroma).

Les cellules tumorales peuvent sécréter des facteurs de croissance et d'autres cytokines d'une manière autocrine positive en boucle de rétroaction, favorisant sa propre activation cancérigène et celle des cellules cancéreuses environnantes [128, 129]. Par exemple, Halterman et ses co-auteurs

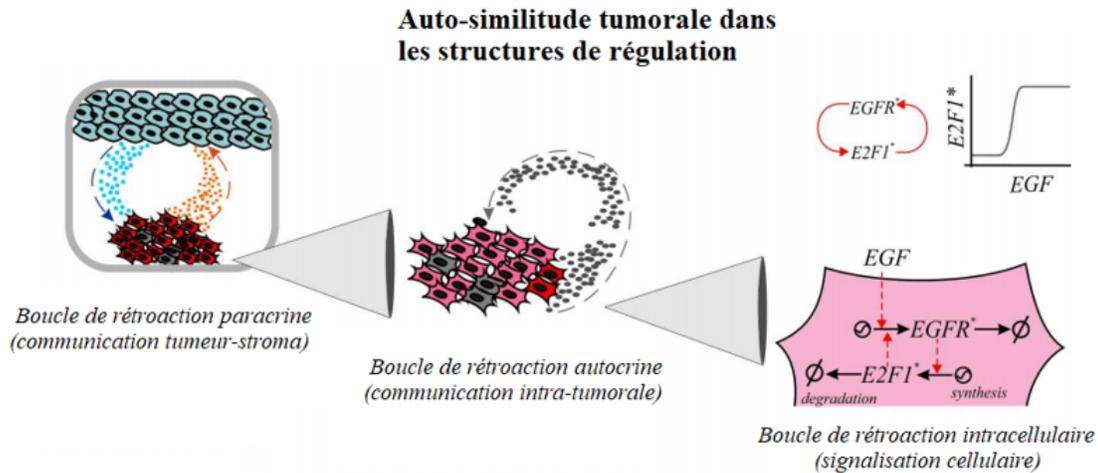


Figure 10 – Tumeurs en tant que systèmes intégrés par une pléthore de boucles de régulation interconnectées et à plusieurs niveaux. Extrait de [189].

[129] ont découvert que la dérégulation du facteur de transcription Ets-1 favorise la sécrétion du facteur de croissance transformant α (TGF α) dans une variété de lignées cellulaires cancéreuses. Le TGF α est un facteur de croissance diffusible qui favorise la prolifération des cellules tumorales in vivo et une croissance autonome en culture et, lorsqu'il est sécrété par les cellules tumorales, induit une boucle de rétroaction positive autocrine. À l'échelle supérieure d'un niveau dans la structure tumorale, les cellules tumorales peuvent émettre des signaux chimiques visant à reconfigurer leur microenvironnement et à recruter des cellules non cancéreuses, qui à leur tour sécrètent des facteurs de croissance et des cytokines favorisant la croissance, la survie et/ou l'agressivité des cellules cancéreuses qui les appellent [130–132]. Ce type d'interaction tumeur-stroma interposée par les cytokines répond aux exigences pour être considéré comme une boucle de rétroaction positive paracrine. Tsuyada et ses collaborateurs [131] ont découvert que les fibroblastes associés au cancer produisent et sécrètent des niveaux plus élevés de CCL2, une chimiokine qui stimule l'auto-renouvellement des cellules cancéreuses et des cellules souches cancéreuses. Alors que l'expression de CCL2 nécessite l'activation préalable de la signalisation STAT3 dans les fibroblastes par des cytokines sécrétées par le cancer, le système fonctionne comme une boucle de rétroaction positive interposée par les chimiokines.

Ensemble, cette multiplicité de motifs régulateurs non linéaires à plusieurs niveaux peut être l'origine réelle du comportement chaotique hypothétique ici : il est connu que des systèmes complexes contenant plusieurs boucles de régulation non linéaires interconnectées peuvent, dans certaines conditions, afficher un comportement chaotique [133]. C'est le cas des systèmes de rétroaction négative non linéaires à boucles multiples, dans lesquels la perturbation de paramètres spécifiques du système peut transformer des oscillations périodiques en un comportement chaotique [112]. Conception expérimentale.

1.5.4 Cancer comme système dynamique à forte sensibilité aux conditions initiales.

Une autre propriété clé des attracteurs étranges détenus par les tumeurs est la forte sensibilité aux conditions initiales : de petites différences dans les caractéristiques de deux tumeurs presque identiques (par exemple, traits génétiques, composition tumorale ou microenvironnement) peuvent conduire à des propriétés et à un comportement futur sensiblement différent (Figure 11).

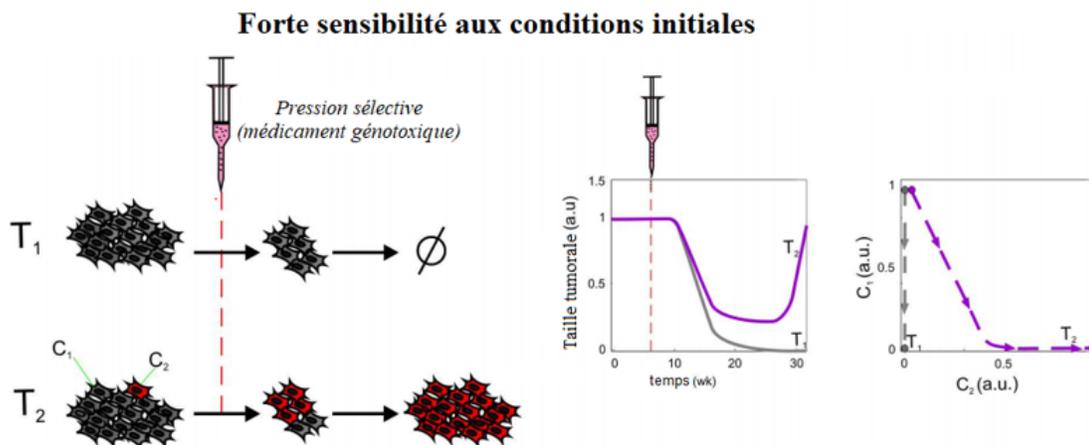


Figure 11 – Forte sensibilité des trajectoires tumorales aux conditions initiales. Extrait de [189].

Cette divergence entre des tumeurs similaires augmente en fait avec le temps, ce qui indique que plus le temps est long, plus le comportement d’une tumeur par rapport à une tumeur similaire est imprévisible. Ce serait le cas lors de la comparaison d’une tumeur de patient avec un modèle de tumeur similaire. Ce comportement est une conséquence directe de l’existence de nombreux systèmes de régulation non linéaires imbriqués opérant dans la tumeur à différentes échelles d’organisation. La multistabilité dans les réseaux régulateurs régissant les cellules tumorales se résume à la nature non linéaire des interactions cellule à cellule tumorale et à la communication tumeur-stroma, pour créer une forêt dense de trajectoires divergentes pour les tumeurs qui étaient initialement génotypiquement et phénotypiquement similaires. A l’origine de cette sensibilité, nous retrouvons la synergie entre l’instabilité génétique locale et les pressions sélectives globales. Ce qui fait de petites différences initiales dans le génotype et la composition des tumeurs capables de provoquer une évolution tumorale divergente rapide, une mauvaise précision du pronostic et l’inefficacité des thérapies anticancéreuses proposées à long terme. Il est montré que de petits changements dans la composition d’une tumeur hétérogène, justifiés en termes de génotype des circuits de signalisation critiques, peuvent changer radicalement le sort de la tumeur lorsqu’un traitement médicamenteux génotoxique est appliqué [123].

De petites différences dans les caractéristiques de deux tumeurs presque identiques peuvent conduire à des propriétés et à un comportement futur sensiblement différent. Cette divergence entre tumeurs similaires augmente en fait avec le temps : plus le temps est long, plus le comportement d’une tumeur par rapport à une tumeur similaire est imprévisible. La Figure 11 présente la dyna-

mique de deux tumeurs (T_1 et T_2) avec une composition presque identique (deux sous-populations de cellules tumorales, C_1 et C_2 avec des propriétés différentes concernant la chimio-sensibilité). Lorsque les T_1 et T_2 sont soumis à une pression sélective (stress génotoxique), la différence de composition initialement négligeable entre eux s’amplifie rapidement dans le temps (dans la tumeur T_2 , la population initialement négligeable de cellules chimio-résistantes C_2 augmente). Ainsi, les tumeurs initialement presque identiques ont des destins totalement différents (le stress génotoxique abolit T_1 , tandis que T_2 survit et se développe encore).

1.5.5 Théorie contre observation

La conception d’un modèle mathématique d’un système biologique est régie par le besoin de distiller le comportement essentiel du système et le besoin de répondre à des questions spécifiques sur ce système. Dans notre cas, nous souhaitons développer un modèle de croissance tumorale mettant en évidence certains phénomènes observés cliniquement et portés dans la littérature. Le modèle que nous développons et qui repose sur la combinaison de certains des aspects les plus utiles des modèles existants, présente en fait le comportement qualitatif que nous souhaitons reproduire, notamment le **Phénomène de Jeff** et la **dormance tumorale**.

► Phénomène de Jeff

Le phénomène de Jeff est une oscillation temporelle cliniquement observée de la taille de la tumeur, apparemment non synchronisée avec l’administration de la chimiothérapie. Chez certains patients, la tumeur continue à se développer après le traitement et, peu de temps après la fin du traitement, sa taille commence à diminuer. Ces réponses asynchrones ne résultent pas de la pharmacorésistance, comme certains pourraient le penser. En fait, cela produit l’effet qualitatif souhaité en provoquant des oscillations de la taille de la tumeur dont la phase et la période changent avec le temps.

► Dormance tumorale

Un autre phénomène d’intérêt actuel pour les cliniciens est la dormance de la tumeur. Il existe des preuves cliniques selon lesquelles une masse tumorale peut disparaître, ou du moins ne plus être détectable, puis réapparaître sans raison apparente pour atteindre une taille mortelle. Les mécanismes et le comportement de ce phénomène ont été et continuent d’être étudiés du point de vue de la modélisation clinique et mathématique. De nombreuses études cliniques ont montré le lien étroit qui existe entre les effets du système immunitaire et la dormance tumorale. Il a été montré que les cellules $TLyt - 2^+$, $L3T4 - T$ semblent jouer un rôle de médiateur de l’immunité antitumorale contre la leucémie à cellules B (DL811) chez des souris DDD en le maintenant dans un état dormant. Il est également montré dans la littérature que, la dormance tumorale à long terme ne peut s’expliquer que par les mécanismes de défense de l’hôte. Les effets du système immunitaire et la manière dont les mécanismes immunitaires pourraient conduire à des oscillations de la taille de la tumeur et à la dormance ont également été étudiés. De tels phénomènes se prêtent volontiers à

une analyse dynamique des systèmes, car ils indiquent une sensibilité aux conditions initiales : une des caractéristiques du chaos.

1.6 Modélisation de croissance tumorale

Par biologie des systèmes cancéreux, nous saisissons le sens d’une approche interdisciplinaire, qui vise à comprendre les interactions entre les composantes d’une cellule, entre les cellules, et leur interaction avec l’environnement, dans le contexte du cancer. C’est une approche par laquelle les questions biomédicales sont abordées en intégrant des expériences dans des cycles itératifs avec la modélisation mathématique, la simulation et la théorie. La modélisation n’est pas le but final, mais un outil utilisé pour accroître la compréhension du système, pour développer des expériences plus dirigées, et enfin développer l’aspect technologique par la conception d’un dispositif électronique pour permettre des diagnostics plus rapides et des prédictions. La croissance tumorale est un processus complexe impliquant de nombreux types cellulaires qui interagissent les uns avec les autres, les unes pouvant favoriser, restreindre ou ne pas influencer le développement des autres. Il existe plusieurs types d’interactions comme décrit dans le tableau 5 :

Tableau 5 – Interactions théoriques entre deux espèces.

	–	0	+
–	Compétition	Amensalisme	Contramensalisme
0	Amensalisme	Neutralisme	Commensalisme
+	Contramensalisme	Commensalisme	Mutualisme

Toutes ces interactions conduisent à des populations qui évoluent avec le temps. Comme tout système écologique, une tumeur est donc un système dynamique non linéaire dont il est possible de modéliser la croissance par des équations différentielles. C’est l’échelle à laquelle ces interactions sont décrites qui va conditionner la forme des équations retenues pour décrire l’évolution du système. En effet, la tumeur peut être considérée au niveau subcellulaire ou moléculaire, cellulaire et tissulaire (macroscopique). Avec le développement de la modélisation mathématique des croissances tumorales, de nombreuses revues de ces modèles ont été faites. Chacune d’entre elles traite de façon différente les modèles et se concentre sur un aspect de la modélisation. La modélisation tumorale peut être abordée du point de vue historique [134], multi-échelle [135], spatiale ou non [136], continue ou discrète [137] et retardé [138]. Dans notre cas, nous nous intéresserons à l’interaction entre les divers composants du microenvironnement tumoral, principalement aux modèles prenant en compte les populations de cellules hôtes en plus de celles des cellules tumorales et immunitaires. Nous discuterons également le cas de quelques modèles incorporant une composante thérapeutique. Chacun des modèles discutés dans cette section, même s’il n’est pas parfaitement en accord avec le modèle que nous voulons développer, met en lumière un élément que nous utiliserons par la suite pour la création de notre modèle.

1.6.1 Littérature liée au modèle mathématique

Le modèle mathématique utilisé dans ce travail, tel qu'introduit dans la sous-section 1.6.2, trouve ses racines dans le document *Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors : Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis*, publié en 1994 [139]. Dans cet article, Kuznetsov et al. ont présenté un modèle mathématique de la réponse du système immunitaire à la croissance d'une tumeur par la génération de cellules T (globules blancs cancérigènes). Ils l'ont fait en modifiant les modèles existants pour qu'ils correspondent aux données expérimentales recueillies pour le lymphome, avant d'estimer les paramètres sur la base de ces données. Cet article est la base sur laquelle les modèles ultérieurs ont été formulés, en partie en raison de sa capacité à modéliser avec précision des phénomènes cliniques tels que la dormance tumorale.

Quatre ans après Owen et Sherrat [12] publient, en 1998 un modèle sur lequel nous focalisons notre attention et qui est, à notre connaissance, le premier modèle de croissance tumorale impliquant les cellules hôtes, donc l'environnement tumoral. Ce modèle est consacré aux effets inhibiteurs des macrophages (dus à leur activité cytolytique) durant la phase avasculaire de la croissance tumorale ; l'objectif de ce travail était d'obtenir les paramètres déterminant les effets de l'infiltration tumorale macrophagique dans le développement précoce de la tumeur. Ce modèle, initialement composé de cinq équations différentielles ordinaires, décrit la dynamique temporelle des interactions entre la tumeur et les macrophages. Pour simplifier l'analyse dynamique, le système est réduit à trois équations décrivant l'évolution des densités de macrophages, de cellules mutantes et de cellules normales. Par la suite, un flux de molécules améliorant la réponse immunitaire est ajouté au modèle initial et l'analyse de stabilité des points singuliers est refaite. L'étude de ces deux systèmes montre que la réponse immunitaire, via l'activation des macrophages, ne peut pas stabiliser l'état normal lorsqu'un petit nombre de cellules tumorales est introduit. Les macrophages sont incapables d'éliminer les cellules tumorales sans une intervention extérieure (comme par exemple une immunothérapie). L'une des applications de cette étude aurait été d'obtenir la thérapie optimale pour un cas donné. Ce premier modèle nous conforte dans l'idée qu'un système d'EDO assez simple, mettant en jeu trois populations cellulaires que sont les cellules hôtes, tumorales et immunitaires nous permettrait d'avoir une compréhension de certains mécanismes intervenant dans la phase de croissance tumorale avasculaire, tels que l'impact de l'environnement sur la croissance tumorale ou l'immuno-évasion par exemple.

Trois ans après Owen et Sherrat, De Pillis et Radunskaya étendent le modèle en incorporant la chimiothérapie [13]. Les mécanismes d'interactions entre les populations se rapportent à de la compétition et donc à de l'écologie des populations. La chimiothérapie est incorporée au modèle par le biais de la théorie du contrôle. L'utilisation de cette théorie permet d'obtenir la thérapie optimale permettant aux cellules tumorales de rester en-dessous d'un seuil rendant le patient sain. Les outils utilisés forcent le système à converger vers un état stable sain et si possible pendant une longue période. Ce modèle a pour objectif de simuler qualitativement le **phénomène de Jeff** [140] et d'identifier des protocoles permettant d'améliorer les chimiothérapies pulsées. Une analyse

dynamique plus poussée de ce système est réalisée en 2003 [32]. L'analyse réalisée en 2003 nous montre que l'utilisation des outils de la théorie des systèmes dynamiques est possible sur ce modèle et que toutes les informations relevant de la dynamique du système n'ont pas été extraites. Ce système mettant en présence les trois populations cellulaires qui nous intéressent semble reproduire des comportements observés en clinique. Le fait que ce modèle traite le cancer comme un système de populations cellulaires en compétition et non comme un système proie-prédateurs le rend d'un grand intérêt pour la suite de notre travail.

En 2005, Sarkar et Banerjee [141] publient un modèle déterministe d'équations différentielles ordinaires se concentrant sur les populations de cellules tumorales et immunitaires. Ce modèle, construit comme un système proie-prédateur, a été développé pour simuler la régression spontanée et la progression tumorale. Les cellules tumorales sont considérées comme les proies, les cellules immunitaires (lymphocytes T, macrophages ou Tueuses Naturelles cytotoxiques) comme les prédateurs. Les prédateurs peuvent être dans deux états : actifs ou inactifs. Seules les cellules immunitaires actives peuvent tuer les cellules tumorales, et les cellules inactives sont converties en cellules actives avec un certain taux. Pour simuler la régression de la croissance tumorale, une composante stochastique, sous la forme d'un bruit blanc est ajoutée au modèle. Cette perturbation stochastique peut être vue comme un traitement. L'analyse de stabilité de ce modèle montre que la régression spontanée pourrait être vue comme une atténuation des fluctuations de la population de cellules tumorales. La composante stochastique de ce modèle permet l'obtention de valeurs seuils en-dessous desquelles la population de cellules tumorales est contrôlée par les cellules immunitaires actives. Ce modèle, qui ne prend pas en compte les cellules hôtes, met en lumière des résultats pertinents quant à la compréhension de la croissance tumorale avec ou sans traitements (régression tumorale et contrôle). Notre modèle, dont la première partie est de reproduire la croissance tumorale sans traitement, devra lui aussi aboutir à ces mêmes conclusions sur la régression tumorale que celles observées en clinique.

En 2006, De Pillis et Radunskaya [142] publient un modèle de croissance tumorale avasculaire qui associe populations cellulaires (tumorales et immunitaires) et traitements (vaccins, chimiothérapie et immunothérapie). Dans ce modèle, l'accent est mis sur le système immunitaire, indispensable à la production de phénomènes observés cliniquement tels que la dormance tumorale et les oscillations tumorales. Il se présente sous la forme d'un système de six EDO, qui est réduit à quatre lorsque les effets des traitements ne sont pas considérés. Les populations cellulaires mises en présence sont les cellules tumorales, les Cellules Tueuses, les lymphocytes $TCD8^+$ et les lymphocytes circulants. A ceci s'ajoute deux équations reflétant la concentration sanguine en molécules de chimiothérapie (ou vaccins) et d'immunothérapie. Les cellules hôtes sont absentes de ce modèle. L'analyse de ce modèle est réalisée à l'aide de paramètres provenant d'études expérimentales sur la souris et d'essais cliniques sur l'Homme, bien que nous pouvons nous interroger sur la pertinence qu'il peut y avoir à comparer des résultats utilisant des paramètres estimés chez la souris avec ceux estimés chez l'homme. En effet, ces paramètres peuvent varier de plusieurs ordres de grandeur entre la souris et l'homme [143]. Le système à quatre équations possède deux points singuliers ; celui sans tumeur

est instable et celui associé à la présence de cellules tumorales est stable. Pour que le point sans tumeur devienne stable, il faut agir sur les valeurs des paramètres. Ceci peut être réalisé à l'aide des traitements qui seront alors qualifiés d'efficaces si la stabilisation est observée. L'utilisation seule de la chimiothérapie permet de réduire la masse tumorale (pour se rapprocher du point singulier sans tumeur) mais lorsque celle-ci est arrêtée, une tumeur indétectable peut reprendre sa prolifération et atteindre le point singulier tumoral stable. Combiner la chimiothérapie à la vaccination, qui permet de changer la stabilité du point singulier sans tumeur, permettrait d'éliminer la tumeur. Ainsi, il est montré qu'une combinaison de différentes thérapeutiques est plus efficace pour éradiquer une tumeur. Bien que se focalisant sur la thérapeutique, ce modèle (tout comme ceux développés précédemment) montre que les cellules immunitaires permettent d'observer un comportement chaotique lors des simulations. Cette population cellulaire (sous forme de lymphocytes T CD8+) est donc indispensable pour observer certaines évolutions lentes de tumeur comme nous le verrons au Chapitre 3.

En 2010, un système d'équations différentielles ordinaires pour l'étude des interactions entre les cellules tumorales et les lymphocytes $CD4^+$, $Th1$ et $Th2$, est développé afin de retrouver des résultats obtenus expérimentalement sur la souris [15]. En effet, chez des souris immunocompétentes, il est montré que les lymphocytes $Th2$ sont capables d'éliminer une tumeur de la peau produite par des lignées cellulaires de mélanomes, alors que les lymphocytes $Th1$ ne le peuvent pas. Pour retrouver ce résultat, les auteurs ont modélisé les interactions entre les populations de cellules tumorales, de lymphocytes $CD4^+$, et des cytokines responsables de ces interactions. Ces cytokines sont de type 1 (provenant des $Th1$, par exemple l'interleukine-2, l'interféron- γ) et de type 2 (provenant des $Th2$, par exemple les interleukines-4, -5, -13). En partant de ce modèle, d'autres cellules immunitaires sont ajoutées au système : les granulocytes. Ces cellules sont recrutées par les lymphocytes $CD4^+$ et se dirigent vers le site de l'inflammation, c'est-à-dire la tumeur. Deux types sont considérés, les neutrophiles recrutés par les lymphocytes $Th1$ et les éosinophiles par les lymphocytes $Th2$. Il est montré que seul le recrutement des éosinophiles permet de diminuer, voir d'éliminer, la tumeur ; ce sont donc les lymphocytes $Th2$ qui permettent, indirectement d'éliminer la tumeur. Ce système d'équations différentielles ordinaires permet ainsi de retrouver des comportements observés chez la souris, mais ces conclusions sont en désaccord avec ce qui a été obtenu par ailleurs [144]. Malgré le fait que les conclusions de cet article soient en contradiction avec d'autres travaux, il n'en reste pas moins qu'il reproduit des comportements observés in vivo (ici chez la souris). Ce modèle nous montre que les résultats de nos travaux devront être confrontés à des résultats observés en clinique.

Des modèles plus complexes ont été également proposés. Ils prennent en considération un grand nombre de populations de cellules immunitaires et de cytokines. Prendre en compte plusieurs populations immunitaires permet de modéliser les différentes étapes de la réponse immunitaire. Le modèle de Robertson-Tessi, El-Kareh et Goriely [145] se présente comme un système à douze EDOs modélisant l'étape de présentation de l'antigène à la cellule immunitaire et l'effet de l'immunosuppression sur la croissance tumorale. Dans ce modèle, neuf types cellulaires (les cellules tumorales entrent en compétition avec huit types de cellules immunitaires) et trois types de cytokines ($IL - 2$,

$TGF - \beta$ et $IL - 10$) sont utilisés. Ce modèle, grâce à sa complexité, permet de capturer les caractéristiques de la phase précoce de l'immunosuppression ; toutefois, l'un de ses points faibles réside dans l'utilisation combinée de données *in vitro* et *in vivo* provenant de l'homme et de la souris. Cette utilisation conjointe de telles valeurs ne nous assure pas la pertinence des résultats obtenus. Ceci nous montre que l'étude qualitative de la croissance tumorale, même si cela peut limiter une confrontation quantitative avec des données cliniques, permet toutefois une compréhension détaillée de chaque mécanisme et est à privilégier dans nos travaux.

En 2011, une analyse qualitative est réalisée sur un modèle décrivant les interactions entre des cellules normales et tumorales selon le modèle de Lotka-Volterra cite30. Les cellules normales et tumorales (toutes les cellules d'une même population sont identiques) sont en compétition pour les ressources et l'espace. L'analyse de ce système montre différentes réponses pouvant être cliniquement observées (régression tumorale, contrôle de la tumeur par le système immunitaire). Pour tenir compte d'un protocole thérapeutique reposant sur une radiothérapie agissant négativement sur les deux populations de cellules, ce qui a pour conséquence de réduire leurs taux de croissance respectifs, les deux équations sont modifiées. L'analyse de ce nouveau système montre qu'en partant d'une condition initiale reflétant la présence de cellules tumorales, il est possible de converger vers un état stable où les cellules tumorales sont absentes. L'analyse de ce système montre que l'état initial du patient doit être connu avec précision avant chaque séance de radiothérapie pour régler au mieux la dose et la période entre chaque séance, et permettre ainsi un meilleur taux de guérison. Ce modèle nous montre (tout comme celui de Owen et Serratt cite11) que prendre en compte les cellules hôtes semble indispensable dans la modélisation du processus de cancérogenèse.

Bi et al. [146] ont développé un modèle regroupant deux équations différentielles ordinaires avec trois retards. Les équations différentielles ordinaires reflètent l'évolution des populations de cellules tumorales et immunitaires effectrices. Les retards (supérieurs à zéro) décrivent la durée nécessaire à la prolifération des cellules tumorales, à la prolifération des cellules immunitaires effectrices (avec dépendance à la croissance des cellules tumorales) et à la différenciation des cellules immunitaires effectrices. Une analyse de la stabilité des points singuliers et des bifurcations de Hopf est réalisée. Ce système, bien que composé de deux EDOs, produit des solutions aux comportements chaotiques. Le phénomène de récurrence tumorale tardive est également démontré. Ce dernier modèle confirme que la mise au point d'un modèle de croissance tumorale montrant des oscillations des populations cellulaires est fortement dépendant de la présence des cellules immunitaires et tumorales. Ce modèle nous montre également que prendre en compte le retard, semble indispensable dans la modélisation de la croissance tumorale. L'effet du retard dans ce processus est pris en compte pour approximer les composants dynamiques manquants tels que les signaux chimiques, la maturation médiée par les lymphocytes B et l'activation des lymphocytes T et de prendre en compte les phases du cycle cellulaire.

Cette étude de modèles temporels, nous montre que la modélisation mathématique de la croissance tumorale passant par des systèmes d'EDO permet de simuler des comportements observés en clinique ou biologiquement connus, tels que l'immunosuppression, la dormance tumorale, le phéno-

mène de Jeff, la régression tumorale ou encore les récives. Cette étude nous conforte dans le choix d'un système composé de trois populations cellulaires en compétition pour notre modèle. Dans notre cas, ces populations seraient les cellules hôtes (pour refléter le comportement de l'environnement tumoral), les cellules immunitaires (sous forme de cellules cytotoxiques telles que les lymphocytes $TC8^+$) et les cellules tumorales (que nous considèrerons toutes identiques dans un souci de simplicité). Même si de nombreux modèles prennent en compte les traitements, nous pensons qu'il est indispensable, en première analyse, d'étudier la croissance tumorale sans traitement. Ceci nous permettra de dégager des aspects qualitatifs de la croissance tumorale qui pourraient être parasités par la composante thérapeutique. Comme nous l'avons vu avec le modèle de Bi et al. [146], il sera nécessaire aussi de tenir compte de l'importance du retard dans la dynamique du système. Il sera aussi nécessaire de confronter les résultats de notre modèle avec des cas cliniques pour s'assurer de la pertinence de ceux-ci comme nous l'avons vu avec le modèle d'Eftimie [15].

1.6.2 Formulation et description du modèle

a) Hypothèses du modèle.

Dans cette étude, trois populations cellulaires seront considérées : l'hôte, représenté par H ; immunisé, représenté par E ; et la tumeur, représentée par T . Chacun de ces trois types de cellules stimule leur propre croissance, alors qu'il existe également des interactions répressives entre les cellules tumorales et les deux autres types de cellules. Un diagramme conceptuel décrivant les interactions est présenté à la Figure 12.

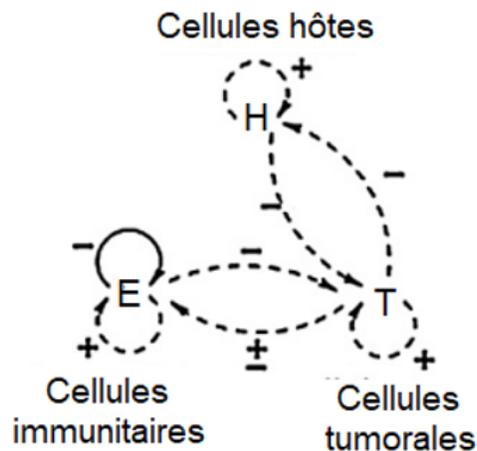


Figure 12 – Modèle compartimental des interactions entre les populations de cellules hôtes, immunitaires et tumorales. Ce diagramme de fluence représente les interactions linéaires (flèches pleines) ou non linéaires (flèches en pointillés) entre les cellules modulant la croissance de ces cellules (+ favorisant la croissance, - inhibant la croissance).

Par souci d'exhaustivité, nous décrivons ici les hypothèses du modèle original. Nous devons noter qu'il n'y a pas d'accord universel sur la dynamique sous-jacente ou les cascades précises d'événements qui ont lieu dans le processus de réponse immunitaire. Nos hypothèses sont donc basées sur des déclarations et des conjectures publiées ainsi que sur des suppositions raisonnables.

- Une tumeur se développe logistiquement en l'absence de réponse immunitaire. Il s'agit d'un modèle de croissance accepté pour les tumeurs (Britton, 2003), et est également basé sur l'ajustement des données de Diefenbach et al. (2001).
- En l'absence des cellules tumorales les cellules hôtes suivent un modèle logistique.
- Le taux de mortalité supplémentaire pour chacune des cellules dû à l'interaction est régi par la loi d'action de masse qui rend compte d'une description précise du mécanisme de réaction, dans laquelle, chaque étape intermédiaire significative dans l'interaction cellules-cellules est considérée.
- Réponse immunitaire : la croissance des cellules immunitaires peut être stimulée par la présence de la tumeur représentée par une limite non-linéaire positive et qui peuvent détruire les cellules tumorales par un processus cinétique. Nous soulignons que la présence d'une tumeur détectable dans un système n'implique pas nécessairement que la tumeur a complètement échappé à l'immuno-surveillance active. Il est tout à fait possible que, bien qu'une tumeur soit immunogénique, la réponse du système immunitaire ne suffise pas à elle seule pour lutter complètement contre la croissance rapide de la population de cellules tumorales et son développement éventuel en tumeur. En fait, il y a même des spéculations sur le fait que toutes les tumeurs sont immunogènes ; voir, par exemple, (Prehn 1994).
- les cellules hôtes et les cellules tumorales sont en compétition pour les ressources disponibles, alors que les cellules immunitaires et les cellules tumorales sont en concurrence comme des proies et des prédateurs.
- La prolifération des effecteurs par les cellules tumorales s'effectue avec un retard.

Cette dynamique correspond à des espèces très compétitives. Il n'y a pas d'interaction entre l'hôte et les cellules immunitaires. Par conséquent, les cellules tumorales peuvent être considérées comme des concurrentes généralistes tandis que les deux autres sont des concurrentes spécialisées, pour reprendre une terminologie souvent utilisée en écologie.

b) La description des modèles

Lors de l'étude des interactions entre les cellules immunitaires (E) et tumorales (T), il est utile d'utiliser l'hypothèse la plus générale d'un conjugué tumeur-immunitaire : C, comme étape intermédiaire. Ceci est exprimé comme une réaction biochimique avec des constantes de vitesse de réaction k_1 et k_{-1} , à savoir



Ces conjugués peuvent subir l'une des deux réactions suivantes : la mort des cellules tumorales ou l'inactivation des cellules immunitaires. Ces résultats peuvent être exprimés sous la forme ci-dessus, avec des constantes de vitesse de réaction k_2 et k_3 , à savoir



L'équation (1.3) représente la mort des cellules tumorales (avec , une cellule tumorale morte) tandis que l'équation (1.4) représente l'inactivation des cellules immunitaires (avec , une cellule immunitaire inactivée). Ce type d'interaction a été largement supposé dans les modèles antérieurs [12, 13, 32, 139, 140]. On suppose que ces réactions biochimiques suivent la loi de l'action de masse, conduisant à des dépendances linéaires sur E, T et C comme quantifiées dans l'équation (1.7).

La production de cellules immunitaires est stimulée par la présence de cellules tumorales. Le terme de croissance de cellules immunitaires non linéaire qui sera utilisé dans ce modèle est défini par l'équation (1.5) suivante :

$$\frac{dE}{dt} = \frac{\rho ET}{\alpha + T} = \rho E f(T), \quad (1.5)$$

Où ρ , E et $f(T)$, représentent respectivement le taux de croissance des cellules immunitaires, les cellules immunitaires et la fonction cinétique de prolifération où de stimulation des antigènes tumoraux sur l'activité du système immunitaire. cette fonction cinétique est définie par :

$$f(T) = \frac{T}{\alpha + T}, \quad (1.6)$$

Où α , représentent la constante de rigidité des cellules cancéreuses. la fonction $f(T)$ donnée par l'équation (1.6) est la fonction de Michaelis-Menten.

Notons également que, l'interaction répressive entre l'hôte et les cellules tumorales dépend linéairement du nombre de cellules hôtes et tumorales. Cela est dû à la concurrence pour les ressources et l'espace dans l'environnement qu'ils occupent tous les deux. Les cellules immunitaires meurent également naturellement avec une constante de vitesse positive de $\tilde{\delta}$.

En combinant ces termes dans un système d'équations différentielles couplées, nous trouvons le modèle telle que produite par Kuznetsov et al. [139]

$$\begin{aligned} \frac{dH}{d\tilde{t}} &= r_1 H \left(1 - \frac{H}{p_1} \right) - \tilde{\alpha}_{13} H T, \\ \frac{dE}{d\tilde{t}} &= s + \frac{r_2 E T}{\alpha + T} - k_1 E T - (k_{-1} + k_2) C - \tilde{\delta} E, \\ \frac{dT}{d\tilde{t}} &= r_3 T \left(1 - \frac{T}{p_2} \right) - k_1 E T - \tilde{\alpha}_{31} H T + (k_{-1} + k_2) C, \\ \frac{dC}{d\tilde{t}} &= k_1 E T - (k_{-1} + k_2 + k_3) C. \end{aligned} \quad (1.7)$$

L'inclusion du conjugué n'est pas nécessaire lorsqu'on invoque l'approximation quasi-permanente car il est affirmé dans [139] que les observations expérimentales motivent l'approximation : $\frac{dC}{d\tilde{t}} \approx 0$. Physiquement, l'afflux de cellules immunitaires se produit très lentement, ce qui signifie que $C \approx K E T$, où $K = k_1 (k_{-1} + k_2 + k_3)^{-1}$. En utilisant cette approximation, le système d'équations différentielles peut être simplifié pour être examiné uniquement en H , E et T , telle que produite par De

$$\begin{aligned}
 \frac{dH}{d\tilde{t}} &= r_1 H \left(1 - \frac{H}{p_1} \right) - \tilde{\alpha}_{13} HT, \\
 \frac{dE}{d\tilde{t}} &= s + \frac{r_2 ET}{\alpha + T} - \tilde{\alpha}_{23} ET - \tilde{\delta} E, \\
 \frac{dT}{d\tilde{t}} &= r_3 T \left(1 - \frac{T}{p_2} \right) - \tilde{\alpha}_{31} HT - \tilde{\alpha}_{32} ET.
 \end{aligned} \tag{1.8}$$

Dans ces équations, $\tilde{\alpha}_{23} = Kk_3$ et $\tilde{\alpha}_{32} = Kk_2$

- ▷ r_1, r_2 et r_3 représentent respectivement : le taux de croissance intrinsèque des populations H , taux de reproduction des populations E dû à la présence de T et le taux de croissance intrinsèque de la population T . Tous exprimés par unité de temps (s^{-1}).
- ▷ b_1, b_2 et α représentent respectivement : la capacité biotique des populations H , la capacité biotique des populations T et la pente de la courbe de la réponse du système immunitaire. Tous exprimés en $cellules.ml^{-1}$.
- ▷ $\tilde{\alpha}_{13}, \tilde{\alpha}_{31}$ et $\tilde{\alpha}_{32}$ représentent respectivement : les paramètres de compétitivité et d'interaction entre les cellules saines et tumorales, les cellules tumorales et saines, les cellules tumorales et les cellules du système immunitaire. Tous exprimés en $ml.cellules^{-1}.s^{-1}$.
- ▷ $\tilde{\alpha}_{23}$ Représente : la vitesse à laquelle les cellules immunitaires sont inactives, inactivité due aux cellules tumorales. Elle est exprimée en $cellules.ml^{-1}$.
- ▷ $\tilde{\delta}$ Représente : Le taux de mortalité naturel des cellules E par unité de temps (s^{-1}).
- ▷ s : L'influx constant des cellules immunitaires représentant la source des cellules immunitaires externe au système.

Ce système d'EDOs est étudié sur un site tumoral unique : les interactions qu'il pourrait y avoir avec les autres sites tumoraux ne sont donc pas prises en compte. Nous faisons donc le choix, dans un premier temps, de négliger l'environnement extérieur à ce site tumoral. Cela nous amène donc à négliger l'influx constant en cellules immunitaires s . La raison, comme expliqué dans [150], est le fait que les cellules immunitaires sont produites comme des cellules naïves, qui ne peuvent pas montrer de réponse aux cellules tumorales à moins qu'elles n'aient été activées en présence de la tumeur. En conséquence, le seul terme qui contribue à la production de cellules immunitaires est le terme non linéaire qui dépend du nombre de cellules tumorales. En d'autres termes, il n'y aura pas de cellules immunitaires produites pour combattre un type de tumeur qui n'est pas présent ; c'est la présence de la tumeur qui induit la production de cellules immunitaires.

Le système que nous voulons étudier en première partie à la suite de [33, 150] en simulant le comportement de la croissance tumorale sans qu'il y ait d'intervention extérieur au micro-environnement tumoral via des simulations numériques et la représentation électroniques telle que défini dans [33]

est le suivant :

$$\begin{aligned}
\frac{dH}{d\tilde{t}} &= r_1 H \left(1 - \frac{H}{p_1} \right) - \tilde{\alpha}_{13} HT, \\
\frac{dE}{d\tilde{t}} &= \frac{r_2 ET}{\alpha + T} - \tilde{\alpha}_{23} ET - \tilde{\delta} E, \\
\frac{dT}{d\tilde{t}} &= r_3 T \left(1 - \frac{T}{p_2} \right) - \tilde{\alpha}_{31} HT - \tilde{\alpha}_{32} ET.
\end{aligned} \tag{1.9}$$

En raison de l'interprétation biologique des constantes, on suppose que les tous les paramètres du système (1.9) sont non négatifs. Par souci de commodité et pour supprimer la rigidité numérique dans la dynamique du système (1.9) ainsi que la réduction des paramètres, nous avons normalisé les variables d'état en utilisant la transformation suivante :

$$(x, y, z) = \left(\frac{H}{b_1}, \frac{E}{\alpha}, \frac{T}{b_2} \right),$$

et $t = r_3 \tilde{t}$ où x, y, z désignent respectivement les populations normalisées des cellules hôtes, des cellules effectrices et des cellules tumorales. Le jeu de paramètres est redéfini comme suite :

$$(\rho_1, \alpha_{13}, \rho_2, \gamma, \alpha_{23}, \delta, \alpha_{31}, \alpha_{32}) = \left(\frac{r_1}{r_3}, \frac{\tilde{\alpha}_{13} b_2}{r_3}, \frac{r_2}{r_3}, \frac{\alpha}{b_2}, \frac{\tilde{\alpha}_{23} b_2}{r_3}, \frac{\tilde{\delta}}{r_3}, \frac{\tilde{\alpha}_{31} b_1}{r_3}, \frac{\tilde{\alpha}_{32} \alpha}{r_3} \right). \tag{1.10}$$

Après cette mise à l'échelle, le système est simplifié pour donner l'ensemble final d'équations différentielles qui régissent le modèle :

$$\begin{aligned}
\dot{x} &= \rho_1 x(1 - x) - \alpha_{13} xz, \\
\dot{y} &= \rho_2 \frac{yz}{\gamma + z} - \alpha_{23} yz - \delta y, \\
\dot{z} &= z(1 - z) - \alpha_{31} xz - \alpha_{32} yz.
\end{aligned} \tag{1.11}$$

Notons que cet adimensionnement signifie que x, y et z ont des unités dans le sens où elles sont définies en référence aux constantes utilisées dans la mise à l'échelle. La même chose est vraie pour le temps t . Avec cette compréhension, les unités arbitraires seront omises dans les graphiques impliquant ces quantités.

Les équations différentielles couplées de ce modèle peuvent être intégrées au fil du temps pour donner des solutions dépendant du temps pour les populations de cellules hôtes, immunitaires et tumorales mises à l'échelle.

c) Modèle avec retard

Dans un deuxième temps, un autre aspect important dans cette thèse est d'étudier un chemin différent, mais tout aussi important de l'influence du retard d'information à la stimulation du système immunitaire par les cellules tumorales. De toute évidence, la réaction immunitaire à la détection d'un antigène, nécessite la transmission des signaux qui déclenchent la production d'agents immunitaires appropriés, la production de certaines cellules et protéines, etc [151]. Ainsi, cette réponse a besoin d'un certain restart de temps. Pour refléter ce phénomène, le décalage temporel dans

la fonction de stimulus définie par l'équation (1.6) doit être pris en compte lors de la modélisation des processus immuno-oncologiques [152]. De plus, les cellules tumorales sécrètent des cytokines immunosuppressives TGF- β , prostaglandine E2, IL-10, etc. capables de stimuler la prolifération des cellules tumorales en se camouflant. Ainsi, l'influence de la taille de la tumeur sur la dynamique des effecteurs n'est pas instantanée puisqu'elle résulte à la fois du transport de la signalisation intercellulaire, de la maturation et de l'activation des lymphocytes cytotoxiques médiés par les lymphocytes B [153, 154]. Ceci justifie donc l'introduction du retard dans la fonction cinétique de prolifération des cellules immunitaires $f(z)$. On considère dans cette thèse, le cas où l'effet de la stimulation immunitaire par les cellules tumorales n'est ni instantané ni retardé de manière déterministe [151], mais plutôt affecté par un retard, dont la distribution est donnée par une densité de probabilité générale $K(t) : [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ où $\int_0^{+\infty} K(t)dt = 1$ et $0 \leq \int_0^{+\infty} tK(t)dt < \infty$. Ainsi, nous remplaçons dans le modèle de base de l'équation (1.11), $f(z)$ par $f(w(t))$ où une autre variable $w(t)$ définie comme une convolution des cellules tumorales z et une fonction de distribution de retard $K(t)$ est introduite, dont la dynamique est donnée par

$$w(t) = \int_{-\infty}^t T(t)K(t - \tau)d\tau. \quad (1.12)$$

$w(t)$ dépend également des valeurs passées des variables d'état et semble plus réaliste pour de nombreux cas de cancer où les informations dû à la présence des cellules tumorales arrivent après des procédures de routine assez longues (telles que les confirmations des antigènes cancéreux par l'immunité, les retards de notification dans la transmission des informations aux cellules effectrices). Cela permet à la fonction d'information $w(t)$ d'avoir des valeurs retardées sur la variable $z(t)$. Ainsi Le modèle modifié de trois variables d'état x, y et z est donné par le système intégro-différentiel suivant :

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \rho_1 x(1 - x) - \alpha_{13} xz, \\ \dot{y} &= \rho_2 \frac{yw(t)}{\gamma + w(t)} - \alpha_{23} yz - \delta y, \\ \dot{z} &= z(1 - z) - \alpha_{31} xz - \alpha_{32} yz, \\ w(t) &= \int_{-\infty}^t z(t)K(t - \tau)d\tau. \end{aligned} \quad (1.13)$$

Pour former le modèle (1.13), nous devons définir les conditions initiales. Du fait de l'interprétation biologique des variables du modèle, nous considérons les fonctions initiales ϕ continues et définies sur l'intervalle $(-\infty, 0]$ avec des valeurs non négatives. Cependant, les fonctions non négatives bornées sont biologiquement pertinentes, mais pour des raisons techniques, les espace de variables bornées dont la fonction continue n'est pas un bon candidat pour l'espace des phases (pour plus de détails voir [155]), on définit l'espace de Banach

$$\psi = \left\{ \phi \in \kappa : \lim_{\xi \rightarrow -\infty} \phi(\xi) \frac{1}{1 + \xi^2} = 0 \quad \text{et} \quad \sup_{\xi \in (-\infty, 0]} \left| \phi(\xi) \frac{1}{1 + \xi^2} \right| < \infty \right\}, \quad (1.14)$$

avec une norme

$$\|\phi\|_\eta = \sup_{\xi \in (-\infty, 0]} \left| \phi(\xi) \frac{1}{1 + \xi^2} \right|, \quad \text{pour } \phi \in \psi. \quad (1.15)$$

En fait, l'espace des phases ψ contient toutes les fonctions biologiquement/médicalement pertinentes. Notons aussi que $\frac{1}{1+\xi^2}$ n'est pas un choix unique de fonction qui contrôle le comportement des fonctions dans $(-\infty, 0]$. Ce choix est purement technique et n'influence pas les résultats de stabilité [155]. Soit ψ^+ le sous-espace des fonctions non négatives appartenant à ψ . On suppose que les conditions initiales appartiennent à cet espace, c'est-à-dire

$$x(t) = \phi_1(t), \quad y(t) = \phi_2(t), \quad z(t) = \phi_3(t), \quad \phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in \psi^+. \quad (1.16)$$

Utilisant les théorèmes développés dans [156, 157], on trouve que la non-négativité est immédiate. à partir de la deuxième équation du système (1.13) nous avons

$$y(t) = \phi_2(0) \frac{e^{\rho_2 \int_0^t f(w(s)) ds}}{e^{\sigma t + \int_0^t z(s) ds}} \geq 0.$$

Le cas général est assez difficile à traiter. Ainsi, nous supposons dans cette thèse que, le noyau de retard $K(t)$ appartient à une famille de distributions de probabilités ayant un rôle prépondérant dans la théorie des systèmes dynamiques à retards, à savoir la famille de fonction Erlangien [173] définir par

$$Krl_{n,a}(t) = \frac{a^n}{(n-1)!} t^{n-1} e^{-at} \quad \text{avec } a, t \in IR^+ \quad \text{et } n \in IN^+. \quad (1.17)$$

Le paramètre n est appelé paramètre de forme et le paramètre a est appelé le paramètre de taux, pour plus de détails, voir par exemple [151, 158]. La valeur moyenne de la densité de probabilité d'Erlang est donnée par $\tau_{n,a} = \frac{n}{a}$, tandis que la variance est égale à $\frac{n}{a^2}$. Ainsi, le retard moyen est égal à cette moyenne et l'écart type $\frac{\sqrt{n}}{a}$ mesure le degré de concentration du retard par rapport au retard moyen. Dans cette famille erlangienne, le premier élément $Krl_{1,a}$, est appelé mémoire et s'estompe exponentiellement avec importance particulière car il accorde un poids décroissant au passé. D'autre part, le deuxième élément $Krl_{2,a}$ définit la mémoire erlangienne arrondie plus simple. Plus généralement, la distribution d'Erlang a été suggérée comme une bonne approximation de la distribution du temps de cycle cellulaire, à la suite de modèles à plusieurs étapes [159]. Notons également que, parmi la grande famille des noyaux d'Erlang, les noyaux retard faibles ($n = 1$) et forts ($n = 2$) ont été appliqués avec succès dans de nombreux domaines de la biologie théorique : épidémiologie [160], épidémiologie comportementale [161], écologie des systèmes prédateurs-proies [162], prolifération des cellules souches [163], dynamique des réseaux de neurones [164], biologie théorique des populations [165], immunologie des infections [166] et biologie des systèmes [167]. Cependant, en gardant à l'esprit qu'il ne s'agit là encore que d'une approximation de l'ensemble du processus, nous considérons également dans cette thèse d'autres noyaux.

La distribution d'Erlang a une propriété remarquable : l'équation intégrale pour $w(t)$ équivaut à un système ODE linéaire supplémentaire. En appliquant l'astuce de la chaîne linéaire [173], nous

obtenons n équations linéaires supplémentaires définie par

$$\begin{cases} \dot{w}_1(t) = a(z(t) - w_1(t)) \\ \dot{w}_i(t) = a(w_{i-1}(t) - w_i(t)) & \text{pour } i = 2, \dots, m-1 \\ \dot{w}(t) = a(w_{m-1}(t) - w(t)) \end{cases} \quad (1.18)$$

En supposant la condition initiale (1.16) pour le système (1.13), les conditions initiales appropriées pour le sous-système (1.18) sont les suivantes :

$$w(0) = \int_{-\infty}^0 K(-s)\phi_3(s)ds \quad \text{et} \quad w_i(0) = 0, \quad i = 1, 2, \dots, m-1$$

Pour les conditions initiales particulières mimant le montage expérimental considéré dans la simulation numérique, soit $x(t) = x_0$ pour $t < 0$, $y(t) = y_0$ pour $t < 0$, $z(t) = 0$ pour $t < 0$ et $z(0) = z_0$, on obtient $w_i(t) = 0$ et aussi $w(0) = 0$. Compte tenu de (1.18), le système (1.13) peut être réduit au système ODE de $n + 3$ équations suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} = \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz \\ \dot{y} = \frac{\rho_2 y w(t)}{\gamma + w(t)} - \alpha_{23} yz - \sigma y \\ \dot{z} = z(1-z) - \alpha_{31} xz - \alpha_{32} yz \\ \dot{w}_1(t) = a(z(t) - w_1(t)) \\ \dot{w}_i(t) = a(w_{i-1}(t) - w_i(t)) & \text{pour } i = 2, \dots, m-1 \\ \dot{w}(t) = a(w_{m-1}(t) - w(t)) \end{cases} \quad (1.19)$$

Ce modèle peut être considéré comme une approximation de l'équation principale de la dynamique stochastique en termes de dynamique déterministe des populations cellulaires moyennes. En effet le système supplémentaire (1.18) est encore une équation différentielle linéaire, bien que vectorielle, à coefficients aléatoires, en réalité constant dans les intervalles entre deux événements stochastiques consécutifs [168]. De plus, il présente une évolution à la fois discrète et continue, définissant ainsi un système hybride qui est un processus de Markov stochastique déterministe par morceaux [169]. Notre objectif n'est pas d'étudier le processus stochastique, mais d'étudier l'influence des paramètres de densité de probabilité sur le comportement des solutions ainsi que la dynamique du modèle. Nous étudions pour le cas limite n tendant vers l'infini et considérons le cas pour n fini en un entier p tel que $1 \leq n \leq p$ en insistant plus sur le cas particulier $n = 1$

- Il est montré dans [151] que pour de grandes valeurs de n , la distribution temporelle d'Erlang temps vers la distribution de Dirac et le calcul de la fonction intégrale donne : $w(t) = z(t - \tau)$. Cela implique une déviation constante de la variable z . donc le système avec une distribution de Dirac est défini par :

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz, \\ \dot{y} &= \rho_2 \frac{yz(t-\tau)}{\gamma + z(t-\tau)} - \alpha_{23} yz - \delta y, \\ \dot{z} &= z(1-z) - \alpha_{31} xz - \alpha_{32} yz. \end{aligned} \quad (1.20)$$

avec des conditions initiales : $\varphi = (\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3)$ définies dans l'espace

$$S_+ = \{ \varphi \in S([- \tau, 0], IR_+^3) : x(\xi) = \varphi_1(\xi), y(\xi) = \varphi_2(\xi), z(\xi) = \varphi_3(\xi) \}. \quad (1.21)$$

où, $\varphi_i(\xi) \geq 0$, $\xi \in [-\tau, 0]$, $\varphi_i \geq 0$, $i = 1, 2, 3$ et $\varphi = \{\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3\} \in S([- \tau, 0], IR_+^3)$ l'espace de Banach de toutes les fonctions continues dans la région $[-\tau, 0] \rightarrow IR_+^3$, avec une sous-norme appropriée et $IR_+^3 = \{(x, y, z) : x \geq 0, y \geq 0, z \geq 0\}$

- L'autre cas limite est pour $n = 1$, une densité de probabilité exponentielle, qui peut être considérée, grosso modo, comme l'opposé du retard discret, car il est caractérisé par un mode nul et est positif pour tout $\tau \succ 0$. De plus, une loi exponentielle modélise la durée de vie d'un phénomène sans mémoire, ou sans vieillissement, ou sans usure : la probabilité que le phénomène dure au moins $\tau + t$ jours sachant qu'il a déjà duré t jours sera la même que la probabilité de durer τ jours à partir de sa mise en fonction initiale. En d'autres termes, le fait que le phénomène ait duré pendant t jours ne change rien à son espérance de vie à partir du temps t . Dans ce cas (1.13) est représentée par un système de 4 ODE suivant :

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \rho_1 x(1 - x) - \alpha_{13} x z, \\ \dot{y} &= \rho_2 \frac{y w}{\gamma + w} - \alpha_{23} y z - \delta y, \\ \dot{z} &= z(1 - z) - \alpha_{31} x z - \alpha_{32} y z, \\ \dot{w} &= a(z - w). \end{aligned} \quad (1.22)$$

Les méthodes mathématiques, numériques et analogiques (théories expérimentales) ainsi que les différents outils de caractérisations des états dynamiques nécessaires à l'analyse des modèles décrits par les systèmes (1.11), (1.20) et (1.22) sont décrits et présentés au chapitre 2 et les résultats au chapitre 3

1.7 Problématique

Le fait que la biologie n'ait pas réussi à appréhender parfaitement l'évolution des cancers a permis d'ouvrir les portes à la physique et à une approche par la théorie des systèmes dynamiques. Ainsi, la question **pourquoi le cancer** peut être résumé en disant qu'il existe des aspects fondamentaux de la dynamique multicellulaire que nous ne comprenons tout simplement pas à l'heure actuelle. En effet, sur les cent dernières années, les contributions de la physique et des systèmes dynamiques à la compréhension des phénomènes biologiques ont été nombreuses : les cancérologues et les biologistes se tournent aujourd'hui vers les physiciens pour comprendre la dynamique du cancer et, par conséquent, mieux le contrôler [174]. Ceci est en parfaite adéquation avec la logique qui est de comprendre pour agir et non pas l'inverse. En revanche, il n'y a pas encore d'étude de la linéarité ou non de la dynamique de la croissance cellulaire tumorale prenant en compte l'influence des multiples cellules non tumorales et le retard dans la prolifération des cellules immunitaires effectrices stimulées par la tumeur. La radiosensibilité d'une tumeur cancéreuse dépend pourtant beaucoup

de la population de cellules normales stromales, immunitaires, etc. Ces cellules peuvent moduler la radiosensibilité de la population tumorale. En effet, il a été montré *in vivo* que la réponse tumorale à la radiothérapie est aussi liée à la sensibilité des micro-vaisseaux et du retard (issues du stroma).

En radiobiologie, plus particulièrement, cette approche des systèmes dynamiques non linéaires pourrait être intéressante pour quantifier la radiosensibilité tumorale au-delà du modèle quadratique via la modélisation des interactions et dynamiques cellulaires par des modèles plus globaux en interaction compétitives, soumis à une irradiation qui sont des modèles déterministes chaotiques. Les développements en cours ont pour objectifs, premièrement de vérifier biologiquement *in vitro* les données théoriques (par exemple, via des modèles de cultures cellulaires tridimensionnels) et, deuxièmement en clinique humaine d'étudier la dynamique tumorale après radiothérapie et la modulation de cette dynamique avec des paramètres non tumoraux (poids, état général, variables biologiques, etc.).

Bien sûr qu'au-delà du défi intellectuel pur sur le cancer, il y a l'aspect technologique de la physique qui peut contribuer au traitement du cancer. Mais, nous ne pouvons pas nous arrêter avec le séquençage du génome; il y a des problèmes beaucoup plus profonds dans le cancer qui, espérons-le, céderont le pas à de nouvelles technologies qui en sont encore au stade de la formation. Un autre aspect de la physique qui ne s'est pas complètement déplacé dans le monde du cancer est la croissance hautement quantitative et prédictive de notre capacité à créer des modèles sophistiqués pour comprendre la croissance et la dynamique des cellules cancéreuses en mutation sous stress, à la fois mécanique et métabolique. Bien que les défis soient grands, en principe, la modélisation mathématique et électronique pourrait être utilisée pour contribuer à un traitement personnalisé des cancers, couplé au développement de technologies de pointe. Il serait aussi, question à partir des circuits électroniques, de concevoir et réaliser un circuit électronique capable de simuler les états et phénomènes de la croissance tumorale décrite par l'analyse mathématique.

Conclusion

Ce chapitre a servi de cadre à la revue de littérature et exposé la problématique de cette thèse. Dans la première partie de ce chapitre, nous avons défini et présenté la théorie du cancer pour avoir une idée sur l'origine des comportements imprévisibles des cancers. L'épidémiologie au Cameroun, la cancérogénèse et les différentes phases de traitement sont brièvement présentées. Les concepts de la théorie des systèmes dynamiques que nous avons présentés nous offre des schémas plus riches et correspondant mieux à l'expérience de la maladie et semblent permettre une description pertinente de la croissance tumorale et des irrégularités que l'on retrouve en clinique et non dans les modèles classiques. On a pu voir également qu'une multitude de modèles de croissance tumorales ont été mis en place après les travaux innovants de Kuznetsov et al. Chacun d'entre eux traitant de façon différente les modèles en se concentrant sur un aspect de la modélisation. Ensuite, nous avons décrit explicitement les 2 modèles de la croissance tumorale qui font l'objet de ce travail. Tous ces points nous ont permis de ressortir la problématique à résoudre dans cette thèse.

Chapitre 2

MATERIELS ET MÉTHODES

Introduction

Dans ce chapitre nous présentons les différents outils d'analyse théorique, numérique et analogique ainsi que les logiciels qui seront utilisés pour nos investigations dans cette thèse. Dans un premier temps, nous présenterons d'abord les méthodes analytiques qui nous permettront de déterminer les états d'équilibre biologiques du modèle ainsi que leur stabilité. Ensuite, nous développerons les formalismes mathématiques qui nous permettront de prouver les éventuelles bifurcations locales pouvant apparaître lors des interactions entre les différentes populations cellulaires de la croissance tumorale. Par la suite, nous présenterons également les outils d'analyses numériques décrite par les algorithmes de Newton-Raphson et Runge-Kutta. Nous présentons les outils de calcul pour la caractérisation des états dynamiques du modèle de tumeur proposé. Par la suite, nous présenterons les opérateurs analogiques permettant la réalisation du circuit électronique et enfin nous présenterons les logiciels comme outils de simulation des résultats obtenus.

2.1 Méthodes analytiques

Dans cette thèse, les propriétés de base des équations différentielles ordinaires (*ODE*) décrivant la dynamique des différents modèles de cancer proposés est un sous ensemble de la théorie des systèmes dynamiques. Ces systèmes peuvent aussi être discrets ou à dérivées partielles et sont en général non linéaires. Leur étude impose la maîtrise des outils mathématiques relevant de l'analyse des systèmes d'équations différentielles non linéaires tels que la recherche des points d'équilibre et leur stabilité. Ces derniers seront étudiés de manière approfondie en utilisant les méthodes de Cardan, Ferrari, Routh-Hurwitz et du commutateur de stabilité.

2.1.1 Points fixes

On appelle système dynamique, un système (physique) représenté par un ensemble de n équations différentielles munies de conditions initiales et structuré de la manière suivante

$$\begin{aligned}\dot{X} &= F(X, \alpha, t), \\ X(0) &= \bar{X}.\end{aligned}\tag{2.1}$$

Où \dot{X} est le vecteur vitesse de variables d'états de dimension n , X est un vecteur de variables d'états de dimension n , F un vecteur de fonctions scalaires des variables X de dimension n aussi, α un vecteur de paramètre de dimension p , et t la variable libre du problème qui est souvent le temps. \bar{X} est le vecteur des conditions initiales (valeur de X à $t = 0$). Suivre la dynamique du système, correspond à observer l'évolution du vecteur X dans un espace vectoriel ε appelé espace des phases. L'application qui fait passer un vecteur de ε à un autre au cours du temps est appelé flot [175].

D'une façon générale, on appelle points d'équilibre ou encore points fixes, l'ensemble des points $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)^T$ pour lesquels la vitesse est nulle. En d'autres termes, le système n'évolue plus dans le temps et les solutions sont stationnaires. Cet état est déterminé en supposant que toutes les dérivées temporelles sont nulles. Un point d'équilibre est donc défini par les relations suivantes

$$\frac{dX}{dt} = 0. \quad \text{soit} \quad \frac{dx_1}{dt} = \frac{dx_2}{dt} = \dots = \frac{dx_n}{dt} = 0.\tag{2.2}$$

Lors de la recherche des points d'équilibre, on peut aboutir à une équation de degré 3. Dans ce cas on est amené à utiliser la méthode de Cardan pour trouver les solutions réelles. Cette méthode est explicitée dans le paragraphe suivant.

2.1.2 Méthode de Cardan

La méthode de Cardan, proposée par Jérôme Cardan en 1545, est une méthode de résolution des équations polynomiales du troisième degré. En effet, soit un polynôme du troisième degré avec des coefficients réels.

$$P(X) = X^3 + AX^2 + BX + C = 0.\tag{2.3}$$

En utilisant la transformation de Tchirnhauss pour éliminer le coefficient devant X^2 en posant : $X = Z + \frac{A}{3}$, elle se ramène à une équation de la forme

$$Q(Z) = Z^3 + pZ + q = 0.\tag{2.4}$$

Avec $p = B - \frac{A^2}{3}$ et $q = C - \frac{AB}{3} + \frac{2A^3}{27}$. Il suffira de calculer les racines de Q pour obtenir celles de $P(X)$. La méthode de Cardan permet d'obtenir des expressions appelées formules de Cardan, qui donnent les solutions de l'équation (2.4) en fonction de p et q et par conséquent celle de l'équation (2.3)

• Formules de Cardan

Nous présentons les différentes situations selon le signe du discriminant de Cardan donné par l'expression : $\Delta = 4p^3 + 27q^2$.

– Si $\Delta > 0$, le polynôme P admet une seule racine réelle donnée par :

$$X = \left(-\frac{q}{2} + \left(\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27} \right)^{\frac{1}{2}} \right)^{\frac{1}{3}} + \left(-\frac{q}{2} - \left(\frac{q^2}{4} + \frac{p^3}{27} \right)^{\frac{1}{2}} \right)^{\frac{1}{3}} - \frac{A}{3}.$$

– Si $\Delta < 0$, le polynôme P admet 3 racines réelles qui sont :

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(-\frac{q}{2} + J \left(-\frac{q^2}{4} - \frac{p^3}{27} \right)^{\frac{1}{2}} \right)^{\frac{1}{3}} + \left(-\frac{q}{2} - J \left(-\frac{q^2}{4} - \frac{p^3}{27} \right)^{\frac{1}{2}} \right)^{\frac{1}{3}} - \frac{A}{3}; \\ X_2 &= J \left(-\frac{q}{2} + J \left(-\frac{q^2}{4} - \frac{p^3}{27} \right)^{\frac{1}{2}} \right)^{\frac{1}{3}} + J^2 \left(-\frac{q}{2} - J \left(-\frac{q^2}{4} - \frac{p^3}{27} \right)^{\frac{1}{2}} \right)^{\frac{1}{3}} - \frac{A}{3}; \\ X_3 &= J^2 \left(-\frac{q}{2} + J \left(-\frac{q^2}{4} - \frac{p^3}{27} \right)^{\frac{1}{2}} \right)^{\frac{1}{3}} + J \left(-\frac{q}{2} - J \left(-\frac{q^2}{4} - \frac{p^3}{27} \right)^{\frac{1}{2}} \right)^{\frac{1}{3}} - \frac{A}{3}; \end{aligned}$$

avec

$$J = -\frac{1}{2} + j\frac{\sqrt{3}}{2} = e^{\frac{2j\pi}{3}}, \quad j^2 = -1.$$

Soit

$$X_k = 2 - \frac{p}{3} \cos \left(\frac{1}{3} \arccos \left(-\frac{3q}{2p} \sqrt{-\frac{3}{p}} \right) + \frac{2k\pi}{3} \right) - \frac{A}{3}, \quad k = 1, 2, 3.$$

– Si $\Delta = 0$, le polynôme P admet 2 racines réelles dont une est double, qui sont :

$$\begin{aligned} X_1 &= \frac{3q}{p} - \frac{A}{3}, \\ X_2 &= X_3 = \frac{3p}{2q} - \frac{A}{3}. \end{aligned}$$

Cette méthode sera utilisée pour trouver les points d'équilibre et étudier leur stabilité.

2.1.3 Stabilité des systèmes dynamiques

La stabilité d'un système dynamique d'équations différentielles non linéaires s'étudie autour des points fixes. La méthode consiste à déterminer leur propriété de stabilité locale. Si un point fixe est stable, alors le système dynamique est stable autour de ce point.

Le principe de base de la méthode repose sur la linéarisation du système non linéaire décrit autour du point d'équilibre en considérant des variables locales :

$$u(t) = X(t) - X_e. \tag{2.5}$$

Pour linéariser, on recherche le système d'équations qui gouverne le vecteur $u(t)$ en faisant une approximation du premier ordre au voisinage du point d'équilibre :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{u}_1 = F_1(X_e) + \frac{\partial F_1}{\partial x_1} \Big|_{x_{1e}} u_1 + \frac{\partial F_1}{\partial x_2} \Big|_{x_{2e}} u_2 + \cdots + \frac{\partial F_1}{\partial x_n} \Big|_{x_{ne}} u_n, \\ \dot{u}_2 = F_2(X_e) + \frac{\partial F_2}{\partial x_1} \Big|_{x_{1e}} u_1 + \frac{\partial F_2}{\partial x_2} \Big|_{x_{2e}} u_2 + \cdots + \frac{\partial F_2}{\partial x_n} \Big|_{x_{ne}} u_n, \\ \vdots \\ \dot{u}_n = F_n(X_e) + \frac{\partial F_n}{\partial x_1} \Big|_{x_{1e}} u_1 + \frac{\partial F_n}{\partial x_2} \Big|_{x_{2e}} u_2 + \cdots + \frac{\partial F_n}{\partial x_n} \Big|_{x_{ne}} u_n. \end{array} \right. \quad (2.6)$$

Avec $\dot{u}_i = \frac{du_i}{dt}$, $i = 1, 2, 3, \dots, n$

Soit $\dot{u}_i = \sum_{j=1}^n F_i(X_e) + \sum_{j=1}^n \frac{\partial F_i}{\partial x_j} u_j$ où les dérivées partielles sont calculées au point d'équilibre.

En utilisant les relations définissant le point d'équilibre, c'est-à-dire $F_i(X_e) = 0$ pour $i \in [1, n]$, après substitution des coordonnées locales dans les équations (2.6) et en négligeant les termes d'ordre supérieurs à 1 dans le développement de Taylor, nous obtenons le système linéarisé suivant :

$$\dot{u}_i = \sum_{j=1}^n \frac{\partial F_i}{\partial x_j} u_j = Au_i, \quad (2.7)$$

avec

$$A = \left[\frac{\partial F_i}{\partial x_j} \right] = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial F_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial F_n}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial F_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}_{X_e} \quad (2.8)$$

La matrice des dérivées partielles que nous notons $A = \left[\frac{\partial F_i}{\partial x_j} \right]_{i \in [1, n], j \in [1, n]}$ s'appelle la matrice Jacobienne. En écologie, cette matrice est souvent appelée matrice de communauté lorsque les variables x_i désignent des abondances de populations.

Les solutions de ce système linéaire dépendent des valeurs propres de cette matrice A, solutions de l'équation caractéristique

$$\det(A - \lambda I) = 0. \quad (2.9)$$

qui est un polynôme de degré n . Rappelons qu'un polynôme de degré n à coefficients réels admet au plus n racines réelles et que si λ est une racine complexe alors son complexe conjugué $\bar{\lambda}$ est également une racine. La condition de stabilité du point d'équilibre porte sur les n valeurs propres λ_k de cette matrice Jacobienne

Théorème 1 :

- $X_e(x_{1e}, x_{2e}, \dots, x_{ne})$ est asymptotiquement stable $\leftrightarrow \forall k, \Re(\lambda_k) < 0$, où $\Re(\lambda_k)$ est la partie réelle de la valeur propre λ_k . Pour avoir la stabilité asymptotique, il faut et il suffit que toutes les valeurs propres de la matrice du système linéarisé soient à partie réelle négative.
- $X_e(x_{1e}, x_{2e}, \dots, x_{ne})$ est un point d'équilibre instable si au moins une des valeurs propres de la matrice A est à partie réelle strictement positive.

Pour un système de dimension 4, l'équation caractéristique s'écrit sous la forme suivante :

$$P(\lambda) = \lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0. \quad (2.10)$$

Cette équation peut être résolue analytiquement par la méthode de **Ferrari**

2.1.4 Méthode de Ferrari

La méthode de **Ferrari** imaginée et mise au point par Ludovico Ferrari (1540) permet de résoudre par radicaux les équations du quatrième degré, c'est-à-dire d'écrire les solutions comme une combinaison d'additions, soustractions, multiplications, divisions, et racines carrées, cubiques et quartiques constituée à partir des coefficients de l'équation. Elle fournit pour les quatre solutions, sous une apparence différente, la même formule que celle des méthodes ultérieures de Descartes (1637) et de Lagrange (1770).

a) Principe de la méthode

On ramène d'abord l'équation (en translatant la variable de façon à éliminer le terme de degré 3) à une équation de la forme :

$$\xi^4 + p\xi^2 + q\xi + r = 0. \quad (2.11)$$

Le point central de la méthode consiste à remplacer ensuite le monôme ξ_4 par le polynôme $(\xi_2 + \mu)^2 - 2\mu\xi^2 - \mu^2$, paramétré par μ , et à trouver une valeur de μ convenable, qui permette d'écrire $\xi^4 + p\xi^2 + q\xi + r$ comme une différence de deux carrés donc, via une identité remarquable, comme un produit de deux polynômes du second degré.

b) Mise en œuvre

posons $\lambda = \xi - \frac{a_1}{4}$, il vient que

$$\begin{aligned} & \left(\xi - \frac{a_1}{4}\right)^4 + a_1 \left(\xi - \frac{a_1}{4}\right)^3 + a_2 \left(\xi - \frac{a_1}{4}\right)^2 + a_3 \left(\xi - \frac{a_1}{4}\right) + a_4 = 0 \\ \iff & \xi_4 - a_1\xi^3 + \frac{3a_1^2}{8}\xi^2 - \frac{a_1^3}{16} + \frac{a_1^4}{256} + a_1 \left(\xi^3 - \frac{3a_1^2}{4}\xi^2 + \frac{3a_1^2}{16}\xi^2 - \frac{a_1^3}{63}\right) + a_2 \left(\xi^2 - \frac{a_1}{2} + \frac{a_1^2}{16}\right) \\ & + a_3\xi - \frac{a_1a_3}{4} + a_4 = 0 \\ \iff & \xi_4 + \left(a_2 - \frac{3a_1^2}{8}\right)\xi^2 + \left(\frac{a_1^3}{8} - \frac{a_1a_2}{2} + a_3\right)\xi - \frac{a_1^4}{256} - \frac{a_1a_3}{4} + \frac{a_2a_1^2}{16} + a_4 \\ \iff & \xi_4 + p\xi_2 + q\xi_4 + r = 0 \end{aligned}$$

Avec $p = a_2 - \frac{3a_1^2}{8}$, $q = \frac{a_1^3}{8} - \frac{a_1a_2}{2} + a_3$ et $r = -\frac{a_1^4}{256} - \frac{a_1a_3}{4} + \frac{a_2a_1^2}{16} + a_4$

- Si $q = 0$, l'équation (2.11) est bicarrée et on la ramène au second degré en posant $\xi^2 = Y$.
- Supposons $q \neq 0$, il existe un nombre réelle μ tel que le monôme ξ^4 peut s'écrire sous la forme d'un polynôme $(\xi_2 + \mu)^2 - 2\mu\xi^2 - \mu^2$ c'est-à-dire $\xi^4 = (\xi_2 + \mu)^2 - 2\mu\xi^2 - \mu^2$. Il vient que (2.11) s'écrit :

$$\begin{aligned} \xi^4 + p\xi^2 + q\xi + r = 0 & \iff (\xi^2 + \mu)^2 - 2\mu\xi^2 - \mu^2 + p\xi^2 + q\xi + r = 0 \\ & \iff (\xi^2 + \mu)^2 - (2\mu - p)\xi^2 + q\xi - \mu^2 + r = 0 \\ & \iff (\xi^2 + \mu)^2 - [(2\mu - p)\xi^2 - q\xi + \mu^2 - r] = 0 \end{aligned}$$

Soit le polynôme $P(\xi) = (2\mu - p)\xi^2 - q\xi + \mu^2 - r$. Le calcul du discriminant de ce polynôme est : $\Delta = q^2 - 4(2\mu - p)(\mu^2 - r) = -8\mu^3 + 4p\mu^2 + 8r\mu - 4pr + q$. Pour que $P(\xi)$ soit un carré parfait, il faut que $\Delta = 0$, ce qui conduit à une équation du 3^{me} degré, dite équation résolvante :

$$8\mu^3 - 4p\mu^2 - 8r\mu + 4pr - q = 0, \quad (2.12)$$

la racine double de $P(\xi)$ est $\xi = \frac{q}{2(2\mu - p)}$. Il s'en suit que

$$P(\xi) = (2\mu - p) \left(\xi - \frac{q}{2(2\mu - p)} \right)^2,$$

avec $2\mu \neq p$. Il ne reste qu'à résoudre chacune des deux équations du second degré suivante :

$$\begin{aligned} \xi^2 + \xi\sqrt{2\mu - p} + \mu - \frac{q}{2\sqrt{2\mu - p}} &= 0 \quad \text{ou} \\ \xi^2 - \xi\sqrt{2\mu - p} + \mu + \frac{q}{2\sqrt{2\mu - p}} &= 0 \end{aligned}$$

Soit μ_0 l'une des solutions de l'équation résolvante (2.12) et $\sqrt{2\mu_0 - p}$ l'une des deux racines carrées (éventuellement complexe) de $2\mu_0 - p$; les solutions de l'équation (2.12) sont déduites par les expressions suivantes

$$\begin{aligned} \xi_1 &= \frac{1}{2} \left(-\sqrt{2\mu_0 - p} + \sqrt{-2\mu_0 - p + \frac{2q}{\sqrt{2\mu_0 - p}}} \right); \\ \xi_2 &= \frac{1}{2} \left(-\sqrt{2\mu_0 - p} - \sqrt{-2\mu_0 - p + \frac{2q}{\sqrt{2\mu_0 - p}}} \right); \\ \xi_3 &= \frac{1}{2} \left(\sqrt{2\mu_0 - p} + \sqrt{-2\mu_0 - p - \frac{2q}{\sqrt{2\mu_0 - p}}} \right); \\ \xi_4 &= \frac{1}{2} \left(\sqrt{2\mu_0 - p} - \sqrt{-2\mu_0 - p - \frac{2q}{\sqrt{2\mu_0 - p}}} \right). \end{aligned} \quad (2.13)$$

Nous déduisons finalement les solutions de l'équation (2.10) qui sont : $\lambda_i = \xi_i - \frac{\alpha_1}{4}$; $i = 1, 2, 3, 4$

2.1.5 Critères de Routh-Hurwitz

La condition de stabilité d'un point d'équilibre nécessite de vérifier que toutes les valeurs propres de la matrice Jacobienne sont à partie réelle négative. Dans la pratique, il n'est pas toujours facile de calculer les valeurs propres de la matrice du système linéarisé. La condition de stabilité d'un point d'équilibre nécessite de vérifier que toutes les valeurs propres de la matrice jacobéenne ont des parties réelles négatives. Il existe des critères permettant de conclure sur la stabilité locale d'un point d'équilibre sans calculer explicitement les valeurs propres. Ces critères importants qui donnent des conditions nécessaires et suffisantes pour que toutes les racines du polynôme caractéristique (avec des coefficients réels) se trouvent dans la moitié gauche du plan complexe sont appelés critères de Routh-Hurwitz. Lorsque les critères de Routh-Hurwitz énoncés dans le théorème suivant sont satisfaits, toute solution de l'équation différentielle converge vers le point fixe étudié.

Théorème 2 : Soit l'équation caractéristique obtenue à partir de la matrice Jacobienne d'un système donné autour d'un de ses points fixes :

$$a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0. \quad (2.14)$$

où les λ_i solutions de l'équation (2.14), représentent les valeurs propres de la matrice analytique A et les coefficients a_i , $i \in [1, n] \cap N$ sont des réelles. Le théorème de stabilité de Routh-Hurwitz se base d'une part sur le signe de a_i , $i \in [1, n] \cap N$ et, d'autre part, sur le signe d'un certain nombre de déterminants définis comme suit :

$$H_1 = a_1, H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{vmatrix}, H_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ a_0 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix}, \dots, H_n = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & a_7 & \dots & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 & a_6 & \dots & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & a_5 & \dots & 0 \\ 0 & a_0 & a_2 & a_4 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{vmatrix}$$

. Où $a_k = 0$ si $k \succ n$

L'équilibre est asymptotiquement stable $\Leftrightarrow \forall k \in [1, n], H_k > 0$.

Il faut donc vérifier que les n déterminants H_k sont strictement positifs. Il s'agit de conditions nécessaires et suffisantes de stabilité asymptotique locale, c'est-à-dire que les valeurs propres de la matrice Jacobienne calculée au point d'équilibre ont toutes une partie réelle négative.

Pour un polynôme d'ordre 3, l'équation caractéristique s'écrit sous la forme suivante :

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0$$

, et les conditions de stabilité obtenues en appliquant les critères de Routh-Hurwitz sont :

$$\begin{cases} H_1 > 0, \\ H_2 > 0 \\ H_3 > 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} a_1 > 0, \\ a_1a_2 - a_3 > 0, \\ a_3 > 0. \end{cases}$$

De même, pour un polynôme d'ordre 4, l'équation caractéristique s'écrit sous la forme suivante :

$$\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda + a_4 = 0$$

et les conditions de stabilité obtenues en appliquant les critères de Routh-Hurwitz sont :

$$\begin{cases} H_1 > 0, \\ H_2 > 0 \\ H_3 > 0 \\ H_4 > 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} a_1 > 0, \\ a_1a_2 - a_3 > 0, \\ a_1a_2a_3 - (a_1)^2a_4 - (a_3)^2 > 0, \\ a_4 > 0. \end{cases}$$

2.1.6 Théorie du commutateur de stabilité

Cette théorie est utilisée dans le cadre des systèmes dynamiques à retard encore appelés systèmes héréditaires ou encore systèmes d'équations différentielles aux différences (DDE). Notons que le retard est défini comme une propriété d'un système physique pour lequel la réponse à une action appliquée est retardée dans son effort [176]. Ces systèmes à retard présentent une classe de systèmes de dimension infinie largement rencontrée lors de la modélisation de la croissance tumorale, de phénomènes de transport et propagation de la matière, d'énergie ou de l'information [177]. De plus, l'importance du DDE est bien expliquée par Baker et al. [178]. Dans leur travail, Baker et ses collègues ont ajusté les modèles aux données existantes en utilisant des estimations des moindres carrés pour les paramètres et ont comparé différents modèles, pour constater que les versions retardées fournissaient un bien meilleur ajustement en calculant la norme euclidienne des erreurs.

Soient les équations aux valeurs propres présentées sous la forme

$$D(\lambda, \tau) \equiv P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\tau}, \quad (2.15)$$

où $\tau \geq 0$ est le retard, $P(\lambda)$ et $Q(\lambda)$ sont deux polynômes de coefficients réels, et $\deg(P) = n > \deg(Q)$. Comme on le sait, le système concerné est asymptotiquement stable pour un $\tau \geq 0$ donné si et seulement si chacune des racines caractéristiques a une partie réelle négative. Ainsi, la stabilité marginale est déterminée par $D(j\omega, \tau) = 0$. Soit

$$\begin{aligned} P_R(\omega) &= \operatorname{Re}(P(j\omega)) \quad , \quad P_I(\omega) = \operatorname{Im}(P(j\omega)) \quad , \\ Q_R(\omega) &= \operatorname{Re}(Q(j\omega)) \quad , \quad Q_I(\omega) = \operatorname{Im}(Q(j\omega)) \quad , \end{aligned} \quad (2.16)$$

De $D(j\omega, \tau) = 0$ on arrive à :

$$Q_R \cos(\omega\tau) + Q_I \sin(\omega\tau) = -P_R; \quad Q_I \cos(\omega\tau) - Q_R \sin(\omega\tau) = -P_I. \quad (2.17)$$

Pour que l'équation (2.15) ait une paire de racines imaginaires pures $\pm j\omega$ pour $\tau \geq 0$ donné, il faut que $|P(j\omega)| = |Q(j\omega)|$ où

$$P_R^2 + P_I^2 - (Q_R^2 + Q_I^2) = 0. \quad (2.18)$$

Le côté gauche de l'équation (2.18) peut simplement être réécrit sous la forme la plus explicite

$$F(\omega) = \omega^{2n} + b_1\omega^{2(n-1)} + b_2\omega^{2(n-2)} + \dots + b_{n-1}\omega^2 + b_n. \quad (2.19)$$

Une fois qu'une racine positive $F(\omega)$ est trouvée, les valeurs correspondantes du retard critique sont données par

$$\tau_k = \frac{\theta}{\omega} + \frac{2k\pi}{\omega}, \quad k = 0, 1, 2, \dots \quad (2.20)$$

pour $\theta \in [0, 2\pi)$, qui devrait satisfaire

$$\sin \theta = \frac{P_I Q_R - P_R Q_I}{Q_R^2 + Q_I^2}, \quad \cos \theta = -\frac{P_R Q_R + P_I Q_I}{Q_R^2 + Q_I^2}. \quad (2.21)$$

où $Q_R^2 + Q_I^2 \neq 0$ est supposé.

Théorème du commutateur de stabilité

Si $F(\omega) = 0$ n'a pas de racines positives, le système ne subit aucun interrupteur de stabilité. Autrement dit, le système est stable indépendamment du délai s'il est asymptotiquement stable lorsque le délai disparaît, ou instable pendant un délai arbitraire si le système sans retard est instable.

Lorsque $F(\omega) = 0$ a des racines positives, nous considérons la racine λ de l'équation (2.15) comme une fonction du retard τ . La différenciation de l'équation (2.15) par rapport à τ donne :

$$\frac{d\lambda}{d\tau} = \frac{\lambda Q(\lambda)}{P'(\lambda)e^{\lambda\tau} + Q'(\lambda) - \tau Q(\lambda)}, \quad (2.22)$$

Une fois que nous avons trouvé une paire de racines caractéristiques imaginaires pures conjuguées $\pm j\omega$ avec des retards critiques τ satisfaisant l'équation (2.15), nous pouvons déterminer la direction de déplacement de sa partie réelle lorsque τ est varié, à savoir le signe $S = \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(\frac{d\lambda(\tau)}{d\tau} \right) \Big|_{\lambda=j\omega} \right\}$. Pour que S soit bien défini, nous avons besoin de $P'(j\omega)e^{j\omega\tau} + Q'(j\omega) - \tau Q(j\omega) \neq 0$, c'est-à-dire que $j\omega$ ne sont pas répétés racines caractéristiques. Notez que

$$\frac{d\tau}{d\lambda} = \left(\frac{d\lambda}{d\tau} \right)^{-1} = -\frac{P'(\lambda)}{\lambda P(\lambda)} + \frac{Q'(\lambda)}{\lambda Q(\lambda)} - \frac{\tau}{\lambda}, \quad (2.23)$$

Nous avons :

$$\begin{aligned} S &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(\frac{d\lambda(\tau)}{d\tau} \right) \Big|_{\lambda=j\omega} \right\} = \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(\frac{d\tau}{d\lambda} \right) \Big|_{\lambda=j\omega} \right\} = \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(-\frac{P'(j\omega)}{j\omega P(j\omega)} - \frac{Q'(j\omega)}{j\omega Q(j\omega)} \right) \right\} \\ &= -\text{sign} \left\{ \text{Im} \left(\frac{P'(j\omega)}{\omega P(j\omega)} - \frac{Q'(j\omega)}{\omega Q(j\omega)} \right) \right\} = -\text{sign} \left\{ \text{Im} \left(\frac{P'(j\omega)P^*(j\omega)}{\omega |P(j\omega)|^2} - \frac{Q'(j\omega)Q^*(j\omega)}{\omega |Q(j\omega)|^2} \right) \right\} \\ &= -\text{sign} \{ \text{Im} (P'(j\omega)P^*(j\omega) - Q'(j\omega)Q^*(j\omega)) \}. \end{aligned} \quad (2.24)$$

où * désigne un conjugué complexe. On observe que

$$-\text{sign} \{ \text{Im} (P'(j\omega)P^*(j\omega) - Q'(j\omega)Q^*(j\omega)) \} = P_R P'_R + P_I P'_I - Q_R Q'_R - Q_I Q'_I, \quad (2.25)$$

$$F'(\omega) = 2 (P_R P'_R + P_I P'_I - Q_R Q'_R - Q_I Q'_I), \quad (2.26)$$

Nous avons :

$$S = \text{sign} F'(\omega). \quad (2.27)$$

Dans un premier temps, nous présentons le cas où $F(\omega) = 0$ a exactement une valeur positive $\omega_0 = 0$ avec les valeurs de retards critiques données par les équations (2.20) et (2.21). Puisque le coefficient principal de $F(\omega)$ est positif, il s'ensuit que $F(\omega) \succ F(\omega_0) = 0$ pour tous $\omega \succ \omega_0$, et $F(\omega) \succ F(\omega_0) = 0$ pour $\omega \in [0, \omega_0)$. Ainsi, il faut avoir $F'(\omega_0) \succ 0$. Cela indique que chaque traversée de la partie réelle racines caractéristiques à τ_k (correspondant à $\pm j\omega$) doit être de gauche à droite. Ainsi, l'équation caractéristique du système a une nouvelle paire de racines conjuguées avec des parties réelles positives lorsque le retard τ franchit chaque valeur critique τ_k de retard, et

le nombre de racines caractéristiques avec parties réelles positives ne peut pas diminuer à mesure que le retard augmente. Par conséquent, si le système sans délai est asymptotiquement stable, le nombre de racines caractéristiques avec parties réelles positives est $0, 2, 4, \dots, 2i, \dots$ dans les intervalles $[0, \tau_0), [\tau_0, \tau_1), [\tau_1, \tau_2), \dots, [\tau_{i-1}, \tau_i), \dots$ respectivement. Cela signifie que le système est asymptotiquement stable pour $\tau \in [0, \tau_0)$ et instable pour tout $\tau \geq \tau_0$. Si le système exempt de retard est instable, il existe alors au moins une paire de racines caractéristiques conjuguées à partie réelle pour $\tau \in [0, \tau_0)$. Par conséquent, le système doit être instable pour tous les $\tau \geq 0$.

Dans un second temps, nous présentons le cas où $F(\omega) = 0$ a de simples racines positives $\omega_1 \succ \omega_2 \succ \dots \succ \omega_p \succ 0$. La différence entre deux valeurs critiques de retard correspondant à une valeur donnée paire de racines $\pm j\omega_k$ satisfait

$$\tau_{i,k+1} - \tau_{i,k} = \frac{2\pi}{\omega_j} \prec \frac{2\pi}{\omega_{i+1}} = \tau_{i+1,k+1} - \tau_{i+1,k} \quad (k = 0, 1, 2, \dots, \quad i = 1, 2, \dots, p-1) \quad (2.28)$$

Le croisement de parties réelles de racines caractéristiques à deux racines simples adjacentes ω_i et ω_{i+1} doit être dans des directions opposées, car $F'(\omega_i)$ et $F'(\omega_{i+1})$ ont des signes opposés. En fait, nous devons avoir $\text{sign}\{F'(\omega_{2j-1})\} \succ 0$ et $\text{sign}\{F'(\omega_{2j-1})\} \prec 0$ ($j \geq 1$) puisque $F(\omega) \succ F(\omega_1) = 0$ pour tout $\omega \in (\omega_1, +\infty)$ et tout intervalle $(\omega_{2k+1}, \omega_{2k})$ possible, mais $F(\omega) \prec F(\omega_1) = 0$ pour tout intervalle $(\omega_{2k}, \omega_{2k-1})$ possible. Soit le croisement de parties réelles de racines caractéristiques à $\tau_{2i-1,k}$ (correspondant à $\pm j\omega_{2i-1}$) doit être de gauche à droite, et le croisement à $\tau_{2i,k}$ (correspondant à $\pm j\omega_{2i}$) doit être de droite à gauche. Par conséquent, comme le délai varie de zéro à infini, l'équation caractéristique du système ajoute toujours une nouvelle paire de racines caractéristiques conjuguées avec des parties réelles positives pour chaque franchissement du retard à $\tau_{2i-1,k}$, mais supprime une telle paire pour chaque croisement de retard à $\tau_{2i,k}$. Considérant l'équation (2.17), nous pouvons trouver que des racines plus caractéristiques changent leur signe de parties réelles de négatif à positif à $\tau_{1,k}$ (correspondant à $\pm j\omega_1$) que ceux de positif à négatif à $\tau_{2,l}$ (correspondant à $\pm j\omega_2$). Une assertion similaire est vraie pour le passage à retard à $\tau_{3,m}$ et $\tau_{4,n}$ (correspondant à $\pm j\omega_3$ et $\pm j\omega_4$), etc. Par conséquent, l'équation caractéristique du système doit éventuellement avoir des racines de parties réelles positives lorsque le délai augmente. Autrement dit, le système doit finalement être instable avec une augmentation de la temporisation, et le nombre de commutateurs de stabilité doit être fini. En résumé, nous avons le théorème suivant.

Théorème 3 : Supposons que l'équation (2.15) n'a pas de racines caractéristiques imaginaires pures satisfaisant $Q(j\omega)$; alors, les affirmations suivantes sont vraies.

- a- Si $F(\omega) = 0$ n'a pas de racine positive, le système est stable ou instable indépendamment du retard pour tout retard donné, selon que le système exempt de retard est stable ou non.
- b- Supposons que $F(\omega) = 0$ n'a qu'une seule racine positive ω . Si le système sans retard est asymptotiquement stable, alors il existe exactement un τ_c tel que le système reste asymptotiquement stable lorsque $\tau \in [0, \tau_c)$, et devient instable lorsque $\tau \geq \tau_0$. Si le système est instable pour $\tau = 0$, il est instable pour tout retard arbitraire.
- c- Si $F(\omega) = 0$ a au moins deux racines positives $\omega_1 \succ \omega_2 \succ \dots \succ \omega_p \succ 0$ et que les racines sont

simples, alors un nombre fini de commutateurs de stabilité peut se produire lorsque τ augmente de zéro à l'infini, et le système devient finalement instable.

Quand le système est de haute dimension et implique des paramètres inconnus, la simple considération numérique prend du temps. Dans ce cas, il vaut mieux utiliser quelques outils analytiques pour déterminer le nombre de racines réelles de $F(\omega)$ avec des paramètres inconnus. Le critère de Sturm généralisé remplit cet objectif de manière efficace.

Critère général de Sturm

Le critère de Sturm généralisé est un outil utile pour déterminer le nombre de racines réelles du polynôme $F(\omega)$ avec des paramètres inconnus. Dans le critère de Sturm généralisé, la séquence de discrimination joue un rôle aussi important que celui de la séquence de Sturm, qui fonctionne efficacement pour les polynômes avec des paramètres donnés.

Soit $f(x)$ un polynôme d'ordre n . Nous définissons d'abord la matrice de Bezout de $f(x)$ et $f'(x)$ comme matrice de discrimination de $f(x)$ et la notons $discr(f)$. Ensuite, nous définissons la séquence de discrimination de $f(x)$ comme la séquence sous-déterminante principale de $discr(f)$ prise dans l'ordre, et la notons par

$$D_1(f), D_2(f), \dots, D_n(f). \quad (2.29)$$

Cette séquence peut être simplement obtenue en utilisant une courte routine MAPLE `discr` donnée à l'annexe .

Étant donné une séquence de nombres réels x_1, x_2, \dots, x_n ($x_1 \neq 0$), la séquence de signes $[s_1, s_2, \dots, s_n]$, avec $s_i = \text{sign}(x_i)$, ($i = 1, 2, \dots, n$), est appelée la table des signes de la séquence d'origine. La table de signes modifiée $[\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n]$ peut être écrite en suivant les deux règles données ci-dessous :

1. Pour tout segment $[s_i, s_{i+1}, s_{i+2}, \dots, s_{i+k}]$ avec $s_i \neq 0$, $s_{i+1} = s_{i+2} = \dots = s_{i+k-1} = 0$ et $s_{i+k} \neq 0$ d'une table de signes donnée, $[s_{i+1}, s_{i+2}, \dots, s_{i+k-1}]$ est remplacé par $[-s_i, -s_i, s_i, s_i, -s_i, -s_i, s_i, s_i, \dots]$.
2. Tous les autres termes du tableau restent inchangés. Ensuite, le critère de Sturm généralisé peut être énoncé comme suit.

Théorème 4 : Soit $f(x)$ un polynôme d'ordre n et $D_1(f), D_2(f), \dots, D_n(f)$ la séquence de discrimination correspondante. Supposons que le nombre de variations de signes dans la table des signes modifiés est v , et l est l'entier positif satisfaisant $D_1(f) \neq 0, D_m(f) = 0$ ($m \succ l$);

- (a) le nombre de paires distinctes de racines complexes conjuguées de $f(x)$ est v ;
- (b) le nombre de racines réelles distinctes de $f(x)$ est $l \div 2v$;
- (c) pour que la fonction $f(x)$ ait des racines répétées, il est nécessaire que $l \prec n$.

2.1.7 Bifurcation de Hopf

L'étude de la stabilité des systèmes dynamiques a montré que la nature et la position des points fixes dépendaient des paramètres de contrôle du système. Selon la valeur de ces paramètres, la dynamique du système peut se révéler relativement complexe. Nous pouvons avoir à faire à un point fixe, un cycle limite ou un régime chaotique caractérisé par un attracteur étrange. A priori, le comportement du système physique diffère très souvent dans chacun des cas suscités. Pour certaines valeurs critiques des paramètres dites paramètres de contrôle du système, la solution de l'équation différentielle change qualitativement : on dit qu'il y a bifurcation.

L'aspect fondamental de l'étude des systèmes dynamiques est la notion de bifurcation. L'objet de la théorie des bifurcations est l'étude des transitions vers ces différents comportements ou natures lorsqu'on modifie les paramètres de contrôle [175]. Dans cette thèse nous étudions le cas particulier de la bifurcation de Hopf (HB), ou la perte de stabilité est directement liée à la disparition ou à la naissance d'une orbite périodique ; caractérisant le mécanisme pour la transition d'un régime stationnaire aux oscillations (ou des oscillations à un régime stationnaire). Cette bifurcation peut fournir une bonne explication à de nombreux phénomènes physiques que l'on rencontre habituellement en biologie, en économie...

A titre d'exemple, l'importance des bifurcations de Hopf dans ce contexte est que l'existence de solutions périodiques est pertinente dans les modèles de cancer, car elle implique que les niveaux de tumeurs peuvent osciller autour d'un point fixe même en l'absence de tout traitement. Un tel phénomène a été observé cliniquement et est connu sous le nom de **phénomène de Jeff** [140]. C'est la raison majeure pour laquelle l'étude et la maîtrise de ce type de bifurcation en particulier sont très importantes dans la théorie des bifurcations. La bifurcation de Hopf existe dans les conditions de transversalité suivantes [179]

Théorème 5 (Existence d'une bifurcation de Hopf) : Supposons que le système

$$\dot{X} = f_\alpha(X, \alpha), \quad X \in \mathbb{R}^n, \quad \alpha \in \mathbb{R} \quad (2.30)$$

a un équilibre (X_*, α_k) auquel les propriétés suivantes sont satisfaites :

- (i) $D_X f_{\alpha_k}(X_*)$ a une simple paire de valeurs propres imaginaires pures $\lambda(\alpha)$ et $\bar{\lambda}(\alpha)$, et d'autres valeurs propres avec des parties réelles négatives ;
- (ii) $\operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda(\alpha)}{d\alpha} \Big|_{\substack{\lambda=i\omega_0 \\ \alpha=\alpha_k}} \right) \neq 0$; Alors, le système (2.29) a une bifurcation de Hopf au point d'équilibre (X_*, α_k) .

Après avoir prouvé l'existence de la bifurcation de Hopf dans le système pour une plage particulière du paramètre, il est essentiel de s'intéresser à la stabilité liée à ce type de bifurcation. Pour ce faire, nous appliquerons la méthode proposée par Hassard [180] pour déterminer la direction et la stabilité de BH via la procédure suivante. Pour examiner les solutions pour α près de α_k , nous introduisons le paramètre de bifurcation $\mu = \alpha - \alpha_k$, soit : $\sigma(\mu) \pm j\omega(\mu)$ désignant la paire de valeurs propres conjuguée complexe de $J_*(\alpha_k + \mu)$ telle que : $\sigma(0) = 0$ et soit $\omega_0 \equiv \omega(0) > 0$. $J_*(\alpha_k)$ est la

matrice jacobienne du système définie par

$$J_*(\alpha) = \frac{\partial f^i}{\partial x_j}(X_*, \alpha), \quad (2.31)$$

Il existe une transformation de similarité P qui réduit $J_*(\alpha_k)$ à la forme :

$$P^{-1}J_*(\alpha_k)P = \begin{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & -\omega_0 \\ \omega_0 & 0 \end{pmatrix} & 0 \\ 0 & D \end{pmatrix}, \quad (2.32)$$

où D est diagonale

Plus précisément, les deux premières colonnes de P sont les parties réelles et imaginaires de vecteur propre correspondant à la valeur propre $-j\omega$ tandis que les autres colonnes sont les vecteurs propres correspondant aux valeurs propres réelles. Avec les substitutions de $Y = P^{-1}(X - X_*)$ et $F(Y, \mu) = P^{-1}f(PY + X_*, \alpha_k + \mu)$ dans (2.30) il vient que :

$$\dot{Y} = F(Y, \mu). \quad (2.33)$$

Pour l'équation (2.33), le point stationnaire est l'origine.

Si $\sigma(0) \neq 0$, $D_{ii} < 0$ ($i = 1, 2, \dots$), un théorème dû à Hopf peut être appliqué pour démontrer l'existence, la direction et la stabilité des solutions périodiques de petite amplitude de (2.33) pour des petites valeurs de μ . Il existe une fonction $\mu(\varepsilon)$ définie analytiquement pour tout ε suffisamment petit, avec $\mu(0) = 0$ telle que l'équation (2.33), a une solution périodique. La solution est unique dans la classe des solutions périodiques non triviales de petite amplitude, et a la norme $\varepsilon + 0$ (ε^2). De plus, la période $T = T(\varepsilon)$ vérifie :

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} T(\varepsilon) = \frac{2\pi}{\omega_0}, \quad (2.34)$$

et les solutions périodiques existent exactement pour un des cas $\mu > 0$, $\mu = 0$, $\mu < 0$. La théorie de Hopf implique également que $\mu(\varepsilon)$ et $T(\varepsilon)$ se développent comme :

$$\begin{aligned} \mu(\varepsilon) &= \mu_2 \varepsilon^2 + 0(\varepsilon^4) \quad \text{et} \\ T(\varepsilon) &= \frac{2\pi}{\omega_0} (1 + \tau_2 \varepsilon^2 + 0(\varepsilon^4)), \end{aligned} \quad (2.35)$$

où μ_2 et τ_2 sont des grandeurs principales qui peuvent être calculées comme suit :

$$\begin{aligned} \mu_2 &= -\frac{\operatorname{Re}C_1(0)}{\alpha'(0)} \quad \text{et} \\ \tau_2 &= -\frac{\operatorname{Im}C_1(0) + \mu_2 \omega'(0)}{\omega_0} \end{aligned} \quad (2.36)$$

où la fonction $C_1(0)$ est définie par

$$C_1(0) = \frac{j}{2\omega_0} \left(g_{20}g_{11} - 2g_{11}\bar{g}_{11} - \frac{1}{3}g_{20}\bar{g}_{20} \right) + \frac{1}{2}g_{21}. \quad (2.37)$$

Avec :

$$\begin{aligned}
g_{11} &= \frac{1}{4} [F_{20}^1 + F_{02}^1 + j(F_{20}^2 + F_{02}^2)]; g_{02} = \frac{1}{4} [F_{20}^1 - F_{02}^1 - 2F_{11}^2 + j(F_{20}^2 - F_{02}^2 + 2F_{11}^1)], \\
g_{20} &= \frac{1}{4} [F_{20}^1 - F_{02}^1 + 2F_{11}^2 + j(F_{20}^2 - F_{02}^2 - 2F_{11}^1)]; g_{21} = G_{21} + 2G_{110}W_{11} + G_{101}W_{20}, \\
G_{21} &= \frac{1}{8} [F_{30}^1 + F_{12}^1 + F_{21}^2 + F_{03}^2 + j(F_{30}^2 + F_{12}^2 - F_{21}^1 - F_{03}^1)]; W_{11} = -\frac{1}{4}D^{-1}(\hat{F}_{20} + \hat{F}_{02}), \\
G_{101} &= \frac{1}{2} [F_{10}^{1,1} - F_{01}^{2,1} + j(F_{10}^{2,1} + F_{01}^{1,1})]; G_{110} = \frac{1}{2} [F_{10}^{1,1} + F_{01}^{2,1} + j(F_{10}^{2,1} - F_{01}^{1,1})], \\
W_{20} &= -\frac{1}{4}(D - 2j\omega_0)^{-1}(\hat{F}_{20} - \hat{F}_{02} - 2j\hat{F}_{11}).
\end{aligned}$$

où

$$\begin{aligned}
F_{lk}^i &= \left(\frac{\partial}{\partial x_1}\right)^l \left(\frac{\partial}{\partial x_2}\right)^k F^i; F_{lk}^{i,1} = \left(\frac{\partial F_{lk}^i}{\partial x_3}, \frac{\partial F_{lk}^i}{\partial x_4}, \dots\right); \hat{F}_{il} = (F_{il}^3, F_{il}^4, \dots)^t \quad i, l, k = 1, 2, 3, \dots \\
\frac{\partial F}{\partial x_i} &= P^{-1} \sum_r^n P_{ri} \frac{\partial f}{\partial x_r}; \frac{\partial^2 F}{\partial x_i \partial x_l} = P^{-1} \sum_{r,s=1}^n P_{ri} P_{sl} \frac{\partial^2 f}{\partial x_r \partial x_s}; \frac{\partial^3 F}{\partial x_i \partial x_j \partial x_k} = P^{-1} \sum_{r,s=1}^4 P_{ri} P_{sj} P_{tk} \frac{\partial^3 f}{\partial x_r \partial x_s \partial x_t}.
\end{aligned}$$

La solution périodique de l'équation (2.30) se développe comme suit :

$$X(t) = X_*(\alpha_k) + \varepsilon \text{Re} [\exp(i\omega_0 t + i\varphi) z_1] + 0(\varepsilon^2) \quad 0 \leq t \leq T(\varepsilon). \quad (2.38)$$

où φ est un angle de phase arbitraire et Z_1 est le vecteur propre de $J_*(\alpha_k)$ correspondant à la valeur propre $i\omega_0$. Il est pratique de normaliser Z_1 de telle sorte que $(Z_1)_1 = 1$: avec cette normalisation, 2ε est l'amplitude crête à crête des variables x_1, x_2, \dots à $0(\varepsilon^2)$ près. La stabilité de la solution est régie par les exposants caractéristiques associés $\beta(\varepsilon)$, puisque les exposants de $D_{ii} < 0$ ($i = 1, 2, \dots$), sont négatifs. $\beta(\varepsilon)$ se développe comme :

$$\beta = \beta_2 \varepsilon^2 + 0(\varepsilon^4) \quad (2.39)$$

avec

$$\beta_2 = 2\text{Re}C_1(0) = -2\mu_2\sigma'(0) \quad (2.40)$$

Pour un ε petit, β a le même signe que $-\mu_2\sigma'(0)$. En utilisant les notations précédentes, les propriétés suivantes sont vérifiées

- (1) Si $\mu_2 \succ 0$ ($\mu_2 \prec 0$), La bifurcation de Hopf est supercritique (souscritique) et les solutions périodiques de bifurcation existent pour $\alpha \succ \alpha_c$ ($\alpha \prec \alpha_c$)
- (2) Si $\beta_2 \prec 0$ ($\beta_2 \succ 0$), la famille des solutions périodiques de bifurcations est orbitalement stable avec une phase asymptotique comme solution du système non linéaire complet (la famille des solutions périodiques est instable)
- (3) Si $\tau_2 \succ 0$ ($\tau_2 \prec 0$), la période des solutions périodiques de bifurcation croit (décroit)

Lorsqu'il est utilisé dans le contexte de la théorie de Hopf, le terme stable aura la signification ci-dessus. Plus tard, dans le cadre de l'analyse de stabilité par calcul d'exposants caractéristiques, le terme stable signifiera seulement que les exposants (sauf celui qui s'éclipse à l'identique) ont des parties réelles négatives.

2.2 Méthodes de simulation numérique

La simulation numérique ou informatique désigne l'exécution d'un programme informatique sur un ordinateur ou réseau en vue de simuler un phénomène physique réel et complexe. Elle est rapidement devenue incontournable non seulement pour modéliser des systèmes naturels en physique, chimie et biologie, mais également pour des systèmes humains en économie et science sociale. En ce qui concerne les sciences physiques, on fait souvent face à des problèmes qui, quand bien même ils ont une expression analytique, demeurent dans la plupart des cas très difficiles à exploiter et nécessitent ainsi le recours à l'outil informatique. Notons que, les modèles mathématiques décrivant la dynamique de la croissance tumorale peuvent ou non comporter les termes avec des retards, faisant intervenir les méthodes de Newton-Raphson, de Runge-Kutta d'ordre 4 (RK4) sans retard et avec retard dont ils sont reconnus stables et précis [181]. Dans cette section, nous énumérons quelques méthodes et techniques numériques généralement utilisées pour résoudre non seulement les équations algébriques non linéaires, les équations différentielles, mais aussi pour exploiter les caractéristiques de la réponse d'un système.

2.2.1 La méthode de Newton-Raphson

Il existe en physique des équations transcendantales qui sont impossibles à résoudre analytiquement. Pour remédier à ce problème, on utilise généralement la méthode de Newton-Raphson (NR). Cette méthode est probablement la meilleure en ce qui concerne la recherche des racines d'une fonction. En effet, ses solutions convergent plus rapidement par rapport aux autres techniques. Même si la convergence n'est pas toujours assurée, plusieurs méthodes complémentaires sont fournies pour assurer la convergence de la méthode NR [182]. Le principe de la méthode repose sur l'estimation de la racine de $f(x) = 0$ à la $n + 1$ ème itération. A cet effet on effectue le développement en série de Taylor à l'ordre 1, de $f(x_{n+1})$ autour de x_n :

$$f(x_{n+1}) = f(x_n) + (x_{n+1} - x_n)f'(x_n) = 0,$$

d'où

$$x_{n+1} = x_n - \frac{f(x_n)}{f'(x_n)}, \quad (2.41)$$

Où $f'(x_n)$ désigne la dérivée première de la fonction $f(x)$ par rapport à x_n . Pour que le schéma itératif puisse converger il faudrait que la valeur initiale x_0 soit assez proche de la solution recherchée. C'est la raison pour laquelle la LAC a été utilisée pour cette équation afin d'avoir la solution triviale à corriger. Le schéma itératif s'arrêtera lorsque la condition suivante sera satisfaite :

$$\|x_{n+1} - x_n\| \leq \epsilon, \quad (2.42)$$

où ϵ est la précision désirée et devrait être très petite.

2.2.2 La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 : système sans retard

La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 (RK4) est une technique d'approximation des solutions des équations différentielles ordinaires (EDO). Elle a été élaborée pour la première fois par le mathématicien C. Runge en 1894 et améliorée par M. W. Kutta en 1901. Cette méthode s'appuie sur les techniques numériques d'intégration des trapèzes et de Simpson. Elles sont très stable et facile à implémenter. Considérons donc le système de 3 équations différentielles ordinaires du premier ordre suivant :

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f_1(t, x, y, z), \\ \dot{y} &= f_2(t, x, y, z), \quad \text{avec } x(0) = x_0, y(0) = y_0 \text{ et } z(0) = z_0 \\ \dot{z} &= f_3(t, x, y, z),\end{aligned}\tag{2.43}$$

La méthode de RK4 permet de trouver les valeurs des variables x, y et z à des intervalles de temps successifs $\Delta t = h$. Le schéma itératif de la méthode de RK4 est donné par les relations suivantes :

$$\begin{aligned}x_{i+1} &= x_i + \frac{L_1 + 2L_2 + 2L_3 + L_4}{6}, \\ y_{i+1} &= y_i + \frac{K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4}{6}, \\ z_{i+1} &= z_i + \frac{Q_1 + 2Q_2 + 2Q_3 + Q_4}{6}.\end{aligned}\tag{2.44}$$

Avec :

$$\begin{aligned}L_1 &= hf_1(t_i, x_i, y_i, z_i); L_2 = hf_1\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_1}{2}, y_i + \frac{K_1}{2}, z_i + \frac{Q_1}{2}\right), \\ K_1 &= hf_2(t_i, x_i, y_i, z_i); K_2 = hf_2\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_1}{2}, y_i + \frac{K_1}{2}, z_i + \frac{Q_1}{2}\right), \\ Q_1 &= hf_3(t_i, x_i, y_i, z_i); Q_2 = hf_3\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_1}{2}, y_i + \frac{K_1}{2}, z_i + \frac{Q_1}{2}\right), \\ L_3 &= hf_1\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_2}{2}, y_i + \frac{K_2}{2}, z_i + \frac{Q_2}{2}\right); L_4 = hf_1\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + L_3, y_i + K_3, z_i + Q_3\right), \\ K_3 &= hf_2\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_2}{2}, y_i + \frac{K_2}{2}, z_i + \frac{Q_2}{2}\right); K_4 = hf_2\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + L_3, y_i + K_3, z_i + Q_3\right), \\ Q_3 &= hf_3\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_2}{2}, y_i + \frac{K_2}{2}, z_i + \frac{Q_2}{2}\right); Q_4 = hf_3\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + L_3, y_i + K_3, z_i + Q_3\right).\end{aligned}$$

2.2.3 La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 : système avec retard

Considérons le système de 3 équations différentielles ordinaires du premier ordre à retard suivant :

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f_1(t, x, y, z) \\ \dot{y} &= f_2(t, x, y, z, z(t - \tau)) \quad \text{avec } x(0) = x_0, y(0) = y_0 \text{ et } z(0) = z_0 \\ \dot{z} &= f_3(t, x, y, z)\end{aligned}\tag{2.45}$$

Ici τ est le temps de retard et le terme de retard $z(t - \tau)$ apparait dans la deuxième équation. Pour appliquer l'algorithme de RK4, le pas temporel $\Delta t = h$ doit être choisi de telle manière que le rapport $\frac{\tau}{h} = m$ soit un entier. Le schéma itératif de l'algorithme est le même que celui défini par les équations (2.44) Les coefficients de RK4 sont calculés ici en définissant un vecteur V de taille $m + 1$ initialement nul. Chaque nouvelle valeur de z est enregistrée dans la dernière case du vecteur V_m et après chaque enregistrement, tous les éléments du vecteur sont décalés vers la gauche. L'équation (2.44) demeure la solution mais, les coefficients de RK4 sont définis comme suit :

$$\begin{aligned}
L_1 &= hf_1(t_i, x_i, y_i, z_i); L_2 = hf_1\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_1}{2}, y_i + \frac{K_1}{2}, z_i + \frac{Q_1}{2}\right), \\
K_1 &= hf_2(t_i, x_i, y_i, z_i, V_0); K_2 = hf_2\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_1}{2}, y_i + \frac{K_1}{2}, z_i + \frac{Q_1}{2}, V_0\right), \\
Q_1 &= hf_3(t_i, x_i, y_i, z_i); Q_2 = hf_3\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_1}{2}, y_i + \frac{K_1}{2}, z_i + \frac{Q_1}{2}\right), \\
L_3 &= hf_1\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_2}{2}, y_i + \frac{K_2}{2}, z_i + \frac{Q_2}{2}\right); L_4 = hf_1\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + L_3, y_i + K_3, z_i + Q_3\right), \\
K_3 &= hf_2\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_2}{2}, y_i + \frac{K_2}{2}, z_i + \frac{Q_2}{2}, V_0\right); K_4 = hf_2\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + L_3, y_i + K_3, z_i + Q_3, V_0\right), \\
Q_3 &= hf_3\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + \frac{L_2}{2}, y_i + \frac{K_2}{2}, z_i + \frac{Q_2}{2}\right); Q_4 = hf_3\left(t_i + \frac{h}{2}, x_i + L_3, y_i + K_3, z_i + Q_3\right).
\end{aligned}$$

2.2.4 Outils de calcul pour la caractérisation des états dynamiques du modèle de la croissance tumorale

a) Séquences temporelles

En Cancérologie, l'un des outils essentiel pour identifier la dynamique des populations cellulaires est la séquence temporelle, également appelée série chronologique ou évolution temporelle. Cet outil trivial offre la possibilité de visualiser les différents comportements des cellules à travers l'évolution temporelle. Notez que pour identifier chacune de ces activités de tir, il sera nécessaire d'éliminer la période transitoire [182].

b) L'espace des phases : Attracteurs chaotiques

L'espace de phase est un espace de représentation abstrait dans lequel chaque état possible d'un système peut être représenté avec un point unique. En d'autres termes, l'espace des phases est une représentation à n dimensions de tous les états possible d'un système. Dans l'espace des phases, le concept d'attracteur est depuis longtemps un outil important pour comprendre le comportement d'un système. Bien qu'il existe des définitions très rigoureuses des attracteurs (basées sur l'existence d'une orbite dense et d'un bassin d'attraction), une définition plus simple sera utilisée afin de bien mener nos investigations : un point ou ensemble de points vers lequel évolue un système dynamique est dit être un attracteur [183].

Avant d'examiner le concept d'attracteurs étranges, il existe trois types connus d'attracteurs non étranges : l'attracteur de point fixe (ou équilibre), l'attracteur de cycle limite et l'attracteur de tore limite. Pour ces attracteurs non étranges, le comportement à long terme du système peut être prédit avec précision sur la base des conditions initiales [184]. Cependant, tous les attracteurs ne permettent pas une prédiction précise du comportement à long terme. Un attracteur est étrange si son ensemble attractif est fractal ; cela signifie que sa dimension n'est pas un entier. De plus, les attracteurs étranges peuvent être périodiques ou apériodiques. On peut enfin définir un attracteur chaotique : un attracteur chaotique est un attracteur étrange apériodique. Pour les attracteurs chaotiques, le comportement à long terme du système est très sensible aux petits changements des conditions initiales. De la météorologie [185] aux lasers [186, 187], en passant par le système Yang-Mills-Higgs sur le réseau [188], les attracteurs chaotiques sont utilisés comme modèles dans une grande variété de domaines physiques. En termes d'applications au cancer, il y a une raison sous-jacente claire pour laquelle nous cherchons à mieux comprendre leur utilité. Le manque actuel de connaissances sur les interactions entre les populations cellulaires, associé aux succès antérieurs de la modélisation mathématique des phénomènes tumoraux, font des attracteurs chaotiques une piste intéressante pour les biologistes et les mathématiciens. Voir la revue dans [189]. L'identification de la stabilité, la dépendance aux conditions initiales et le comportement à long terme sont tous des résultats qualitatifs importants qui peuvent être tirés d'un tel modèle non linéaire.

c) Diagramme de bifurcation

C'est une technique utilisée dans l'étude des systèmes dynamiques non linéaires. Le diagramme de bifurcation permet de mettre en exergue le comportement asymptotique des points fixes, des orbites périodiques ou encore des attracteurs étranges en variant un (ou plusieurs) paramètre(s) du système [190]. Le mot bifurcation signifie un changement qualitatif soudain dans la nature d'une solution lorsque le paramètre de bifurcation atteint une valeur critique. Le diagramme de bifurcation d'un système est obtenu en résolvant l'EDO par une méthode itérative d'intégration (par la méthode de RK4 ou de RKF par exemple) avec la particularité que l'on calcule la vitesse $\dot{x}(t)$ de la variable scalaire unique $x(t)$ à un instant t puis on calcule la même vitesse $\dot{x}(t + \Delta t)$ à un moment $t + \Delta t$. Un test est alors effectué selon que l'on veut représenter les maxima locaux (dans ce cas, il faut vérifier la condition $\dot{x}(t) > 0$ et $\dot{x}(t + \Delta t) < 0$), les minima locaux (dans ce cas la condition $\dot{x}(t) < 0$ et $\dot{x}(t + \Delta t) > 0$ doit être vérifiée) ou les moyennes locales (dans ce cas la condition $\dot{x}(t) \times \dot{x}(t + \Delta t) < 0$ doit être vérifiée). Pour chacun de ces cas, nous représentons sur l'axe des ordonnées du diagramme le point de coordonnées $\frac{x(t) + x(t + \Delta t)}{2}$ et sur l'axe des abscisses la valeur correspondante du paramètre de contrôle. A noter qu'un de ces diagrammes de bifurcation (maxima locaux, minima locaux ou moyennes locales) est suffisant pour avoir l'information souhaitée sur la dynamique du système car ils ont tous les mêmes caractéristiques.

d) Exposants Lyapunov

L'exposant de Lyapunov (EL) mesure la sensibilité dynamique d'un système suite à une petite variation de ses conditions initiales. C'est l'un des indicateurs par excellence de la présence du chaos dans un système. En effet, si d_i représente la distance entre le i^{eme} point de la trajectoire perturbée au temps t_i par rapport à la trajectoire de référence, et d_{0i} cette distance au temps t_{0i} , alors l'exposant maximum de Lyapunov sera défini par [191] :

$$\lambda_{max} = \lim_{n \rightarrow +\infty} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{1}{(t_i - t_{0i})} \ln \left| \frac{d_i}{d_{0i}} \right|. \quad (2.46)$$

Ainsi, un système dynamique sera qualifié de quasi-périodique, de périodique ou de chaotique lorsque λ_{max} sera nul, négatif ou positif. Notons qu'il est également possible de déterminer non pas seulement l'exposant de lyapunov maximum, mais tous les exposants de lyapunov présents dans un système dynamique. Ces ELs sont calculés au moyen de la méthode d'ortho-normalisation de Gram-Schmidt (MOGS) [192]. Pour utiliser la MOGS, il faudrait compléter le problème donné par l'équation (2.1) en ajoutant la dynamique de son équation variationnelle telle que suit :

$$\begin{Bmatrix} \dot{X}(t) \\ \delta \dot{X}(t) \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} F[X(t), t] \\ D_{X_j} F[X(t), t] \cdot \delta X(t) \end{Bmatrix}, \quad \begin{Bmatrix} X(0) \\ \delta X(0) \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} X^0 \\ I_{2N} \end{Bmatrix}, \quad (2.47)$$

où $\delta X(t)$ représente l'évolution spatio-temporelle de la perturbation de la trajectoire $X(t)$, $D_{X_j} F[X(t), t]$ est la matrice jacobienne du système variationnel et I_{2N} est la matrice identité. Partant des vecteurs (v_1, v_2, \dots, v_N) de l'équation variationnelle, les p exposants de lyapunov sont calculés par la formule [192] :

$$\lambda_p = \lim_{k \rightarrow +\infty} \frac{1}{k \delta \tau} \sum_{j=1}^k \ln (\|\omega_p^j\|) \quad , \quad 1 \leq p \leq N, \quad (2.48)$$

dont l'ensemble orthonormé $(\omega_1, \omega_2, \dots, \omega_N)$ est obtenu par la procédure suivante :

$$\begin{aligned} \omega_1 &= \frac{v_1}{\|v_1\|}, \\ \omega_2 &= \frac{v_2 - \langle v_2, \omega_1 \rangle \omega_1}{\|v_2 - \langle v_2, \omega_1 \rangle \omega_1\|}, \\ &\vdots \\ \omega_n &= \frac{v_n - \sum_{k=1}^{n-1} \langle v_n, \omega_{n-k} \rangle \omega_{n-k}}{\|v_n - \sum_{k=1}^{n-1} \langle v_n, \omega_{n-k} \rangle \omega_{n-k}\|}, \end{aligned} \quad (2.49)$$

avec $\langle ., . \rangle$ signifiant le produit scalaire et $\|.\|$ la norme euclidienne.

2.3 Les opérateurs analogiques

Le troisième objectif de cette thèse consiste à faire une étude expérimentale des simulations numériques en concevant un circuit électronique qui simule le comportement des états dynamiques du modèle, son état de fonctionnement stable et son comportement en situation instable. Pour cela,

nous présentons dans cette section les avantages de la simulation analogique et les opérateurs analogiques qui permettront de concevoir les circuits mimant les équations différentielles de la dynamique tumorale.

2.3.1 Avantage de la simulation analogique

Il a été expliqué dans [182] qu’avec des méthodes numériques, apparaissent des problèmes liés à l’intégration temporelle. En effet, même avec les postes de travail très rapides, la numérisation des espaces de paramètres s’avère être un processus très lent. De plus, il n’existe aucune méthode permettant de prédire la durée de la phase transitoire d’une simulation numérique. La simulation analogique offre le moyen de résoudre de telles difficultés. C’est l’une des raisons principales de l’intérêt croissant consacré à ce type de simulation pour l’analyse des systèmes physiques non-linéaires et chaotiques [193–198]. Dans les domaines de recherche en médecine informatique et en biologie informatique, des logiciels d’implémentations matérielles du système dynamique non linéaire Lotka-Volterra ont été conçus. Cependant, dans ce cas particulier, la synthèse d’un circuit dédié serait bénéfique. En dynamique des neurones par exemple, la mise en œuvre des circuits électroniques est l’une des technologies existentielles à la production de réseaux de neurones analogiques spécialisés aux modèles dynamique de neurones [199–203]. En effet, un circuit correctement conçu peut fournir des résultats en temps réel suffisamment bons et plus rapidement qu’une simulation numérique sur un ordinateur rapide. Un autre avantage d’une telle approche par rapport au calcul numérique est qu’il n’est pas nécessaire d’attendre de longs temps transitoires. En fait, la simulation analogique peut constituer un outil puissant pour décrire qualitativement, rapidement et à moindre coût, les caractéristiques d’une dynamique complexe et, par conséquent, suggérer de véritables expériences ou servir de guide pour des simulations numériques plus précises.

Pour résoudre les équations différentielles en utilisant les circuits électroniques, nous avons besoin des blocs inverseurs, intégrateurs, multiplieurs de tensions et d’un bloc électronique réalisant le retard. Tous ces blocs sont conçus à l’aide des composants passifs tels que les résistances, les condensateurs céramiques et les potentiomètres ainsi que le composant électronique de base appelé amplificateur opérationnel.

2.3.2 Les composants passifs

Pendant la phase de simulation analogique, nous avons utilisé plusieurs composants passifs, notamment les résistors, les condensateurs céramiques. La Figure 13 présente les photographies de ces composants.

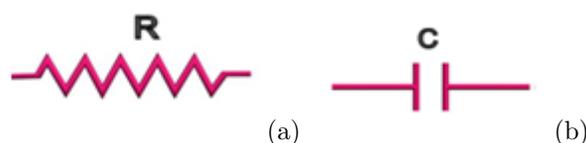


Figure 13 – (a) Symbole de la résistance, (b) Symbole du condensateur.

Le résistor régule le passage d'une certaine quantité de charges électriques dans un système conducteur. La grandeur caractéristique d'un résistor est sa **résistance** notée **R**, son unité est le **Ohm** (Ω). Le condensateur est un composant de filtrage dans les systèmes électroniques qui intervient pour donner au système une certaine réponse en fonction du temps. La grandeur caractéristique d'un condensateur est la **capacité** notée **C** et son unité est **farad** (**F**).

2.3.3 Amplificateur opérationnel

L'amplificateur opérationnel (AOP) est le composant essentiel entrant dans la conception des circuits inverseurs, additionneurs, différenciateurs et intégrateurs. Son gain est le rapport de la tension de sortie sur la tension d'entrée. Nous utiliserons l'amplificateur opérationnel de type TL084. En effet, ces amplificateurs à entrées JFET sont conçues pour offrir un choix plus large que n'importe quelle famille d'amplificateurs opérationnels. Chacun de ces AOP incorpore des transistors JFET haute tension et bipolaires bien adaptés dans un circuit intégré monolithique. Les dispositifs présentent des taux de balayage élevés, une large bande passante, une polarisation d'entrée et des courants de décalage faibles et un faible coefficient de température de tension de décalage. Le symbole physique et l'aspect réel du composant sont indiqués sur la Figure 14

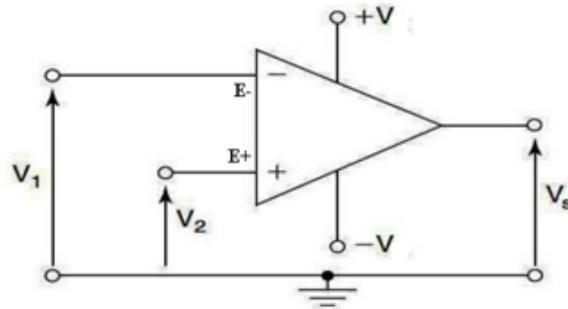


Figure 14 – Symbole de l'amplificateur opérationnel.

C'est un dispositif électronique permettant d'obtenir à partir des tensions d'entrées, une tension de sortie spécifique et requiert une alimentation symétrique pour fonctionner ($-V$; $+V$). On appelle tension différentielle (e), la différence de potentielle entre l'entrée E^+ et E^- soit

$$e = E^+ - E^-, \quad (2.50)$$

Ainsi, la tension de sortie de l'amplificateur a pour expression :

$$V_s = Ae. \quad (2.51)$$

Où A représente le gain de l'amplificateur

2.3.4 Circuit d'inversion, d'addition et d'intégration

a) Montage inverseur

C'est un système électronique qui offre une sortie se comportant comme l'inverse de l'entrée avec une amplitude proportionnelle. Le montage est celui de la Figure 15

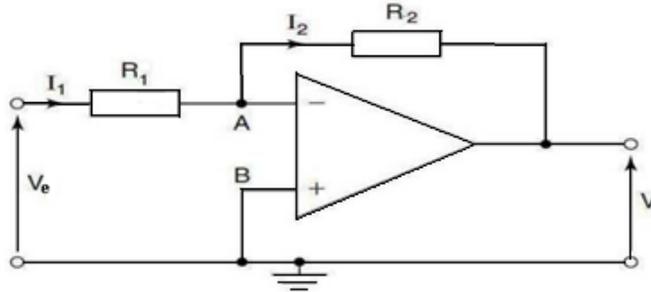


Figure 15 – Schéma du montage inverseur de tension.

La loi des nœuds au point A s'écrit $i_1 = i_2$ et utilisant la loi d'ohm $i = \frac{V}{R}$ il vient que

$$V_s = -\frac{R_2}{R_1}V_e. \quad (2.52)$$

La tension de sortie V_s est donc supérieure à la tension d'entrée V_e si le rapport $\frac{R_2}{R_1} > 1$, inférieure si $\frac{R_2}{R_1} < 1$, égale si $R_1 = R_2$. Dans tous les cas, son gain est opposé à celui de V_e . C'est un montage à gain réglable, surtout si l'on place des potentiomètres à la place de R_1 ou R_2 .

b) Montage additionneur

C'est un système électronique à plusieurs tensions d'entrées, délivrant une tension de sortie représentant la somme des tensions provenant de chacune des branches des circuits d'entrées. Le montage est celui de la Figure 16

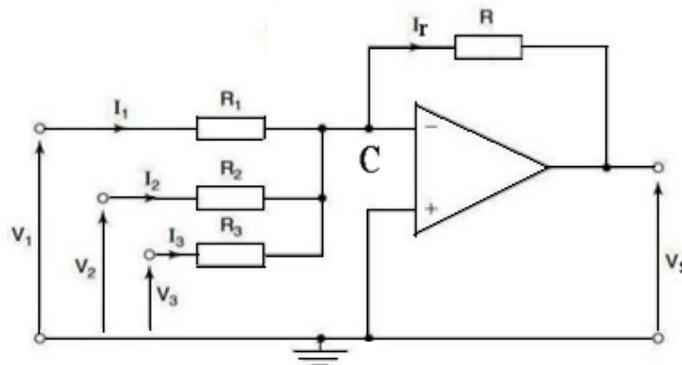


Figure 16 – Montage additionneur de tensions à trois entrées.

L'application des lois de Kirchhoff au montage donne l'expression de la tension de sortie par la

relation :

$$V_s = - \left(\frac{R}{R_1} V_1 + \frac{R}{R_2} V_2 + \frac{R}{R_3} V_3 \right). \quad (2.53)$$

c) Montage intégrateur

C'est un système électronique délivrant une tension de sortie représentant l'intégration des tensions provenant de chacune des branches des circuits d'entrées. Le montage est celui de la Figure 17

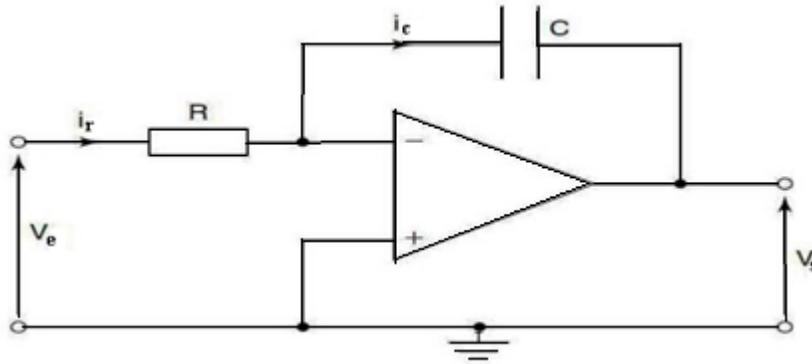


Figure 17 – Montage intégrateur.

En appliquant les lois de Kirchhoff au montage, nous obtenons la relation suivante :

$$V_s = - \frac{1}{RC} \int V_e dt. \quad (2.54)$$

En réalité, l'intégrateur de tension ne fonctionne pas de manière si idéale. En effet, le faible courant d'entrée de l'amplificateur produit dans la résistances R une chute de tension qui elle aussi est intégrée. La sortie se sature car le condensateur reste chargé. Pour obtenir une intégration satisfaisante, la constante de temps RC se doit d'être ni trop faible pour saturer l'AOP, ni trop grande afin de fausser les calculs de l'intégration.

2.3.5 Multiplieur de tensions

C'est un dispositif électronique assimilable à un composant qui délivre une tension de sortie proportionnelle aux tensions d'entrées, mais avec une spécificité bien particulière. Le composant discret qui permet de réaliser les multiplications de tension est le AD633 (et ses équivalents). Ce circuit fonctionne à partir d'une alimentation symétrique de valeur comprise entre $\pm 8V$ et $\pm 18V$ avec une valeur typique de $\pm 15V$. Sa consommation moyenne est de $4mA$, et sa sortie supporte le court-circuit en permanence. Avec une bande passante de $1MHz$, une impédance d'entrée différentielle de $10M\Omega$ et une exécution de tension de $\pm 11V$, les caractéristiques dynamiques de ce circuit sont excellentes. Son symbole physique et son brochage qui tient lieu aussi de symbole sont représentés à la Figure 18

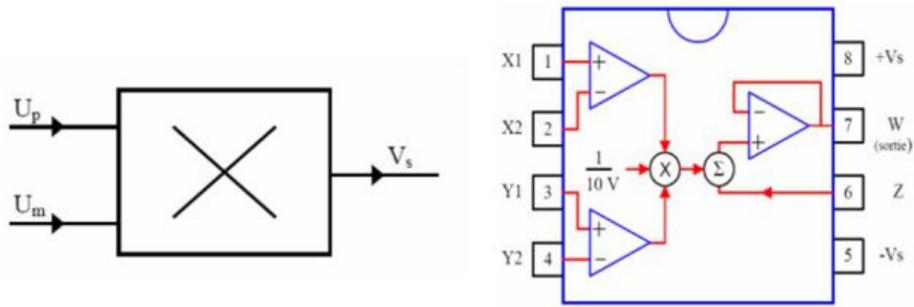


Figure 18 – Multiplieur de tension de types AD633 : symbole et brochage.

Soient X_1, X_2, Y_1, Y_2 et Z les tensions à l'entrée du multiplieur comme l'indique le brochage de la figure (18). la fonction de transfert du circuit est donnée par la relation suivante.

$$W = \frac{(X_2 - X_1)(Y_2 - Y_1)}{10V} - Z. \quad (2.55)$$

Où V est mis pour volt (unité de la tension électrique). Pour multiplier deux tensions on peut prendre $Z = 0$ en connectant la broche Z à la masse.

2.3.6 Montage diviseur de tensions

Le circuit diviseur de tension utilisé dans cette thèse est réalisé à base de l'AOP et d'un multiplieur de tension comme le montre la Figure 19.

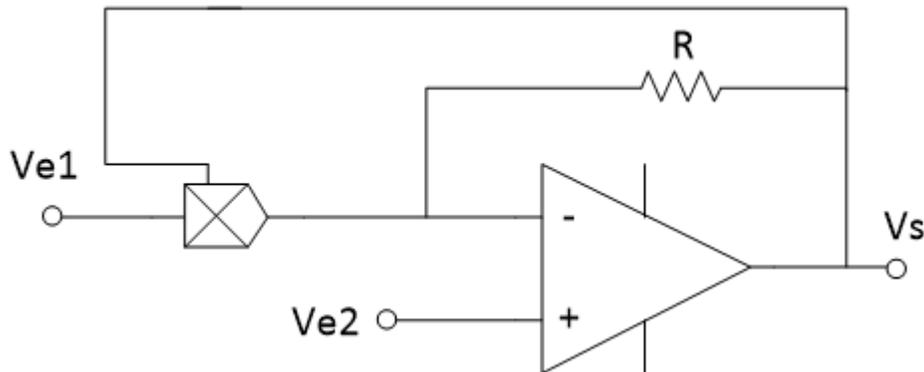


Figure 19 – Montage du circuit diviseur de tension à base de l'AOP et multiplieur.

V_{e1} et V_{e2} sont les tensions d'entrées et V_s la tension de sortie. La boucle de contre-réaction par la résistance R induit un fonctionnement linéaire de l'amplificateur opérationnel. La résistance R permet d'annihiler l'hystérésis en montage suiveur. En appliquant les lois de Kirchhoff au montage, nous obtenons la relation suivante :

$$V_s = \frac{V_{e2}}{V_{e1}}. \quad (2.56)$$

2.3.7 Montage du circuit à retard

Le circuit à retard utilisé dans cette thèse est réalisé à base de l'AOP comme le montre la Figure 20.

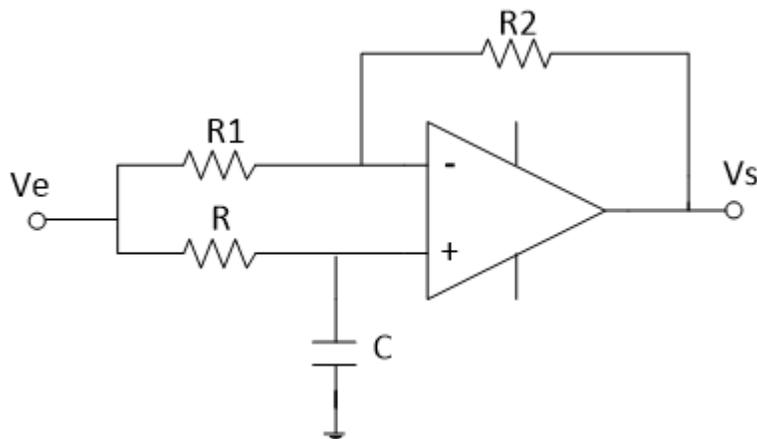


Figure 20 – Montage du circuit à retard à base de l'AOP.

V_e et V_s sont respectivement les tensions d'entrée et de sortie du montage. L'étude ici est faite en régime harmonique en considérant les impédances complexes des différents composants. La boucle de contre-réaction induit un fonctionnement linéaire de l'amplificateur opérationnel. Si ω est la pulsation du signal d'entrée, la fonction de transfert de ce montage est donnée par l'expression suivante :

$$H(j\omega) = \frac{R_1 + jR_2RC\omega}{R_1(1 + jRC\omega)} \quad (2.57)$$

Où j est le nombre imaginaire pure ($j^2 = -1$). Le circuit doit créer un décalage temporel sur les signaux mais ne doit pas affecter leur amplitude. Par conséquent, le module de la fonction de transfert doit être l'unité. Cette condition impose que $R_1 = R_2$. En tenant compte de cette condition, le déphasage du signal de sortie par rapport au signal d'entrée est donné par :

$$\varphi = -2 \arctan(RC\omega), \quad (2.58)$$

Par définition le retard temporel τ est donné par la relation : $\tau = \frac{|\varphi|}{\omega}$. Soit

$$\tau = 2 \frac{\arctan(RC\omega)}{\omega}. \quad (2.59)$$

L'équation (2.59) montre que pour des signaux de faibles fréquences, le retard sera sensiblement le même pour toutes les composantes du signal. Par contre, pour des signaux de hautes fréquences, les différentes composantes du signal seront retardées différemment, ce qui va créer une distorsion du signal de sortie. Les signaux biologiques étant de très faibles fréquences, le montage sera utile pour la simulation analogique.

2.3.8 Montage du circuit à microcontrôleur

Les technologies intégrées dominent actuellement la technologie mondiale. Ils utilisent des logiciels et du matériel informatique sur de petites puces pour des applications spécifiques dans divers domaines, en particulier pour des examens médicaux. Les principaux composants de technologies intégrées sont des microprocesseurs et des microcontrôleurs qui sont des composants intégrés uniques contenant des circuits électroniques spécialisés et des fonctions qui sont principalement applicables à la conception de systèmes biomédicaux et autres. Ils deviennent de plus en plus bons marchés, polyvalents, facilement programmables et de petites tailles. C'est pourquoi ils sont largement utilisés dans plusieurs domaines technologiques. Au cours des six dernières années, il a été démontré que les microcontrôleurs peuvent être utilisés en dynamique non linéaire et en cryptographie par chaos [204–207]. Ceci est particulièrement intéressant car le simulateur à microcontrôleur est plus fiable et plus robuste que les simulateurs numériques qui ont jusqu'à présent été utilisés pour fournir des régimes dynamiques non linéaires. De plus, dans le simulateur à microcontrôleur, les bruits produits par les courants parasites sont pris en compte et sont fortement limités pour approximer la réalité. Outre le chaos, les systèmes dynamiques non linéaires présentent divers comportements dynamiques complexes et spéciaux, dont certains sont représentatifs de ce qui se passe dans les systèmes biologiques et chimiques. Nous allons utiliser dans le cadre de cette thèse, le microcontrôleur Arduino à carte Mega pour générer les deux régimes dynamiques fournis par des systèmes dynamiques non linéaires de la croissance tumorale. Il s'agit ici d'utiliser des circuits à microcontrôleurs pour générer de vrais signaux électriques spéciaux ayant les formes obtenues à partir des simulations numériques des systèmes. C'est une entrée intéressante dans l'étude des systèmes dynamiques non linéaires en raison de sa simplicité à générer des signaux électriques réels, tenant compte du bruit, qui ne peuvent être obtenus à partir de la simulation numérique classique (les résultats de la simulation numérique ne peuvent pas être convertis en signaux électriques) ou qui peuvent être obtenus en utilisant des montages expérimentaux coûteux et plus complexes.

Nous présenterons l'implémentation basée sur un circuit à microcontrôleur des systèmes (1.11) et (1.13) en utilisant une carte Arduino Mega 2650. Il s'agit d'une carte électronique open source et facile à utiliser, à faible coût, basée sur le microcontrôleur ATMEGA2560 avec les spécifications suivantes : une prise d'alimentation utilisée pour fournir la tension de service nécessaire, un oscillateur linéaire à quartz de 16 MHz, utilisé comme oscillateur à cristal, une en-tête ICSP utilisée pour charger les programmes, 54 broches numériques qui peuvent être définies comme entrées ou sorties, 16 entrées analogiques et 16 broches numériques pouvant être utilisées comme sorties PWM, une connexion USB pour la communication avec l'ordinateur via l'environnement de développement intégré (EDI) du logiciel open source Arduino 1.6.9 et un bouton de réinitialisation (voir Figure 21). Le langage de programmation utilisé ici dans l'EDI du logiciel Arduino est le **C/Arduino**, qui est très fermé et compatible avec le langage de **programmation C**. Le système conçu sera réalisé en utilisant le schéma de la Figure 22.

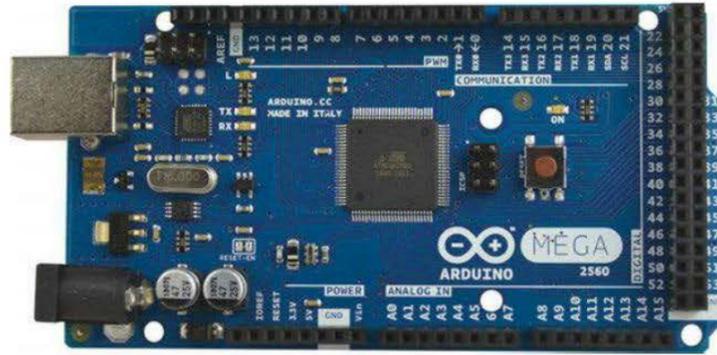


Figure 21 – La Carte Arduino Mega 2650.

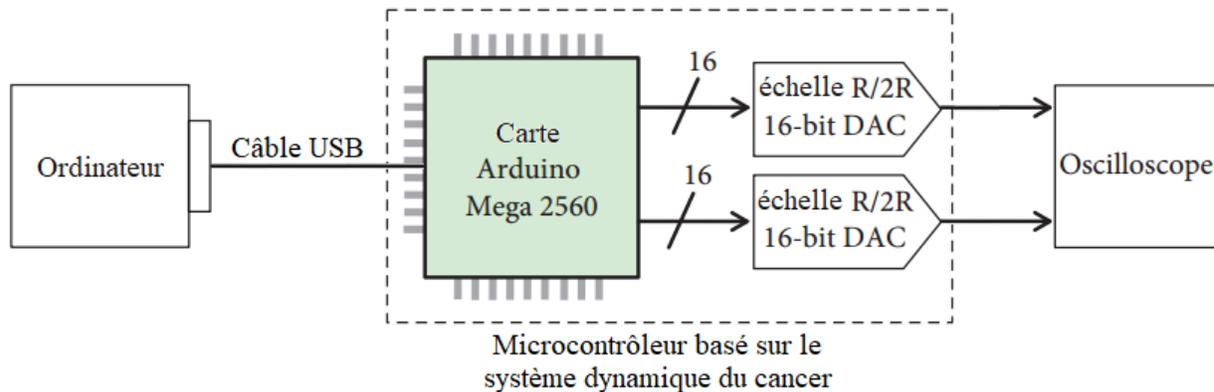


Figure 22 – Schéma de l'expérience sur l'implémentation d'un système dynamique de cancer basé sur un microcontrôleur à Carte Arduino Mega 2650.

Cette configuration expérimentale se compose d'une plate-forme Arduino Mega 2650 et d'un réseau de résistances en échelle $R - 2R$ connectées sur une maquette, qui agissent comme un DAC (convertisseur numérique-analogique) avec des résistances $R = 10k\Omega \mp 5\%$ et $2R = 20k\Omega \pm 5\%$ respectivement. La plate-forme communique avec un ordinateur via une connexion USB. Les sorties du réseau de résistances $R-2R$ sont connectées aux deux canaux X et Y de l'oscilloscope numérique Rigol DS1052E. Ces canaux reçoivent les signaux analogiques après leur conversion via le réseau $R - 2R$. Des prises spéciales ont été conçues pour connecter directement les 16 broches des entrées/sorties numériques A0 à A7 du port A et B0 à B7 du port B au réseau de résistances $R - 2R$. Les calculs d'implémentations sont effectués par le microcontrôleur et sont tels que l'amplitudes des signaux de sortie peuvent être ajustées dans la plage de tension $0-5V$ et sont envoyées aux ports A et B qui sont connectés aux réseaux $R - 2R$. Les réseaux $R - 2R$ convertissent à leur tour les signaux numériques en signal analogique ; les transmettent à l'oscilloscope qui les affiche. Dès que les programmes sont chargés, l'ordinateur joue le rôle d'alimentation en fournissant une tension de $5V$ et un courant maximum de $40mA$.

La configuration pratique de l'expérience sur la mise en œuvre basée sur la carte Arduino Mega 2650 des systèmes (1.11) et (1.13) ainsi que les portraits de phase et les séries temporelles obtenus à partir de cette implémentation seront examinés dans le chapitre §3.

2.4 Logiciels utilisés

2.4.1 Maple

Maple est un logiciel mathématique associant un moteur mathématique très puissant et des propriétés de calcul formel développé. Il a une interface qui facilite grandement l'analyse, l'exploration, la visualisation et la résolution de problèmes mathématiques. Les objets de base du calcul sont les expressions mathématiques, représentées sous forme de commande. Maple fournit un langage de programmation spécifique, inspiré d'Algol, qui est à la fois le langage d'utilisation interactive et celui dans lequel est écrite la plus grande partie de la bibliothèque mathématique du logiciel. Le logiciel permet aussi bien de travailler sur des quantités numériques (entières, réelles, complexes) qu'avec des polynômes, des fonctions, ou des séries. Maple réalise des dérivations, des intégrations, des résolutions de systèmes d'équations linéaires, des inversions de matrices, des développements asymptotiques ou encore des résolutions d'équations différentielles sous forme symbolique, c'est-à-dire en gardant des inconnues dans la résolution. Le système Maple offre aussi de nombreuses fonctionnalités en théorie des nombres et en combinatoire. Les procédures Maple travaillent sur un enchaînement d'instructions permettant de calculer un résultat en fonction d'une suite d'arguments.

Ce logiciel nous permettra de développer les expressions dans la bifurcation de Hopf, dans la stabilité par le calcul des polynômes caractéristiques et les déterminants de Routh-Hurwitz ainsi que les coefficients du Critère général de Sturm par la séquence de discrimination correspondante à $discr(f)$ définie en annexe.

2.4.2 SILVERFROST FTN95

Silverfrost FTN95 est un logiciel construit autour du langage Fortran (Formula Translator) qui est un compilateur Fortran pour Microsoft Windows. Il génère du code pour *IA - 32 Win32* natif, *x86 - 64*. Les programmes écrits avec l'édition personnelle affichent une barrière pendant une courte période lorsqu'ils sont exécutés. Plato est l'environnement de développement intégré fourni avec **FTN95**. Il peut éditer, compiler et déboguer des programmes d'une manière similaire aux plug-ins Visual Studio. Bien que Plato se spécialise dans Fortran, il ne s'y limite pas et peut être réglé pour fonctionner avec n'importe quel compilateur. Il permet d'exécuter des algorithmes, de créer des interfaces utilisateurs, et peut s'interfacer avec d'autres langages comme le *C*, *C++*, Java, et Matlab. Avec le Fortran 90, le code commence à partir de la 7e colonne et ne doit pas dépasser la 72e. Il se présente alors ainsi : La colonne 1 peut contenir la lettre *c* indiquant un commentaire. Le caractère '*' est aussi accepté ; Les colonnes 1 à 5 peuvent contenir une étiquette numérique (facultative) de l'instruction, dont la valeur peut être limitée à 32767 ou 9999 suivant le compilateur (en Fortran II des ordinateurs Advanced Scientific Instruments **ASI 210** et **ASI 2100**) ; La colonne 6 indique une suite de l'instruction précédente ; Les colonnes 73 à 80 servent à l'identification et la numérotation des cartes perforées (souvent les trois initiales du projet, du chef de projet ou du programmeur, suivies de numéros de cinq chiffres attribués de dix en dix pour

permettre des insertions de dernière minute).

De nombreux codes industriels ont été écrits en Fortran (Nastran, bibliothèques NAG et IMSL, etc.) et la compatibilité des nouvelles versions avec les précédentes est indispensable, au prix de conserver des notions qui ne s'imposent plus. Ce logiciel nous permettra d'implémenter les méthodes numériques décrites aux sections 2.1 et 2.2.

2.4.3 Logiciel Matlab

MATLAB (matrix laboratory) est un langage de script émulé par un environnement de développement du même nom ; il est utilisé à des fins de calcul numérique. Développé par la société The MathWorks, MATLAB permet de manipuler des matrices, d'afficher des courbes et des données, de mettre en œuvre des algorithmes, de créer des interfaces utilisateurs, et peut s'interfacer avec d'autres langages comme le C, C++, Java, et Fortran. Matlab peut s'utiliser seul ou bien avec des toolboxes (boîtes à outils). Le logiciel MATLAB est construit autour du langage MATLAB. Une interface en ligne de commande, qui est un des éléments du bureau MATLAB, permet d'exécuter des commandes simples. Des séquences de commandes peuvent être sauvegardées dans un fichier texte, typiquement avec l'éditeur MATLAB, sous la forme d'un script ou encapsulées dans une fonction. MATLAB est un langage à typage faible (dans le sens où les conversions de type sont implicites). Les variables ne sont pas déclarées avec leur type, sauf pour les objets symboliques. Les graphiques sont tracés en utilisant la commande **plot** dans le plan et la commande **plot3** pour le tracé de courbes en dimension 3. Il est possible de tracer plusieurs graphiques sur la même figure au moyen de l'instruction subplot (sous-graphique).

2.4.4 Logiciel Orcad-PSpice

OrCAD-Pspice (Simulation Program with Integrated Circuit Emphasis) est une suite de produits pour la conception et l'analyse de circuit imprimé qui comprend un éditeur de schémas (Capture et schematics), un simulateur de circuit analogique et signal mixte (PSPice) et une solution de disposition de carte à circuit imprimé. Ce logiciel est une suite d'outils utilisés principalement pour l'automatisation de la conception électronique. Il est principalement utilisé par les ingénieurs en conception électronique et les techniciens en électronique pour créer des schémas électroniques, effectuer une simulation de signaux mixtes et des impressions électroniques pour la fabrication de cartes à circuits imprimés.

Contrairement à NI Multisim, Capture et schematics ne contient pas de fonctionnalités de simulations intégrées, mais exporte les données de la netlist vers le simulateur OrCAD-PSPICE. Capture et schematics peuvent également exporter une description matérielle du schéma de circuit vers Verilog ou VHDL, et des listes de réseaux vers des concepteurs de circuits imprimés tels que Orcad Layout, Allegro et autres. Capture et schematics comprennent un système d'information sur les composants, qui relie les données d'empreinte de l'ensemble des composants ou les données de comportement de simulation, avec le symbole du circuit dans le schéma. Capture et schematics

incluent une fonctionnalité de script Tcl/Tk qui permet aux utilisateurs d'écrire des scripts, qui permettent la personnalisation et l'automatisation. Toute tâche effectuée via l'interface graphique peut être automatisée par des scripts. Capture et schematics peuvent s'interfacer avec n'importe quelle base de données conforme à la norme ODBC de Microsoft, etc. Les données d'un système MRP, ERP ou PDM peuvent être directement accessibles pour une utilisation pendant le processus de prise de décision des composants.

Les conceptions de circuits au niveau de la carte peuvent souvent être testées. Même avec une maquette, certaines propriétés du circuit peuvent ne pas être précises par rapport à la carte de circuit imprimée finale, telles que les résistances et capacités parasites. Ces composants parasites peuvent souvent être estimés plus précisément à l'aide de la simulation SPICE. En outre, les concepteurs peuvent donner plus d'informations sur le circuit que celles disponibles à partir d'une seule maquette. Par exemple, les performances du circuit sont affectées par les tolérances de fabrication des composants. Dans ces cas, il est courant d'utiliser SPICE pour effectuer des simulations Monte Carlo de l'effet des variations des composants sur les performances, tâche qui n'est pas pratique en utilisant des calculs à la main pour un circuit de toute complexité appréciable. Les programmes de simulation de circuits, prennent une liste de textes décrivant les éléments du circuit (transistors, résistances, condensateurs, Amplificateur opérationnel, etc.) et leurs connexions, traduisent cette description en équations à résoudre. Les équations générales produites sont des équations algébriques, différentielles et non linéaires qui sont résolues à l'aide de méthodes d'intégrations implicites, de la méthode de Newton et de techniques matricielles éparses. Simuler le comportement d'un circuit avant de le construire peut considérablement améliorer l'efficacité de la conception en faisant connaître les composants défectueux et en fournissant des informations sur le comportement des conceptions de circuits électroniques.

Nous utiliserons un tel outil pour vérifier d'abord l'exactitude du modèle mathématique (avec des hypothèses considérées) ainsi que la plage de leurs paramètres de contrôle en simulant les comportements dynamiques de la tumeur via une carte électronique qui imite les solutions obtenues par les méthodes analytiques et numériques.

Conclusion

Ce chapitre avait pour objectif de présenter les différents outils théoriques, numériques et analogiques ainsi que les logiciels de simulation qui seront utilisés dans le prochain chapitre. Dans un premier temps, nous avons présenté les méthodes analytiques, suivies par les méthodes numériques. Par la suite, nous avons présenté les outils de calcul pour la caractérisation des états dynamiques du modèle de la croissance tumorale. Ensuite, nous avons présenté les opérateurs analogiques pour la conception du dispositif électronique équivalant au modèle mathématique. Enfin, nous avons présenté les logiciels de simulation des résultats.

Chapitre 3

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons et discutons les résultats de notre thèse liés à l'étude attentive du comportement dynamique du cancer dans le cas des modèles décrits au chapitre §1 en utilisant à la fois les différentes méthodes analytiques, numériques et électroniques présentées au chapitre §2, afin de répondre à la problématique posée. Pour mener à bien ce travail, nous organisons ce chapitre comme suit : Dans la première section, nous menons des investigations non seulement sur l'importance des attracteurs chaotiques dans la modélisation de la croissance tumorale, mais nous faisons également une étude de bifurcation en se concentrant sur les propriétés dynamiques et chaotiques pour un meilleur diagnostic et prédiction à fin d'élaborer un dispositif électronique permettant de réaliser cette prédiction. Nous étudions analytiquement les propriétés de stabilité des éventuels équilibres du modèle, en accordant une attention particulière aux bifurcations de Hopf et en classant les équilibres en fonction de leurs propriétés biologiques. La deuxième section est consacrée principalement à l'étude de l'effet du retard sur la stabilité et la dynamique du modèle de croissance tumorale en examinant le cas d'une distribution de retard constant et le cas d'une distribution de retard exponentiel. Une étude des propriétés dynamiques chaotiques induites par cet effet de retard sur la dynamique d'ensemble sera également faite. Dans la troisième section, nous ferons une étude expérimentale des simulations numériques obtenues dans les deux premières sections.

3.1 Importance des propriétés dynamiques et chaotiques

Dans cette section, nous nous concentrons principalement à l'étude du modèle (1.11) décrit au chapitre §1, associé à la nature chaotique du cancer, et à considérer l'utilité des propriétés dynamiques chaotiques lors de la modélisation de la croissance de tumeurs malignes. Pour étudier l'effet des paramètres dynamiques et interactives sur le comportement qualitatif du système, nous

choisissons des paramètres suivants donnés dans le tableau 6. Ces valeurs sont ici retenues uniquement parce qu'elles conduisent à un comportement chaotique que nous voulons étudier par la suite [33, 142, 143, 150]. D'autres jeux de valeurs seront par la suite considérés selon les situations cliniques étudiées. Le tableau 6 reflète les valeurs des paramètres estimées lors des expériences effectuées sur les souris [139]. les unités de cellules ont été redimensionnées d'après le facteur d'échelle défini par (1.10), de sorte qu'une unité représente la capacité de charge des cellules, de l'ordre de 10^9 *cellules* [12].

Tableau 6 – Valeurs des paramètres utilisés pour les simulations numériques des figures de la Sec.3.1.

Paramètres	Noms	Valeur sans dimension
ρ_1	taux de croissance des cellules hôtes	$[0, 1 ; 1, 5]$
α_{13}	taux de mortalité des cellules hôtes par les cellules tumorales	1.5
ρ_2	taux de croissance des cellules immunitaires effectrices	$[3, 5 ; 6, 5]$
γ	Coefficient de raideur de la cellule immunitaire	1, 0
α_{23}	taux d'inhibition des cellules immunitaires par les cellules tumorales	0, 2
δ	taux de mortalité naturelle des cellules immunitaires effectrices	0.5
α_{31}	taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes	$[0, 0 ; 1, 15]$
α_{32}	taux de mortalité des cellules tumorales dû aux cellules immunitaires	2, 5

Tout d'abord, nous étudions, le modèle mathématique (1.11) qui décrit les processus physiques sous-jacents, avant d'examiner les implications biologiques de nos résultats. Pour ces valeurs du tableau 6, les propriétés de base sont étudiées, y compris le point d'équilibre et sa stabilité, les diagrammes de bifurcation, le spectre de Lyapunov, les séries temporelles de chaque population et les portraits de phase.

3.1.1 Analyse de stabilité

On peut se faire une idée du comportement qualitatif et la prédiction de l'évolution du système en analysant ce qui se passe autour du point d'équilibre. Ainsi, en considérant le système (1.11), et en se référant à la section 2.1 du chapitre §2, nous obtenons les points d'équilibres suivants :

$$\begin{aligned}
E_0 &= (0, 0, 0); & E_1 &= (1, 0, 0); & E_2 &= (0, 0, 1); & E_3 &= \left(0, \frac{1 - \gamma + \Delta}{\alpha_{32}}, \gamma - \Delta\right); \\
E_4 &= \left(0, \frac{1 - \gamma - \Delta}{\alpha_{32}}, \gamma + \Delta\right); & E_5 &= \left(\frac{\alpha_{13} - \rho_1}{\alpha_{31}\alpha_{13} - \rho_1}, 0, \frac{\rho_1(1 - \alpha_{31})}{\alpha_{31}\alpha_{13} - \rho_1}\right); \\
E_6 &= \left(\frac{\rho_1 - \alpha_{13}(\gamma - \Delta)}{\rho_1}, \frac{\rho_1(1 - \alpha_{31}) + (\alpha_{31}\alpha_{13} - \rho_1)(\gamma - \Delta)}{\rho_1\alpha_{32}}, \gamma - \Delta\right); \\
E_7 &= \left(\frac{\rho_1 - \alpha_{13}(\gamma + \Delta)}{\rho_1}, \frac{\rho_1(1 - \alpha_{31}) + (\alpha_{31}\alpha_{13} - \rho_1)(\gamma + \Delta)}{\rho_1\alpha_{32}}, \gamma + \Delta\right)
\end{aligned} \tag{3.1}$$

Avec

$$\gamma = \frac{\rho_2 - \alpha_{23} - \delta}{2\alpha_{23}}; \quad \text{et} \quad \Delta = \frac{\sqrt{(\alpha_{23} + \delta - \rho_2)^2 - 4\delta\alpha_{23}}}{2\alpha_{23}}$$

Nous observons de ces expressions que le nombre de points d'équilibre peut augmenter au-delà de 3 ou diminuer à moins de 8 selon que les paramètres du système varient. Par exemple les points E_i ($i = 3, 4, 5, 6, 7$) existent si et seulement si

$$\left\{ \begin{array}{l} \gamma + \Delta \leq 1 \\ \gamma \leq 1 + \Delta \\ \gamma \geq \Delta \end{array} \right. \begin{array}{l} (a) \\ (b) \\ (c) \end{array} ; \quad \left\{ \begin{array}{l} \rho_1 \leq \alpha_{31}\alpha_{13} \\ \rho_1 \geq \alpha_{13}(\gamma + \Delta) \end{array} \right. \begin{array}{l} (d) \\ (e) \end{array} ; \quad \left\{ \begin{array}{l} \rho_1 \geq \alpha_{13}(\gamma - \Delta) \\ \alpha_{31} \leq 1 \end{array} \right. \begin{array}{l} (f) \\ (g) \end{array}$$

Dans le cas contraire nous avons 3 points d'équilibre. En se référant aux valeurs de ρ_1 et des autres paramètres maintenus constants dans le tableau 6, nous constatons que les conditions (a) et (e) ne sont pas vérifiées et par conséquent le point E_4 et E_7 n'existent pas pour le système parce qu'ils ont chacun une coordonnée négative et ne sont pas biologiquement acceptables. E_5 se réduit à E_1 et le point E_6 existe lorsque la condition (f) est vérifiée, c'est-à-dire $\rho_1 \geq 0.1987545$ et par conséquent le système a 5 points d'équilibres parmi lesquels un coïncide avec la co-existence des trois populations de cellules et pour $\rho_1 \leq 0.1987545$. E_6 a une coordonnée négative, n'existe donc pas pour le système et dans ce cas, les points d'équilibres du système sont au nombre de 4 parmi lesquels aucun ne coïncide avec la co-existence des trois populations de cellules. Donc, le nombre de points d'équilibre du système pourra passer de 4 à 5 ou de 5 à 4 lorsque le paramètre ρ_1 varie en passant par la valeur $\rho_1 = 0.1987545$. Une bifurcation survient dans le système et peut être du type nœud-col-foyer (saddle-node-focus) ou fourche. Par exemple, pour $\rho_1 = 0.5$, $\rho_2 = 4.5$ et $\alpha_{31} = 1.0$ nous obtenons les points d'équilibres du système (1.11) suivants :

$$\begin{aligned} E_0 &= (0, 0, 0) & ; & & E_3 &= (0, 0.3470, 0.1325) \\ E_1 &= E_5 = (1, 0, 0) & ; & & E_4 &= (0, -7.1470, 18.8675) \\ E_2 &= (0, 0, 1) & ; & & E_6 &= (0.6025, 0.1060, 0.1325) \\ E_7 &= (-55.6025, 15.0940, 18.8675) \end{aligned} \tag{3.2}$$

Parmi ces points, deux d'entre eux E_4 et E_7 ne sont pas essentiels pour la dynamique résultante puisqu'ils correspondent à des populations négatives, ce qui n'a pas de signification biologique car la dynamique doit avoir lieu dans l'octant positif. Le point E_0 , localisé à l'origine de l'espace des phases, correspond à un état dans lequel aucune des trois populations cellulaires n'est présente : le site tumoral est vide de cellules vivantes. Nous verrons en effet, qu'un tel état peut correspondre à une zone nécrosée. Le point E_1 est associé à un site ne contenant que des cellules hôtes (tissu sain) : c'est un état non pathologique pour le patient. Le point E_2 correspond à la disparition des populations de cellules n'étant pas tumorales, ce qui se traduit par un site ne contenant que de la tumeur : un tel site dans cet état conduit au décès du patient. Le point E_3 met en présence des populations de cellules immunitaires et tumorales qui développent pour ce jeu de paramètres, des interactions contramensales car $\frac{\rho_2 y z}{\gamma + z} - \alpha_{23} y z \succ 0$ (pour que les interactions soient de types compétitives la quantité $\frac{\rho_2 y z}{\gamma + z} - \alpha_{23} y z$ devrait prendre des valeurs négatives). A ce point E_3 , les cellules hôtes ont totalement disparues, probablement parce qu'elles sont des compétitrices moins performantes que les cellules tumorales. Un site dans un tel état au sein d'une tumeur, est soit dans une zone nécrotique, soit dans une zone de quiescence. Le point E_5 correspond au point ou

co-existe les trois populations cellulaires : un tel site se traduit par un état pathologique pour le patient où les cellules hôtes prédominent sur les cellules tumorales. Le site se situe dans une zone de prolifération (peu agressive) ou bien, est associé à une colonie de taille peu importante et probablement indétectable cliniquement parlant. L'information la plus importante est de savoir s'ils sont stables ou instables. Les états stables étant effectivement observés, les états instables ne perdurant pas suffisamment pour être cliniquement pertinents. Afin de déterminer et analyser la stabilité des points d'équilibres, et les bifurcations locales susceptibles de se produire dans le système (1.11) en changeant les paramètres, nous linéarisons le système (1.11) autour des points d'équilibre (x_e, y_e, z_e) et la matrice Jacobienne 3×3 suivante est obtenue :

$$J_e = \begin{pmatrix} \rho_1(1 - 2x_e) - \alpha_{13}z_e & 0 & \alpha_{13}x_e \\ 0 & \frac{\rho_2 z_e}{\gamma + z_e} - \alpha_{23}z_e - \delta & \frac{\rho_2 y_e}{\gamma + z_e} - \frac{\rho_2 y_e z_e}{(\gamma + z_e)^2} - \alpha_{23}y_e \\ -a z_e & -\alpha_{32}z_e & 1 - a x_e - \alpha_{32}y_e - 2z_e \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

Ainsi, la stabilité des points fixes est étudiée numériquement en calculant les valeurs propres de la matrice Jacobienne J_e . Puisque J_e est une matrice 3×3 avec des coefficients réels, l'équation caractéristique correspondante est un polynôme de troisième ordre avec des coefficients réels. Les valeurs propres numériques correspondant aux points d'équilibre calculés en (3.2) sont :

$$\begin{aligned} \lambda_0 &= (1, 0.5, -0.5) ; & \lambda_2 &= (1.55, -1, -1) ; & \lambda_3 &= (0.3013, -0.0663 \pm i0.6132), \\ \lambda_1 &= (0, -0.5, -0.5) ; & \lambda_6 &= (-0.5008, 0.0335 \pm i0.2623) \end{aligned} \quad (3.4)$$

Les points d'équilibres E_0 et E_2 sont associés à trois valeurs propres réelles de signes opposés : ces points sont des cols (instables). Ces deux points étant instables, pour les valeurs des paramètres considérés, le site n'est jamais complètement vide, ni complètement peuplé de cellules tumorales : ces valeurs ne correspondent donc pas à un site de nécrose tumorale (qui serait stable). L'état E_1 est associé à deux valeurs propres réelles négatives et une nulle : rigoureusement parlant, ce point est quasi-stable. Notons toutefois que la valeur propre nulle réduit drastiquement sa variété stable, ce qui implique qu'en pratique, la probabilité d'avoir une solution convergeante vers ce point singulier est très faible. Les points d'équilibres E_3 et E_6 sont associés à une paire de valeurs propres complexes conjuguées et à une valeur propre réelle. Les parties réelles ayant des signes opposés signifient que nous sommes en présence d'un col. Sachant que deux des valeurs propres ont des parties imaginaires différentes de zéro, nous avons une composante de type foyer ; ces points d'équilibres sont donc des col-foyers. Le point d'équilibre E_3 , contrairement au point E_6 , est un foyer stable (partie réelle de la paire de valeurs propres négatives). Après ce cas particulier, nous analysons et discutons le cas où la stabilité peut être influencée par la variation des paramètres biologiques du système.

A cet effet, nous considérons les paramètres ρ_1 et α_{31} variant dans les régions $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$ et $0 \leq \alpha_{31} \leq 1.2$ respectivement. L'intérêt de ces paramètres est lié à l'implication potentiellement significative dans le monde réel qui est obtenue en faisant varier ρ_1 et α_{31} dont l'explication est fournie dans les travaux de Christophe Letellier et al [33] moyennant l'observabilité, bien qu'il y ait sept paramètres qui pourraient être étudiés. Nous noterons le point d'équilibre coexistant E_6 par E^* . En prenant $\alpha_{31} = 1.0$ et suivant les valeurs définies dans le tableau 6, les valeurs propres des

points d'équilibre sont calculées pour certaines valeurs discrètes de ρ_1 et les résultats sont montrés dans le tableau 7.

Tableau 7 – Valeurs propres et la stabilité des points fixes calculés pour quelques valeurs discrètes du paramètre de contrôle de bifurcation ρ_1 .

Valeurs du pa- ramètre (ρ_1)	Valeurs propres des points d'équilibres				
	E_0	E_1	E_2	E_3	E^*
$\rho_1 = 0.2$	$\lambda_1 = 1$ $\lambda_2 = -0.5$ $\lambda_3 = 0.2$ Col(instable)	$\lambda_1 = -0.5$ $\lambda_2 = -0.2$ $\lambda_3 = 0$ Nœud mar- ginal (quasi- stable)	$\lambda_1 = -1$ $\lambda_2 = -1.3$ $\lambda_3 = 1.55$ Col(instable)	$\lambda_1 = 0.0013$ $\lambda_{2,3} = -0.0663$ $\pm i0.6131$ Col- foyer(instable)	$\lambda_1 = -0.0013$ $\lambda_{2,3} = -0.0663$ $\pm i0.6098$ Nœud-foyer (stable)
$\rho_1 = 0.3$	$\lambda_1 = 1$ $\lambda_2 = -0.5$ $\lambda_3 = 0.3$ Col(instable)	$\lambda_1 = -0.5$ $\lambda_2 = -0.3$ $\lambda_3 = 0$ Nœud mar- ginal (quasi- stable)	$\lambda_1 = -1$ $\lambda_2 = -1.2$ $\lambda_3 = 1.55$ Col(instable)	$\lambda_1 = 0.1012$ $\lambda_{2,3} = -0.0663$ $\pm i0.6131$ Col- foyer(instable)	$\lambda_1 = -0.1420$ $\lambda_{2,3} = -0.0458$ $\pm i0.4044$ Nœud-foyer (stable)
$\rho_1 = 0.45$	$\lambda_1 = 1$ $\lambda_2 = -0.5$ $\lambda_3 = 0.45$ Col(instable)	$\lambda_1 = -0.5$ $\lambda_2 = -0.45$ $\lambda_3 = 0$ Nœud mar- ginal (quasi- stable)	$\lambda_1 = -1$ $\lambda_2 = -1.05$ $\lambda_3 = 1.55$ Col(instable)	$\lambda_1 = 0.2512$ $\lambda_{2,3} = -0.0663$ $\pm i0.6131$ Col- foyer(instable)	$\lambda_1 = -0.4322$ $\lambda_{2,3} = +0.0242$ $\pm i0.6098$ Nœud-foyer (in- stable)
$\rho_1 = 0.7$	$\lambda_1 = 1$ $\lambda_2 = -0.5$ $\lambda_3 = 0.7$ Col(instable)	$\lambda_1 = -0.5$ $\lambda_2 = -0.7$ $\lambda_3 = 0$ Nœud mar- ginal (quasi- stable)	$\lambda_1 = -1$ $\lambda_2 = -0.8$ $\lambda_3 = 1.55$ Col(instable)	$\lambda_1 = 0.5012$ $\lambda_{2,3} = -0.0663$ $\pm i0.6131$ Col- foyer(instable)	$\lambda_1 = -0.7126$ $\lambda_{2,3} = +0.0394$ $\pm i0.2125$ Nœud-foyer (in- stable)
$\rho_1 = 1.2$	$\lambda_1 = 1$ $\lambda_2 = -0.5$ $\lambda_3 = 1.2$ Col(instable)	$\lambda_1 = -0.5$ $\lambda_2 = -1.2$ $\lambda_3 = 0$ Nœud mar- ginal (quasi- stable)	$\lambda_1 = -1$ $\lambda_2 = -0.3$ $\lambda_3 = 1.55$ Col(instable)	$\lambda_1 = 1.0012$ $\lambda_{2,3} = -0.0663$ $\pm i0.6131$ Col- foyer(instable)	$\lambda_1 = -1.1606$ $\lambda_{2,3} = +0.0134$ $\pm i0.1111$ Nœud-foyer (in- stable)

À la lumière du tableau 7, il s'avère que les points d'équilibres E_0 , E_2 , E_3 sont toujours instables et E_1 est toujours quasi-stable. En revanche, seul l'équilibre E^* change de stabilité suivant les valeurs discrètes du paramètre ρ_1 . E^* est stable lorsque ρ_1 est inférieur à une certaine valeur critique ρ_{1c} et instable lorsque ρ_1 devient supérieur à ρ_{1c} . Pour soutenir cet analyse, nous présentons graphiquement les solutions des équilibres du système ainsi que leur stabilité sur la Figure 23. Leur influence sur la stabilité du point d'équilibre est observée.

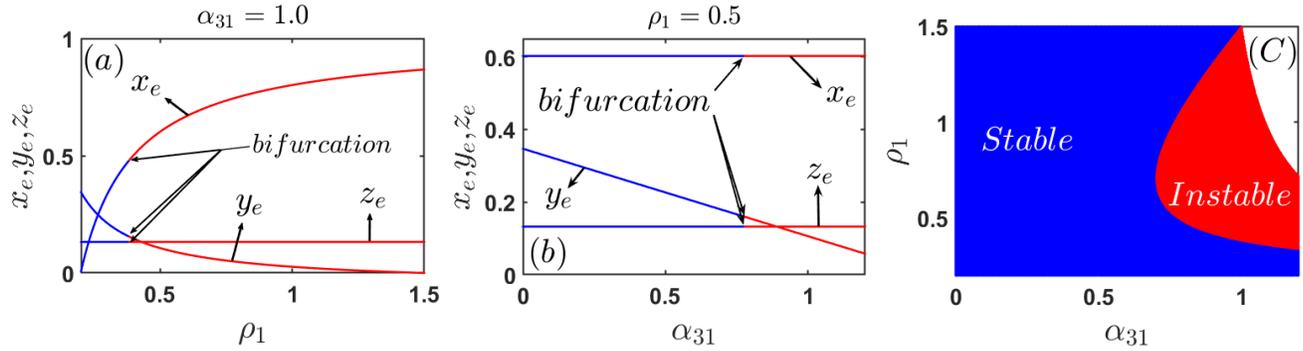


Figure 23 – Diagramme de bifurcation pour le taux de croissance des cellules hôtes (panneau (a)) et le taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes (panneau (b)). La bifurcation se produit à $\rho_1 \approx 0.3825$ pour le panneau (a) et à $\alpha_{31} \approx 0.7273$ pour le panneau (b) changeant leurs stabilités. Dans le panneau (c) on a le bassin de stabilité de l'équilibre du système dans le plan (ρ_1, α_{31}) , montrant la région où cet équilibre est stable/quasi-stable (bleu) et la région où il est instable (rouge) pour $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$ et $0 \leq \alpha_{31} \leq 1.2$ en gardant l'ensemble des valeurs de paramètre choisit dans le tableau 6.

Sur la Figure 23, les paires de coordonnées (ρ_1, α_{31}) pour lesquelles l'équilibre est stable/quasi-stable sont représentées par les zones de couleur bleu, tandis que celles pour lesquelles l'équilibre est plutôt instable sont représentées par les zones de couleur rouge. Une bifurcation est évidente dans le diagramme où on observe un soudain changement de stabilité de l'équilibre. Cette bifurcation, comme nous allons le voir par la suite, peut entraîner la naissance des cycles limites dans le modèle. En effet, l'existence d'un cycle limite stable signifie que le système immunitaire combat le cancer en donnant parfois l'avantage aux cellules hôtes et se traduit par un équilibre entre les cellules hôtes, immunitaires et cancéreuses dans une région délimitée ce qui permet aux cellules tumorales de varier périodiquement [140]. D'après la Figure 23(a), il est clair que l'amplitude de l'équilibre des cellules hôtes augmente avec ρ_1 , mais que l'équilibre tumoral est invariant par rapport au paramètre ρ_1 . Il est montré sur la Figure 23(b) que, le paramètre α_{31} n'influence pas quantitativement l'équilibre tumoral et hôte, mais influence plutôt qualitativement la nature de ces équilibres. Avant la bifurcation, le système immunitaire est capable de contrôler les petites populations tumorales initiales, tant qu'il existe une réponse immunitaire spécifique à l'antigène. Ce n'est que lorsque l'équilibre des populations immunitaires spécifiques à la tumeur devient faible qu'une petite population tumorale initiale échappe à la surveillance immunitaire. Les populations tumorales initiales contrôlées se trouveraient dans le bassin d'attraction de l'équilibre stable. En revanche, ceux qui échappent à la surveillance immunitaire, menant le système vers l'équilibre tumoral instable, se trouveraient dans

le bassin d'attraction de l'équilibre tumoral instable qui peut provoquer une taille maximale des tumeurs. Ces résultats qualitatifs sur la stabilité de l'équilibre du système nous montrent que les paramètres ρ_1 et α_{31} sont liés à la dynamique du système et peuvent aider à comprendre certains comportements de la tumeur. Par conséquent, les effets de variations de ces paramètres, utilisés comme paramètres de bifurcation, seront étudiés en profondeur dans les sous-sections suivantes pour discuter de leurs influences sur l'évolution de la tumeur et les résultats du traitement.

3.1.2 Effets du taux de croissance des cellules hôtes

Dans cette sous-section, nous travaillons au point d'équilibre co-existant $E^*(x_e, y_e, z_e)$ et nous prenons $\alpha_{31} = 1.0$. Les types de bifurcations qui se produisent à ce point sont donnés dans un premier temps en regardant la solution de l'équation caractéristique de la matrice jacobienne. Pour simplifier les calculs, il est utile de se rappeler des conditions qui définissent cet équilibre :

$$\begin{aligned} \rho_1 - \rho_1 x_e - \alpha_{13} z_e &= 0, \\ \frac{\rho_2 z_e}{\gamma + z_e} - \alpha_{23} z_e - \delta &= 0, \\ 1 - z_e - \alpha_{31} z_e - \alpha_{32} y_e &= 0. \end{aligned} \quad (3.5)$$

En posant les éléments de la nouvelle matrice jacobienne par : $J_{31} = -a z_e$, $J_{23} = \frac{\rho_2}{\gamma + z_e} - \frac{\rho_2 z_e}{(\gamma + z_e)^2} - \alpha_{23}$ et $J_{32} = -\alpha_{32} z_e$. L'équation caractéristique qui en découle est le suivant :

$$P(\lambda) = \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 = 0. \quad (3.6)$$

Où

$$\begin{aligned} a_2 &= \rho_1 + z_e - \alpha_{13} z_e, \\ a_1 &= -\frac{\alpha_{31} J_{23} J_{32} \alpha_{13} z_e + J_{31} \alpha_{13}^2 \alpha_{32} z_e + \alpha_{13} \alpha_{32} \rho_1 z_e^2 + J_{23} J_{32} \rho_1 - \alpha_{31} J_{23} J_{32} \rho_1 - J_{23} J_{32} \rho_1 z_e - J_{31} \alpha_{13} \alpha_{32} \rho_1 - \alpha_{32} z_e \rho_1^2}{\rho_1 \alpha_{32}}, \\ a_0 &= \frac{J_{23} J_{32} (\alpha_{13} z_e - \rho_1) (\rho_1 + \alpha_{31} \alpha_{13} z_e - \alpha_{31} \rho_1 - \rho_1 z_e)}{\rho_1 \alpha_{32}}. \end{aligned}$$

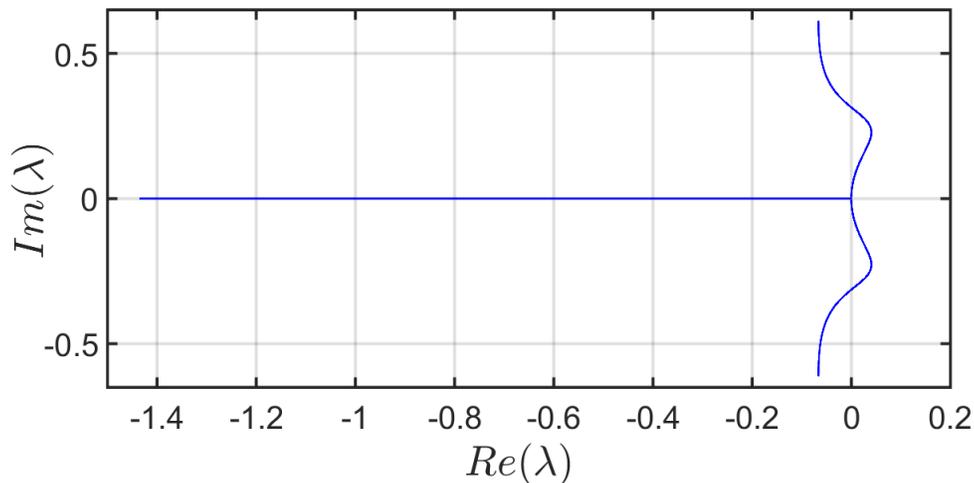


Figure 24 – Représentation des valeurs propres, solution de l'équation caractéristique (3.6), dans le plan complexe ($Re(\lambda)$, $Im(\lambda)$) pour $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$.

Sur la Figure 24, nous montrons ces valeurs propres dans le plan complexe ($\text{Re}(\lambda)$, $\text{Im}(\lambda)$). L'équation (3.6) est résolue en utilisant la méthode de Newton-Raphson pour la gamme du paramètre suivant : $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$ en maintenant les autres valeurs constantes.

A la lumière de la Figure 24, nous pouvons déduire quelques points concernant la stabilité, les équilibres et les bifurcations exposées à apparaître dans le modèle de la croissance tumorale. La conclusion suivante peut être faite : la matrice jacobienne possède les coefficients absolument réels ; par conséquent, la symétrie observée le long de l'axe des réels est le résultat de l'apparition des paires de valeurs propres complexes conjugués. En conséquence, les volumes dans l'espace de phase sont contractés si les parties réelles des valeurs propres (λ) sont toutes négatives et augmentées si elle sont positives. Lorsque le taux de croissance des cellules hôtes augmente, à partir d'une valeur seuil, le système devient instable. Il présente des bifurcations qui provoquent des phénomènes de saut entre les solutions stables. En regardant l'évolution des valeurs propres de la matrice jacobienne du système, on remarque qu'il existe deux types d'instabilités : une bifurcation sous-harmonique où les valeurs propres traversent l'axe des réels en -1 du plan complexe le long de l'axe imaginaire, et une bifurcation de Hopf : lieu d'intersection avec l'axe imaginaire où deux valeurs propres complexes conjugués traversent l'axe imaginaire simultanément. Nous remarquons également que les solutions réelles (non complexes) sont toujours négatives.

Ce qui nous intéresse dans la discussion ci-dessus, est l'instabilité liée à la bifurcation de Hopf. Nous considérons l'équation caractéristique décrite par l'équation (3.6) calculée au tour du point d'équilibre E^* . Pour garantir l'existence de la bifurcation de Hopf pour ρ_1 dans le système (1.11) et la satisfaction de la condition de transversalité [179], nous considérons les paires de valeurs propres complexes conjuguées imaginaires pures suivant $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0$ pour tout nombre réel ω_0 : point d'intersection de la courbe du plan complexe avec l'axe des imaginaires. $\lambda_{1,2}$ sont des racines de $P(\lambda)$ définies par l'équation (3.6). La somme et le produit des 3 racines de $P(\lambda)$ vérifient les relations suivantes

$$\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = -a_2 \quad ; \quad \lambda_1\lambda_2\lambda_3 = -a_0 \quad (3.7)$$

Nous avons $\lambda_3 = -a_2 = \alpha_{13}z_e - \rho_1 - z_e$ qui est la frontière de stabilité, où $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0$
Avec

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{a_0}{a_2}}. \quad (3.8)$$

Dans cette frontière $p(\lambda_3) = 0$, ce qui conduit à :

$$a_1a_2 - a_0 = 0, \quad (3.9)$$

Nous remplaçons dans l'équation (3.9) les expressions de a_2 , a_1 et a_0 décrites ci-dessus. Après quelques manipulations mathématiques, nous avons l'équation qui définit la valeur critique de ρ_1 correspondant à la frontière.

$$\bar{A}\rho_{1c}^3 + \bar{B}\rho_{1c}^2 + \bar{C}\rho_{1c} + \bar{D} = 0. \quad (3.10)$$

où

$$\begin{aligned}\bar{A} &= -\alpha_{32}z_e, \\ \bar{B} &= 2\alpha_{13}\alpha_{32}z_e^2 - J_{31}\alpha_{13}\alpha_{32} - \alpha_{32}z_e^2, \\ \bar{C} &= 2J_{31}\alpha_{13}^2\alpha_{32}z_e + \alpha_{13}\alpha_{32}z_e^3(1 - \alpha_{13}) - J_{23}J_{32}z_e(a + z_e - 1) - J_{31}\alpha_{13}\alpha_{32}z_e, \\ \bar{D} &= aJ_{23}J_{32}\alpha_{13}z_e^2 + J_{31}\alpha_{13}^2\alpha_{32}z_e^2(1 - \alpha_{13}).\end{aligned}$$

En prenant $\rho_1 = \rho_{1c}$ solution de l'équation (3.10), l'équation (3.6) a deux solutions paires, complexes conjugués imaginaires pures et une solution réelle négative. Alors, la première condition pour la bifurcation de Hopf dans le sens du théorème donné dans [208] est satisfaite. Suivant l'équation (3.6), on a :

$$\lambda'(\rho_1) = \frac{d\lambda}{d\rho_1} = -\frac{\lambda^2 + b_1\lambda + b_0}{3\lambda^2 + 2a_2\lambda + a_1}, \quad (3.11)$$

où

$$\begin{aligned}b_1 &= \left. \frac{da_1}{d\rho_1} \right|_{\rho_1=\rho_{1c}} = -\frac{z_e(aJ_{23}J_{32}\alpha_{13} + J_{31}\alpha_{13}^2\alpha_{32} + \alpha_{32}\rho_{1c}^2)}{\alpha_{32}\rho_{1c}^2}, \\ b_0 &= \left. \frac{da_0}{d\rho_1} \right|_{\rho_1=\rho_{1c}} = \frac{J_{23}J_{32}(\rho_{1c}^2 + a\alpha_{13}^2z_e^2 - a\rho_{1c}^2 - z_e\rho_{1c}^2)}{\alpha_{32}\rho_{1c}^2}.\end{aligned}$$

Ainsi

$$\operatorname{Re} \left(\left. \frac{d\lambda}{d\rho_1} \right|_{\substack{\lambda=i\omega_0 \\ \rho_1=\rho_{1c}}} \right) = \frac{(a_1 - 3\omega_0^2)(b_0 - \omega_0^2) - 2a_2b_1\omega_0^2}{4a_2^2\omega_0^2 + (a_1 - 3\omega_0^2)^2} = \alpha'(0). \quad (3.12)$$

En examinant la relation (3.12), nous voyons que $\operatorname{Re} \left(\left. \frac{d\lambda}{d\rho_1} \right|_{\substack{\lambda=i\omega_0 \\ \rho_1=\rho_{1c}}} \right) \neq 0$.

Ainsi, la deuxième condition pour la bifurcation de Hopf (condition de transversalité) est satisfaite. D'après le **théorème 5** du chapitre §2, lorsque $\rho_1 = \rho_{1c}$, le système (1.11) subit une bifurcation de Hopf à l'équilibre $E^*(x_e, y_e, z_e)$. Fait intéressant, la bifurcation de Hopf donne lieu à un cycle limite unique à savoir les solutions périodiques dont la direction et la stabilité sont étudiées dans la section suivante.

3.1.2.1 Résultats analytiques

La perte de stabilité dans ce cas est directement reliée à la disparition ou à la naissance d'une orbite périodique. Cette bifurcation représente le mécanisme pour la transition d'un régime stationnaire aux oscillations (ou des oscillations à un régime stationnaire) et peut accentuer l'interprétation appropriée de nombreux phénomènes en physique, en biologie, en économie. C'est pourquoi il joue habituellement un rôle spécial dans la théorie de bifurcation. Ainsi, nous appliquons la théorie de la forme normale de bifurcation de Hopf décrite au chapitre §2 pour étudier la direction, la stabilité et la période des solutions périodiques de bifurcations du système (1.11) se produisant à ρ_1 . Cherchons la matrice de changement de base P 3×3 qui met la partie linéaire du système au point d'équilibre

E^* sous la forme Jordan lorsque $(\rho_1 = \rho_{1c})$, c'est-à-dire sous la forme suivante :

$$P^{-1}J_e(\rho_{1c})P = \begin{pmatrix} 0 & -\omega_0 & 0 \\ \omega_0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}. \quad (3.13)$$

Les 2 premières colonnes de la matrice P représentent les parties réelles et imaginaires des vecteurs propres correspondant à la valeur propre $\lambda_1 = i\omega_0$ et la 3ème colonne représente le vecteur correspondant à la valeur propre réelle λ_3 . Par des calculs francs, nous obtenons le vecteur propre v_1 associé à $\lambda_1 = i\omega_0$ qui est

$$v_1 = \begin{pmatrix} -\frac{i\omega_0(\alpha_{13}x_e + i\omega_0)}{\rho_{1c}x_e y_e J_{23}} \\ 1 \\ \frac{i\omega_0}{y_e J_{23}} \end{pmatrix}, \quad (3.14)$$

et le vecteur propre v_3 associé à λ_3 est

$$v_3 = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha_{13}x_e}{\lambda_3 + \rho_{1c}x_e} \\ \frac{y_e J_{23}}{\lambda_3} \\ 1 \end{pmatrix}, \quad (3.15)$$

Ainsi la matrice P est définie par

$$P = (\text{Re}(v_1), -\text{Im}(v_1), v_3) = \begin{pmatrix} \sigma_1 \omega_0^2 & \sigma_2 \omega_0 & \sigma_3 \\ 1 & 0 & \sigma_4 \\ 0 & -\sigma_5 \sigma_0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.16)$$

Avec

$$\sigma_1 = \frac{1}{\rho_{1c}x_e y_e J_{23}}, \quad \sigma_2 = \frac{\alpha_{13}}{\rho_{1c}y_e J_{23}}, \quad \sigma_3 = -\frac{\alpha_{13}x_e}{\lambda_3 + \rho_{1c}x_e}, \quad \sigma_4 = \frac{y_e J_{23}}{\lambda_3} \quad \text{et} \quad \sigma_5 = \frac{1}{y_e J_{23}}$$

Afin d'effectuer le changement de base, nous substituons les équations $X = PY + X_e$ et $F(Y, \rho_1) = P^{-1}f(PY + X_e, \rho_1)$ dans le système (1.11), où $f(X, \rho_1)$ représente le champ de vecteur du système (1.11), $X = (x, y, z)^T$ le vecteur d'état, $X_e = (x_e, y_e, z_e)^T$ le vecteur d'équilibre et $Y = (x_1, y_1, z_1)^T$ le vecteur d'état dans la base $(x_1, y_1, z_1)^T$. Nous obtenons après quelques développements, le système suivant dans la nouvelle base :

$$\dot{Y} = F(Y, \rho_1) = (P_1, P_2, P_3)^T. \quad (3.17)$$

où P_1, P_2 et P_3 sont des fonctions de variables x_1, y_1 et z_1 dans la nouvelle base donnée en **Annexe**. Notons que le point d'équilibre du système d'équation (3.17) est l'origine $O(0, 0, 0)$. Nous suivons les procédures de calcul des coefficients μ_2, τ_2 et β_2 décrites au chapitre §2 respectivement aux équations (2.36) et (2.40), pour démontrer l'existence des solutions périodiques de petites amplitudes du système (3.17), pour les petites valeurs de ρ_1 dans le cas $\alpha'(0) \neq 0$ et $\lambda_3 < 0$.

Les propriétés (1), (2) et (3) qui découlent du **théorème 5** dans le chapitre §2 informent sur l'existence d'un cycle limite stable ou instable dans un certain voisinage U du point $E^*(x_e, y_e, z_e)$ tels

que $\rho_1 > \rho_{1c}(\rho_1 < \rho_{1c})$ jusqu'à une certaine valeur $\rho_1'(\rho_1'')$ qui n'est pas connue et dont l'amplitude augmente et est de l'ordre de $\sqrt{\rho_1 - \rho_{1c}}(\sqrt{\rho_{1c} - \rho_1})$. Le cycle limite peut se dédoubler ou disparaître au-delà d'une certaine valeur $\rho_1'(\rho_1'')$. A partir de ces résultats, nous pouvons conclure que le système à une solution d'amplitude unique dont la période approximative et l'exposant caractéristique (indice caractéristique) sont définis respectivement par les équation (2.35) et (2.39). L'expression approximative des solutions périodiques de bifurcation définie par la relation (2.38) est :

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_e(\rho_{1c}) \\ y_e(\rho_{1c}) \\ z_e(\rho_{1c}) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \omega_0^2 \gamma_1 \varepsilon \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right) + \omega_0 \gamma_2 \varepsilon \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) \\ \varepsilon \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right) \\ -\omega_0 \gamma_5 \varepsilon \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) \end{pmatrix} + 0(\varepsilon). \quad (3.18)$$

3.1.2.2 Résultats numériques

Dans cette sous-section, nous illustrons les résultats théoriques de bifurcation par des calculs numériques. Suivant les **propriétés du théorème 5**, les valeurs critiques du paramètre de bifurcation ρ_1 solution de l'équation (3.10) sont : $\rho_{1c1} = 0.3825$; $\rho_{1c2} = 1.5$ et $\rho_{1c3} = -0.1175$. Puisque le paramètre ρ_1 est toujours positif, nous omettons la dernière valeur ρ_{1c3} de la solution. Seule la première valeur de la solution est prise en compte car pour la deuxième valeur de la solution, la pulsation des solutions de bifurcation périodique est nulle comme le montre la Figure 25 et en plus pour cette valeur, le point d'équilibre est $S_e = (0.8675, 0, 0.1325)$ correspondant à un état dans lequel seules les cellules hôtes et tumorales coexistent. Le site se situe dans une zone de prolifération peu agressive par des cellules tumorales et probablement indétectables par les cellules immunitaires effectrices cliniquement parlant. Un tel état dans le site est au sein d'une tumeur, soit dans une zone nécrotique, soit dans une zone de quiescence car le site se traduit par un état pathologique pour un patient ou les cellules hôtes prédominent sur les cellules tumorales.

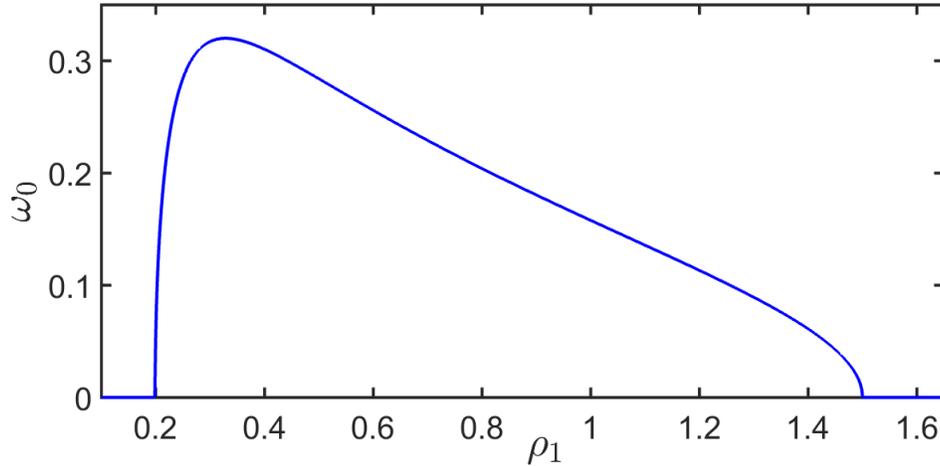


Figure 25 – Représentation de la pulsation propre du système, pour $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$.

En considérant la première valeur critique, nous avons le point d'équilibre $E^* = (0.4804, 0.1549, 0.1325)$, une valeur propre réelle négative $\lambda_3 = -0.3163$ et deux paires de valeurs propres imaginaires pures conjuguées $\lambda_{1,2} = \pm 0.3141i$. Puisque $Re(\lambda'(\rho_{1c})) = \alpha'(0) = 3.5383 \neq 0$, nous pouvons conclure

d'après les propriétés **(i)** et **(ii)** du théorème 5 que la condition de transversalité est satisfaite. Par calcul numérique, les matrices P et inverse P^{-1} sont données par :

$$P = \begin{pmatrix} 1.0476 & 2.4036 & 5.4376 \\ 1 & 0 & -1.6205 \\ 0 & -0.6129 & 1 \end{pmatrix}. \quad (3.19)$$

$$P^{-1} = \begin{pmatrix} 0.1466 & 0.8465 & 0.5748 \\ 0.1476 & -0.1546 & -10.0530 \\ 0.0904 & -0.0948 & 0.3548 \end{pmatrix}. \quad (3.20)$$

Il s'ensuit d'après les calculs des divers coefficients utiles pour la direction de la bifurcation que

$$\begin{aligned} g_{11} &= 0.2084 - 0.5949i & ; & & g_{02} &= 0.7891 + 0.2290i; \\ g_{20} &= -1.3289 + 0.8369i & ; & & g_{21} &= -1.6833 - 1.0486i; \\ C_1(0) &= -2.3778 - 1.7959i. \end{aligned} \quad (3.21)$$

Nous avons finalement $\mu_2 = 0.6721$; $\beta_2 = -4.7556$; $\tau_2 = 4.5510$.

A la lumière des propriétés **(1)**, **(2)** et **(3)** du **théorème 5**, puisque $\mu_2 > 0$, la bifurcation de Hopf est supercritique et les solutions périodiques de bifurcation existent pour $\rho_1 > \rho_{1c}$ décrivant la direction de bifurcation. Cela signifie que le point d'équilibre E^* du système (1.11) est stable lorsque $\rho_1 < \rho_{1c}$ et perd sa stabilité lorsque la bifurcation de Hopf se produit c'est-à-dire lorsque ρ_1 croit au-delà de ρ_{1c} comme montré sur la Figure 26. De plus $\beta_2 < 0$ nous permet de conclure que chaque solution périodique individuelle est stable comme le montre la Figure 26(a), où $\rho_1 = 0.36$. Cette bifurcation donne lieu à un cycle limite unique et stable dans l'intervalle $(0.3825; 0.5105)$ où il disparaît au profit d'une bifurcation par dédoublement de période donnant lieu à un comportement plus complexe dont l'étude est détaillée à la section 3.1.3. Lorsque ρ_1 croit au-delà de ρ_{1c} la pulsation des solutions périodiques de bifurcation diminue (voir Figure 25) par conséquent, la période de bifurcation augmente puisque $\tau_2 > 0$. Ceci peut être justifié par le fait que la période de la solution de la Figure 27(a) est supérieure à celle de la Figure 26(c) correspondant respectivement aux valeurs $\rho_1 = 0.42$ et $\rho_1 = 0.4$. Notons que chaque solution périodique est un cycle limite stable. L'expression approximative de la période est donnée par :

$$T(\rho_1) = 20.0088 (1 + 6.7722 (\rho_1 - 0.3825) + 0(\rho_1 - 0.3825)). \quad (3.22)$$

L'indice caractéristique correspondant est :

$$\beta = -4.7556 (\rho_1 - 0.3825) + 0(\rho_1 - 0.3825). \quad (3.23)$$

et les solutions périodiques sont approximées par :

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.4803 \\ 0.1549 \\ 0.1326 \end{pmatrix} + \left(\frac{\rho_1 - 0.3825}{0.6721} \right)^{\frac{1}{2}} \begin{pmatrix} 1.0476 \cos \left(\frac{2\pi}{T} t \right) + 2.4036 \sin \left(\frac{2\pi}{T} t \right) \\ \cos \left(\frac{2\pi}{T} t \right) \\ -0.6129 \sin \left(\frac{2\pi}{T} t \right) \end{pmatrix} + 0(\rho_1 - 0.3825). \quad (3.24)$$

Pour se convaincre de l'approximation analytique des solutions périodiques, nous présentons à la Figure 27(c) et (d) les solutions numériques du système (1.11) résolues par la méthode de RK4 avec une valeur de ρ_1 suffisamment proche de ρ_{1c} et pour les conditions initiales $x_e = 0.4808$; $y_e = 0.1534$; $z_e = 0.1336$.

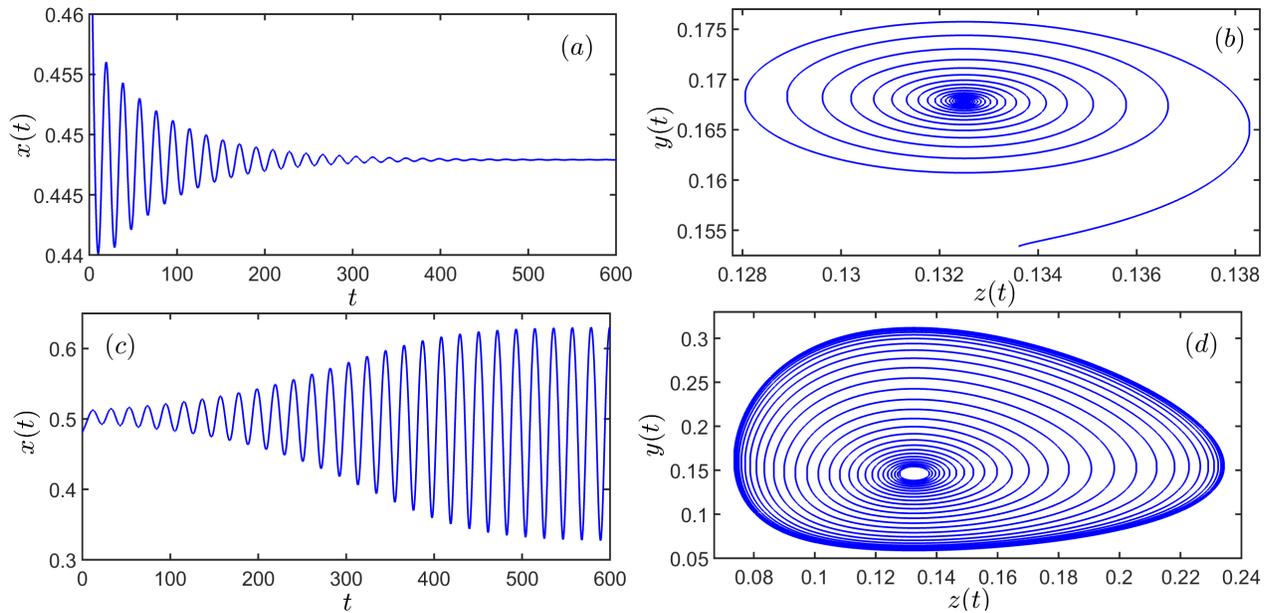


Figure 26 – Série chronologique et diagramme de phase pour le système (1.11) avec $\rho_1 = 0.36 < \rho_{1c}$: (panneau (a) et panneau (b)). Les panneaux (c) et (d) représentent la série chronologique et le diagramme de phase pour le même système (1.11) avec $\rho_1 = 0.4 > \rho_{1c}$.

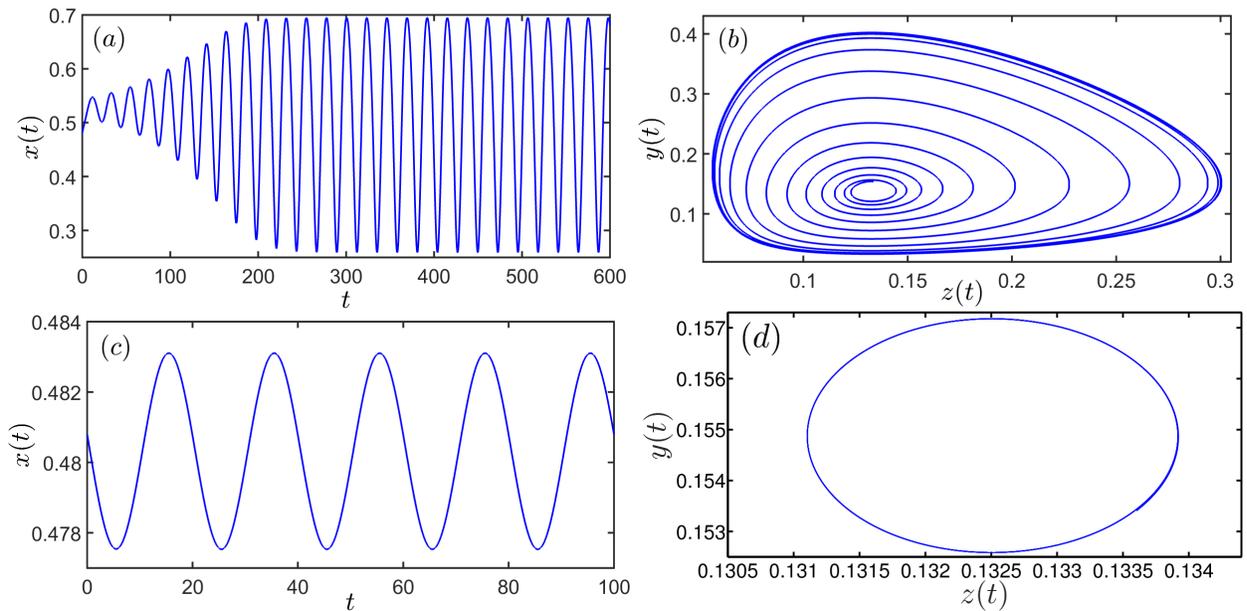


Figure 27 – Série chronologique et diagramme de phase pour le système (1.11) avec $\rho_1 = 0.42 > \rho_{1c}$: (panneau (a) et panneau (b)). Les panneaux (c) et (d) représentent la série chronologique et le diagramme de phase pour le même système (1.11) avec $\rho_1 \approx \rho_{1c}$.

L'existence d'un cycle limite stable signifie que les cellules hôtes sont en concurrence permanentes des mêmes ressources que les cellules cancéreuses et se traduit par un équilibre entre les cellules hôtes, immunitaires et cancéreuses dans une région délimitée; ce qui permet aux cellules tumorales de varier périodiquement en l'absence de tout traitement. De plus, il est clair que l'amplitude de ces oscillations augmente lorsque ρ_1 augmente. Pour des valeurs de $\rho_1 \approx \rho_{1c}$, les oscillations de petites amplitudes traduisant le faible taux de cellules tumorales pourraient être décrites comme un état de cancer dormant. Un tel phénomène a été observé cliniquement et est connu sous le nom de **phénomène de Jeff** [140]. Dans ce cas, il existe un comportement de bistabilité dans le modèle, où le point d'équilibre de rechute (instable) E^* et un cycle limite stable sont ensemble. Les tendances d'une trajectoire d'un point d'équilibre instable vers le cycle limite signifient que les cellules hôtes, le système immunitaire et la tumeur peuvent survivre à long terme bien que le cancer ne soit pas finalement éliminé. Nous pouvons interpréter cette situation biologiquement en disant que si les cellules immunitaires combattent les cellules cancéreuses, il existe un équilibre entre elles en raison des changements périodiques des tissus internes et des circonstances externes telles qu'elles coexistent dans une région délimitée. De tels comportements dans le maintien d'équilibre entre les cellules hôtes et tumorales suggèrent que le renforcement du système immunitaire améliore considérablement l'état du cancer chez les patients dont le système immunitaire est affaibli. De plus, les patients dotés d'un système immunitaire fort pourraient être complètement guéris grâce à l'immunothérapie.

3.1.3 Effets du taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes : importance des attracteurs chaotiques

Dans cette sous-section, nous étudions l'effet du taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes sur le comportement qualitatif du système en prenant $\rho_1 = 0.6$ et $\rho_2 = 4.5$. Nous cherchons également à étudier le modèle associé à la nature chaotique du cancer et à considérer l'utilité des attracteurs chaotiques lors de la modélisation de la croissance des tumeurs malignes. Les outils d'analyse non linéaire habituels tels que les diagrammes de bifurcation, le graphique des exposants de Lyapunov, les portraits de phase, les séries temporelles sont utilisés pour étudier les différents états de la maladie et les phénomènes de bifurcation multi-périodique. Les implications biologiques de nos résultats sont examinées par la suite.

3.1.3.1 Étude de cas

En utilisant les valeurs du tableau 6 et en prenant $\alpha_{31} = 1.0$, l'équation (1.11) peut être intégrée dans le temps pour déterminer x , y et z . L'évolution en fonction du temps de ces trois populations de cellules est illustrée à la Figure 28. Le comportement semble de nature presque oscillatoire (Figure 28), mais avec des variations dans les hauteurs et l'espacement des pics. Dynamiquement parlant, les oscillations des populations de cellules tumorales et de cellules hôtes sont régies par la même dynamique : la trajectoire représentative de l'évolution du système dépend de ces deux variables et visite un unique attracteur. Ecologiquement parlant, puisque les deux populations sont

en compétition, lorsque l'une est maximale, l'autre sera plutôt faible, et vice versa (Figure 28). Les interactions entre les cellules immunitaires et tumorales étant plutôt du type contramensal, ces deux populations ont plutôt tendance à osciller en phase. En regardant en profondeur ce résultat, un tracé en 3 dimensions des trois types de cellules a été fait (voir Figure 29) dans lequel l'attracteur peut être visualisé. En raison de la difficulté inhérente à la visualisation de cet attracteur tridimensionnel, les projections de cet attracteur en 2 dimensions sont représentées sur la Figure 30.

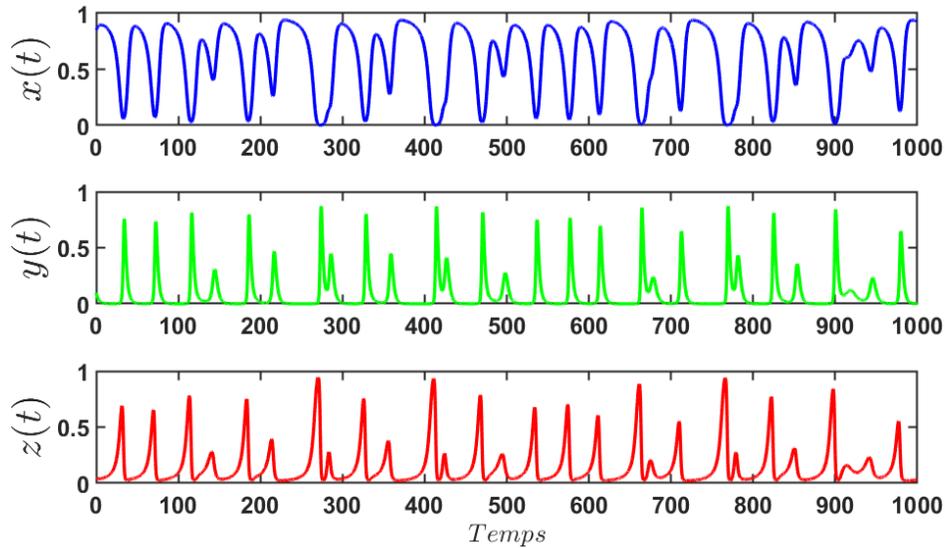


Figure 28 – Variation temporelle des populations de cellules hôtes (bleu), immunitaires (vert) et tumorales (rouge). Les conditions initiales étant $(0.85, 0.1, 0.05)$. Les valeurs des paramètres sont fixées conformément au tableau (6) et $0.0 \leq t \leq 1000$.

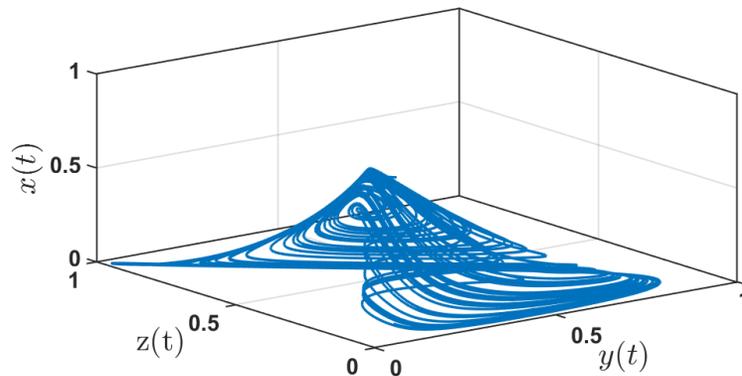


Figure 29 – Visualisation de l'attracteur chaotique dans l'espace de phase tridimensionnelle à l'aide des paramètres du tableau (6). Les conditions initiales étaient $(0.85, 0.1, 0.05)$, $0.0 \leq t \leq 1000$.

Ces projections bidimensionnelles aident à visualiser l'espace de phase qu'occupe l'attracteur. Bien qu'il ne s'agisse que d'une étude de cas sur certains paramètres qui donnent lieu à un comportement chaotique, l'exposant de Lyapunov est calculé et on obtient 0.0218, en accord avec 0.0215 comme indiqué dans [150]. Notons que cela implique un comportement chaotique puisque l'exposant

de Lyapunov est positif.

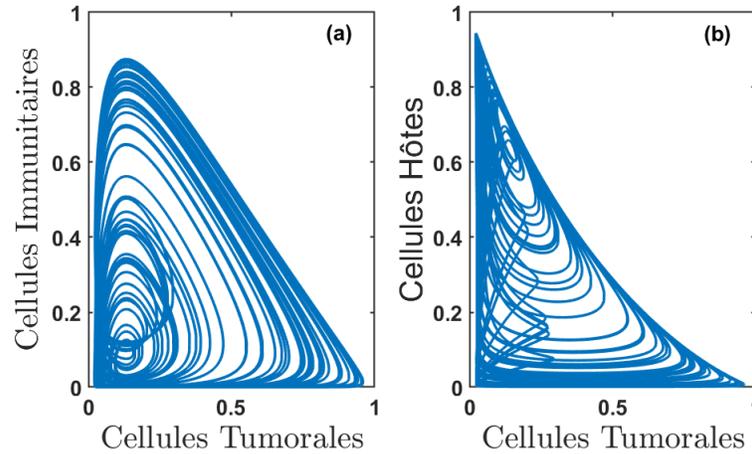


Figure 30 – Projections du graphe tridimensionnel de la Figure 29 sur deux axes (a) portrait de phase cellules immunitaires et tumorales, (b) portrait de phase cellules hôtes et tumorales.

3.1.3.2 Variation du taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes

Ici, nous présentons brièvement les effets de la variation du taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes. Pour ce faire, le graphique du plus grand exposant de Lyapunov de la figure 31 a été tracé et on constate la présence d’une zone positive illustrant la possibilité d’une dynamique chaotique.

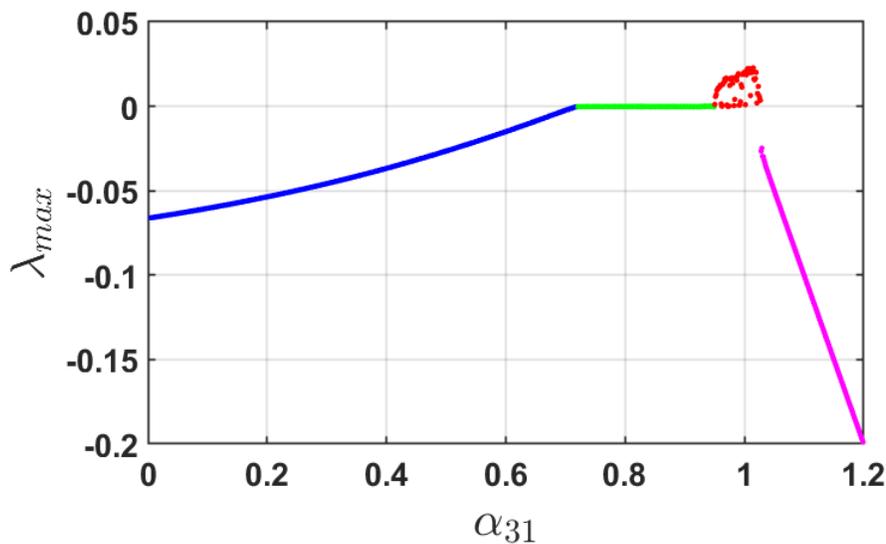


Figure 31 – Représentation de λ_{max} en fonction de α_{31} . Les parties en bleu, vert, rouge et magenta représentent les régions du signe de λ_{max} . La variation complète de α_{31} (calculée à l’aide de l’équation 2.46 du chapitre §2 et $n = 3000$ pour la convergence) est représentée par des points en couleur. Les conditions initiales étant $(0.85, 0.1, 0.05)$.

A partir du graphique donnant l’exposant maximale de Lyapunov, les fenêtres périodiques et chaotiques sont observées. On observe également sous l’effet de variation de α_{31} , que le modèle présente un comportement dynamique aussi bien simple que complexe. Cela est observé clairement

à partir des couleurs de la Figure 31 sur laquelle on observe clairement quatre zones principales dans la région délimitée par α_{31} : la première région est définie par $0 \leq \alpha_{31} \leq 0.72$ où α_{31} est faible avec le plus grand exposant de Lyapunov négatif (bleu), la deuxième région définie par $0.72 < \alpha_{31} \leq 0.95$ où α_{31} est moyen avec le plus grand exposant de Lyapunov nul (vert), la troisième région définie par $0.95 < \alpha_{31} \leq 1.027$ où α_{31} est élevé avec le plus grand exposant de Lyapunov positif (rouge) et la quatrième région est définie par $1.027 < \alpha_{31} \leq 1.2$ où α_{31} est très élevé avec le plus grand exposant de Lyapunov négatif (magenta). Pour avoir une meilleure vue du comportement dynamique des cellules dans ces 4 régions, nous présentons sur la Figure 32 l'évolution temporelle des cellules hôtes, immunitaires effectrices et tumorales.

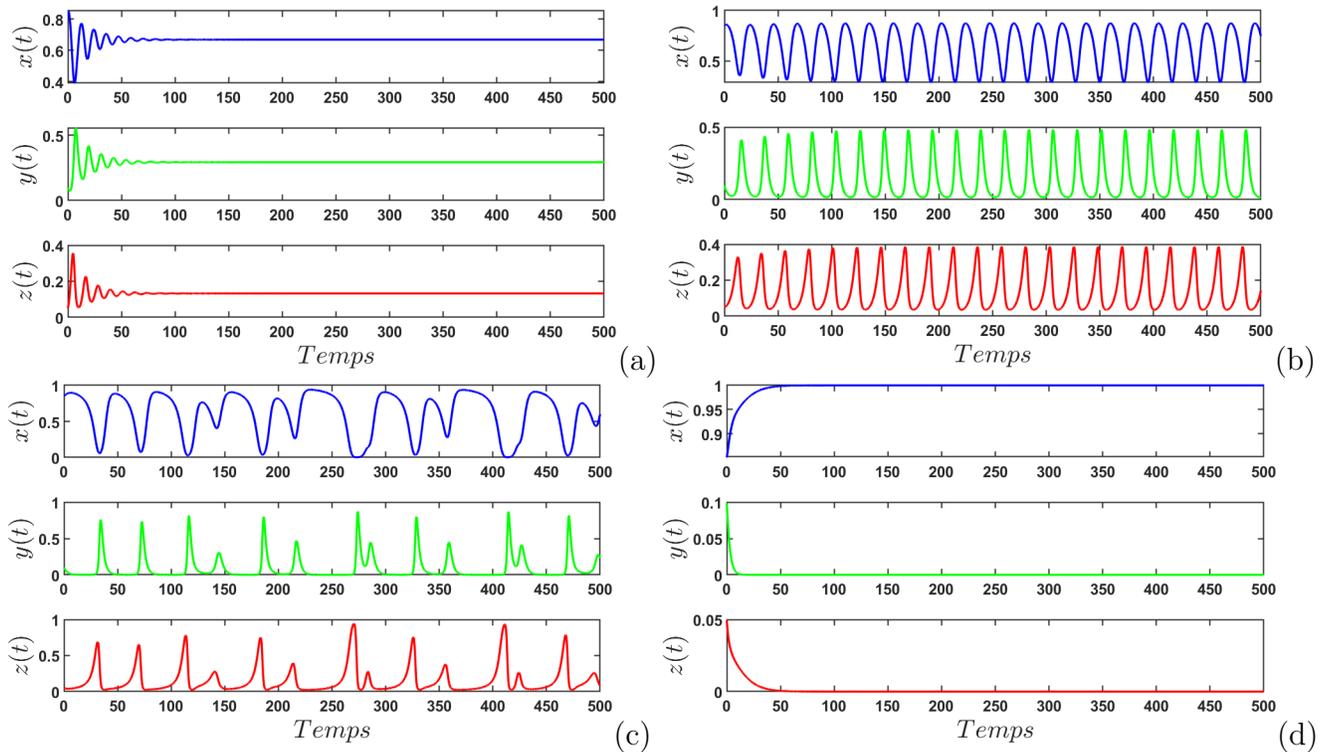


Figure 32 – Variation temporelle des populations de cellules pour chacune des quatre valeurs représentatives de α_{31} . (a) indique 0.2 (faible) ; (b) montre 0.8 (moyen) ; (c) indique 1.0 (élevé) ; et (d) indique 1.1 (très élevé). Les valeurs des paramètres sont fixées conformément au tableau (6). Remarquons que l'équilibre en (a) est (0,67, 0,30, 0,13) et en (d) il est (1, 0, 0).

la Figure 32(a) (α_{31} faible) montre une dynamique temporelle qui tend vers un attracteur d'équilibre avec une population de cellules tumorales non nulles correspondant à un site où les cellules tumorales ne prolifèrent pas et restent dans un état dormant, la Figure 32(b) (α_{31} moyen) montre une dynamique temporelle qui tend vers un attracteur de cycle limite avec oscillations des cellules tumorales correspondant à un site tumorale vasculaire, la Figure 32(c) (α_{31} élevé) montre une dynamique temporelle qui tend vers un attracteur chaotique correspondant à un site tumorale avasculaire et la Figure 32(d) (α_{31} très élevé) montre une dynamique temporelle qui tend vers un attracteur d'équilibre avec une population de cellules tumorales nulles correspondant à un état sein du patient. Ces quatre exemples présentent des dynamiques très variées ou très différentes.

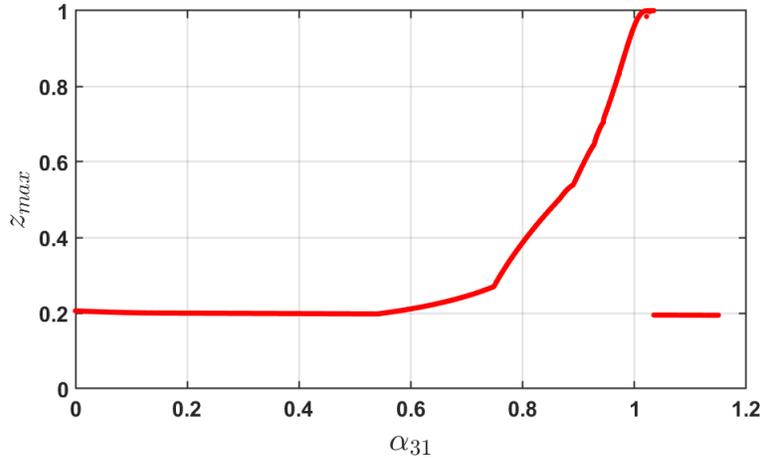


Figure 33 – Représentation dans l’espace à deux dimensions de taille maximale des cellules tumorales en fonction de α_{31} dans le plan : (α_{31}, Z_{max}) . Les valeurs des paramètres sont fixées conformément à l’équation (3). Les conditions initiales étant $(0.85, 0.1, 0.052)$.

Les effets de la variation de α_{31} sur la taille des cellules tumorales sont également représentés visuellement en regardant l’amplitude de ces quatre exemples sur la dynamique des cellules tumorales dans l’espace à deux dimensions du plan (α_{31}, Z_{max}) comme illustré sur la Figure 33

3.1.3.3 Gravité de la tumeur

Maintenant qu’il a été démontré que le système présente des dynamiques différentes basées sur la variation de α_{31} , la question logique suivante est : Comment le chaos est-il important dans le contexte du modèle? Cette partie vise à justifier l’affirmation selon laquelle plus le système est chaotique, plus la taille maximale de la tumeur est élevée. Notons que la taille de la tumeur et la population de cellules tumorales seront utilisées de manière interchangeable. Le z maximal au fil du temps sera considéré comme la taille maximale de la tumeur. La relation entre les populations cellulaires et la taille physique ne sera pas examinée ici car ce modèle non structuré n’intègre aucune information spatiale sur les cellules tumorales.

D’après les figure Figure 32 et Figure 33, la taille maximale de la tumeur est trouvée dans la région $0.95 < \alpha_{31} \leq 1.027$ pour laquelle la dynamique est chaotique. Pour étayer en profondeur cette observation, la Figure 34 a été tracé, montrant la relation entre la taille maximale de la tumeur et le plus grand exposant de Lyapunov (en utilisant la même variation de α_{31}). La Figure 34 montre les résultats quantitatifs de la taille maximale des cellules tumorales des différents états dynamiques du modèle. Les différents états dynamiques sont représentés par le plus grand exposant de Lyapunov λ_{max} . On observe trois régions délimitées par λ_{max} : une région où le plus grand exposant de Lyapunov est négatif ($\lambda_{max} < 0.0005$), une région où le plus grand exposant de Lyapunov est proche de zéro ($-0.000 < \lambda_{max} < 0.0005$) et une région ou le plus grand exposant de Lyapunov est positif ($\lambda_{max} > 0.0005$). Ces seuils sont choisis en fonction de la Figure 34 pour éviter d’étiqueter certains points de données comme positifs ou négatifs simplement sur la base d’un λ_{max} calculé proche de zéro.

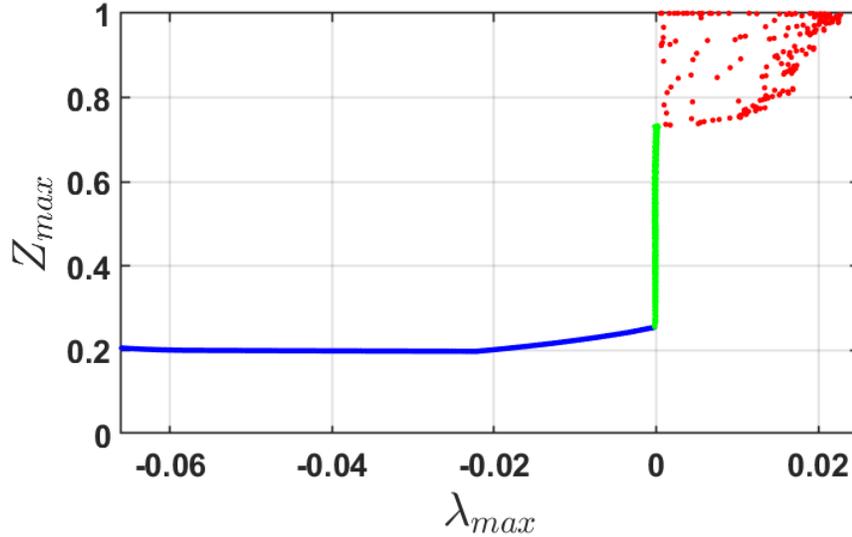


Figure 34 – Représentation du graphe paramétrique pour la variation de α_{31} de 0 à 1.027 dans des intervalles : bleu pour $0.0 \leq \alpha \leq 0.72$, vert pour $0.72 < \alpha \leq 0.95$ et le rouge pour $0.95 < \alpha \leq 1.027$. Chacun des points de données utilisées, représente le calcul de λ_{max} et la taille maximale de la tumeur associée. Les conditions initiales étaient $(0.85, 0.1, 0.05)$. Les seuils pour un λ_{max} proche de zéro sont supposés être de -0.0005 et 0.0005 .

Dans la première région où le plus grand exposant de Lyapunov est négatif, la taille maximale de la tumeur n’est jamais supérieure à 0.3 alors que dans la troisième région où le plus grand exposant de Lyapunov est positif, la taille maximale des cellules tumorales n’est jamais inférieure à 0.75. Cette différence flagrante, avec des valeurs proches de zéro comblant l’écart, démontre l’importance de caractériser le comportement chaotique pour mieux expliquer la taille maximale de la tumeur. Cet état chaotique qui indique une taille maximale des cellules tumorales correspond à une bascule angiogénique où la vascularisation est assez importante avec une saturation du site tumorale donc la conséquence est que, ces cellules tumorales commencent à migrer vers d’autres sites pour former des métastases. Le tableau 8 résume la taille maximale de la tumeur pour les différentes plages de λ_{max} . Ce tableau montre que la taille maximale moyenne des cellules tumorales calculée pour la région où le comportement dynamique est chaotique est environ le quadruple de ce qui a été calculé pour la région où λ_{max} négative.

Tableau 8 – Taille maximale de la tumeur avec λ_{max} calculée en utilisant 3000 points de données. Le paramètre α_{31} est échantillonné dans la plage $0.0 \leq \alpha \leq 1.027$.

Région de λ_{max}	Moyenne de la taille maximale de la tumeur
$\lambda_{max} < -0.0005$	0.21 ± 0.03
$-0.0005 < \lambda_{max} < 0.0005$	0.5 ± 0.25
$\lambda_{max} > 0.0005$	0.9 ± 0.09

La Figure 34 conduit également à une estimation de l’erreur numérique associée au calcul de λ_{max} . Compte tenu de la troncature de la somme infinie à $n = 3000$ (voir équation (2.46)), des variations de λ_{max} calculé sont attendues. Cependant, ce graphique suggère que l’erreur est

inférieure à 0.0005 en raison de la précision des points de données avec un λ_{max} proche de zéro. Cette hypothèse est renforcée par le résultat de l'étude de cas où la différence entre λ_{max} calculé et la valeur de la littérature était de 0.0003, renforçant encore la précision de l'algorithme de calcul de λ_{max} . On émet également l'hypothèse que tous les points de données dont λ_{max} calculé ont une valeur absolue inférieure à 0.0005 ont en fait un λ_{max} proche de 0 et que les fluctuations au-dessus et en dessous de 0 sont simplement du bruit statistique provenant de la troncature dans l'algorithme de calcul de λ_{max} .

Bien que cette enquête soit fortement dépendante de la caractérisation du chaos, les implications sous-jacentes de ce travail ne doivent pas être oubliées. En termes de politique de santé publique, par exemple, toute modification des conditions initiales ou des paramètres qui font passer l'attracteur chaotique à un point fixe serait de la plus haute importance, car elle conduirait à une meilleure prévision et un meilleur traitement. Même la distinction apparemment mineure entre attracteurs étranges et chaotiques conduirait à une meilleure connaissance du moment où la tumeur sortira d'un état dormant. La compréhension qualitative des paramètres et des conditions qui donnent lieu à certains comportements tels que le chaos pourrait avoir des implications importantes sur le traitement du cancer. Il a été démontré que le paramètre α_{31} , tel que varié dans cette section, était directement lié à la dynamique du système et le fait intéressant est que α_{31} est le paramètre dans l'ensemble de base des équations différentielles qui est associé à la destruction des cellules tumorales. Lorsque α_{31} est faible, cela signifie que la compétition pour l'espace et les ressources entre les cellules hôtes (x) et tumorales (z) a un léger impact négatif sur la population de cellules tumorales. En revanche, un α_{31} très élevé signifie que la compétition a un impact négatif très important sur la population de cellules tumorales. Ceci est en parfait accord avec les résultats numériques dans lesquels le faible α_{31} conduit à un équilibre des cellules tumorales non nul, tandis que le α_{31} très élevé conduit à un équilibre zéro des cellules tumorales. Cependant, pour α_{31} entre 0.72 et 1.027, la dynamique n'est pas aussi simple. Un comportement périodique et chaotique est observé. Comme le montre le tableau 8, la taille maximale de la tumeur était en fait la plus élevée pour la plage chaotique de α_{31} . C'est un résultat très intéressant car il suggère que le pire résultat clinique possible (une taille de tumeur maximale élevée) pourrait être mieux expliqué par un modèle chaotique plutôt que simplement par une tumeur qui concurrence bien les cellules hôtes (c'est-à-dire avec un α_{31} faible). Si cela pouvait être vérifié avec des données empiriques, cela serait de la plus haute importance, car cela signifierait que les efforts de traitement qui augmentent α_{31} sont apparemment une bonne idée car ils impliquent un terme de destruction de tumeur plus large et pourraient en fait être préjudiciable car ils pourraient pousser le système dans la région chaotique, produisant ainsi une taille maximale de tumeur plus grande. Un traitement idéal augmenterait suffisamment α_{31} pour qu'il soit dans le cas d'équilibre de cellule tumorale zéro (c'est-à-dire $\alpha_{31} > 1.027$) mais cette augmentation en dessous de ce seuil pourrait en fait avoir un impact négatif. La proposition de Gatenby pour le traitement du cancer [209] est cohérente avec les conclusions tirées de la Figure 34(b) : **augmenter le schéma thérapeutique, non pas pour éradiquer la tumeur, mais pour la faire entrer dans une dynamique de cycle limite.**

3.1.4 Propriétés dynamiques et chaotiques du modèle 1.11

3.1.4.1 Bifurcation numérique et comportement intermittent

Ici, nous effectuons l'analyse de bifurcation numérique du modèle avec les paramètres du système immunitaire pour voir comment le taux de croissance des cellules immunitaires effectrices affectent le comportement dynamique du système. De plus, nous montrons que le système (1.11) admet un comportement de bistabilité.

Nous nous sommes concentrés sur les paramètres de bifurcation qui peuvent être manipulés expérimentalement, par exemple, le taux de croissance des cellules hôtes ρ_1 et le taux de croissance des cellules immunitaires effectrices ρ_2 , vu que la mesure des populations des cellules immunitaires effectrices est inefficace en raison de la faible observabilité qu'elle procure à la dynamique [33], mais pas contre une action simultanée sur les cellules hôtes et les cellules immunitaires effectrices pourrait être, au moins d'un point de vue dynamique, une thérapie possible pour réduire la population de cellules tumorales, c'est-à-dire semble être une des meilleure stratégie pour agir sur la dynamique du cancer. L'action simultanée des paramètres ρ_1 et ρ_2 peut donc influencer la dynamique du système. Sur la Figure 35, les régions de divers comportements dynamiques du modèle sont tracées dans le plan (ρ_1, ρ_2) en (a) et dans l'espace $(\rho_1, \rho_2, \lambda_{max})$ en (b) où les domaines de dynamique non chaotiques (bleu) et les domaines de dynamique chaotique (rouge) peuvent être identifiés. Ce diagramme est d'une grande importance pour l'observation simultanée de deux populations, car il permet à l'utilisateur d'avoir une idée générale de la dynamique du modèle lorsque les paramètres sont modifiés. La valeur du taux de croissance des cellules hôtes choisie selon les situations cliniques étudiées dans [33] étant l'un des principaux paramètres du système sous lequel on observe la dynamique de la maladie et conduisant à un comportement chaotique dont nous voulons étudier ces propriétés à la suite [33, 150] est $\rho_1 = 0.518$. Nous faisons varier le taux de croissance des cellules immunitaires effectrices dans l'intervalle [3.5; 6.3], le diagramme de bifurcation de la Figure 35(a) montre les maximums locaux du vecteur d'état des cellules hôtes x et le graphe correspondant du spectre de Lyapunov (Figure 35).

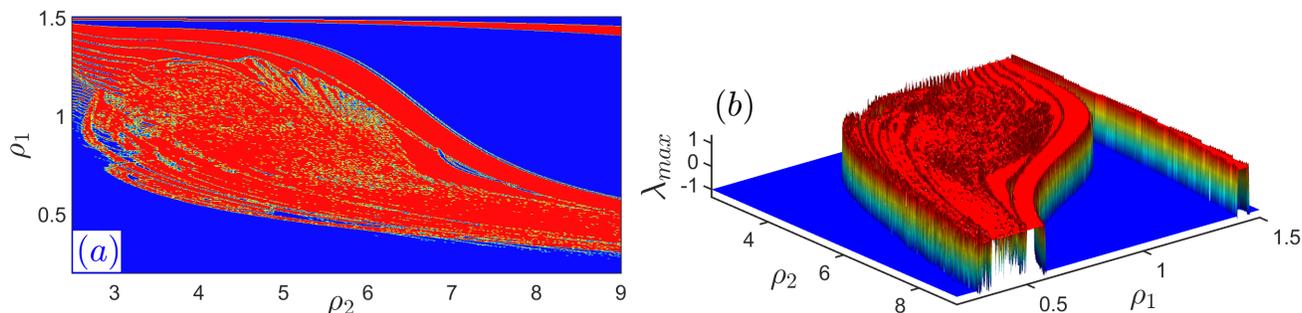


Figure 35 – Diagramme de phase à deux paramètres en (a) dans le plan (ρ_1, ρ_2) montrant respectivement : la région de la dynamique périodique (bleu) et la région de la dynamique chaotique (rouge) et (b) dans l'espace $(\rho_1, \rho_2, \lambda_{max})$. Un exposant positif ($\lambda_{max} > 0$) indique des oscillations irrégulières (chaos), tandis que les oscillations régulières (non chaotiques) sont caractérisées par des valeurs négatives de l'exposant de Lyapunov ($\lambda_{max} < 0$).

A partir de ce diagramme de bifurcation, nous observons une bifurcation par doublement de période qui traduit le fait que les populations cellulaires se mettent spontanément à osciller entre 2 valeurs. Au fur et à mesure que le taux de croissance des cellules immunitaires effectrices augmente (par prolifération ou par diminution de la vitalité des cellules hôtes), les bifurcations s'enchaînent de plus en plus rapidement pour conduire à une évolution chaotique de population des cellules structurées sur un squelette d'orbites périodiques [210] : il n'est plus possible de prédire ce que va devenir la population des cellules. Notons que, les mêmes comportements sont observés lorsque nous faisons varier le taux de croissance des cellules hôtes en maintenant la valeur de ρ_2 égale à 4.5 [33]. Nous observons également des comportements asymptotiques plus complexes structurant d'autres types de structures de bifurcation tels que 2 bifurcations nœud-selle, l'un créant une orbite de période-3 dont un stable et 2 instables. C'est-à-dire la situation dans laquelle les cellules se stabilisent en oscillant entre 3 valeurs et l'autre créant une orbite de période-4 dont un stable et 3 instables. C'est-à-dire la situation dans laquelle les cellules oscillent entre 4 valeurs ; les bifurcations de doublement de période dans la cascade principale de doublement de période mais également dans chaque fenêtre périodique, conduisant ensuite chacune à une nouvelle fluctuation chaotique, dont la variabilité est encore accrue. Les populations fluctuent de plus en plus violemment jusqu'à une croissance fulgurante. Un zoom de certaines régions des Figures 36(a) et 36(c) illustre ces observations (voir les Figures 36(b) et 36(d), respectivement). Les phénomènes de crise intérieure (IC) et extérieure (EC) sont illustrés. Comme prédit par la théorie du pétrissage [211], les attracteurs chaotiques observés juste au-delà du point d'accumulation de la cascade de doublement de la période sont caractérisés par une carte de premier retour unimodale déjà étudiée par Letellier et al. [33].

Dans les autres régions du paramètre de contrôle, la crise détruit plutôt que de créer un attracteur chaotique. On assiste à l'augmentation soudaine de l'attracteur chaotique, car le paramètre susmentionné varie en fonction de sa valeur critique. Les bifurcations nœud-selle observées avant les fenêtres périodiques induisent des crises extérieures et par conséquent des comportements intermittents. Ici, l'attracteur chaotique entre en collision avec des orbites périodiques stables et instables dans leurs bassins d'attractions. Ainsi, il semble que la trajectoire se déplace sur une orbite périodique pendant un intervalle de temps important. Lorsque la trajectoire s'échappe de cette orbite périodique elle évolue sur l'attracteur chaotique et une explosion chaotique est observée. Le comportement intermittent est caractérisé par les phases dites laminaires, au cours desquelles le comportement est presque périodique pour un temps fini. Par exemple, la Figure 37 illustre l'intermittence causée par une crise à partir des séries temporelles. Juste après la crise, l'orbite parcourt une bande de période-3 comme le montre la Figure 37(a). Pour des valeurs de ρ_2 inférieures à 4.5065, on observe que les fluctuations sont apparemment périodiques pendant de longues périodes de temps, mais ce comportement régulier semble être perturbé de manière abrupte par un jaillissement chaotique. Ce jaillissement a une durée finie et quand il disparaît le système revient à un comportement périodique comme le montre la Figure 37(b). Tout près, le décalage temporel entre deux jaillissements est apparemment aléatoire et beaucoup plus important que la période des oscillations sous-jacentes et sans corrélation avec celle-ci. Au fur et à mesure que ρ_2 diminue de plus en plus en dessous de

4.5065, il devient de plus en plus difficile et finalement impossible de reconnaître les oscillations régulières (Voir Figure 37(c)). Au moins trois types de sortie intermittente sont observées dans le système. L'éclatement intermittent décrit le second type de crise susceptible d'apparaître dans un système dynamique [212].

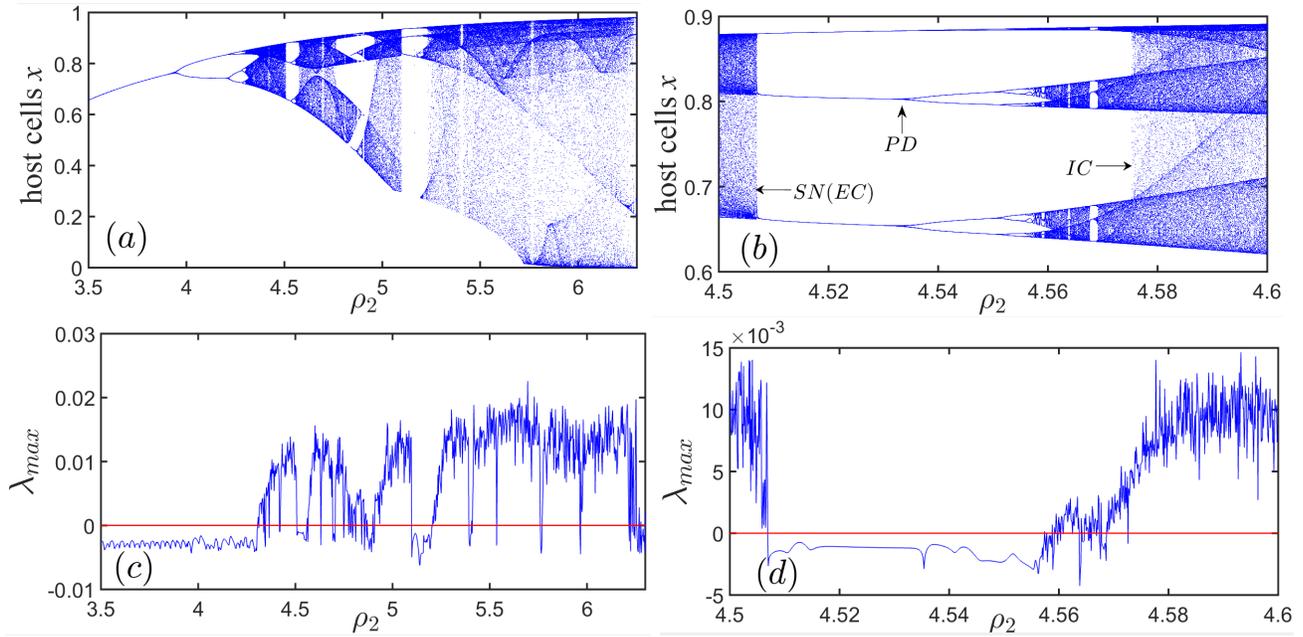


Figure 36 – Diagramme de bifurcation (a) montrant les maxima locaux des cellules hôtes x en fonction du paramètre ρ_2 et le graphe correspondant (c) du plus grand exposant du graphique de Lyapunov λ_{max} dans l'intervalle $3.5 \leq \rho_2 \leq 6.3$. L'exposant positif ($\lambda_{max} > 0$) indique des oscillations irrégulières (chaos), tandis que les oscillations régulières (non chaotiques) sont caractérisées par des valeurs négatives de l'exposant de Lyapunov ($\lambda_{max} < 0$). Agrandissement du diagramme de bifurcation de la Figure 35(a) dans la région de la fenêtre de période-3 (panneau (a)) et le graphique du plus grand exposant de Lyapunov (panneau (d)) montrant la bifurcation saddle-node (SN), le doublement de la période (PD) et la crise entérale (IC). Les autres paramètres sont ceux de la Figure 36(a).

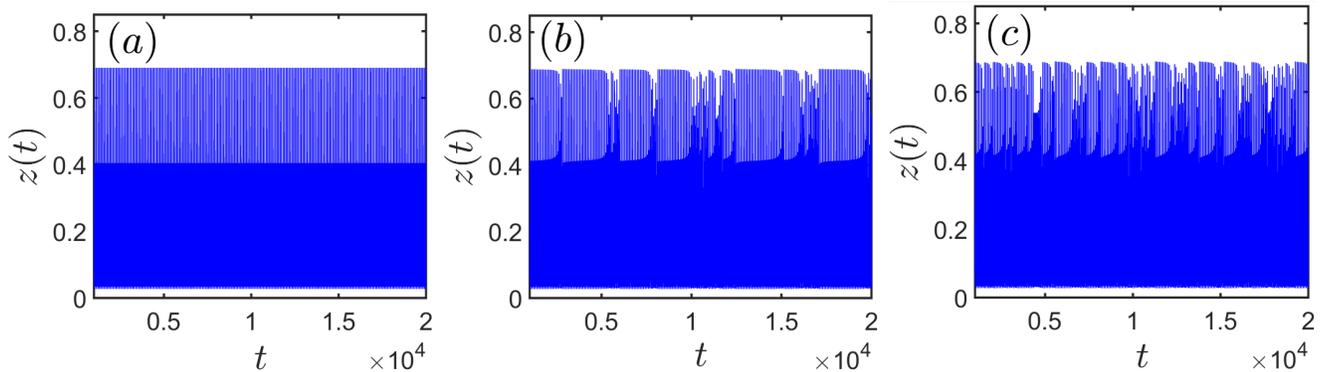


Figure 37 – Evolution temporelle de $z(t)$ près de la crise extérieure montrant le comportement intermittent, complétant la fenêtre de période-3 pour (a) $\rho_2 = 4.509 > \rho_{2c}$, (b) $\rho_2 = 4.5063 < \rho_{2c}$, (c) $\rho_2 = 4.505 < \rho_{2c}$.

À partir de cette analyse, nous voyons que les comportements intermittents décrivent certains comportements qui peuvent survenir chez certains patients. Ce qui est souvent observé dans l'évolution

de la tumeur où, chez certains patients et pas chez d'autres, un changement soudain et souvent radical, du comportement de la maladie (longtemps localisée, voire indétectable) conduit à une force poly métastatique évolutive incontrôlable. Dans d'autres cas, on observe des situations métastatiques inverses avec une maladie à croissance variable alternant des phases de forte progression et des phases de stabilisation.

3.1.4.2 Comportements multistables et bassins d'attraction

La multistabilité (attracteurs multiples) est un phénomène répandu dans l'étude des systèmes dynamiques non linéaires. Cela correspond à la coexistence de plusieurs types d'attracteurs dans le système pour le même ensemble de paramètres système avec différentes valeurs de conditions initiales. Ce phénomène de multistabilité implique la coexistence de multiples attracteurs périodiques, de multiples attracteurs chaotiques, de multiples attracteurs périodiques et chaotiques, de multiples points coexistants, des attracteurs périodiques et chaotiques ou de multiples attracteurs simultanés chaotiques [213–218]. Dans cette sous-section, notre objectif principal est d'étudier la présence simultanée de plusieurs attracteurs (multistabilité) dans le système (1.11). À cette fin, plusieurs diagrammes de bifurcation sont calculés en utilisant différentes techniques. En d'autres termes, pour montrer la coexistence de plusieurs attracteurs, nous avons produit la Figure 38 où trois diagrammes de bifurcation sont superposés et le graphe correspondant du spectre de Lyapunov.

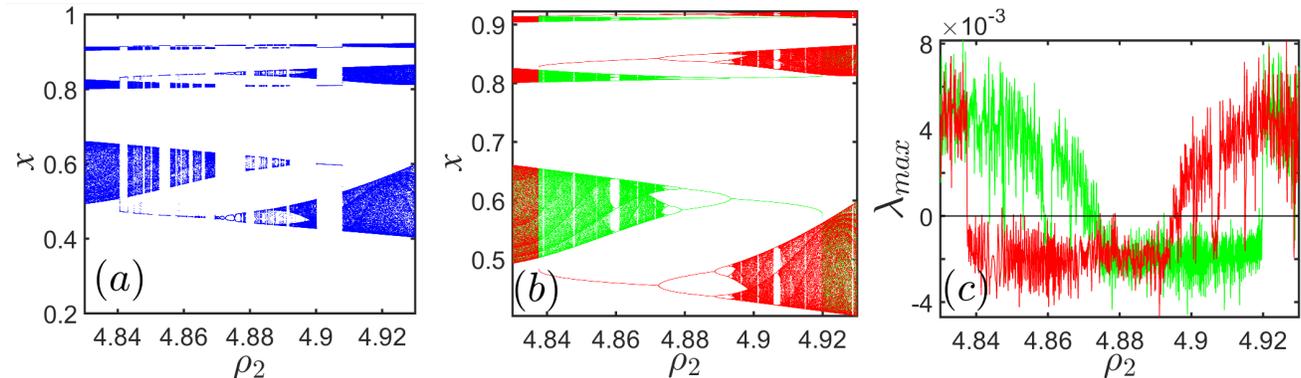


Figure 38 – Diagramme de bifurcation (a) montrant les maxima locaux des cellules hôtes x en fonction du paramètre dans l'intervalle $4.83 \leq \rho_2 \leq 4.93$, obtenu avec la condition initiale fixe : $(0.7, 0.08, 0.133)$. Dans le panneau (b), le graphique en vert et rouge est obtenu en diminuant et en augmentant le paramètre dans la même plage à partir de différentes conditions initiales et dans le panneau (c), le graphique correspondant du spectre de Lyapunov. Le diagramme vert est obtenu avec la condition initiale $(0.7, 0.08, 0.133)$, tandis que le rouge est obtenu avec la condition initiale $(1.0, 0.08, 0.133)$. Ces bifurcations sont obtenues avec les mêmes paramètres définis comme dans le tableau 6.

Le diagramme de bifurcation de la Figure 38(a), montrant les maxima locaux des populations hôtes en fonction du paramètre dans l'intervalle $4.83 \leq \rho_2 \leq 4.93$, obtenu avec une condition initiale fixe : $(x(0), y(0), z(0)) = (0.7, 0.08, 0.133)$. Dans le panneau (b) de la Figure 38, le diagramme en vert est obtenu avec les conditions initiales $(0.7, 0.08, 0.133)$ en augmentant le paramètre ρ_2 dans la même plage alors que celui en rouge est obtenu avec la condition initiale $(1.0, 0.08, 0.133)$ en diminuant le paramètre ρ_2 dans la même plage et dans le panneau (c) le graphe correspondant

du spectre de Lyapunov. Pour le diagramme de la Figure 38(b) et le spectre de Lyapunov de la Figure 38(c), l'état final de chaque itération est utilisé comme condition initiale pour l'itération suivante. Cette stratégie représente un bon moyen de repérer les fenêtres dans lesquelles le modèle présente le phénomène de plusieurs attracteurs coexistants. Ces diagrammes de bifurcation mettent en évidence le phénomène de coexistence des attracteurs, dû à des branches parallèles. Parce que les deux diagrammes de bifurcation de la Figure 38(a) et (b) sont différents et les attracteurs résultants proviennent de bifurcation de branches parallèles.

Tous ces diagrammes de bifurcations sont obtenus avec des valeurs des paramètres définis dans le tableau 6. Dans la légende de la Figure 39, nous montrons la coexistence de deux attracteurs parmi lesquels un attracteur de période-3 (panneau (a)) et attracteur de période-9 (panneau (b)) pour $\rho_2 = 4.86$ avec des conditions initiales $(0.5, 0.1, 0.13)$ et $(0.1, 0.1, 0.1)$ respectivement. Ce cas correspond dans la dynamique tumorale à la coexistence de deux états stables car, à l'état irrégulier, la dynamique tumorale est chaotique [34].

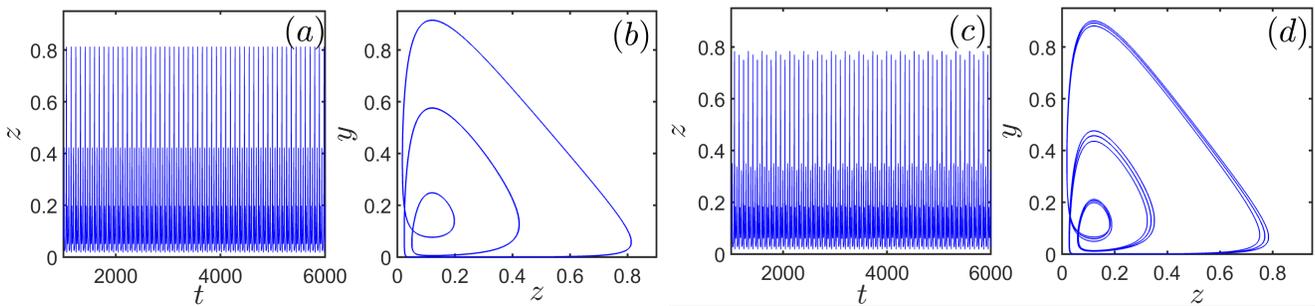


Figure 39 – Coexistence de deux attracteurs différents (deux cycles limites de période-3 et période-9) pour $\rho_2 = 4.86$, avec la condition initiale $(0.5, 0.1, 0.13)$ et $(0.1, 0.1, 0.1)$ respectivement avec leurs évolutions temporelles correspondantes. Les autres valeurs de paramètre sont ceux de la Figure 38.

Cette figure montre que le système (1.11) présente une multistabilité dans un état régulier. Biologiquement, cela signifie que la maladie peut évoluer de différentes manières, atteignant des états correspondant aux équilibres Localement Asymptotiquement Stable, rendant ainsi très complexe la prévision de l'histoire naturelle de la tumeur ou de l'efficacité d'une immunothérapie donnée.

Pour $\rho_2 = 4.915$, il est représenté sur la Figure 40, la coexistence de deux attracteurs différents, parmi lesquels un attracteur à 3 bandes chaotique unique (panneau (a)) et un attracteur de la période-3 (panneau (b)), avec la condition initiale $(0.7, 0.08, 0.133)$ et $(1.0, 0.08, 0.133)$ respectivement.

En utilisant les valeurs des paramètres liés aux Figures 40, trois exemples de bassins d'attraction de ces attracteurs coexistants ont été produits et illustrés à la Figure 41, montrant des structures de bassin complexes. Sur la Figure 41, l'ensemble des conditions initiales donnant des attracteurs chaotiques est représenté en bleu, tandis que le cycle de la période-3 est représenté en vert.

Notons que pour chaque attracteur coexistant, le comportement qualitatif du mouvement à long terme d'un système dynamique non linéaire donné peut être fondamentalement différent selon le bassin d'attraction auquel appartient la condition initiale. Puisque les points d'équilibre du tableau

7 sont situés dans les différents bassins d'attraction représentés sur les Figures 41, nous pouvons conclure que les attracteurs générés sont des attracteurs auto-excités.

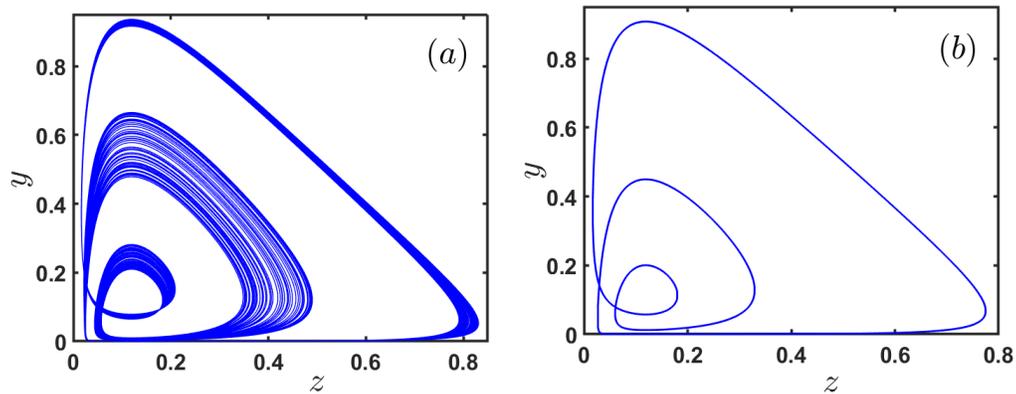


Figure 40 – Coexistence de deux attracteurs différents (cycles limites de période-3 et chaotique) pour $\rho_2 = 4.915$, avec condition initiale $(0.7, 0.08, 0.133)$ et $(1.0, 0.08, 0.133)$ respectivement. Les autres valeurs de paramètre sont ceux de la Figure 38.

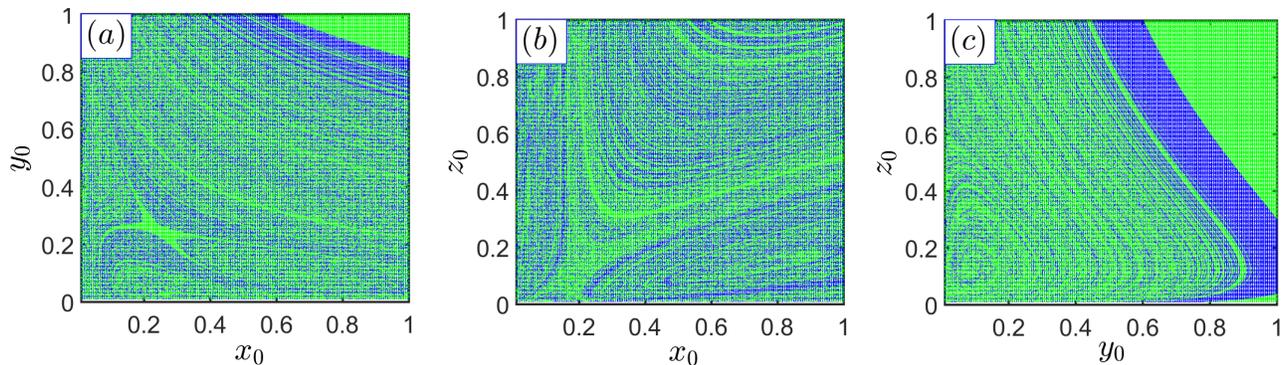


Figure 41 – Coupes transversales du bassin d'attraction pour $z(0) = 0.133$ dans le panneau (a), $y(0) = 0.08$ dans le panneau (b) et $x(0) = 0.8$ dans le panneau (c), montrant les domaines des conditions initiales où un cycle limite de période-3 (vert) et un attracteur chaotique (bleu) coexistent pour $\rho_2 = 4.915$. Les autres paramètres sont ceux de la Figure 40.

Si l'on extrapole ces comportements au cancer, il apparaît que les phénotypes différents adoptés par les cellules cancéreuses d'un même clone, dont certaines deviendront métastatiques, peuvent adopter des comportements différents au détour d'un évènement génomique (régé par l'instabilité génomique) insignifiant. Pour cela, la structure complexe de la coupe transversale du bassin d'attraction, présente un niveau d'imprévisibilité quantitativement supérieur à la dépendance sensible classique des conditions initiales dans un seul attracteur chaotique dont la variation de la densité des cellules dépend du comportement chaotique. Cet état d'imprévisibilité est causé par plusieurs attracteurs avec des limites de bassin fractal. Cette coexistence d'attracteurs pourrait être d'une importance capitale dans l'étude de la dynamique tumorale car certaines complications surviennent après certaines thérapies. Ils pourraient également contribuer à la limite d'approche statistique observée quotidiennement en clinique lorsque deux patients ayant apparemment le même type de

tumeur, de même taille et de même topographie, ont une évolution totalement différente, malgré une radiothérapie de même nature.

3.2 Effets du retard sur la stabilité et la dynamique non chaotique du modèle (1.11)

Dans cette section, Nous nous intéresserons aux effets du retard temporel sur la dynamique du système (1.11). Notons que, dans la chimiothérapie anticancéreuse par exemple, les médicaments empêchent les cellules de poursuivre leur cycle cellulaire, les piégeant ainsi à un moment donné pendant l'interphase, où les cellules meurent de causes naturelles. Phénomène caractérisé dans la littérature scientifique de retard [170]. Comme nous allons le voir, ce piégeage peut avoir un effet néfaste sur la stabilité du système. Ce retard sera pris en compte dans la fonction cinétique de prolifération des cellules immunitaires. Dans le modèle de base défini par le système (1.11), cette fonction cinétique, qui est de nature monotone désignant des réactions enzymatiques cellulaires entre la cellule tumorale et la cellule immunitaire est définie par :

$$f(z) = \frac{z}{\alpha + z}, \quad (3.25)$$

où α et z représentent respectivement la constante de rigidité des cellules immunitaires et la population des cellules tumorales.

la Figure 42 montre que la fonction cinétique de prolifération des cellules immunitaires n'est pas proportionnelle à la densité des cellules tumorales en raison de l'activité immunosuppressive et de la présence d'un facteur pro-tumoral dans le système immunitaire. Nous évaluons l'inclusion des retards affectant le taux de prolifération $f(z)$ définie dans le système (1.13).

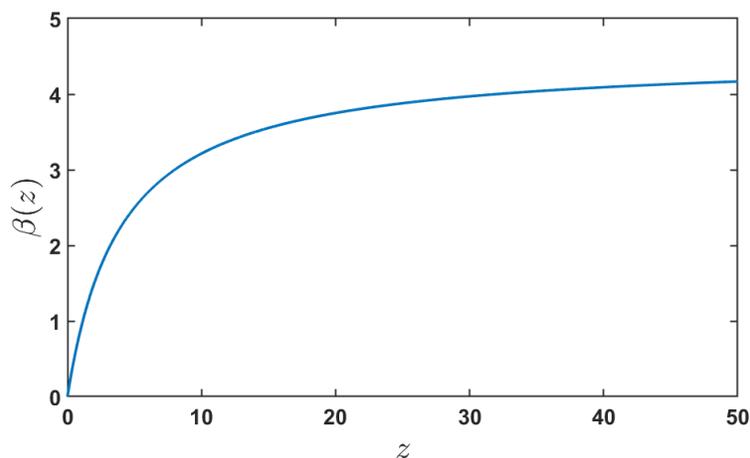


Figure 42 – Fonction cinétique non linéaire de prolifération des cellules immunitaires avec $\rho = 4.5$ et $\alpha = 4$.

Nous effectuons l'analyse des résultats théoriques et numériques en choisissant les valeurs des paramètres pour lesquelles le système (1.13) sans retard ne présente pas de comportement chaotique,

Tableau 9 – Valeurs des paramètres utilisés pour les simulations numériques des figures de la Sec.3.2.

Paramètres	Noms	Valeur sans dimension
ρ_1	taux de croissance des cellules hôtes	[0.2; 1.5]
α_{13}	taux de mortalité des cellules hôtes par les cellules tumorales	1.5
ρ_2	taux de croissance des cellules immunitaires effectrices	3.2
γ	Coefficient de raideur de la cellule immunitaire	4.0
α_{23}	taux d'inhibition des cellules immunitaires par les cellules tumorales	0.15
δ	taux de mortalité naturelle des cellules immunitaires effectrices	0.2
α_{31}	taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes	[0.0; 1.2]
α_{32}	taux de mortalité des cellules tumorales dû aux cellules immunitaires	2.5
a	Inverse du retard moyen	[0.04; 5]

mais plutôt des points fixes et des cycles limites. L'ensemble de ces paramètres sont définis dans le tableau 10.

En effet, nous montrons cela par le calcul d'exposant de Lyapunov au moyen de l'équation 2.32 représentée sur la Figure 43, où le plus grand exposant est nul ($\mu_1 = \mu_{max} = 0$) (Le tableau 10 donne un scénario pour différentes dynamiques).

Tableau 10 – Dynamique des systèmes d'ordre 3 pour différents exposants de Lyapunov.

μ_1	μ_2	μ_3	Dynamiques
-	-	-	Point d'équilibre
0	-	-	Périodique
0	0	-	Tore
+	0	-	Chaotique

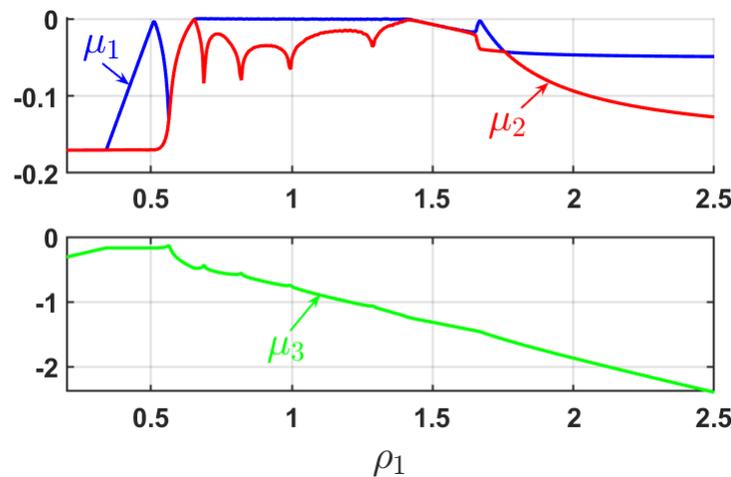


Figure 43 – Graphiques du spectre des exposants de Lyapunov en fonction du taux de croissance des cellules hôtes.

Les conclusions de la Figure 43 sont illustrées sur la Figure 44, qui montre la dynamique temporelle des densités des cellules hôtes, immunitaires et tumorales pour certaines valeurs discrètes

du paramètre de contrôle ρ_1 en prenant $\alpha_{31} = 0.95$. On observe sur la Figure 44(a) que, le système présente des oscillations d'amortissements lorsque les densités convergent vers l'équilibre de coexistence positive stable $E^* = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$. On rencontre alors un point de Hopf à $\rho_1 = 0.6508$, et plus loin de ce point à $\rho_1 = 0.75$, il en résulte une amplitude d'oscillations plus élevée. Pour des valeurs beaucoup plus élevées du taux de croissance des cellules hôtes, c'est-à-dire $\rho_1 = 1.15$, une diminution de la fréquence et une augmentation de la taille du cycle limite sont clairement observées. On observe également une nouvelle stabilisation de tous les états à $\rho_1 = 1.5$, ce qui implique qu'une augmentation excessive du taux de croissance des cellules hôtes ne peut pas empêcher la régression de la tumeur. Les changements dans la dynamique du système sont également visibles dans les panneaux (e–h) de la Figure 44, où les portraits de phase correspondants sont présentés. La petite amplitude d'oscillation et le faible taux de cellules tumorales observés sur la Figure 44(a) pourraient être décrits comme un état de cancer dormant.

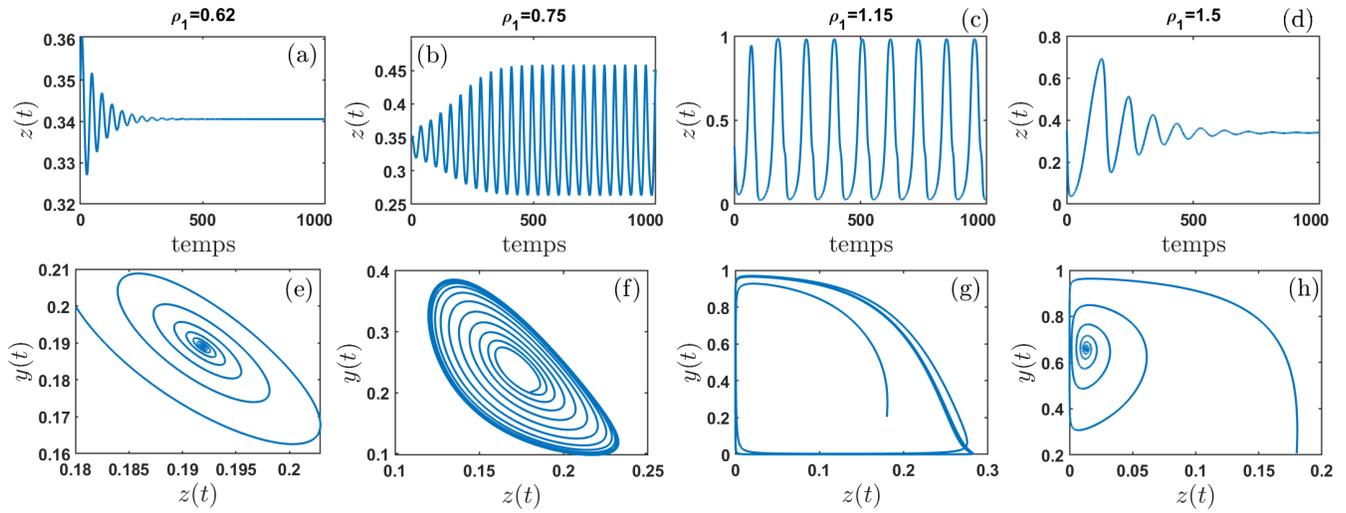


Figure 44 – Evolution temporelle et portraits de phase correspondants au système (1.20) à trois composants avec l'effet de divers taux de croissance des cellules hôtes en l'absence de retard ($\tau = 0$), pour $\rho_1 = 0.62$ panneau (a, e), $\rho_1 = 0.75$ panneau (b, f), $\rho_1 = 1.15$ panneau (c, g), $\rho_1 = 1.5$ panneau (d, h) avec les conditions initiales $x = 0.25$, $y = 0.18$ et $z = 0,35$.

3.2.1 Influence des paramètres de densité de probabilité

Dans cette section, nous étudions la stabilité locale de l'état stationnaire $E^* = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ en utilisant la technique de linéarisation standard. Pour étudier le comportement local des solutions autour de $E^* = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ nous linéarisons le système (1.13) autour de cet état stationnaire comme suit :

$$\begin{cases} \dot{u}_x = -\rho_1 \bar{x} u_x - \alpha_{13} \bar{x} u_z \\ \dot{u}_y = -\alpha_{23} \bar{y} u_z + \rho_2 \bar{y} f'(\bar{z}) \int_0^{+\infty} Krl_{n,a}(s) u_z(t-s) ds \\ \dot{u}_3 = -\alpha_{31} \bar{x} u_1 - \alpha_{32} \bar{z} u_2 - \bar{z} u_3 \end{cases} \quad (3.26)$$

Alors la fonction caractéristique à la forme suivante

$$Q(\lambda) = \lambda^3 + A_1 \lambda^2 + A_2 \lambda + A_3 + (B_1 \lambda + B_2) \int_0^{+\infty} Krl_{n,a}(s) e^{-\lambda s} ds. \quad (3.27)$$

Ou $\int_0^{+\infty} Krl_{n,a}(s)e^{-\lambda s}ds$ est la transformée de Laplace de $Krl_{n,a}$ définie par l'équation (1.17). A_1, A_2, A_3, B_1, B_2 définis par l'équation (3.35).

Etudier de stabilité du système (1.13), revient à analyser les solutions de l'équation (3.27). Ainsi, pour la densité de probabilité donnée par l'équation (1.17), nous avons

$$\int_0^{+\infty} Krl_{n,a}(s)e^{-\lambda s}ds = \frac{a^n}{(\lambda + a)^n}, \quad (3.28)$$

et cela conduit à la forme suivante d'équation caractéristique

$$Q_n(\lambda) = \lambda^3 + A_1\lambda^2 + A_2\lambda + A_3 + (B_1\lambda + B_2)\frac{a^n}{(\lambda + a)^n}. \quad (3.29)$$

Plus simplement nous considérons

$$Q_n(\lambda) = (\lambda + a)^n (\lambda^3 + A_1\lambda^2 + A_2\lambda + A_3) + a^n (B_1\lambda + B_2) = 0. \quad (3.30)$$

Nous nous intéressons à l'analyse de stabilité et aux bifurcations qui peuvent se produire en résolvant (3.30) égal à zéro. Plus particulièrement nous nous intéressons à la bifurcation de Hopf et aux bifurcations sous-harmoniques. La bifurcation de Hopf est obtenue dans la condition de transversalité en évaluant la partie réelle de l'équation (3.31) lorsque a atteint sa valeur critique et λ imaginaire pure.

$$\frac{d\lambda}{da} = -\frac{H_n(\lambda)}{G_n(\lambda)}. \quad (3.31)$$

Avec

$$\begin{aligned} H_n(\lambda) &= n(\lambda + a)^{n-1} (\lambda^3 + A_1\lambda^2 + A_2\lambda + A_3) + na^{n-1} (B_1\lambda + B_2), \\ G_n(\lambda) &= n(\lambda + a)^{n-1} (\lambda^3 + A_1\lambda^2 + A_2\lambda + A_3) + (\lambda + a)^n (3\lambda^2 + 2A_1\lambda + A_2) + a^n B_1. \end{aligned}$$

Puisque les coefficients du polynôme (3.30) sont des nombres réels et dépendent du paramètre de retard a et du facteur de forme de la densité de probabilité, on déduit que la stabilité du modèle (1.13) modifié dépend également des paramètres de densité de probabilité. Par conséquent, il est important d'étudier l'effet de ces paramètres sur la stabilité du système afin de mettre en évidence d'éventuels phénomènes de bifurcation locaux. Dans l'étude de cette stabilité, nous étudions la dépendance du retard moyen critique τ_{cr} sur les paramètres liés à la cellule hôte pour examiner leur pertinence biologique pour le comportement qualitatif. Les paramètres que nous utilisons dans cette section sont le taux de croissance des cellules hôtes ρ_1 et le taux de mortalité des cellules hôtes des cellules tumorales α_{31} . Sur la Figure 45, nous traçons la dépendance de la valeur de retard moyen critique τ_{cr} , sur le taux de croissance des cellules hôtes ρ_1 (panneau de gauche) et le taux de mort des cellules tumorales par les cellules hôtes α_{31} (panneau de droite). Le retard critique moyen est défini par $\tau_{cr} = \frac{n}{a_{cr}}$. Les régions colorées correspondent à des régions de stabilité pour différentes valeurs du paramètre de forme n , tandis que celles non colorées correspondent à des régions d'instabilité. Au regard de la Figure 45, on remarque que, la plus grande région de stabilité est obtenue pour la distribution d'Erlang correspond à $n = 1$ et la plus petite région de stabilité lorsque le paramètre de forme est $n = \infty$ correspondant au retard discret. Ainsi, plus n est grand, plus la région de stabilité

est réduite. Ce résultat nous permet de conclure que, la stabilité du système (1.13) au tour de son état stationnaire décroît avec l'augmentation de n . De plus, les valeurs critiques de retard moyen dans le panneau de droite sont des fonctions décroissantes de α_{31} . Cela signifie que l'augmentation du taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes augmente la région d'instabilité et diminue la région de stabilité.

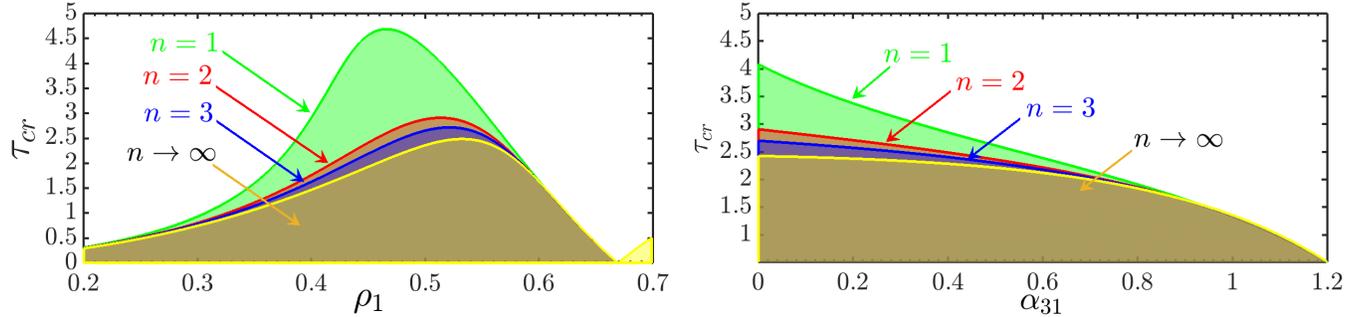


Figure 45 – Dépendance de la valeur de décalage moyen critique en cas de distributions d'Erlang sur le taux de croissance des cellules hôtes ρ_1 (panneau de gauche) et le taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôte α_{31} s (panneau de droite). Le retard critique moyen est défini par $\tau_{cr} = \frac{n}{a_{cr}}$, où a_{cr} est la valeur critique du paramètre a pour laquelle un changement de stabilité se produit. Tous les autres paramètres sauf ρ_1 et α_{31} , sont définis par le tableau 9.

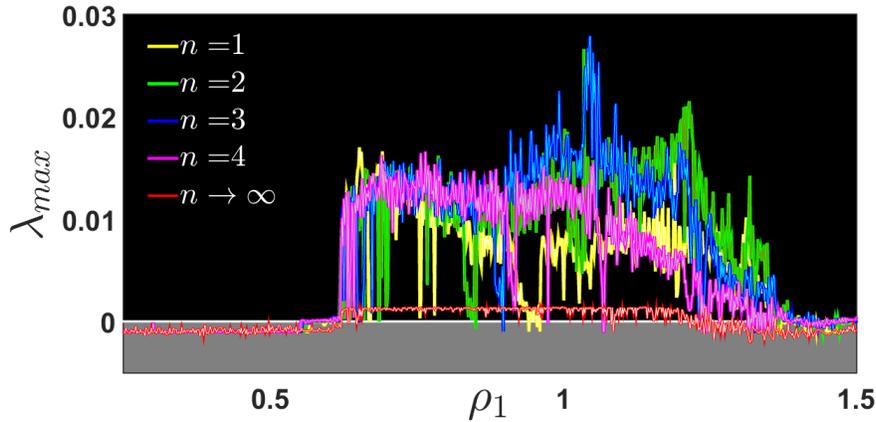


Figure 46 – Dépendance du paramètre de forme sur le spectre du plus grand exposant de Lyapunov en fonction du taux de croissance des cellules hôtes ρ_1 . Tous les autres paramètres sauf ρ_1 et α_{31} , sont définis par le tableau 9.

Sur la Figure 46, nous traçons le spectre d'exposant maximum de Lyapunov pour évaluer l'influence du paramètre de forme de la densité de probabilité sur la dynamique du système (1.13) pour un retard moyen $\tau = 2.5$. Au regard de la Figure 46, on remarque que, malgré une différence significative dans l'amplitude du plus grand exposant de Lyapunov entre le retard discret ($n = \infty$) et les autres distributions, on observe un comportement profondément similaire. En particulier, le système semble être très sensible aux variations du paramètre de forme sur la dynamique du système. Ce résultat montre tout d'abord l'importance de définir le retard dans la dynamique du système qui induit un comportement chaotique mettant en évidence l'existence d'un cancer métastatique du point de vue

de l'oncologie [169], car on a affaire à un système dynamique complexe dont le comportement peut varier profondément dans le temps en fonction de l'événement qui entrave l'activation des cellules immunitaires effectrices.

3.2.2 Cas particulier de la distribution de Dirac lorsque $n = \infty$

Dans cette section, nous étudions le cas limite de la fonction Erlangen $Krl_{\infty,a}$ qui intègre l'idée que le passé est rappelé en termes d'événements plutôt que de toute son histoire. Cette distribution conduit à l'analyse du système (1.20).

3.2.1.1 Domaine de stabilité

Afin de discuter du comportement de stabilité des équilibres du système (1.20), nous le linéarisons autour de ses points d'équilibre en supposant de petites perturbations u_i telles que $u_1 = x - \bar{x}$, $u_2 = y - \bar{y}$ et $u_3 = z - \bar{z}$, le système linéarisé du modèle (1.20) devient

$$\begin{aligned}\dot{u}_1 &= -\rho_1 \bar{x} u_1 - \alpha_{13} \bar{x} u_3, \\ \dot{u}_2 &= -\alpha_{23} \bar{y} u_3 + K u_3(t - \tau), \\ \dot{u}_3 &= -\alpha_{31} \bar{x} u_1 - \alpha_{32} \bar{z} u_2 - \bar{z} u_3.\end{aligned}\tag{3.32}$$

Avec $K = \frac{k\rho_2\bar{y}}{(k+\bar{z})^2}$

L'équation caractéristique correspondante avec des coefficients dépendant du retard est donnée par le Polynôme caractéristique :

$$D(\lambda, \tau) = P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\tau} = 0,\tag{3.33}$$

Où

$$P(\lambda) = \lambda^3 + A_1\lambda^2 + A_2\lambda + A_3 \quad ; \quad Q(\lambda) = B_1\lambda + B_2.\tag{3.34}$$

Avec

$$\begin{aligned}A_1 &= \rho_1 \bar{x} + \bar{z}, \quad A_2 = -(\alpha_{13}\alpha_{31}\bar{x}\bar{z} + \alpha_{23}\alpha_{32}\bar{y}\bar{z} - \rho_1\bar{x}\bar{z}), \quad A_3 = -\alpha_{23}\alpha_{32}\rho_1\bar{x}\bar{y}\bar{z}, \\ B_1 &= K\alpha_{32}\bar{z}, \quad B_2 = K\alpha_{32}\rho_1\bar{x}\bar{z}.\end{aligned}\tag{3.35}$$

On constate que la stabilité des points d'équilibre E_0 , E_1 et E_2 , n'est pas du tout influencée par le retard. Cependant, la stabilité de l'état limite E_3 et de l'état coexistant E^* dépend du choix des valeurs des paramètres et du retard. Pour des raisons dues au fait que l'état limite E_3 ne contient pas des cellules hôtes, nous allons nous intéresser à la dynamique locale au point d'équilibre coexistant $E^* = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$.

De toute évidence, on a

$$D(\lambda, 0) = \lambda^3 + A_1\lambda^2 + (A_2 + B_1)\lambda + A_3 + B_2 = 0.\tag{3.36}$$

D'après le critère de Routh-Hurwitz, le système (1.20) est localement et asymptotiquement stable autour de l'équilibre coexistant E^* pour $\tau = 0$ si et seulement si

$$A_1 \succ 0, \quad B_2 + A_3 \succ 0, \quad A(B_1 + A_2) - (B_2 + A_3) \succ 0.\tag{3.37}$$

Lorsque $\tau \succ 0$, le système (1.20) est asymptotiquement stable autour de l'équilibre coexistant E^* si et seulement si chacune des racines de l'équation (3.33) ont toutes des parties réelles négatives et dans le cas contraire, il est instable. Notons que l'équation (3.33) est une équation transcendante et possède une infinité de solutions selon le théorème de Rouché [219]. Par conséquent, le critère de Routh-Hurwitz n'est pas applicable pour déterminer la stabilité asymptotique de (3.33). La stabilité locale et asymptotique du système (1.20) autour de l'équilibre coexistant E^* , avec influence du retard τ est assurée en étudiant le signe des parties réelles des racines de (3.33). En utilisant les arguments analytiques de la sous-section (2.1.6) du chapitre §2, nous obtenons

$$F(\omega) = \omega^6 + b_1\omega^4 + b_2\omega^2 + b_3. \quad (3.38)$$

Avec :

$$\begin{aligned} b_1 &= A_1^2 - 2A_2, \\ b_2 &= A_2^2 - B_1^2 - 2A_1A_3, \\ b_3 &= A_3^2 - B_2^2. \end{aligned} \quad (3.39)$$

Une fois qu'une racine positive de (3.38) est trouvée, les valeurs correspondantes du retard critique sont données par

$$\tau_k = \frac{\theta}{\omega} + \frac{2k\pi}{\omega}, \quad k = 0, 1, 2, \dots \quad (3.40)$$

pour $\theta \in [0, 2\pi)$, qui devrait satisfaire

$$\sin \theta = \frac{B_1\omega(A_1\omega^2 - A_3) + B_2\omega(A_2 - \omega^2)}{B_2^2 + B_1^2\omega^2}, \quad \cos \theta = \frac{B_2(A_1\omega^2 - A_3) + B_1\omega^2(\omega^2 - A_2)}{B_2^2 + B_1^2\omega^2}. \quad (3.41)$$

Avec $B_2^2 + B_1^2\omega^2 \neq 0$.

La stabilité du système (1.20) dans l'espace de paramètres est analysée par la connaissance du nombre de racines réelles positives du polynôme $F(\omega)$ satisfaisant la relation (3.38) avec des paramètres inconnus. Dans ce cas, pour déterminer le nombre de racines réelles positives, nous utilisons le critère de Sturm généralisé dont la séquence de discrimination est prise dans l'ordre et déterminée en utilisant la fonction "**discr**" dans MAPLE définie en annexe. Cette séquence de discrimination est définie comme suit :

$$D_1(F) = 1, D_2(F) = d_0, D_3(F) = d_0d_1, D_4(F) = d_1d_2, D_5(F) = d_2d_3, D_6(F) = d_3^2d_4. \quad (3.42)$$

Avec

$$\begin{aligned} d_0 &= -b_1, \quad d_1 = b_1^2 - 3b_2, \quad d_2 = b_1^2b_2 + 3b_1b_2 - 4b_2^2, \\ d_3 &= -4b_1^3b_3 + b_1^2b_2^2 + 18b_1b_2b_3 - 4b_3^2 - 27b_3^2, \quad d_4 = -b_3. \end{aligned}$$

Afin de garder la discussion suffisamment large, nous considérons une plus grande région de combinaisons de paramètres suivante :

$$\Omega = \{(\rho_1, \alpha_{31}) : 0.2 \prec \rho_1 \prec 1.5, \quad 0 \prec \alpha_{31} \prec 1.2\}. \quad (3.43)$$

Dans cette région, nous avons : $d_0 \prec 0$, $d_1 \succ 0$, $d_3 \succ 0$ et $d_4 \succ 0$. En traçant le graphique de $d_2 = 0$ pour déterminer le signe de la séquence de discrimination. La région Ω donnée dans l'espace

paramétrique (ρ_1, α_{31}) est divisée en deux sous-régions comme le montre la Figure 47. La partie en bleu définit la région où $d_2 < 0$ et la partie en rouge définit la région où $d_2 > 0$.

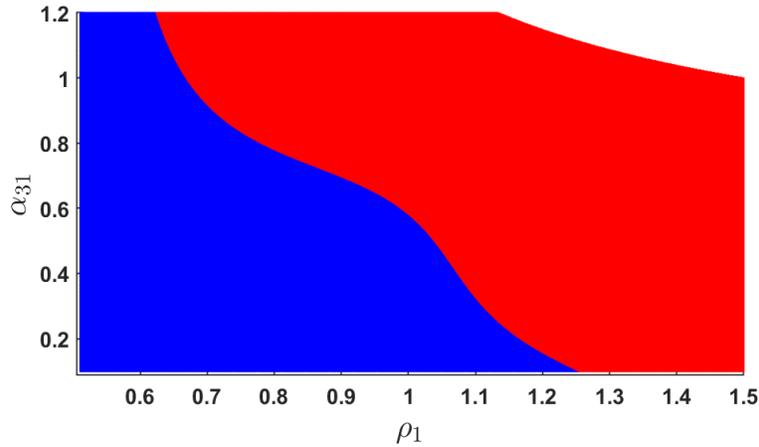


Figure 47 – Répartition des paramètres du modèle (1.20) par d_i dans la sous-région Ω . L'équation $d_2 = 0$ donne la courbe de séparation des deux régions.

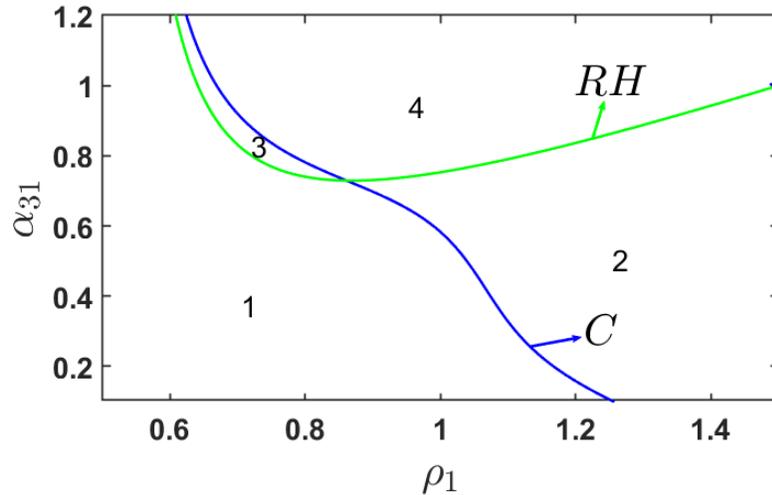


Figure 48 – Répartition des paramètres du modèle (1.20) de d_i dans la sous-région Ω . RH est déterminée par les conditions de Routh-Hurwitz de l'équation (3.44). Le graphique de $d_2 = 0$ est composé de la courbe C .

Les deux premières inégalités de la condition (3.37) sont valable dans toute la région donnée. La condition de Routh-Hurwitz, représentée maintenant par la troisième inégalité de la condition de (3.37) est maintenant sous la forme

$$(-0.013 - 0.511\rho_1^2 + 0.287\rho_1) \alpha_{31} > -0.341\rho_1^3 + 0.232\rho_1^2 - 0.07\rho_1. \quad (3.44)$$

En complétant la Figure 47, Le graphique, noté RH en vert, de (3.44) dans la Figure 48, indique la limite déterminée par les conditions de stabilité de Routh-Hurwitz pour le système sans retard. Cela implique que le système qui est exempt de retard est asymptotiquement stable lorsque les

paramètres sont choisis dans les sous-régions de 1 et 2, et devient instable lorsque les combinaisons de paramètres sont prises dans les sous-régions de 3 et 4.

Les signes de la séquence de discrimination sont donnés dans le tableau 11.

Tableau 11 – Signe de tableau de la séquence de discrimination du modèle (1.20) dans le cas de la sous-région Ω .

Sous-région	d_0	d_1	d_2	d_3	d_4	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5	D_6	$l - 2v$
1, 3	-	+	-	+	+	+1	-1	-1	-1	-1	+1	2
2, 4	-	+	+	+	+	+1	-1	-1	+1	+1	+1	2

On constate que, le nombre de variations des tables de signes de la séquence de discrimination, comme indiqué dans le tableau 11, est de 2 pour toutes les sous-régions. Il s’ensuit que $F(\omega) = 0$ a exactement une racine positive simple dans chaque sous-région. D’après le **théorème 4** du chapitre §2, nous voyons que la fonction $F(\omega)$ ne peut pas avoir des racines réelles répétées lorsque les combinaisons des paramètres sont sur la frontière commune définie par la courbe C en bleu. En effet, sur cette frontière commune, la table de signes modifiée de la séquence de discrimination est $[1, -1, -1, -1, -1, 1]$ puisque la table de signes d’origine de la séquence de discrimination est $[1, -1, -1, 0, 0, 1]$. Comme le numéro de variation de la table des signes modifiée est 2, $F(\omega)$ a une racine positive simple.

La sous-région 3 et 4 correspond aux couples de valeurs (ρ_1, α_{31}) pour lesquelles $F(\omega)$ a une racine réelle positive mais ne satisfait pas la relation (3.40). En conséquence, dans ces sous-régions, le système (1.20) est instable pour tout retard donné autour de l’équilibre coexistant E^* et peut générer des comportements complexes. La sous-région 1 et 2 correspond aux couples de valeurs (ρ_1, α_{31}) pour lesquelles, il existe un retard critique $\tau_c = \tau_0$ fonction des valeurs (ρ_1, α_{31}) pour lesquelles le système est asymptotiquement stable pour tout retard $\tau \in [0, \tau_0)$, et instable pour tout $\tau \succ \tau_0$. Nous illustrons deux exemples numériques : Dans la sous-région 1, lorsque nous prenons le couple de valeurs $(\rho_1 = 0.64, \alpha_{31} = 0.95)$, le retard critique est $\tau_0 = 0.3582$ et la fréquence correspondante aux oscillations auto-excitées est $\omega = 0.1588$. Dans la sous-région 2, lorsque nous prenons le couple de valeurs $(\rho_1 = 1.1, \alpha_{31} = 0.6)$, le retard critique correspondant est $\tau_0 = 1.8397$ et la fréquence correspondante aux oscillations auto-excitées est $\omega = 0.2032$.

3.2.1.2 Analyse de bifurcation de Hopf

Dans cette partie, nous étudions le cas particulier de la bifurcation de Hopf lorsque le couple de valeurs (ρ_1, α_{31}) appartient aux sous régions 1 et 2 ou la perte de stabilité est liée à la naissance d’une orbite périodique. Notons que cette bifurcation de Hopf caractérise le mécanisme pour la transition d’un régime stationnaire (dormance tumorale) aux oscillations (prolifération des cellules cancéreuses). Étant donné que ces solutions périodiques sont également pertinentes pour la dynamique du cancer (phénomène de Jeff), cette bifurcation de Hopf existe dans les conditions de

transversalité suivantes.

$$\operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda(\tau)}{d\tau} \right) \Big|_{\tau=\tau_0} \succ 0. \quad (3.45)$$

La relation (3.45) signifie qu'il existe au moins une valeur propre à partie réelle positive pour $\tau \succ \tau_0$ et préserve les conditions d'existence d'une solution périodique. Une fois que nous avons trouvé une paire de racines caractéristiques imaginaires pures conjuguées $\pm i\omega$ avec le retard critique τ_0 satisfaisant l'équation (3.45), nous pouvons déterminer la direction du mouvement de λ lorsque τ varie, de sorte que,

$$S = \operatorname{sign} \left\{ \operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda(\tau)}{d\tau} \right) \Big|_{\substack{\lambda=i\omega \\ \tau=\tau_0}} \right\} = \operatorname{sign} \left\{ \operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda(\tau)}{d\tau} \right)^{-1} \Big|_{\substack{\lambda=i\omega \\ \tau=\tau_0}} \right\}. \quad (3.46)$$

A cet effet, en utilisant les arguments analytiques de la sous-section (2.1.6) du chapitre §2, nous avons

$$S = \operatorname{sign} (F'(\omega)) \succ 0 \quad (3.47)$$

On observe que, la condition de transversalité est satisfaite et la bifurcation de Hopf se produit à $\tau = \tau_c$, $\omega \succ \omega_c$ où $\tau_c = \min\{\tau_k\}$. Les résultats ci-dessus peuvent être résumés dans le théorème suivant.

Théorème 3.1 : **Sous la condition correspondant au couple de valeurs (ρ_1, α_{31}) défini dans les sous régions 1 et 2, pour $\tau \succ 0$, le système (1.20) avec les conditions initiales (1.21) subit une bifurcation de Hopf autour de l'équilibre coexistant E^* à $\tau_c = \min\{\tau_k\}$. De plus, l'équilibre coexistant E^* est localement et asymptotiquement stable, si $\tau \prec \tau_c$, et instable si $\tau \succ \tau_c$.**

3.2.1.2 Domaine de stabilité du cycle limite de période-1

Dans cette partie, nous explorons la stabilité des solutions périodiques bifurquantes et estimons la longueur du retard temporel préservant la stabilité du cycle limite de période-1. A cet effet nous considérons le système linéarisé (3.32). En prenant la transformée de Laplace de ce système, nous avons

$$\begin{aligned} (s + \rho_1 \bar{x})U_1(s) &= -\alpha_{13} \bar{x} U_3(s) + u_1(0), \\ sU_2(s) &= (Ke^{-s\tau} - \alpha_{23} \bar{y})U_3(s) + Ke^{-s\tau} K_z(s) + u_2(0), \\ (s + \bar{z})U_3(s) &= -\alpha_{31} \bar{x} U_1(s) - \alpha_{32} \bar{z} U_2(s) + u_3(0). \end{aligned} \quad (3.48)$$

où $U_i(s) = L\{u_i(t)\}$, $K_z(s) = \int_{-\tau}^0 e^{-s\tau} u_3(t) dt$

En utilisant le critère de Nyquist, il est observé que les conditions suffisantes pour que l'équilibre coexistant E^* soit localement et asymptotiquement stable sont données par :

$$\begin{aligned} \operatorname{Im}H(i\eta_0) &\succ 0, \\ \operatorname{Re}H(i\eta_0) &= 0. \end{aligned} \quad (3.49)$$

ou $H(s) = s^3 + A_1s^2 + A_2s + A_3 + e^{-\lambda\tau}(B_1s + B_2)$ et η_0 la plus petite racine positive de la deuxième équation de (3.49).

D'après (3.49), nous avons

$$\begin{aligned} A_2\eta_0 - \eta_0^3 &\succ B_2 \sin(\eta_0\tau) - B_1\eta_0 \cos(\eta_0\tau), \\ A_1\eta_0^2 - A_3 &= B_1\eta_0 \sin(\eta_0\tau) + B_2 \cos(\eta_0\tau). \end{aligned} \quad (3.50)$$

Supposons que les deux relations de (3.50) soient satisfaites simultanément et garantissent la condition suffisante pour la stabilité de l'équilibre coexistant E^* . Pour estimer les valeurs de retard, nous utilisons les conditions de (3.50). Notre but est de trouver une limite supérieure η_+ pour η_0 indépendamment du retard τ et aussi d'estimer τ tel que la deuxième relation de (3.50) soit valable pour toutes les valeurs de η telles que $0 \leq \eta \leq \eta_+$. Pour le cas particulier $\eta = \eta_0$, la deuxième équation de (3.50) peut se mettre sous la forme

$$A_1\eta_0^2 = A_3 + B_1\eta_0 \sin(\eta_0\tau) + B_2 \cos(\eta_0\tau). \quad (3.51)$$

Pour estimer la valeur du retard, nous maximisons le membre de droite de l'équation (3.51) sous réserve des conditions suivantes $|\cos(\eta_0\tau)| \leq 1$; $|\sin(\eta_0\tau)| \leq 1$, par conséquent, nous obtenons :

$$|A_1|\eta_0^2 \leq |A_3| + |B_1|\eta_0 + |B_2|. \quad (3.52)$$

Qui peut s'exprimer comme

$$\eta_+ \leq \frac{|B_1| + \sqrt{B_1^2 + 4|A_1|(|A_3| + |B_2|)}}{2|A_1|}. \quad (3.53)$$

Il est clairement observé à partir de (3.52) que $\eta_0 \leq \eta_+$. De plus, à partir de l'inégalité de (3.50), nous avons

$$\eta_0^2 \prec A_2 + B_1 \cos(\eta_0\tau) + \frac{B_2}{\eta_0} \sin(\eta_0\tau). \quad (3.54)$$

Puisque, dans les régions 1 et 2 de la Figure (48), $E^* = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ est localement et asymptotiquement stable pour $\tau = 0$, l'inégalité (3.54) est assurée pour $\tau \succ 0$, et en réarrangeant l'expression, on obtient le résultat suivant :

$$(B_2 - A_1B_1)(\cos(\eta_0\tau) - 1) + (B_1\eta_0 + \frac{A_1B_2}{\eta_0})\sin(\eta_0\tau) \prec A_1(A_2 + B_1) - (A_3 + B_2). \quad (3.55)$$

En utilisant la limite supérieure et le développement limité d'ordre 1 en sinus, on obtient

$$(B_2 - A_1B_1)(\cos(\eta_0\tau) - 1) = 2(A_1B_1 - B_2)\sin^2\left(\frac{\eta_0\tau}{2}\right) \leq \frac{1}{2}\eta_+^2 |A_1B_1 - B_2| \tau^2, \quad (3.56)$$

$$(B_1\eta_0 + \frac{A_1B_2}{\eta_0})\sin(\eta_0\tau) \leq (|B_1|\eta_+^2 + |A_1||B_2|)\tau, \quad (3.57)$$

A partir des conditions (3.56) et (3.57), nous avons :

$$\bar{A}\tau^2 + \bar{B}\tau \prec \bar{C}. \quad (3.58)$$

Avec $\bar{A} = \frac{1}{2}\eta_+^2 |A_1 B_1 - B_2|$; $\bar{B} = |B_1| \eta_+^2 + |A_1| |B_2|$ et $\bar{C} = A_1(A_2 + B_1) - (A_3 + B_2)$

Par conséquent, on obtient

$$\tau_+ = \frac{-\bar{B} + \sqrt{\bar{B}^2 + 4\bar{A}\bar{C}}}{2\bar{A}}. \quad (3.59)$$

alors pour $0 \leq \tau \leq \tau_+$, le critère de Nyquist est vérifié et la valeur maximale du retard τ_+ est estimée pour assurer l'existence et la stabilité du cycle limite de période-1.

Théorème 3.2 : Dans les régions 1 et 2 de la Figure (48), il existe un retard $\tau > 0$ de telle sorte que $\bar{A}\tau^2 + \bar{B}\tau < \bar{C}$, alors τ_+ est la plus grande valeur du retard assurant l'existence et la stabilité du cycle limite de période-1.

En prenant le couple de valeurs ($\rho_1 = 0.64, \alpha_{31} = 0.95$) défini dans la région 1, nous obtenons $\tau_+ = 1.55$

3.2.1.3 Analyse de bifurcation

Dans cette partie, nous nous intéressons aux comportements qualitatifs du système dû aux effets de déstabilisations que le retard apporte sur le système. Pour cela, nous calculons le diagramme de bifurcation à un paramètre en prenant le retard comme paramètre de bifurcation. Nous commençons par conserver tous les paramètres comme définis dans le tableau (9) et prenons le couple de valeurs ($\rho_1 = 0.64, \alpha_{31} = 0.95$) défini dans la région 1. Pour avoir une meilleure vue du comportement, la Figure (49) a été calculée pour un retard variant dans l'intervalle $[0.04, 5.5]$.

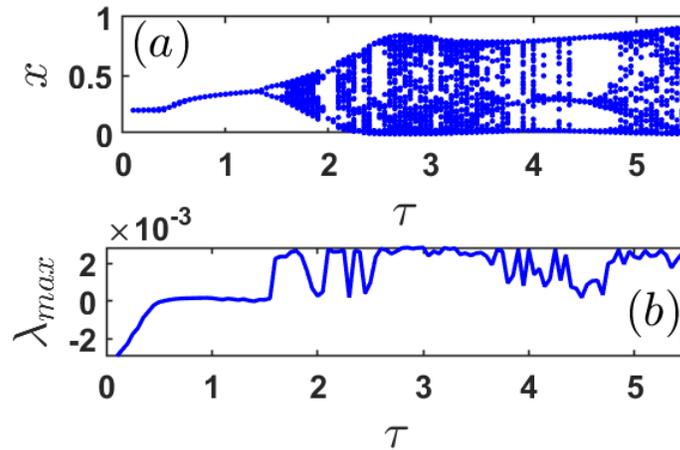


Figure 49 – Diagramme de bifurcation, représentant des maxima locaux des cellules tumorales par rapport au retard τ en (a), son graphique correspondant du plus grand exposant de Lyapunov en (b).

A partir du diagramme de la Figure (49), des états multi-périodiques et comportements chaotiques sont observés. L'exposant de Lyapunov calculé à la Figure (49)(b) sert d'indicateur à la dynamique régulière et des scénarios chaotiques satisfaisant la propriété connue sous le nom de dépendance sensible aux conditions initiales. D'autre part, l'augmentation du retard d'activation des cellules immunitaires par les cellules tumorales favorise l'instabilité, le comportement multi-périodique et chaotique dans le système. Cela montre également qu'un grand retard est suffisant

pour inciter les cellules tumorales à croître rapidement pour atteindre une taille maximale à fin de migrer dans d'autres sites. Les effets de ce retard peuvent être également vus à travers une dynamique temporelle et portrait de phase. En considérant le cas de l'exemple de la sous-région 1, la Figure (50)(a–d) présente la dynamique temporelle des densités des cellules tumorales pour quelques valeurs discrètes du retard τ . Une caractéristique importante que nous pouvons extraire de la Figure 50 est l'effet de déstabilisation que le retard a sur le système. En effet, la dynamique, qui converge à son état stationnaire stable en l'absence de retard ($\tau = 0$), passe à l'état instable par bifurcation de Hopf à un seuil critique $\tau_0 = 0.3582$ donnant lieu à un cycle limite stable qui entoure l'équilibre instable. Plus loin du seuil de bifurcation de Hopf, voir panneaux (c–f) pour $\tau = 1.5$ de la Figure (50), la dynamique présente des oscillations périodiques durables, passant d'un cycle limite de petite amplitude à un cycle limite de grande amplitude. Cependant, avec l'augmentation continue du retard, il est très intéressant d'observer que la dynamique présente l'état chaotique voir panneaux (d–h) de la Figure (50). Sur la Figure (50)(e–h), des trajectoires des portraits de phase correspondant aux simulations temporelles de la Figure (50)(a–d) sont respectivement représentées.

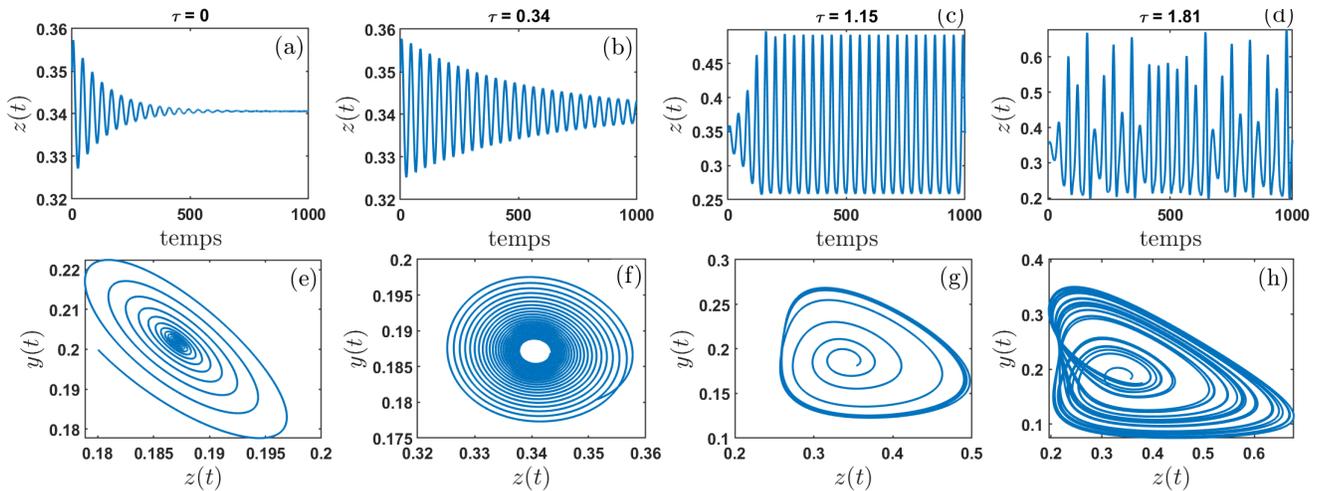


Figure 50 – Evolution temporelle des cellules tumorales et trajectoires des portraits de phase correspondants au système (1.20) avec des valeurs de retard : $\tau = 0$ panneau (a, e), $\tau = 0.34$ panneau (b, f), $\tau = 1.15$ panneau (c, g), $\tau = 1.81$ panneau (d, h) avec les conditions initiales $x = 0.25$, $y = 0.18$ et $z = 0.35$.

Dans la chimiothérapie anticancéreuse, le changement de stabilité est une question très importante dans la conception d'un protocole médicamenteux. Nous devons garder à l'esprit que dans de nombreux cas, les médicaments empêchent les cellules de poursuivre leur cycle cellulaire, les piégeant ainsi à un moment donné pendant l'interphase, où les cellules meurent de causes naturelles. Cet effet peut être interprété comme une augmentation du retard τ . Mais comme nous l'avons vu ici, ce piégeage peut avoir un effet néfaste, car il peut entraîner l'instabilité du point fixe lorsqu'il était stable au départ. En revanche, les mêmes propriétés peuvent être utilisées à l'avantage des cliniciens, si nous sommes certains que les paramètres sont dans la région 1 et 2 de la Figure 48 et que le point fixe est instable. Cela signifie que la durée du cycle cellulaire est un facteur déterminant dans l'issue

de la maladie et est théoriquement affectée par l'administration d'un médicament particulier.

3.2.3 Cas particulier de la distribution exponentielle $n = 1$

Dans cette sous-section, nous souhaitons étudier l'autre cas limite, correspondant à une distribution de retard exponentielle défini par le système (1.22). Nous analysons et discutons des effets du retard avec une distribution exponentielle sur le modèle (1.11) sans retard à priori non chaotique pour l'ensemble des valeurs définies dans le tableau 9. A cet effet, sans perte de généralité, notons que si $E^* = (x_e, y_e, z_e)$ est un point d'équilibre sans retard, alors $E^* = (x_e, y_e, z_e, w_e)$ est un point d'équilibre du modèle (1.22). De même que dans la section précédente, nous allons nous intéresser à la dynamique locale au point d'équilibre coexistant $E^* = (x_e, y_e, z_e, w_e)$. Afin d'analyser la stabilité d'état d'équilibre et les bifurcations locales susceptibles de se produire dans le système (1.22) en variant le paramètre du retard, nous linéarisons le système autour de E^* et l'équation caractéristique correspondante est donnée par :

$$Q(\lambda) = \lambda^4 + c_3(a)\lambda^3 + c_2(a)\lambda^2 + c_1(a)\lambda + c_0(a) = 0. \quad (3.60)$$

Où

$$\begin{aligned} c_3(a) &= \rho_1 x_e + z_e + a, \\ c_2(a) &= -\alpha_{13}\alpha_{31}x_e z_e - \alpha_{23}\alpha_{32}y_e z_e + a\rho_1 x_e + \rho_1 x_e z_e + a z_e, \\ c_1(a) &= -\alpha_{23}\alpha_{32}\rho_1 x_e y_e z_e - a\alpha_{13}\alpha_{31}x_e z_e - a\alpha_{23}\alpha_{32}y_e z_e - a\alpha_{32}J_{24}z_e + a\rho_1 x_e z_e, \\ c_0(a) &= -a\alpha_{23}\alpha_{32}\rho_1 x_e y_e z_e + a\alpha_{32}\rho_1 J_{24}x_e z_e. \end{aligned}$$

Puisque les coefficients c_i ($i = 1, 2, 3, 4$) sont des nombres réels et dépendent du paramètre du retard a , on en déduit que la stabilité du modèle (1.22) modifié dépend également des paramètres du retard. Par conséquent, il est important d'étudier l'effet de ce paramètre sur la stabilité du point d'équilibre afin d'expliquer et de mettre en évidence d'éventuels phénomènes de bifurcation locaux.

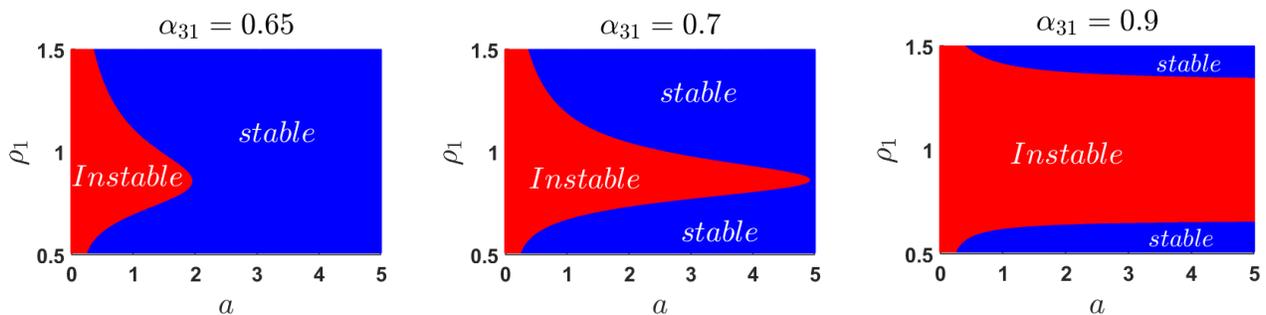


Figure 51 – Bassin de stabilité du point d'équilibre E^* dans le plan (a, ρ_1) pour différentes valeurs α_{31} , montrant la région où ce point d'équilibre est stable/quasi-stable et la région où il est instable pour $0 \leq a \leq 5$ et $0.2 \leq \rho_1 \leq 2$ en gardant les mêmes valeurs de paramètre du tableau 9.

Ainsi, sur la Figure 51, les paramètres du retard a et du taux de croissance des cellules hôtes ρ_1 varient simultanément dans la plage $0 \leq a \leq 5$ et $0.2 \leq \rho_1 \leq 2$ et leur influence sur la stabilité du point d'équilibre est observée. L'influence du taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes, peut également être observée lorsque nous varions α_{31} en prenant certaines valeurs discrètes.

Sur la Figure 51, le couple de valeurs (a, ρ_1) pour lequel le point d'équilibre est stable ou quasi-stable est fortement influencé par le taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes et est représenté par les zones de couleur bleue. Alors que celui pour lequel le point d'équilibre est plutôt instable est représenté par les zones de couleur rouge. La région stable augmente avec la diminution de α_{31} . Puisque sur cette carte, on observe un soudain changement de la stabilité du point d'équilibre, il vient donc de façon significative qu'il y a eu un changement qualitatif des solutions de l'équation (3.60). Ainsi, la Figure 52 fournit la représentation des solutions des valeurs propres dans le plan $(Re(\lambda), Im(\lambda))$ pour les valeurs de a variant dans l'intervalle où ce changement qualitatif se produit (c'est-à-dire $0 \leq a \leq 5$).

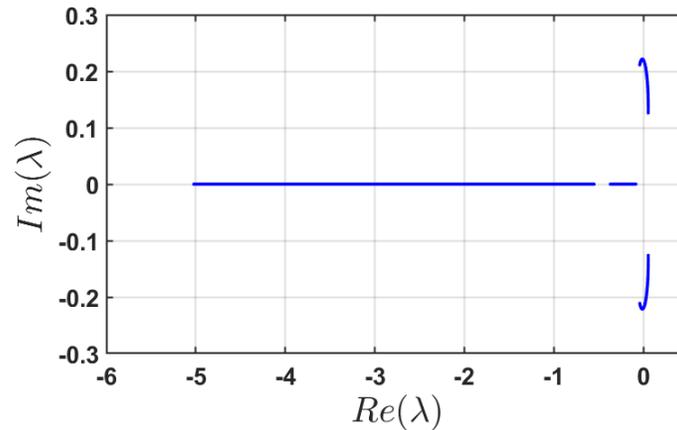


Figure 52 – Représentation des solutions aux valeurs propres de l'équation (3.60) dans le plan complexe $(Re(\lambda), Im(\lambda))$ pour $0 \leq a \leq 5$, en gardant les mêmes valeurs de paramètre que dans la Figure 51. Le fait que J_e soit une matrice réelle stipule que, les paires de valeurs propres complexes conjuguées apparaissantes sont responsables de la symétrie observée le long de l'axe réel. Le lieu coupe l'axe imaginaire et suggère ainsi la possibilité d'une bifurcation de Hopf.

Notons que les coefficients de la matrice jacobienne J_e sont tous réels, cela implique l'apparition des paires de valeurs propres complexes conjuguées créant la symétrie observée le long de l'axe réel (voir Figure 52). En conséquence, le lieu coupant l'axe des imaginaires, suggère ainsi la possibilité d'une bifurcation de Hopf [220–224]. On note également dans cette figure, une instabilité liée à une bifurcation sous-harmonique où les valeurs propres traversent l'axe des réels en -1 du plan complexe le long de l'axe imaginaire. Nous remarquons également que les solutions réelles (non complexes) sont toujours négatives et permettent de montrer que le système (1.22) évolue dans un domaine où le point singulier est un foyer instable après la perte de stabilité.

Lorsque nous appliquons les formules du **Théorème : Existence d'une bifurcation de Hopf** de la section (2.1.7) du chapitre §2, nous trouvons 2 valeurs du coefficient de retard $a_1 = 0.0325$ et $a_2 = 2.7410$ correspondant à deux bifurcations qui surviennent. Ces valeurs correspondent à des retards moyens : $\tau_1 = \frac{1}{a_1} = 30.8222$ et $\tau_2 = \frac{1}{a_2} = 0.3637$ qui sont comparable aux valeurs de bifurcation obtenues en tenant compte des valeurs discrètes de retards où $\tau_{bif} = \tau_0 = 0.3582$. On note que a_1 a des valeurs excessivement élevées du retard moyen entraînant la dynamique dans un quadrant

négatif qui n'est pas biologiquement réalisable. Ce comportement a surtout un intérêt mathématique. Au point de bifurcation $a = a_c = 2.7410$, nous avons : $E^* = (0.2018, 0.1871, 0.3406, 0.3406)$ $\operatorname{Re} \left(\left. \frac{d\lambda(a)}{da} \right|_{\substack{\lambda=i\omega_0 \\ a=a_k}} \right) = \sigma'(0) = -0.00280$, alors la condition de transversalité est satisfaite. De plus, les différents coefficients utiles pour la direction de la bifurcation sont :

$$\omega_0 = 0.1582, \omega'(0) = -0.0011, D_{11} = -2.7905, D_{22} = -0.4293, Z_1 = \begin{pmatrix} -0.9378 + 1.1483i \\ -0.0461 - 0.6238i \\ 1 \\ 0.9968 + 0.0574i \end{pmatrix},$$

$$\mu_2 = -468.6665, \beta_2 = -2.6204, \tau_2 = 2.3538.$$

La solution périodique de l'équation (1.22) se développe comme suit :

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ w \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.2018 \\ 0.1871 \\ 0.3406 \\ 0.3406 \end{pmatrix} + \left(\frac{2.7410-a}{468.6665} \right)^{\frac{1}{2}} \begin{pmatrix} -0.9978 \cos \left(\frac{2\pi}{T(a)} t + \varphi \right) + 1.1482 \sin \left(\frac{2\pi}{T(a)} t + \varphi \right) \\ -0.0461 \cos \left(\frac{2\pi}{T(a)} t + \varphi \right) - 0.6238 \sin \left(\frac{2\pi}{T(a)} t + \varphi \right) \\ \cos \left(\frac{2\pi}{T(a)} t + \varphi \right) \\ 0.9967 \cos \left(\frac{2\pi}{T(a)} t + \varphi \right) + 0.0573 \sin \left(\frac{2\pi}{T(a)} t + \varphi \right) \end{pmatrix} \\ + 0(2.7410 - a).$$

Tous les nombres cités sont arrondis au nombre de chiffres indiqués et tous les chiffres sont censés être corrects.

Puisque : $a - a_c = \mu_2 \varepsilon^2 + 0(\varepsilon^2)$, et $\mu_2 < 0$, la bifurcation de Hopf est sous critique et non dégénérée et les solutions périodiques se produisent pour des valeurs de a inférieures à a_c . Par conséquent, l'équilibre $E^* = (x_e, y_e, z_e, w_e)$ du système (1.22) est stable lorsque $a < a_c$ et l'équilibre perd sa stabilité et une bifurcation de Hopf se produit lorsque a prend des valeurs au-dessus de a_c . Puisque $\beta_2 < 0$, la famille des solutions périodiques est une orbite asymptotiquement stable avec une période approximativement donnée par :

$$T(a) = 39.7383(1 - 0.0051(2.7410 - a)) + 0(2.7410 - a)^2. \quad (3.61)$$

Pour $a \approx a_c$ et $a < a_c$ les oscillations sont essentiellement des cercles autour du point stationnaire et dans le plan parcouru par les parties réelles et imaginaires de Z_l . En termes approximatifs, si le système est démarré dans ce plan avec des points initiaux à l'intérieur du cercle de rayon $\left(\frac{a-a_c}{\mu_2} \right)^{\frac{1}{2}}$, la solution décroît de manière oscillatoire vers l'état de repos. Si les points initiaux sont en dehors de ce cercle, l'amplitude augmente avec $\sqrt{a_c - a}$, la solution quitte le plan et est observée numériquement pour s'enrouler sur la solution périodique stable de grande amplitude bien connue. Si le système est démarré hors du plan, le comportement de la solution dépendra de la composante des conditions initiales qui se trouvent dans le plan. Les panneaux (b) et (e) de la Figure 53 montrent l'oscillation stable de petite amplitude pour $a \approx a_c$. Pour $a_l < a_c$, les panneaux (a) et (d) de la Figure 53 illustrent que, dans le domaine $[a_l, a_c]$, l'origine est un foyer instable entouré d'un cycle limite stable pour lequel l'amplitude augmente avec $\sqrt{a_c - a_l}$. Cependant, pour $a_l > a_c$, dans le domaine $[a_c, a_l]$, les panneaux (c) et (f) de la Figure 53 montrent que l'origine est un foyer stable. Au vu de ces

analyses, on constate que le paramètre retard à un effet stabilisateur et cela permet de montrer que le retard moyen qui est l'inverse de ce paramètre ($\tau_2 = \frac{1}{a}$) a plutôt un effet déstabilisateur.

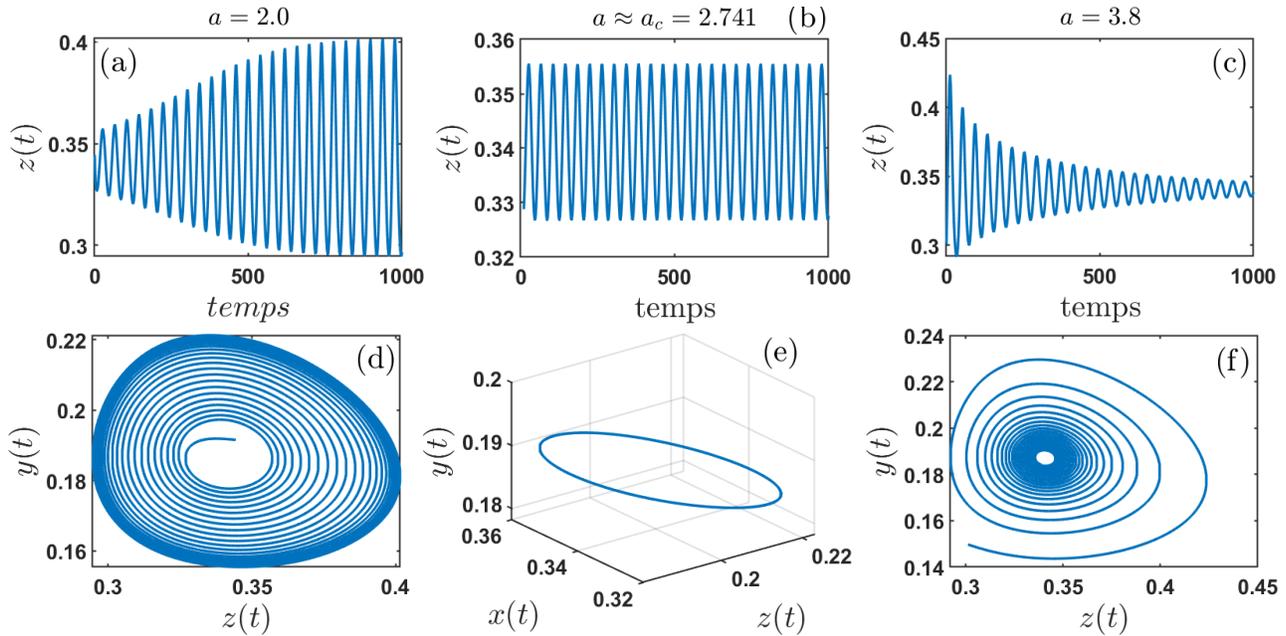


Figure 53 – Série temporelle et portrait de phase du système (1.22) avec la condition initiale $(0.207, 0.1816, 0.345, 0.345)$ tout en conservant les mêmes valeurs de paramètre que dans la Figure 52 dans le panneau (a) et (d) pour $a \approx a_c = 2.7410$; dans le panneau (b) et (e) pour $a_l = 2.0 < a_c$; dans le panneau (c) et (f) pour $a_l = 3.8 > a_c$.

3.2.4 Intérêt du comportement chaotique induit par le retard

Dans cette section, nous nous intéressons à l'instabilité liée aux bifurcations sous-harmoniques et à l'importance des attracteurs chaotiques due à cette bifurcation. En effet, dans une grande variété de domaines physiques, les attracteurs chaotiques sont utilisés comme modèles. Dans l'environnement tumoral, il y a une raison claire sous-jacente pour laquelle nous cherchons à mieux comprendre leur utilité. Il est noté également que, le manque actuel de connaissances sur les interactions tumeur-microenvironnement associé aux succès antérieurs de la modélisation mathématique des phénomènes tumoraux, font des attracteurs chaotiques une piste intéressante pour les biologistes, les mathématiciens et les physiciens [225]. La dépendance aux conditions initiales et le comportement à long terme, le rôle du comportement chaotique dans l'influence de la dynamique tumorale et le comportement intermittent sont des résultats qualitatifs importants qui peuvent aussi être tirés d'un tel modèle non linéaire prenant en compte les effets du retard. A cet effet, nous traçons numériquement le diagramme de bifurcation et les exposants de Lyapunov.

La Figure 54a montre le diagramme de bifurcation et le graphique correspondant des exposants de Lyapunov Figure 54b. On constate que la présence d'un seul exposant positif exclut la possibilité d'une dynamique hyper chaotique. Un zoom du diagramme de bifurcation des Figures 54(a–b) est effectué (Figure 54(c–d)) pour mettre numériquement en évidence le comportement intermittent

observé dans la dynamique tumorale.

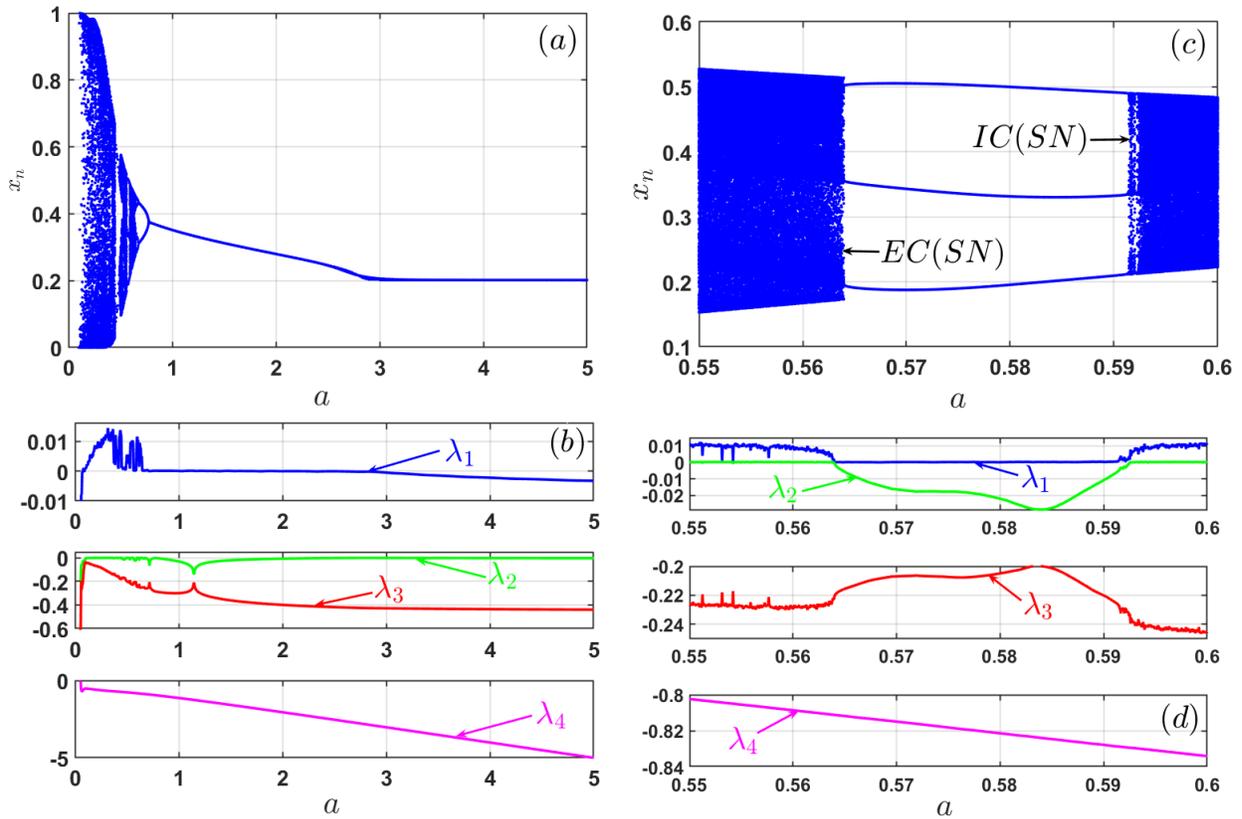


Figure 54 – Diagramme de bifurcation représentant des maxima locaux des cellules hôtes x par rapport au paramètre du retard moyen a dans le panneau (a) et le graphique des exposants de Lyapunov sont fournis dans le panneau (b). Zoome du diagramme de bifurcation de la Figure 54(a) dans la région $0.55 \leq a \leq 0.6$ dans le panneau (c) et le graphique des exposants de Lyapunov (panneau (d)) montrant la bifurcation nœud-selle (SN), la crise intérieure (IC) et extérieure (EC). Ainsi, certaines fenêtres de la dynamique du modèle (1.22) peuvent être remarquées. Les conditions initiales étant $(0.207, 0.181, 0.345, 0.345)$.

Le diagramme de bifurcation illustre la dépendance des maxima locaux des cellules tumorales. A partir de ce diagramme et des spectres de Lyapunov, des phénomènes tels que le doublement de période, les fenêtres périodiques, le chaos sont observés ainsi que l’intermittence mise en évidence par la bifurcation nœud-selle (SN). Lorsque a est augmenté, il y a une cascade de doublement inverse de période conduisant à des attracteurs chaotiques. Des orbites périodiques instables sont créées jusqu’à $a = 0.561$. Dans le cas présent, la dynamique est la plus développée lorsque le paramètre du retard $a > 0.432$. Lorsque a est augmenté, la dynamique est réduite (orbites périodiques instables) jusqu’au cycle limite périodique bas. Ainsi lorsque a est diminué, on observe d’abord un cycle limite de période 1 (panneau (a) et (e) de la Figure 55) qui est déstabilisé par une bifurcation de doublement de période induisant un cycle limite de période 2 (panneau (b) et (f) de la Figure 55). Celui-ci est ensuite déstabilisé à son tour par une seconde bifurcation de doublement de période induisant un cycle limite de période 4 (panneau (c) et (g) de la Figure 55).

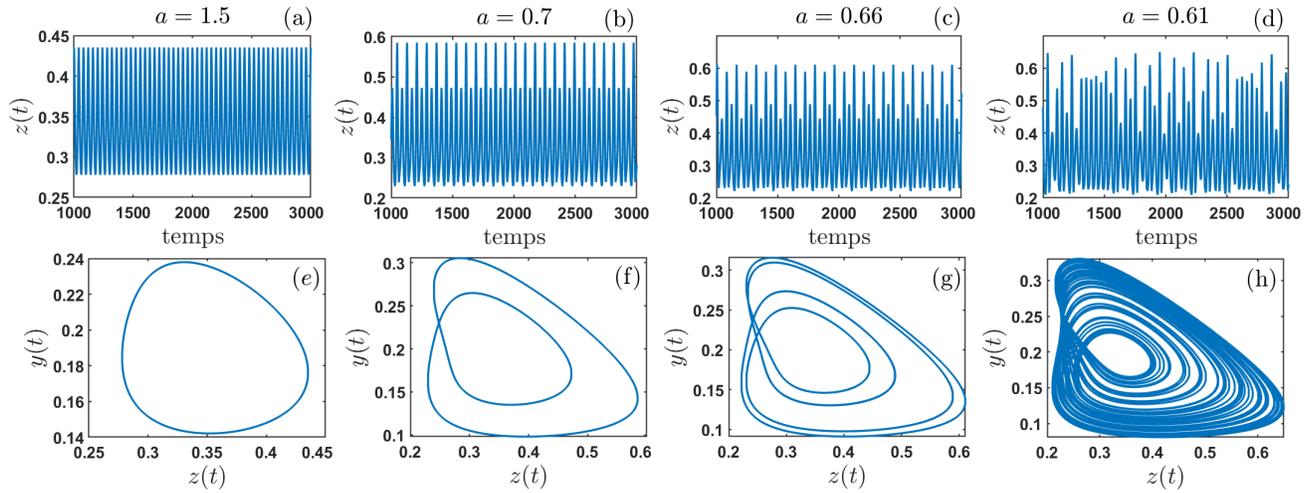


Figure 55 – Evolution temporelle et trajectoires des portraits de phase correspondants du système (1.22) avec des valeurs de retard : $a = 1.5$ (a, e), $a = 0.7$ (b, f), $a = 0.66$ (c, g), $a = 0.61$ (d, h).

Il existe en fait une cascade de dédoublement de période induite par des bifurcations sous-harmoniques terminée par un attracteur chaotique (panneau (d) et (h) de la Figure 55). Une autre cascade de doublement de période (lorsque a est diminué) commençant par une fenêtre de période 2 et 3 est aussi observée avant des nouveaux régimes chaotiques qui sont souvent des indicateurs de rechute tumorale à long terme. Ces différents comportements sont ainsi mis en évidence sur la Figure 55 montrant l'évolution temporelle des cellules tumorales et les portraits de phase correspondants.

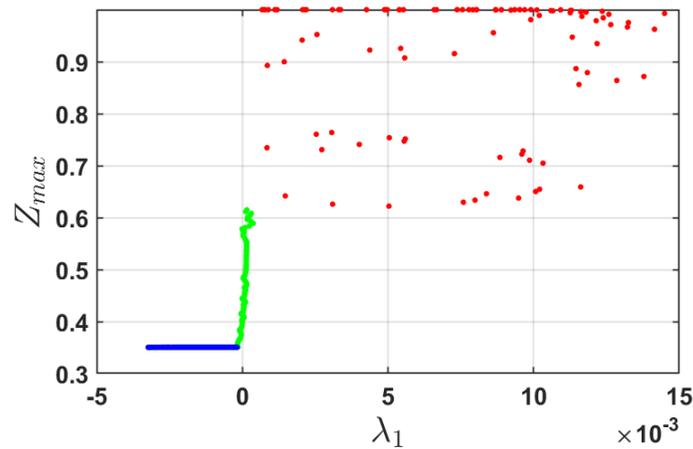


Figure 56 – Graphique paramétrique de la variation de a de 0.05 à 5 à intervalles suivants : le bleu pour $a \in]2.867; 5.0]$, le vert pour $a \in]0.446; 0.4905] \cup]0.5598; 0.5945] \cup]0.649; 2.867]$ et le rouge pour $a \in [0.05; 0.446] \cup]0.4905; 0.5598] \cup]0.5945; 0.649]$. Chacun des 1000 points de données représente la taille de tumeur maximale des cellules tumorales calculées en utilisant λ_1 . Les conditions initiales sont (0.207, 0.181, 0.345, 0,345).

Pour examiner l'importance des différents états dynamiques de la Figure 54 comme indicateur de la taille maximale dans la modélisation de la croissance tumorale induite par le retard, nous déterminons la taille maximale de la tumeur en fonction du spectre de Lyapunov maximal (λ_1) représenté comme le montre la Figure 56. Ainsi, les résultats quantitatifs sur les différents états

dynamiques comme indicateur de la taille maximale de la tumeur peuvent être tirés de la Figure 56. Nous pouvons à partir de ce résultat constater également que, la taille maximale de la tumeur est plus élevée lorsque le comportement est chaotique : correspondant à une tumeur maligne dans une phase vasculaire. Elle est faible lorsque le comportement est régulier, caractérisant une dormance tumorale. La taille maximale de la tumeur est moyenne lorsque le comportement du système est dans un état oscillatoire : correspondant à une bascule angiogénique. Ce résultat démontre que le retard peut être un instigateur de la néo-angiogenèse tumorale représentant l’apport supplémentaire de la prolifération des cellules tumorales dont le chaos renseigne sur la néo-vascularisation ouvrant de nouvelles voies pour l’invasion tissulaire et métastatique et l’état d’avancement de la maladie. Une tumeur vascularisée semble liée à un pronostic moins favorable pour un patient.

Les Figures 54(c) et (d) illustrent les phénomènes de crise intérieure (IC) et extérieure (EC) qui construisent plutôt que de détruire l’attracteur chaotique. La crise extérieure observée avant les fenêtres chaotiques induit une bifurcation nœud-selle (SN) et par conséquent, des comportements intermittents. Ce comportement illustre la collision entre l’attracteur chaotique, les orbites périodiques stables et instables dans leurs bassins d’attractions. La trajectoire se déplace sur une orbite périodique pendant un intervalle de temps important et lorsqu’elle s’échappe de cette orbite, elle évolue sur l’attracteur chaotique et une bouffée chaotique est observée. Ce phénomène est caractérisé par les phases dites laminaires, au cours desquelles le comportement est presque périodique pour un temps fini.

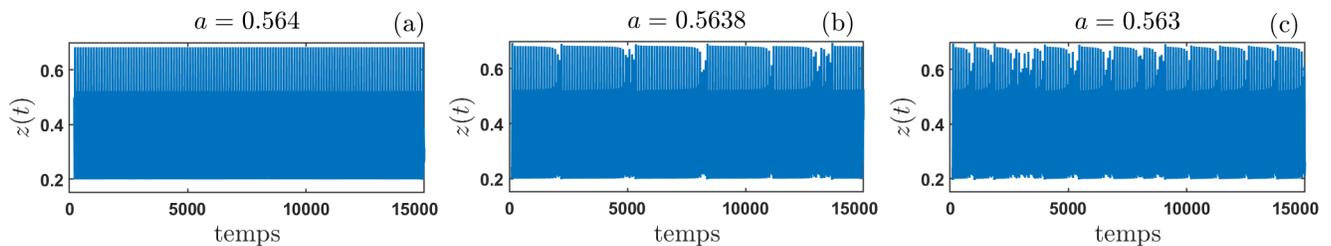


Figure 57 – Evolution temporelle de $z(t)$ montrant le comportement intermittent, complétant la fenêtre de période-3 pour (a) $a = 0.59 < a_c$, (b) $a = 0.5927 > a_c$, (c) $a = 0.593 > a_c$.

La Figure 57 illustre ce phénomène intermittent par des séries temporelles. Juste après la crise extérieure et avant la crise intérieure les cellules se stabilisent sur une orbite en oscillant entre 3 valeurs (bande de période-3) telle que présenté par la Figure 57(a). Pour des valeurs de a supérieures à 0.5638, nous voyons que, les fluctuations restent apparemment périodiques pendant de longs intervalles de temps, mais ce comportement régulier est perturbé de manière abrupte par un jaillissement chaotique. Ce jaillissement a une durée finie et lorsqu’elle disparaît le système revient à un comportement périodique tel que présenté par la Figure 57(b). Au fur et à mesure que a diminue (augmentation du retard moyen), il devient de plus en plus difficile et finalement impossible de reconnaître les oscillations régulières (Voir Figure 57(c)). La prédiction basée sur des données et sur la composition génétique ainsi que la structure du site tumorale devient également difficile. Le comportement intermittent décrit le second type de crise susceptible d’apparaître dans un système

dynamique [221]. Ce phénomène intermittent décrit certains comportements qui apparaissent chez certains patients où la maladie alterne entre des phases de forte progression et des phases de stabilisation. Un exemple de ce phénomène intermittent est les symptômes qui peuvent être réguliers comme les maux de tête provoqués par une tumeur cérébrale, qui sont souvent intenses, associés à des nausées et des vomissements et sont souvent plus intenses en début de journée. Ils peuvent durer longtemps ou bien survenir par intermittence. Notons également que ce comportement correspond au passage de la phase avasculaire à la phase vasculaire traduisant la bascule angiogénique.

3.3 Implémentation électrique et Simulation expérimentale

Le but de cette section est de concevoir un circuit électronique approprié pour simuler expérimentalement l'évolution des populations cellulaires et donner leurs états dynamiques. Pour ce faire, nous utiliserons les opérateurs analogiques définies dans la section 2.3 du chapitre §2.

3.3.1 Cas du modèle sans retard

3.3.1.1 Simulation analogique

Le diagramme schématique du simulateur électronique complet utilisé pour simuler l'évolution des populations cellulaires et leurs états dynamiques correspondant au système (1.11) est conçu comme illustré à la Figure 58. Le circuit électronique correspondant est constitué de : 4 circuits inverseurs, d'un circuit additionneur, d'un circuit diviseur, d'une source de tension V , de 5 multiplieurs, de 22 résistances, 3 condensateurs et de 9 Amplificateurs Opérationnels de type TL084, connectés à des alimentations de $\pm 12V$ olts. Les multiplieurs de tensions électroniques (MULT) sont les versions du dispositif analogique AD633JN, des puces de multiplicateur de tension à quatre quadrants AD633. Ils sont utilisés pour implémenter les termes quadratiques du système. Les variables d'état x , y et z du système (1.11) correspondent aux tensions inverses aux bornes des condensateurs C_1 , C_2 et C_3 respectivement. En se référant à la section 2.3 du chapitre §2, l'application des lois de Kirchhoff montrent que le circuit de la Figure 58 est gouverné par 3 équations différentielles suivantes :

$$\begin{aligned} C_1 \frac{dX}{kdt_s} &= \frac{1}{R_1}X - \frac{1}{R_2}X^2 - \frac{1}{R_3}XZ, \\ C_2 \frac{dY}{kdt_s} &= \frac{1}{R_4} \frac{YZ}{V+Z} - \frac{1}{R_5}YZ - \frac{1}{R_6}Y, \\ C_3 \frac{dZ}{kdt_s} &= \frac{1}{R_7}Z - \frac{1}{R_8}Z^2 - \frac{1}{R_9}XZ - \frac{1}{R_{10}}YZ. \end{aligned} \quad (3.62)$$

Avec $x = \frac{X}{1V}$, $y = \frac{Y}{1V}$, $z = \frac{Z}{1V}$

k est l'unité de temps, définie comme une constante de temps RC ou R représente l'unité des résistances et C l'unité des condensateurs. Il offre la possibilité de simuler le comportement du système à une fréquence donnée en effectuant un décalage temporel approprié consistant à exprimer la variable de temps Fortran t_F en fonction de la variable de temps de calcul Pspice t_S : $t_S = RCt_F$. Notons la constante de temps $k = RC = 1ms$, c'est-à-dire que $R = 10k\Omega$ et $C = 100nF$. Ainsi, les

paramètres électroniques de la Figure 58 sont déterminés comme suit : $C_1 = C_2 = C_3 = C = 100nF$,
 $V = 1Volt$, $t_s = kt$

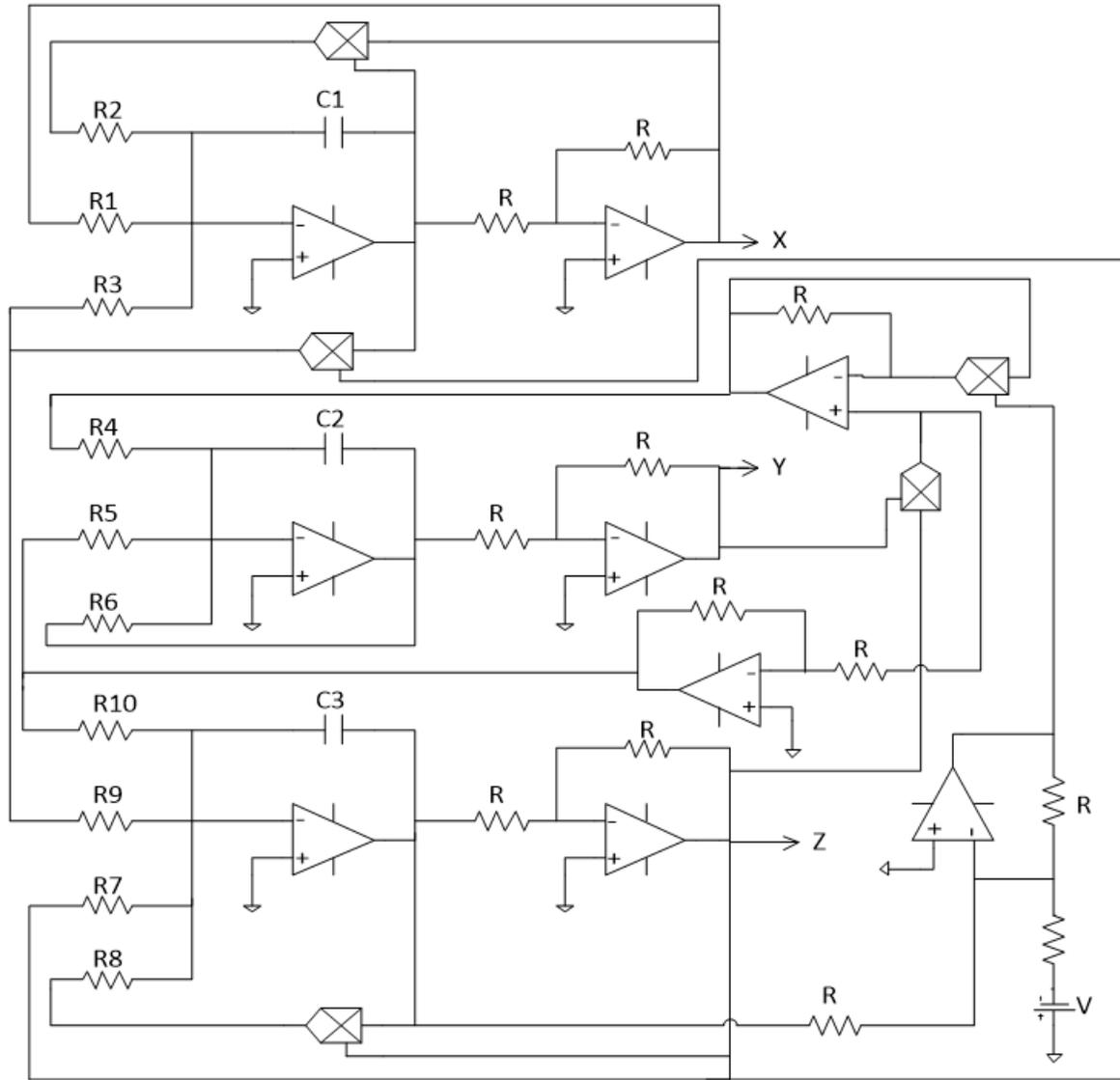


Figure 58 – Schéma principal du circuit électronique du système (1.11) à trois dimensions du cancer sans retard.

$$\begin{aligned}
 R_1 = R_2 = \frac{R}{\rho_1} = 26k\Omega, \quad R_3 = \frac{R}{\alpha_{13}} = 7k\Omega, \quad R_4 = \frac{R}{\rho_2} = 2,5k\Omega, \\
 R_5 = \frac{R}{\alpha_{23}} = 50k\Omega, \quad R_6 = \frac{R}{\delta} = 20k\Omega, \quad R_7 = R_8 = R = 10k\Omega, \quad R_9 = \frac{R}{a} = 10k\Omega, \\
 R_{10} = \frac{R}{\alpha_{32}} = 4k\Omega, \quad R_i = R = 10k\Omega \quad (i = \{11, \dots, 22\})
 \end{aligned} \tag{3.63}$$

Notons que R_1 et R_2 sont deux résistances réglables avec précision utilisées pour ajuster le taux de croissance des cellules hôtes ρ_1 . Le circuit conçu est exécuté dans le logiciel de simulation électronique ORCAD PSpice avec un pas de temps constant $h_s = kh = 50\mu s$. Afin d'obtenir les résultats de la section 3.1.2 par le circuit d'implémentation du modèle (1.11), une série de simulations Pspice

est effectuée. Pour la bifurcation de Hopf, lorsque les valeurs de deux résistances sont tournées de manière synchrone R_1 et R_2 réglables avec précision aux valeurs $27,778k\Omega$, $25k\Omega$, $23,81k\Omega$ et $26,15k\Omega$ respectivement, les résultats des tracés dans le plan de phase et les séries temporelle sont illustrés à la Figure 59.

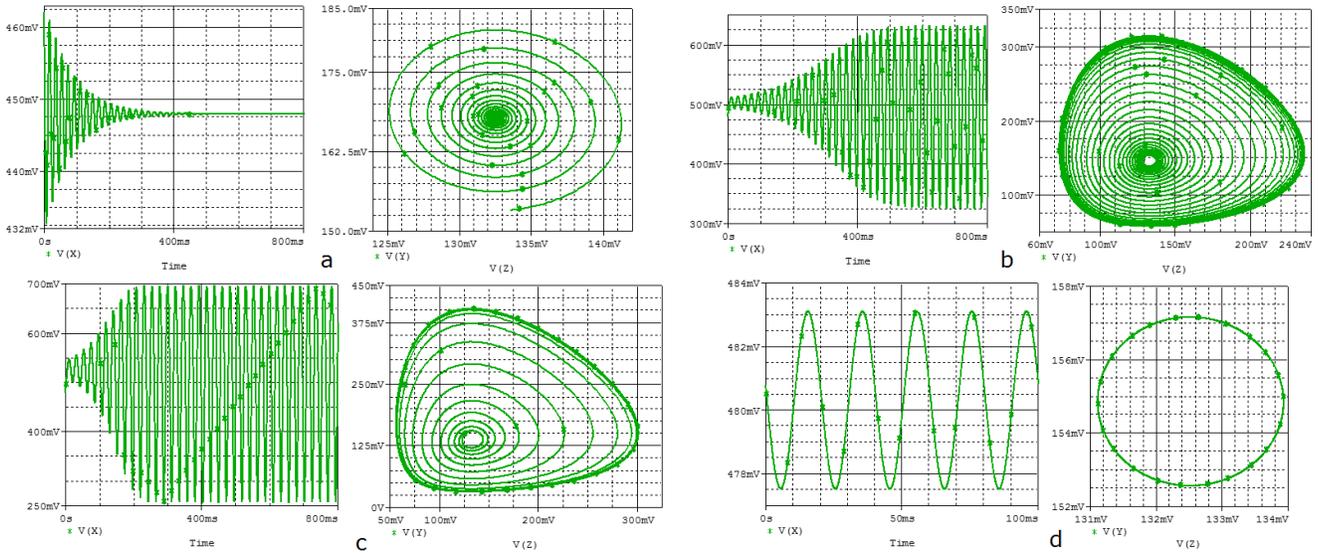


Figure 59 – Résultats de simulation électronique sous PSpice pour quatre valeurs de résistance R_1 et R_2 , projections de différentes séries chronologiques de $V(X)$ et attracteurs sur le plan $V(Y) - V(Z)$ montrant la bifurcation de Hopf dans le circuit, (a) stabilisation de la solution au point d'équilibre ($R_1 = R_2 = 27.778k\Omega$), (b) Cycle limite stable entourant l'équilibre instable ($R_1 = R_2 = 25k\Omega$), (c) solution montrant la croissance de la période de bifurcation ($R_1 = R_2 = 23.81k\Omega$), (d) résultats montrant l'évolution périodique du système ($R_1 = R_2 = 26.15k\Omega$). Les tensions initiales des condensateurs sont $(0.4808V, 0.1534V, 0.1336V)$.

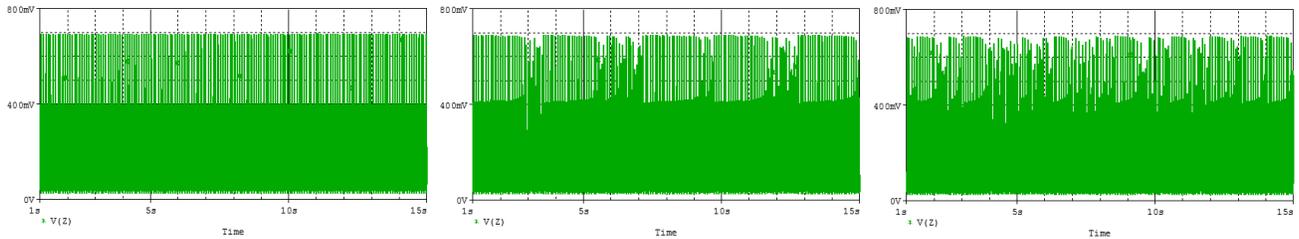


Figure 60 – Résultats de simulation PSpice montrant l'intermittence (a) est une série chronologique de $V(Z)$ juste après la bifurcation saddle-node pour $R_4 = 2.2178k\Omega$, (b) est une série chronologique de $V(Z)$ juste avant la bifurcation saddle-node pour $R_4 = 2.2185k\Omega$, (c) est une série chronologique de $V(Z)$ au-delà de la bifurcation saddle-node pour $R_4 = 2.2198k\Omega$. Les tensions initiales des condensateurs sont $(1V, 0.08V, 0.13V)$ avec $V = 1.002V$ et $R_1 = R_2 = 18.305k\Omega$.

Sur la Figure 60, nous présentons les résultats de simulation électronique d'implémentation du modèle (1.11) montrant l'intermittence dans le modèle simulé numériquement à la section 3.1.3. les résultats de simulation électronique d'implémentation du modèle (1.11) confirment également la possibilité de multiples attracteurs simulé numériquement à la section 3.1.3. Sur la Figure 61, nous fournissons les résultats Pspice montrant la coexistence de deux attracteurs dans le circuit, similaire

au comportement dynamique illustré par la Figure 40.

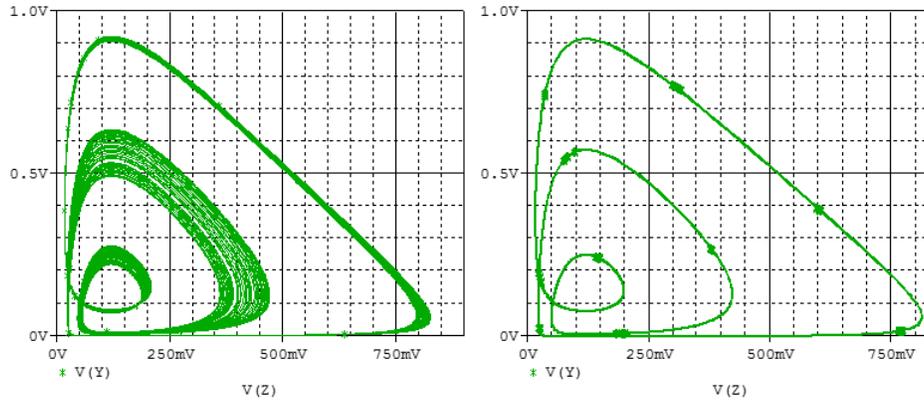


Figure 61 – Les résultats de la simulation électronique sous PSpice montrant la coexistence de deux attracteurs (a) est un attracteur chaotique à simple défilement, tandis que (b) est un attracteur de période-3 pour $R_4 = 2.0346k\Omega$. Les tensions initiales des condensateurs sont $(1V, 0.08V, 0.13V)$ et $(0.7V, 0.08V, 0.13V)$ respectivement avec $V = 1.02V$ et $R_1 = R_2 = 18.305k\Omega$.

Ces résultats sont cohérents les uns avec les autres, montrant les similitudes entre les simulations numériques et les résultats de la simulation électronique sous PSpice. Cependant, pour comparer quantitativement les résultats de simulation numérique et ceux obtenus avec Pspice, nous évaluons l'écart d'erreur entre les données numériques et ceux obtenus avec Pspice. Ainsi nous évaluons le logarithme de cette erreur notée $\log(\delta x) = \log |x_{numrique} - x_{Pspice}|$ où $\delta x = x_{numrique} - x_{Pspice}$. Lorsque $\log(\delta x) \prec 0$, alors l'erreur tend vers 0 et $x_{numrique} \approx x_{Pspice}$ dans le cas contraire l'erreur diverge et nous avons $x_{numrique} \neq x_{Pspice}$. Sur la Figure 62 nous présentons les calculs du logarithme de l'erreur δx .

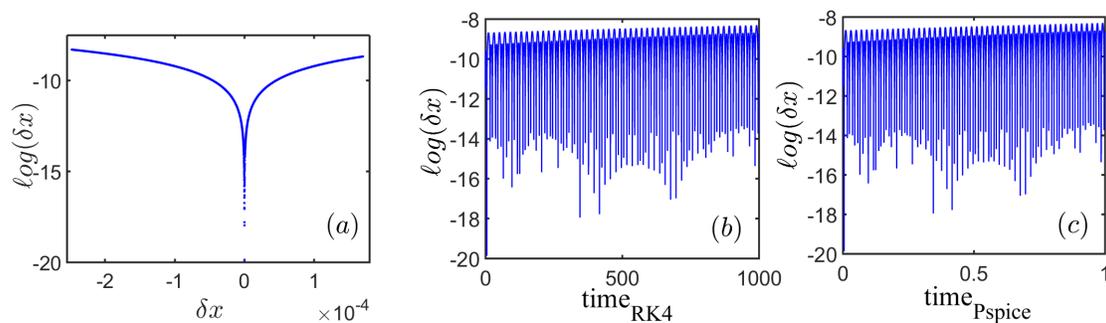


Figure 62 – Echelle logarithmique montrant l'écart de différence entre les données quantitatives des simulations électroniques dans PSPICE et les données de simulations numériques.

Ainsi, sur la base de ces résultats, nous constatons que $\log(\delta x) \prec 0$ et par conséquent nous pouvons conclure de la fiabilité et de la précision des résultats du circuit électronique. Les résultats de simulations par des circuits électroniques sont quantitativement presque identiques aux résultats de simulations numériques. La condition initiale est très importante pour la multistabilité.

Dans des simulations avec des logiciels telles que Pspice, la modification de la condition initiale

consiste à imposer une tension initiale des condensateurs. Ceci est réalisé expérimentalement par des données initiales des cellules prélevées à l'aide des capteurs fournissant des informations sur les conditions initiales utilisées pour démarrer le circuit.

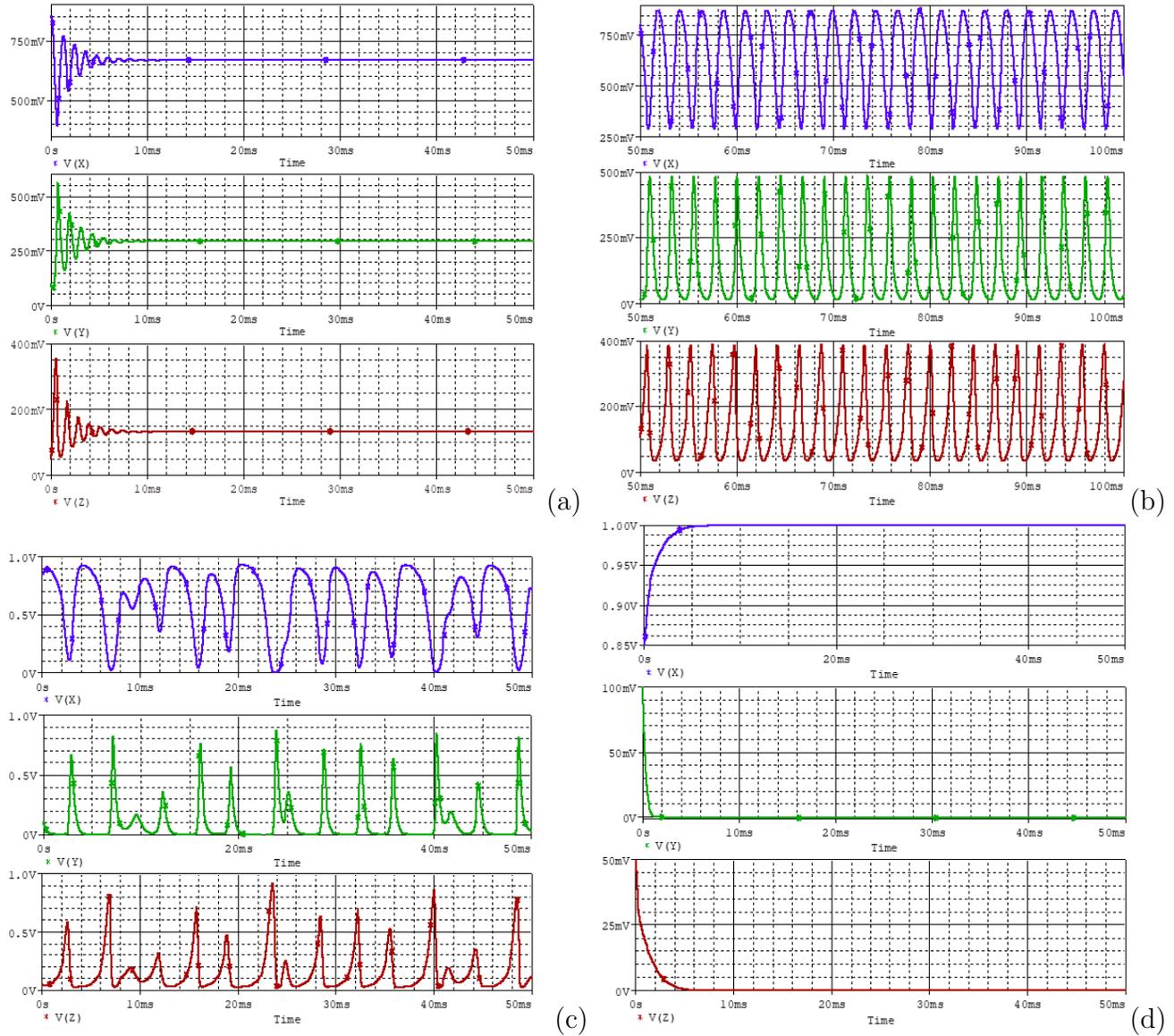


Figure 63 – Résultats de la simulation PSpice montrant la variation temporelle des populations de cellules pour chacune des quatre valeurs représentatives de R_9 . (a) indique l'état d'équilibre avec une population de cellules tumorales non nulles pour $R_9 = 50k\Omega$; (b) indique un cycle limite avec pour $R_9 = 12.5k\Omega$; (c) indique l'état chaotique pour $R_9 = 10.25k\Omega$ et (d) indique un point fixe avec une population de cellules tumorales nulles pour $R_9 = 9k\Omega$. Les tensions initiales des condensateurs sont $(0.85V, 0.1V, 0.05V)$. Notons que l'équilibre en (a) est $(0.67V, 0.3V, 0.13V)$ et en (d) il est $(1V, 0, 0)$.

Notons que R_9 est la résistance réglable avec précision utilisée pour ajuster le taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes α_{31} . Le circuit est exécuté dans le logiciel de simulation électronique ORCAD. pour obtenir les résultats de la sous-section 2.2, la résistance R_9 est réglée avec précision pour simuler électroniquement l'évolution des populations cellulaires des différents états dynamiques des quatre zones de la Figure 31. Pour α_{31} faible, où la dynamique tend vers un

attracteur d'équilibre avec une population de cellules tumorales non nulles correspondant à un site où les cellules tumorales ne prolifèrent pas et restent dans un état dormant, $R_9 = 50k\Omega$. Pour α_{31} moyen, où la dynamique tend vers un attracteur de cycle limite avec oscillation des cellules tumorales correspondant à un site tumorale vasculaire, $R_9 = 12.5k\Omega$. Pour α_{31} élevé, où la dynamique tend vers un attracteur chaotique indiquant une taille maximale des cellules tumorales correspondant à une bascule angiogénique où la vascularisation est assez importante avec une saturation du site tumorale dont la conséquence est que ces cellules tumorales commencent à migrer vers d'autres sites pour former des métastases, $R_9 = 10.25k\Omega$. Pour α_{31} très élevé, où la dynamique tend vers un attracteur d'équilibre avec une population de cellules tumorales nulles correspondant à un état sein du patient, $R_9 = 9k\Omega$.

La Figure 63 montre les simulations électroniques présentant des similitudes avec l'évolution des populations cellulaires des différents états dynamiques des quatre zones de la Figure 32, basées sur la variation de α_{31} . Sur la Figure 63a, la dynamique tend vers un états d'équilibre avec une population de cellules tumorales non nulles lorsque $R_9 = 50k\Omega$. Sur la Figure 63b, la dynamique tend vers un cycle limite avec des oscillations soutenues par une bifurcation de Hopf supercritique lorsque $R_9 = 12.5k\Omega$. Sur la Figure 63c, la dynamique tend vers un attracteur chaotique lorsque $R_9 = 10.25k\Omega$. Sur la Figure 63d, la dynamique tend vers un point fixe avec une population de cellules tumorales nulle lorsque $R_9 = 9k\Omega$. La Figure 63 montre les simulations PSpice pour ces 4 états dynamiques très différents, présentant des similitudes avec la Figure 32.

Il convient de mentionner que la grandeur physique permettant de quantifier ces états dynamiques par le circuit électronique est l'énergie électrostatique du condensateur. Car, il y a trois condensateurs qui ont été utilisés pour représenter les trois variables dans le modèle (1.11) du cancer. Il est donc intéressant de calculer l'énergie physique par la relation $E = \frac{1}{2}CV^2$ où C est la capacité équivalente et V est la tension équivalente pour le condensateur. De cette façon, trois condensateurs électroniques peuvent être envisagés pour estimer l'énergie physique totale. En considérant N points de données, l'énergie des variables x , y et z est calculée en utilisant la relation (3.64)

$$E_x = \frac{C_x}{2N} \sum_{k=0}^N V_{xk}^2. \quad (3.64)$$

Tableau 12 – Énergie physique du circuit électronique utilisé pour représenter les différentes états de la dynamique du modèle (3.62).

Energie physique du circuit	états d'équilibre avec $z \neq 0$	états oscillatoire	états chaotique	états d'équilibre avec $z = 0$
$E_x(nJ)$	2.2321	2.2667	2.2632×10^{-1}	4.9826
$E_y(nJ)$	4.3144×10^{-1}	2.0202×10^{-1}	1.9252×10^{-1}	7.8299×10^{-5}
$E_z(nJ)$	8.9453×10^{-2}	1.6853×10^{-1}	2.9039	5.5940×10^{-5}
$E_T(nJ)$	2.7530	2.6372	2.7461	4.9827

De même on déduit l'énergie totale par la relation

$$E_T = \frac{1}{2N} \sum_{k=0}^N (C_x V_{x_k}^2 + C_y V_{y_k}^2 + C_z V_{z_k}^2). \quad (3.65)$$

L'ensemble des valeurs des énergies calculées est représentée dans le tableau 12. A partir du tableau 12, on constate que, lorsque la dynamique du circuit est à l'état chaotique, l'énergie physique du circuit pour la variable des cellules tumorales est plus élevée par rapport à celle des autres variables. Cependant, lorsque l'on considère l'énergie physique totale du circuit pour chacun des états dynamiques du modèle (3.62), on constate que c'est plutôt l'énergie physique du circuit lorsque le système présente un état d'équilibre avec population nulle des cellules tumorales qui est la plus élevée (état non pathologique). Par contre l'énergie physique du circuit lorsque le système présente un état oscillatoire est la plus faible.

3.3.1.2 Simulation expérimentale

Le circuit a été réalisé selon le schéma de conception des Figures 22 et 58. La photographie du montage d'acquisition expérimentale est représentée par la Figure 64.

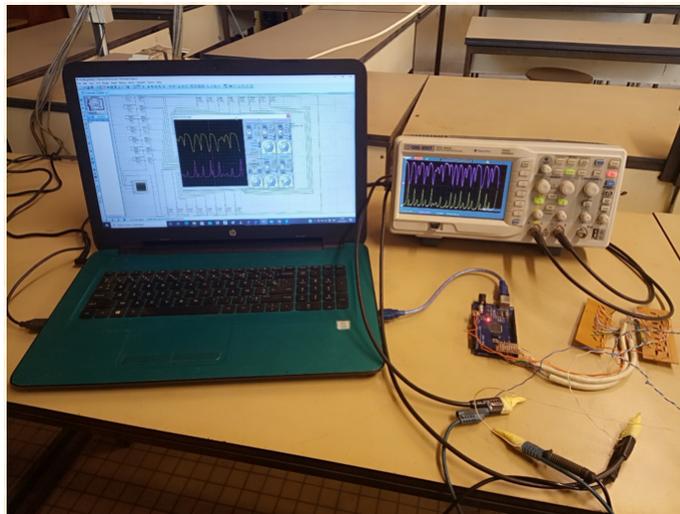


Figure 64 – Photographie de la configuration pratique du montage d'acquisition expérimentale implémentée à base de microcontrôleur.

Les différents états dynamiques non linéaires de l'évolution des populations cellulaires sont examinés à l'intérieur du microcontrôleur avant d'être affichés sur l'oscilloscope numérique comme le montre la Figure 64. Les échelles caractéristiques de l'oscilloscope sont : $T=1s/div$, $X=200mV/div$, $Y=200mV/div$. A titre de comparaison, les résultats expérimentaux correspondants sont présentés par la Figure 65(a). Les séries temporelles obtenues à partir de l'implémentation à microcontrôleur du système (1.11) confirment tous les comportements dynamiques prédits.

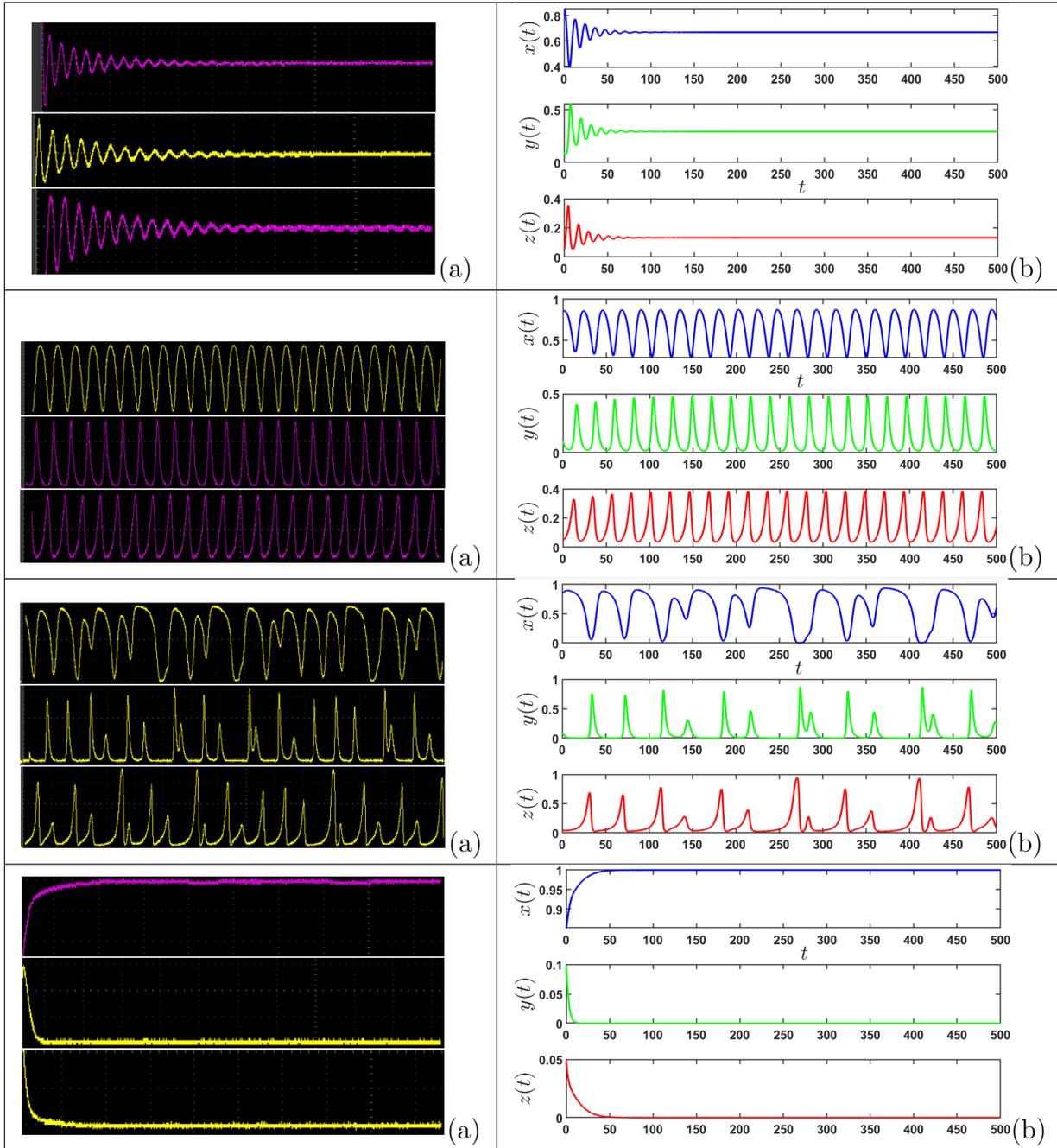


Figure 65 – Résultats des simulations expérimentales montrant la variation temporelle des populations de cellules du système (1.11) à base de microcontrôleurs : (a) Résultats de simulation expérimentale ; (b) résultats de simulation numérique.

Des portraits de phases chaotiques, périodiques et quasi-périodiques illustrant la multi-stabilité (attracteurs multiples) sont également observés et présentés comme l'illustre les Figures 66(c). Ces résultats expérimentaux des séries temporelles et les portraits de phase obtenus à partir de l'implémentation à base de microcontrôleur, sont qualitativement similaires à ceux obtenus par les simulations du circuit analogique et de l'étude numérique.

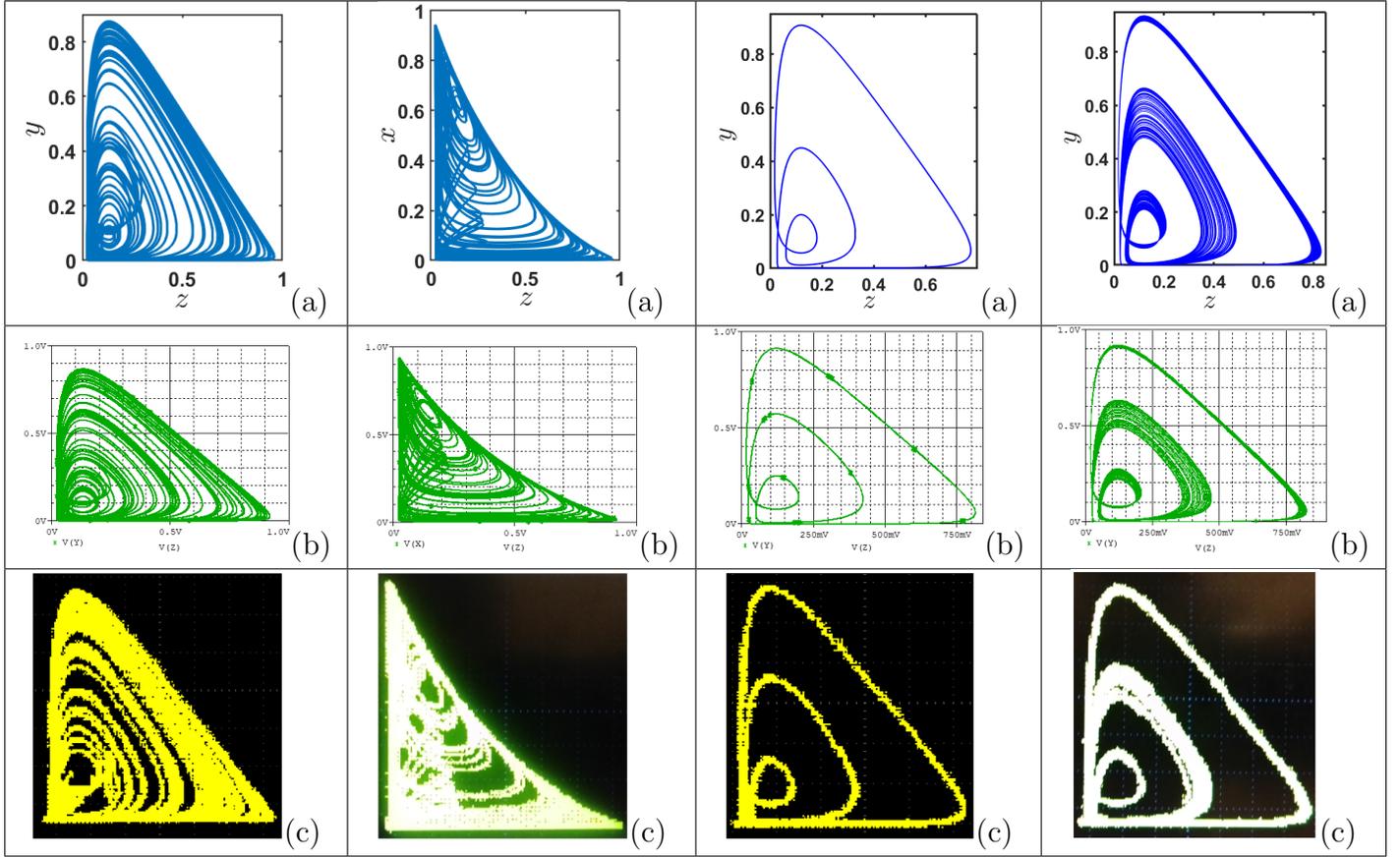


Figure 66 – Portraits de phase expérimentaux de la mise en œuvre du système (1.11) par l’approche électronique en comparaison avec celui obtenu par l’analyse numérique : (a) Résultat numérique ; (b) Résultat Pspice ; (c) Résultat expérimentale.

3.3.2 Cas du modèle avec retard

3.3.2.1 Simulation analogique

Le circuit du simulateur électronique complet a été réalisé selon les schémas des Figures 15, 16, 17, 19, 20 en utilisant les AOP du type TL084 et des multiplieurs de tension du type AD633JN. Le TL084 a été utilisé pour minimiser la tension de décalage en sortie due au courant de polarisation ; de plus, il intègre 4 AOP. Le schéma du circuit utilisé pour simuler les différents états dynamiques dûs aux effets du retard correspondant au système (1.20) est celui de la Figure 67.

$$\begin{aligned}
 C_1 \frac{dX}{dt} &= k \left(\frac{1}{R_1} X - \frac{1}{R_2} X^2 - \frac{1}{R_3} XZ \right), \\
 C_2 \frac{dY}{dt} &= k \left(\frac{1}{R_4} \frac{YZ(kt - \tau_s)}{E + Z(kt - \tau_s)} - \frac{1}{R_5} YZ - \frac{1}{R_6} Y \right), \\
 C_3 \frac{dZ}{dt} &= k \left(\frac{1}{R_7} Z - \frac{1}{R_8} Z^2 - \frac{1}{R_9} XZ - \frac{1}{R_{10}} YZ \right).
 \end{aligned} \tag{3.66}$$

Le circuit électronique complet est polarisé par deux alimentations symétriques délivrant les tensions $-12V$ et $+12V$. Il comprend, 3 circuits inverseurs, un circuit additionneur, un circuit diviseur, un circuit retard (déphaseur), une source de tension E , 6 multiplieurs, de 23 résistances, 4 condensateurs

et 9 Amplificateurs Opérationnels intégrés dans 3 composants de type TL084. Les variables d'état x , y et z du système (1.20) correspondent aux tensions inverses aux bornes des condensateurs C_1 , C_2 et C_3 respectivement. L'appliquant des lois de Kirchhoff au circuit de la Figure 67, montre qu'il est décrit par 3 équations différentielles gouvernées par des variables X , Y et Z .

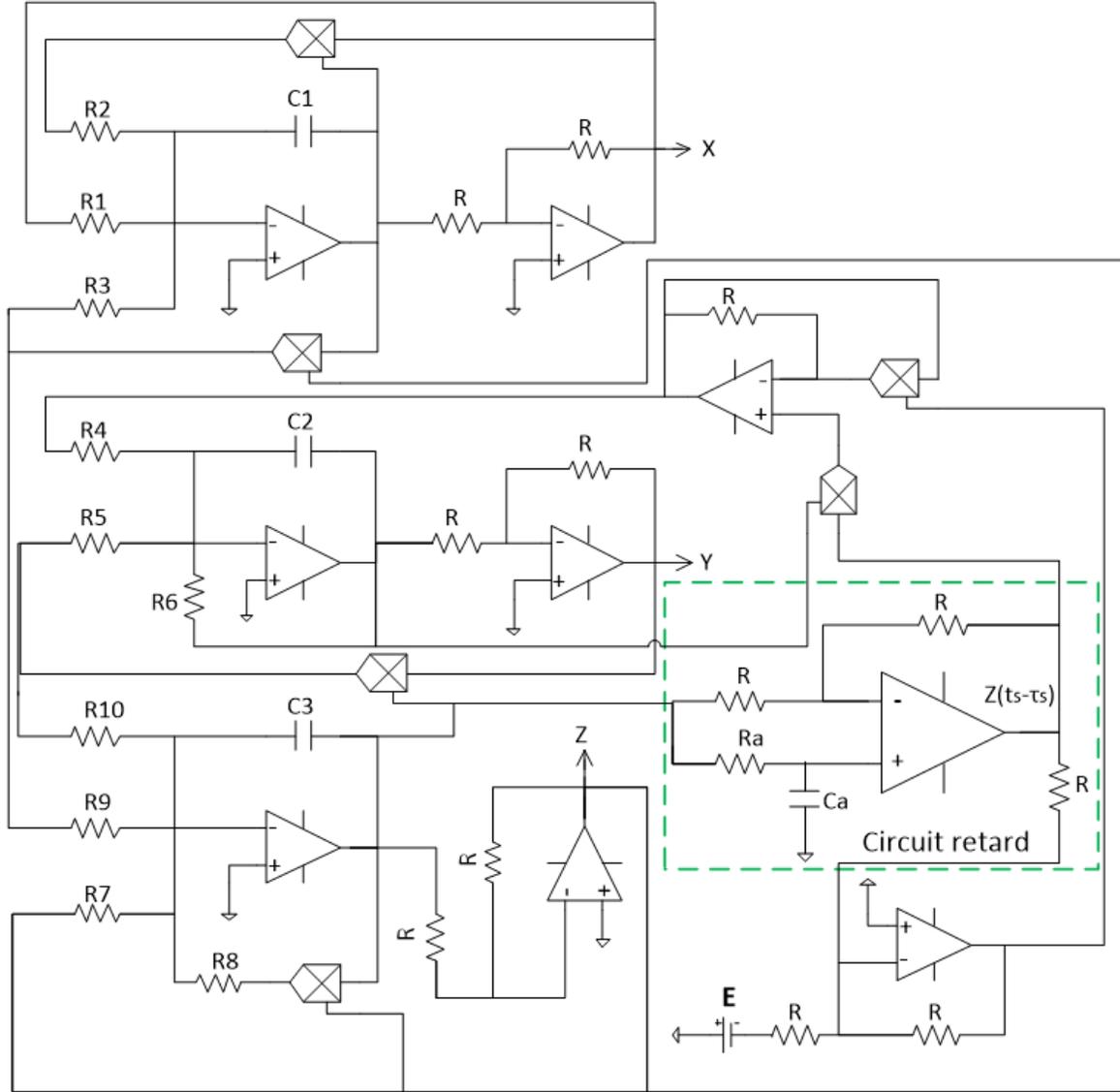


Figure 67 – Schéma du circuit d'implémentation électronique du système (1.20) à trois dimensions du cancer qui intègre les effets du retard provenant de multiples sources et situations différentes, à l'activation du système immunitaire.

k est l'unité de temps définit dans la section 3.3.1. Les composants électroniques équivalents aux paramètres biologiques sont déterminés comme suit :

$$\begin{aligned} \rho_1 &= \frac{k}{R_1 C_1} = \frac{k}{R_2 C_1}, & \alpha_{13} &= \frac{k}{R_3 C_1}, & \rho_2 &= \frac{k}{R_4 C_2}, & \gamma &= \frac{R_E}{R} E, \\ \alpha_{23} &= \frac{k}{R_5 C_2}, & \delta &= \frac{k}{R_6 C_2}, & \alpha_{31} &= \frac{k}{R_9 C_3}, & \alpha_{32} &= \frac{k}{R_{10} C_3}. \end{aligned} \quad (3.67)$$

Utilisons la mise à l'échelle $k = RC = 10nF \times 10k\Omega = 100\mu s$, $x = \frac{X}{1V}$, $y = \frac{Y}{1V}$, $z = \frac{Z}{1V}$.

Soit τ_s le temps mis par le signal des réactions enzymatiques des cellules tumorales pour l'activation et la maturation des cellules immunitaires. D'après la relation (2.58) définie au second chapitre, nous avons :

$$\tau_s = \frac{2 \arctan(R_a C_a \omega)}{\omega}, \quad (3.68)$$

ω représente la pulsation des signaux produits par des réactions enzymatiques des cellules tumorales et d'autres multiples sources. Ces signaux étant de très faibles fréquences, nous faisons un développement limité de la fonction $\arctan(R_a C_a \omega)$ au voisinage de zéro. L'équation (3.68) prend maintenant la forme suivante :

$$\tau_s = 2R_a C_a, \quad (3.69)$$

tenant compte de la mise à l'échelle $\tau_s = k\tau$ nous avons finalement l'équivalent du retard suivant :

$$\tau = \frac{2R_a C_a}{k}. \quad (3.70)$$

Les valeurs des composants électroniques utilisés (déduts des paramètres biologiques) pour des simulations électroniques sont données dans le tableau 13. Notons que R_a est la résistance réglable avec précision utilisée pour ajuster le paramètre retard. Le circuit est exécuté dans le logiciel de simulation électronique ORCAD PSpice avec une temporisation $h_S = 50\mu s$. Afin d'obtenir les résultats de la sous-section 3.2.2, la résistances R_a est réglée avec précision aux valeurs $0k\Omega$, $1, 7k\Omega$, $5, 75k\Omega$ et $9, 05k\Omega$ respectivement. Les résultats de simulation électronique correspondants aux graphes de la Figure 50 sont présentés par la Figure 68.

Tableau 13 – Valeurs des composants utilisés pour la réalisation et la simulation électronique du système (1.20).

Composants	Valeurs	Composants	Valeurs	Composants	Valeurs
$C_1 = C_2 = C_3$	$10nF$	$R_1 = R_2$	$15k\Omega$	R_5	$67k\Omega$
$C_a = C$	$10nF$	R_3	$7k\Omega$	R_6	$50k\Omega$
R_a	Variable	R_4	$3k\Omega$	$R_7 = R_8$	$10k\Omega$
R_9	$10k\Omega$	R_{10}	$4k\Omega$	R_E	$10k\Omega$
R	$10k\Omega$	E	$4V\text{olts}$	$k = RC$	$10^{-4}s$

On peut voir de ce qui précède avec des résultats de la Figure 55 que le circuit intègre les effets du retard en tant que paramètre indépendant à travers la résistance R_a , ce qui nous permet d'apprécier ces effets sur la dynamique du modèle de la croissance tumorale. Il nous permet d'effectuer une analyse géométrique du modèle pour différentes valeurs de contraintes, ainsi que l'analyse de bifurcation correspondante. Le circuit est capable de reproduire un état stable pour des retards faibles en dessous de leurs valeurs critiques, un état oscillatoire entre état stable et état instable pour un retard élevé, et un état chaotique pour un retard extrêmement élevé. Le mécanisme entre les différents régimes dynamiques est contrôlé par la résistance R_a . De plus, le circuit est capable de capturer une information induite lors du passage d'un retard modéré à un retard élevé, et il prédit l'augmentation des périodes à forte croissance lors de l'augmentation du retard avant d'atteindre

finalement un état chaotique conduisant aux métastases. Compte tenu de tous ces résultats, on peut dire que les simulations analogiques sont en accord avec les résultats théoriques/numériques obtenus précédemment.

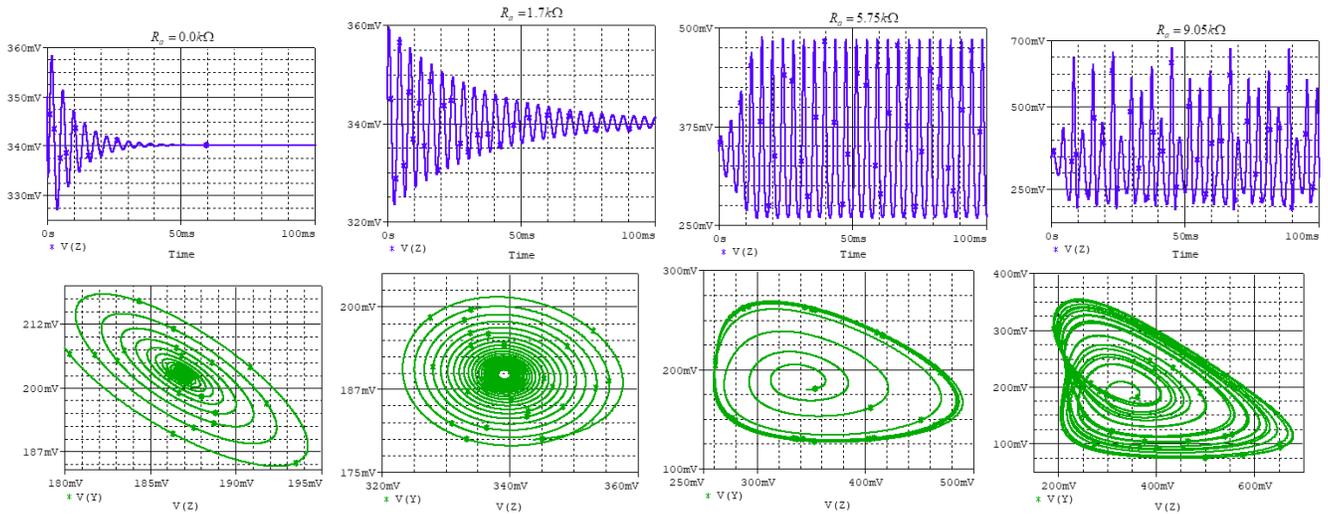


Figure 68 – Résultats de la simulation PSpice montrant la variation temporelle des populations de cellules tumorales et trajectoires des portraits de phase correspondant au système (1.20) avec des valeurs de résistances équivalentes au retard : $R_a = 0.0k\Omega$ panneau (a, e), $R_a = 1.7k\Omega$ panneau (b, f), $R_a = 5.75k\Omega$ panneau (c, g), $R_a = 9.05k\Omega$ panneau (d, h). Les tensions initiales des condensateurs sont (0.25V, 0.18V, 0.35V).

3.3.2.2 Simulation expérimentale

Cette section vise la génération des résultats de la section 3.2, du modèle de la croissance tumorale avec retard en utilisant la technologie des circuits intégrés à microcontrôleurs.

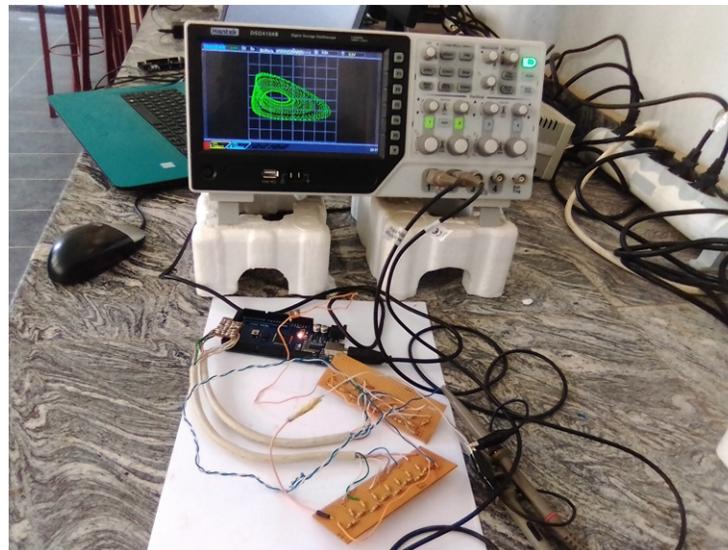


Figure 69 – Photographie de la Configuration pratique du circuit électronique d'implémentation du simulateur complet du modèle (1.13). Sur l'écran de l'oscilloscope est affiché l'attracteur chaotique capturé à partir du circuit électronique monté sur une carte de circuit imprimé.

En utilisant la maquette expérimentale de la Figure 22, nous réalisons le circuit électronique d'implémentation du simulateur complet du modèle (1.13) en utilisant des composants électroniques prêts à l'emploi illustrés comme le montre la Figure 69. Nous confirmons la faisabilité du système (1.13) en présentant plusieurs mesures expérimentales. Les signaux du circuit réel sont mesurés et affichés sur un oscilloscope HANTEK DS04104B en mode TY pour l'évolution temporel et XY pour les portraits de phases. Les échelles caractéristiques de cet oscilloscope sont : $T=2s/div$, $X=100mV/div$ et $200mV/div$, $Y=200mV/div$. Des exemples de portraits de phase et de série temporelle, la séquence complète de bifurcation de Hopf induite par le retard, rapportée ci-dessus sont observés et présentés sur la Figure 70. A la lumière des images de la Figure 70, on constate que le circuit réel présente les mêmes séquences de bifurcation que celles observées lors de l'étude numérique à la Figure 53. On peut voir le bon accord entre les résultats expérimentaux et les résultats numériques. Des phénomènes induits par le retard tels que la séquence de bifurcation de doublement de période jusqu'au chaos sont également observés. Ceci est clairement illustré par des exemples de portraits de phases et séries temporelles expérimentaux sur la Figure 71. On peut voir le bon accord entre les résultats expérimentaux et les résultats numériques (Figure 55).

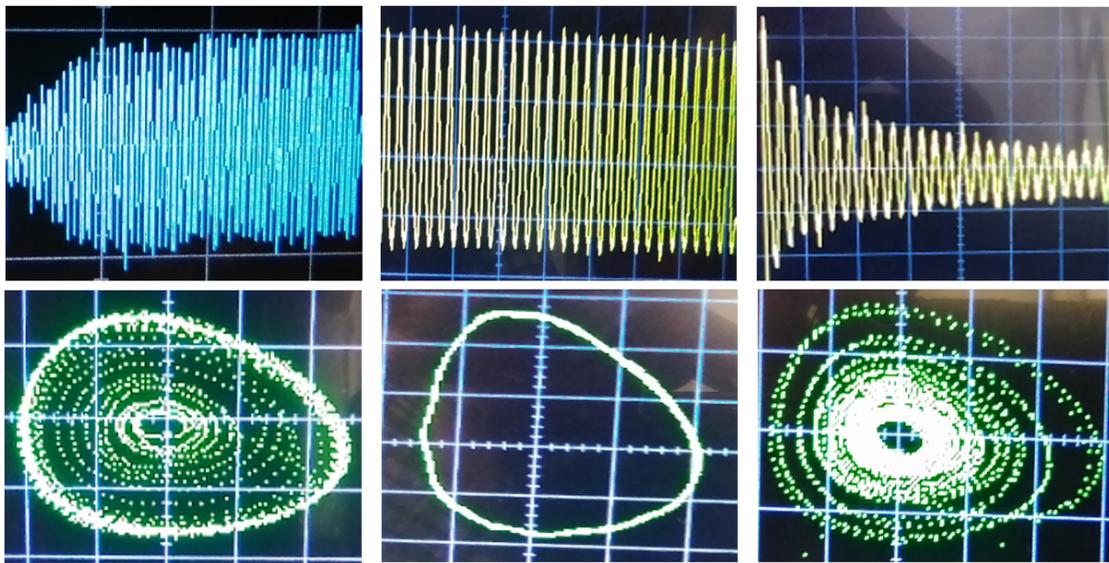


Figure 70 – Résultat expérimental montrant la séquence de bifurcation de Hopf induite par le retard obtenu par le circuit électronique utilisant un oscilloscope HANTEK DS04104B à double trace en mode TY et XY. Les échelles caractéristiques sont : $T=2s/div$, $X=100mV/div$, $Y=200mV/div$ pour les images obtenues.

Une autre comparaison entre les résultats expérimentaux (Figure 72(a)) et numériques (Figure 72(b)) liés à la présence des attracteurs chaotiques est également représentée, montrant une fois de plus, un très bon accord qualitatif. Cependant, un léger écart qui peut être attribué à la précision sur les valeurs des composants électroniques ainsi qu'aux hypothèses simplificatrices considérées lors du processus de modélisation (c'est-à-dire, modèle d'amplificateur opérationnel idéal par exemple) peut être noté entre les résultats numériques et expérimentaux.

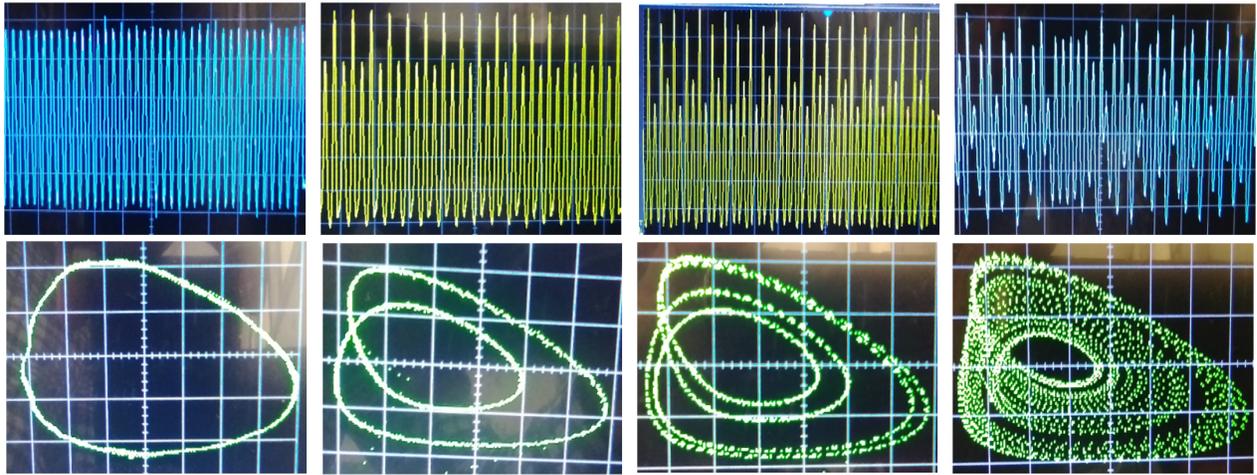


Figure 71 – Résultat expérimental montrant la séquence de bifurcation de dédoublement de période jusqu’au chaos induit par le retard, obtenu par le circuit électronique utilisant un oscilloscope HANTEK DS04104B à double trace en mode TY et XY. Les échelles caractéristiques sont : $T=2s/div$, $X=200mV/div$, $Y=200mV/div$ pour les images obtenues.

De même, nous avons également vérifié les comportements dynamiques, les transitions de la bifurcation de Hopf, par dédoublement de période au chaos, la séquence de bifurcation inverse évaluée par simulation PSpice en faisant varier la valeur de la résistance de contrôle due au retard.

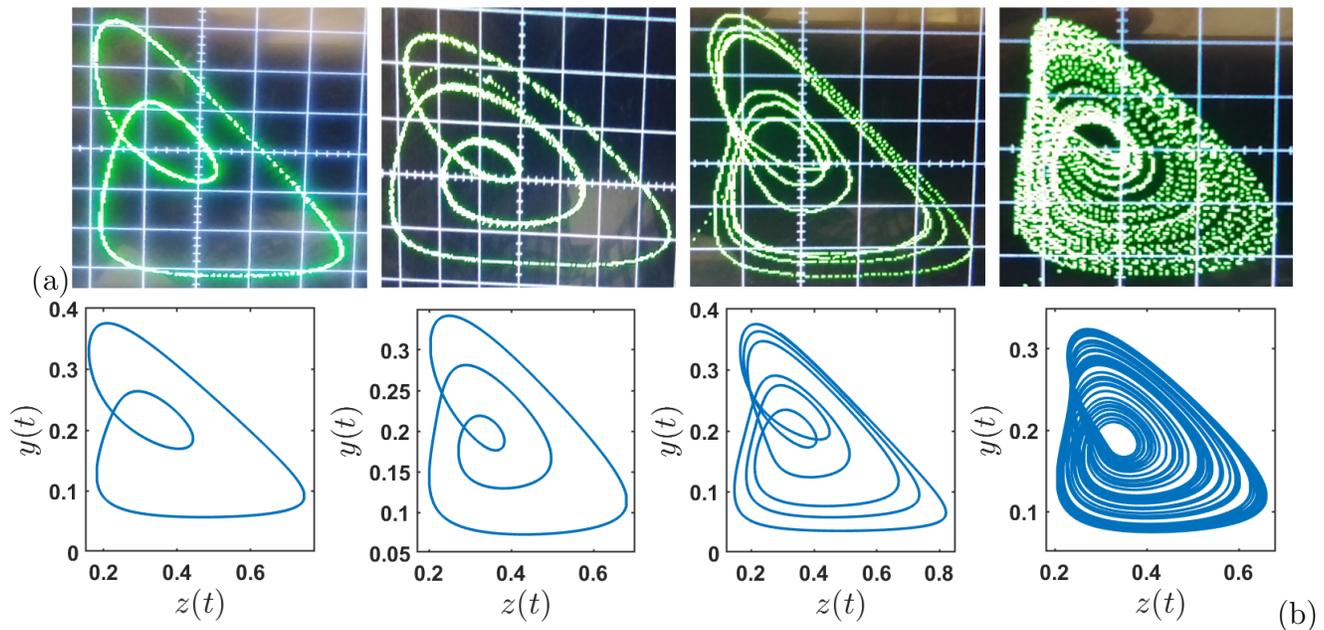


Figure 72 – Résultats des portraits de phase expérimentaux (a) des attracteurs chaotiques double bandes obtenues à partir du circuit électronique en fonctionnement à l’aide d’un oscilloscope HANTEK DS04104B à double tracées en mode XY ; les portraits de phases numériques correspondants sont affichés en dessous (b). Les échelles caractéristiques sont : $X=200mV/div$, $Y=200mV/div$ pour les images obtenues.

On peut voir à partir de ces résultats un bon accord entre les simulations numériques et expérimentales. Il nous permet d’effectuer une analyse en temps réel du modèle pour différentes valeurs

du paramètre de retard, ainsi que l’analyse de bifurcation correspondante. Le circuit est capable de reproduire un état stable pour des retards faibles en dessous de leurs valeurs critiques, un état oscillatoire pour un retard élevé, et un état chaotique pour un retard extrêmement élevé. De plus, on constate que le circuit est capable de capturer une information induite lors du passage d’un retard modéré à un retard élevé, et il prédit l’augmentation des périodes à forte croissance lors de l’augmentation du retard avant d’atteindre finalement un état chaotique conduisant à un mécanisme d’angiogenèse. Compte tenu de tous ces résultats, on peut dire que les simulations expérimentales sont en accord avec les résultats théoriques/numériques obtenus.

3.4 Discussion

Comprendre les mécanismes qui réagissent l’émergence des tumeurs et leur croissance est une tâche importante en oncologie et en recherche médicale [6–10, 13, 33]. En utilisant le modèle mathématique De Pillis et Radunskaya [13] qui se focalise sur les interactions entre trois principaux types de familles cellulaires, à savoir l’hôtes, immunitaires effectrices et tumorales, la présente étude fournie des résultats permettant de comprendre la complexité dynamique des phénomènes non linéaires qui existe entre ces familles cellulaires afin de les quantifier de manière structurelle. L’investigation s’est faite en utilisant trois lignes d’attaque : l’analyse de stabilité en tenant compte ou non du retard d’activation des effecteurs, la bifurcation et l’étude expérimentale de la carte de comportement numérique de ces familles cellulaires par l’approche électronique. Cette approche pourrait suggérer de nouvelles tendances pour accroître la compréhension du système et même dans la conception des protocoles expérimentaux plus dirigées pour un meilleur suivi.

Les résultats obtenus montrent que les paramètres ρ_1 et α_{31} , tels que variés dans ce manuscrit sont directement liés à la dynamique du système et influencent fortement la stabilité du système. Ces paramètres ont été choisis dans le but de modéliser différents états des patients. Cela étant justifié par Letellier et al [13], où ils rapportent qu’agir sur la famille des cellules hôtes ou éventuellement des cellules tumorales pourrait être efficace pour étudier la dynamique sous-jacente, mais qu’il est plutôt inefficace de ne mesurer que la population des cellules immunitaires effectrices, en raison de la faible observabilité qu’il procure à la dynamique. Ce résultat étant soutenu par Topalian et al. [226] où ils montrent que les cliniciens n’utilisent jamais de paramètres immunologiques pour évaluer le comportement de la tumeur, même pendant l’immunothérapie. L’augmentation de ρ_1 et α_{31} entraîne une dynamique conduisant vers la géogenaise. Il est montré que, lorsque le taux de croissance des cellules hôtes augmente et atteint une certaine valeur critique $\rho_{1c} = 0.3825$, une bifurcation de Hopf supercritique se produit et il s’enchaîne une phase d’oscillation entretenue par le caractère avasculaire du milieu caractérisant le passage de la phase d’initiation à la phase d’interaction dynamique. Les trois familles cellulaires commencent ainsi à osciller autour du nombre de cellules initiées où mutées. Les résultats obtenus ici sur la figure Fig. 23 montrent que Lorsque $\rho_1 \prec \rho_{1c}$, les trois familles cellulaires restent proches du nombre de cellules initiées et la tumeur peut être considérée comme bénigne. Lorsque $\rho_1 \succ \rho_{1c}$, les trois familles cellulaires commencent à développer des hyperactiver

dynamiques et la tumeur est dite maligne.

Les résultats numériques obtenus montrent que, le taux de mortalité α_{31} des cellules tumorales par les cellules hôtes n'affecte pas la dynamique de croissance tumorale lorsqu'il est faible. Il y a donc un éventail de paramètres patients pour lequel la croissance tumorale est indépendante du taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules hôtes. Pour des valeurs de α_{31} faibles, et moyennes, les trois familles cellulaires développent une dynamique régulière indiquant une stabilité sur le processus simultané des actions de protection de l'hôte et de promotion du cancer. Ceci est corroboré par des investigations cliniques plus poussées [227]. Cela conduit à un stade indétectable par l'imagerie médicale. Cette situation observée dite avasculaire confère au microenvironnement tumoral, un état appelé dormance tumorale. La physique qualifie cette dynamique d'attracteur d'équilibre ou encore d'attracteur de cycle limite observé numériquement et expérimentalement sur les Figures 32(a), 32(b), 63(a), 63(b) et la Figures 65(a). Pour des valeurs de α_{31} très élevées, le patient est dans un état apparemment sain. On observe numériquement et expérimentalement les courbes d'attracteurs d'équilibres avec une population de cellules tumorales quasiment nulles représentées par les Figures 32(d), 63(d) et 65(a). Pour des valeurs de α_{31} élevées, les trois familles cellulaires développent des hyperactivités dynamiques. Cette situation, manifestée par des rechutes intempestives secoue considérablement le patient tout en le maintenant dans un état d'imprédictibilité, avec entrée en jeu d'un nombre élevé de complexité, montrant en outre que le cas du patient se complique et ne donne plus de solution pour la stabilisation. La Physique qualifie ce stade dynamique de chaos. celui-ci est numériquement et expérimentalement justifié par la présence des courbes d'attracteurs chaotiques. A ce stade, la tumeur est dite maligne. A noter que l'apparition de ce comportement chaotique met en évidence l'existence d'un cancer métastatique du point de vue de l'oncologie [228] et correspond également à des phénomènes à long terme de rechute cancéreuse [228, 229]. C'est dans ces conditions que les cellules cancéreuses secrètent des protéines VEGF¹ qui augmentent très progressivement jusqu'à devenir significative (la bascule angiogénique s'étant déjà produite) et qui servent d'élément déclencheur.

Le commensalisme entre la famille des cellules immunitaires et tumorales induit des oscillations pratiquement synchrones de la famille des cellules immunitaires en réponse à celles tumorales. La concentration des protéines VEGF dirige l'angiogenèse qui permet de drainer les ressources supplémentaires pour toutes les cellules en compétition sur le site tumoral. Le patient développe dans ce cas des métastases [230–233]. D'un point de vu clinique, ce qui pourrait aider à prédire la survenue des métastases serait d'étudier la capacité d'un patient à développer des protéines VEGF en réponse aux stimuli provenant des cellules tumorales.

Par rapport aux études mentionnées précédemment dans Abernethy et al. [234], il est démontré ici que la taille maximale moyenne de la tumeur pour un comportement chaotique est environ le quadruple de celle où la dynamique est régulière. La différence de précision est due au fait que nous avons choisi le taux de mortalité des cellules tumorales dû aux cellules immunitaires $\alpha_{32} = 2.5$ comme dans [33, 140] au lieu de $\alpha_{32} = 1$. De plus, les motifs réguliers correspondant à

1. VEGF : vascular Endothelial Growth Factor

l'auto-organisation signifient que les interactions cellulaires sont plus robustes. Le comportement des cellules tumorales associé à des interactions faibles peut générer des motifs irréguliers. Ceci est corroboré par la découverte de Das et al. [235] qui montre que, la production d'entropie élevée des cellules tumorales (par opposition à la production d'entropie en dynamique régulière) est entraînée par une dynamique chaotique, qui produit de la complexité dans le système. Ce taux d'entropie augmente lorsque la compétition entre les cellules tumorales et leur microenvironnement commence à perdre de son efficacité. Les entropies plus élevées reflètent une prolifération rapide et hautement incontrôlée des cellules cancéreuses [236, 237]. Les résultats fournissent la preuve qu'une production du nombre maximal des cellules tumorales, entraînée par une dynamique chaotique, correspond à une complexité plus élevée. Ce qui conduit à une prolifération brutale et rapide des cellules cancéreuses. Ceci est le résultat de la perte de l'équilibre autonome et synchronisé de l'immunité dans la défense par les cellules cancéreuses.

Il est prouvé que, lorsque l'état du patient permet à la bascule angiogénique de se produire, la famille des cellules tumorales augmente. Les ressources supplémentaires fournies par les néo-vaisseaux peuvent permettre aux cellules hôtes de résister à la croissance accrue des cellules tumorales. Cliniquement parlant, un patient est caractérisé, du point de vu du modèle, par un jeu de paramètres donné. Il semble raisonnable d'assumer qu'un patient ayant un état stable présente des valeurs de paramètres constantes dans le temps en dessous du seuil critique. Il est possible d'imaginer différents scénarios, dépendant seulement de la para-métrisation du patient, c'est-à-dire, des valeurs de ses paramètres. Un patient, s'il n'a pas de bifurcation induite par un changement de sa para-métrisation (cela signifie que la bascule angiogénique n'a pas eu lieu), n'aura jamais de métastases [231, 233]. Ce résultat suggère que le pire résultat clinique possible (une taille de tumeur maximale élevée) pourrait être mieux expliqué par un modèle chaotique plutôt que simplement par une tumeur qui concurrence bien les cellules hôtes (α_{32} moyen).

Il a été rapporté dans ce manuscrit que, la famille des cellules tueuses ou immunitaires peut également s'opérer sans retard ($\tau \approx 0$). On dira qu'elles sont en situation d'alerte temporelle suffisante. Si ($0 < \tau < \tau_0$), il y a intervention avec retard. Les cellules cancéreuses restent dans la phase d'initiation. Par conséquent, certaines cellules immunitaires moyennement en état d'alerte ($\tau \approx \tau_0$ ou légèrement supérieures à τ_0), entrent en action pour corriger les non conformités constatées dans le milieu [227]. La population tumorale peut réagir par des camouflages ou encore des diminutions considérables. A ce stade, les trois populations cellulaires restent dans la phase de promotion qui est rarement détectable même par l'imagerie médicale. On observe numériquement et expérimentalement au niveau des courbes, une diminution considérable des densités de population convergeant vers les attracteurs d'équilibre.

Par rapport aux études mentionnées précédemment [238], il est démontré ici que, lorsque la famille des cellules immunitaires n'est pas suffisamment en alerte dans leur réponse à la destruction des cellules tumorales, soit en d'autres termes, si le terme τ correspondant au retard devient suffisamment grand, les trois populations cellulaires peuvent croître de manière irrégulière avec le temps, conduisant le cancer à une phase vasculaire. Ceci est numériquement et expérimentalement

justifié par la présence des courbes d'attracteurs chaotiques et de bifurcation.

De tous ces résultats, il est ainsi observé que toute modification des conditions environnementales, chirurgicales devrait concourir à conserver le paramètre de retard τ afin qu'il demeure inférieur à sa valeur critique. Cette considération est d'une forte importance pour mieux optimiser la réponse de la famille des cellules tueuses et immunitaires. Ceci conduirait à une meilleure stabilisation de la maladie et à une meilleure prévision d'un traitement. Ceci est numériquement justifié par les diagrammes de bifurcation.

Il est rapporté par Villasana et al. [143] que, dans la chimiothérapie anticancéreuse, le changement de stabilité est une question très importante dans la conception d'un protocole médicamenteux. Ces médicaments empêchent les cellules de poursuivre leur cycle cellulaire, les piégeant ainsi à un moment donné pendant l'interphase, où les cellules meurent de causes naturelles. Cet effet peut être interprété comme une augmentation du retard τ . Mais comme nous l'avons vu ici, ce piégeage peut avoir un effet néfaste, car il peut entraîner l'instabilité du point fixe stable et conduire le cancer à un comportement chaotique en déclenchant une bascule angiogénique. En revanche, les mêmes propriétés peuvent être utilisées à l'avantage des cliniciens, si nous sommes certains que nos paramètres patients sont dans la région 1 et 2 de la Figure 48. Une caractéristique importante que nous pouvons extraire de nos résultats est l'effet de déstabilisation que le retard a sur le système contrairement aux résultats de la référence [238] qui peut jouer le rôle de stabilisateur. Cela signifie que la durée du cycle cellulaire est un facteur déterminant dans l'issue de la maladie et est théoriquement affectée par l'administration d'un médicament particulier.

Les résultats des analyses suggèrent que l'interaction tumeur-système immunitaire est un phénomène caractérisé par une évolution de changements remarquables. Ce changement se produit lorsque la tumeur peut échapper au système immunitaire auquel elle a été contrainte par le contrôle immunitaire. Les effets de telles stratégies évolutives d'évasion et de dissimulation via une réduction globale lente à la fois du stimulus prolifératif induit par la tumeur et de la capacité du système immunitaire à tuer les cellules tumorales. Ces effets induisent la possibilité d'un autre nouveau phénomène intrigant : l'immuno-évasion par une augmentation progressive des retards. En effet, la tumeur est progressivement capable d'augmenter le retard du système immunitaire dans la capture des informations de la charge tumorale, permettant à la tumeur d'atteindre sa capacité de charge. Si cela pouvait être vérifié avec des données empiriques, cela serait de la plus haute importance, car cela signifierait que les efforts de traitement qui réduise τ sont apparemment une bonne idée car son augmentation pourra pousser le système dans la région chaotique, produisant ainsi une taille maximale de tumeur plus grande. La compréhension qualitative des paramètres et des conditions qui donnent lieu à certains comportements tels que le chaos pourrait avoir des implications importantes sur le traitement du cancer. L'effet du retard peut accentuer les symptômes chez certains patients. La période de latence tumorale correspond à des états où le microenvironnement contient la croissance tumorale dans un état dormant et pour lequel le site est essentiellement peuplé de cellules saines (hôtes). Cette période de latence tumorale peut laisser place à des phases de forte prolifération tumorale lorsque le retard devient supérieur à la valeur maximale estimée pour préser-

ver la stabilité du système. Ces phases s'apparentent aux évolutions de cancers fulgurants observées cliniquement.

Sur la base des résultats numériques et des tests expérimentaux, nous avons identifié les composants électroniques appropriés. Nous avons réalisé des circuits électroniques qui sont en accord avec ces prédictions. Les comparaisons faites entre ces deux approches nous ont conduit à la validation de la carte électronique proposée, capable de prédire le comportement de la dynamique tumorale. Cette formulation venait ainsi justifier l'importance de modéliser à la fois du microenvironnement tumoral, et la tumeur par l'approche électronique pour obtenir des résultats en accord avec la clinique. Sur ce, ces circuits électroniques ont permis de mettre en évidence, une carte de comportement électronique qui serait en mesure de décrire les courbes d'attracteurs d'un patient bien défini pour faire une prédiction sur son état et le comportement de la maladie, avec ou sans prise en compte du retard. Cette proposition des cartes électroniques ouvre des voies dans la technologie Biomédicale avec des possibilités de concevoir ainsi des circuits électroniques capables de donner une prédiction appropriée de la dynamique tumorale. Ceci pourra ouvrir une fenêtre de recherche en Technologie biomédicale dans le développement de simulateurs électroniques de dynamique tumorale, avec des applications cliniques et pharmaceutiques. D'un point de vu clinique, ces simulateurs pourraient aider à prédire la survenue des métastases et donner la possibilité d'étudier la capacité d'un patient à développer des protéines VEGF en réponse aux stimuli provenant des cellules tumorales.

Conclusion

Les méthodes et matériels développés dans le chapitre précédent ont permis de bien aborder ce chapitre. Ainsi, le présent chapitre a abordé les résultats obtenus grâce à des investigations minutieuses tout en prenant soin de les associer aux discussions. Nous avons montré qu'en utilisant les diagrammes de bifurcations, l'influence des valeurs de certains paramètres du système pouvait être montré. Nous avons montré que l'augmentation de (ρ_1) et (α_{31}) permettait de promouvoir la prolifération des cellules tumorales jusqu'à ce qu'elles atteignent leurs valeurs maximales. Nous avons également montré que, le modèle générique de la croissance tumorale avec une distribution de retard fait observer qu'en absence de retard, le système peut être stable ou instable. Le retard joue ainsi le rôle de déstabilisateur de la dynamique tumorale et non de stabilisateur. Les petits retards garantissent la stabilité, mais les retards supérieurs à une valeur critique peuvent produire des solutions périodiques. Les retards plus importants peuvent même conduire à des phases d'hyperactivités dynamiques. Ces phases s'apparentent aux évolutions de cancers fulgurants observées cliniquement. Par la suite, nous avons procédé à une étude expérimentale de la carte de comportement numérique de ces familles cellulaires obtenues à partir du modèle mathématique de De Pillis et Radunskaya. Les comparaisons faites entre ces deux approches nous ont conduits à la validation de la carte électronique proposée, capable de prédire le comportement de la dynamique tumorale. Cette formulation venait ainsi justifier l'importance de modéliser à la fois le microenvironnement tumoral et la tumeur pour obtenir des résultats en accord avec la clinique.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif premier de cette thèse était d'étudier, via une analyse mathématique, le processus de développement d'un cancer à l'échelle tissulaire. Cette étude fut faite en se focalisant sur les interactions entre les principaux types de familles cellulaires et en montrant l'importance des propriétés dynamiques et chaotiques. Par la suite, nous avons procédé à une étude expérimentale de la carte de comportement numérique de ces familles cellulaires obtenue à partir du modèle mathématique de De Pillis et Radunskaya. Les comparaisons faites entre ces deux approches nous ont conduit à la validation de la carte électronique proposée, capable de prédire le comportement de la dynamique tumorale. Cette formulation venait ainsi justifier l'importance de modéliser à la fois le microenvironnement tumoral (cellules hôtes, réponse immunitaire) et la tumeur pour obtenir des résultats en accord avec la clinique. Ce qui démontre que le modèle de De Pillis et Radunskaya choisi, était un bon candidat pour la description de la dynamique tumorale dans le microenvironnement considéré dans cette thèse. La campagne numérique réalisée à l'aide des outils et méthodes numériques appropriés, a permis de faire les constats ci-après :

- La croissance de ρ_1 et α_{31} entraîne une dynamique conduisant vers la géogenaise.
- L'effet des cellules immunitaires tueuses sur les cellules cancéreuses n'impacte pas sur la dynamique du microenvironnement tumoral. Ceci explique pourquoi les cliniciens n'utilisent jamais de paramètres immunologiques pour évaluer le comportement tumoral, même pendant l'immunothérapie. Il ressort qu'agir seulement sur la réponse immunitaire ne conduit pas toujours à une régression tumorale. En d'autres termes, lorsque le taux de croissance des cellules hôtes augmente et atteint une certaine valeur critique ρ_{1c} , il s'enchaîne une phase d'oscillation entretenue par le caractère avasculaire du milieu caractérisant le passage de la phase d'initiation à la phase d'interaction dynamique. Les trois familles cellulaires commencent ainsi à osciller autour du nombre des cellules initiées ou mutées. De cette interaction, les constats suivants ont été faits :
 - $\rho_1 \prec \rho_{1c}$, les trois familles cellulaires sont proches du nombre de cellules initiées et la tumeur peut être considérée comme bénigne.
 - Lorsque ρ_1 est légèrement supérieur à ρ_{1c} , les trois familles cellulaires peuvent coexister dans un cycle maintenu dans un comportement avasculaire. Ainsi, la tumeur prend aussi un comportement le classant de tumeur légèrement maligne.
 - Lorsque ρ_1 augmente considérablement au-delà de ρ_{1c} , les trois familles cellulaires développent

des hyperactivités dynamiques. Cette situation, manifestée par des rechutes intempestives secoue considérablement le patient tout en le maintenant dans un état d'imprédictibilité, avec entrée en jeu d'un nombre élevé de complexité, montrant en outre que le cas du patient se complique et ne donne plus de solution pour la stabilisation. La Physique qualifie ce stade dynamique de route vers le chaos. Celle-ci est numériquement et expérimentalement justifiée par la présence des courbes d'attracteurs chaotiques. A ce stade, la tumeur est dite maligne.

- Si par contre c'est α_{31} qui augmente considérablement, les prédictions suivantes sont faites : Pour des valeurs de α_{31} faibles, les trois familles cellulaires développent une dynamique régulière indiquant une stabilité sur le processus simultané des actions de protection de l'hôte et de promotion du cancer. Cela conduit à un stade indétectable par l'imagerie médicale. Cette situation observée dite avasculaire confère au microenvironnement tumoral, un état appelé dormance tumoral. La physique qualifie cette dynamique d'attracteur d'équilibre ou encore d'attracteur de cycle limite. Pour des valeurs de α_{31} élevées, le patient développe un taux accru de production des cellules cancéreuses conduisant à une taille maximale des cellules cancéreuses. Pour des valeurs de α_{31} très élevées, le patient est dans un état apparemment sain. On observe numériquement et expérimentalement les courbes d'attracteurs d'équilibres avec une population de cellules tumorales quasiment nulles.
- Il a été également découvert que, des fluctuations peuvent survenir dans la dynamique des populations cellulaires, cela suite à des changements qui peuvent survenir de manière à destabiliser l'écosystème du microenvironnement tumoral. Il s'en suit des crises par intermittence. Celles-ci correspondent à des évolutions où on observe des phases qui s'alternent des fortes progression et de stabilisation. La Physique qualifie ce stade dynamique de comportement intermittent. De plus, deux patients ayant les mêmes descriptions peuvent avoir deux comportements dynamiques différents pour la maladie à cause de la manifestation du microenvironnement qui peut stabiliser un patient et destabiliser l'autre. Cette observation peut empêcher certaines prédictions erronées des cliniciens suites aux résultats de certains examens faits sur le patient. La Physique qualifie ce stade dynamique par des courbes numériques et expérimentales de coexistence d'attracteurs multiples.
- Des interventions de la famille des cellules tueuses ou immunitaires peuvent également s'opérer sans retard ($\tau \approx 0$). On dira qu'elles sont en situation d'alerte temporelle suffisante. Si ($0 < \tau < \tau_0$), il y a intervention avec retard. Les cellules cancéreuses restent dans la phase d'initiation. Par conséquent, certaines cellules immunitaires moyennement en état d'alerte ($\tau \approx \tau_0$ où légèrement supérieur à τ_0), entrent en action pour corriger les non conformités constatées dans le milieu. La population tumorale peut réagir par des camouflages ou encore des diminutions considérables. A ce stade, les trois populations cellulaires restent dans la phase de promotion qui est rarement détectable même par l'imagerie médicale. On observe numériquement et expérimentalement au niveau des courbes, une diminution considérable des densités de population convergeant vers les attracteurs d'équilibre.

- Si par contre, les cellules immunitaires ne sont pas suffisamment en alerte dans leur réponse à la destruction des cellules tumorales, soit en d'autres termes, si le terme τ correspondant au retard devient suffisamment grand, les trois populations cellulaires peuvent croître de manière irrégulière avec le temps, conduisant le cancer à une phase vasculaire. Ceci est numériquement et expérimentalement justifié par la présence des courbes d'attracteurs chaotiques.
- De toutes ces observations, il apparaît que toute modification des conditions environnementales, chirurgicales devrait concourir à conserver le paramètres de retard afin qu'il demeure inférieur à sa valeur critique. Cette considération est d'une forte importance pour mieux optimiser la réponse de la famille des cellules tueuses et immunitaires. Ceci conduirait à une meilleure stabilisation de la maladie et à une meilleure prévision d'un traitement. Ceci est numériquement justifié par les diagrammes de bifurcation.

Sur la base des observations numériques et des tests expérimentaux, nous avons identifié les composants électroniques appropriés. Nous avons réalisé des circuits électroniques qui sont en accord avec ces prédictions. Ces circuits électroniques ont donc permis de mettre en évidence, une carte de comportement électronique qui serait en mesure de décrire les courbes d'attracteurs d'un patient bien défini pour faire une prédiction sur son état et le comportement de la maladie, avec ou sans prise en compte du retard. Cette proposition des cartes électroniques ouvre des voies dans la technologie Biomédicale avec des possibilités de concevoir des circuits électroniques capable de donner une prédiction appropriée de la dynamique tumorale. Ce qui pourra ouvrir une fenêtre de recherche en Technologie biomédicale dans le développement de simulateurs électroniques de dynamique tumorale, avec des applications cliniques et pharmaceutiques. D'un point de vu clinique, ces simulateurs pourraient aider à prédire la survenue des métastases et donner la possibilité d'étudier la capacité d'un patient à développer des protéines VEGF en réponse aux stimuli provenant des cellules tumorales.

Perspectives

Une extension naturelle de ce travail serait d'étudier d'autres fonctions incluant les termes thérapeutiques modélisant le traitement par la méthode du contrôle optimal.

Un autre élément du modèle que nous souhaitons examiner de plus près est l'hypothèse selon laquelle la compétition entre cellules, en particulier la compétition entre cellules tumorales et cellules normales, est proportionnelle au produit de leur nombre. Cela suppose que chaque cellule est également susceptible d'entrer en compétition avec une cellule d'un autre type. Bien que cette hypothèse puisse être raisonnable, si nous nous attaquons à des cancers liquides, tels que la leucémie et à des cancers solide tels que le cancer du sein, alors la compétition entre les cellules tumorales et les cellules hôtes pour les mêmes ressources a plus de chance de se produire le long de l'interface entre les deux types de cellules. Nous proposons donc d'examiner un modèle prenant en compte la géométrie de la tumeur et utilisant un paradigme de concurrence stochastique. La compétition entre les cellules immunitaires et les cellules tumorales pourrait rester telle quelle.

Toutefois, les considérations restent encore sur des approches découlant des systèmes dynamiques conçus sur la base des modèles mathématiques, bien que vérifiables sur le plan biologique. Mais, il reste encore à les traduire sur le plan purement biologique, en procédant aux prélèvements faits sur le microenvironnement tumoral du patient et les convertir à l'aides des facteurs d'échelles adéquats en données électroniques.

D'autres tests expérimentaux et autres considérations thérapeutiques qui entreront en jeu dans les conditions environnementales de l'écosystème de la tumeur, seront également pris en compte pour mieux optimiser les modèles dynamiques à modéliser, cela afin de mieux parfaire les familles de cartes électroniques qui pourront être développées. C'est ce qui constitue entre autre, les grands challenges de notre recherche future.

Annexe : Coefficients de bifurcation de Hopf

Nous énumérons ici quelques expressions mathématiques obtenues lors des calculs des coefficients pour la bifurcation de Hopf. Premièrement, nous donnons les expressions de P_1 , P_2 et P_3 obtenues dans la base (x_1, y_1, z_1) :

$$\begin{aligned}
 P_1 &= M\gamma_4\gamma_5[\rho_{1c}(\gamma_1\omega_0^2x_1 + \gamma_2\omega_0y_1 + \gamma_3z_1 + x_e)(1 - \gamma_1\omega_0^2x_1 - \gamma_2\omega_0y_1 - \gamma_3z_1 - x_e) \\
 &\quad - \alpha_{13}(\gamma_1\omega_0^2x_1 + \gamma_2\omega_0y_1 + \gamma_3z_1 + x_e)(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e)] + M\gamma_2\gamma_4[(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e) \\
 &\quad (1 + \gamma_5\omega_0y_1 - z_1 - z_e) - \gamma(\gamma_1\omega_0^2x_1 + \gamma_2\omega_0y_1 + \gamma_3z_1 + x_e)(z_1 + z_e - \gamma_5\omega_0y_1) \\
 &\quad - \alpha_{32}(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e)(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e)] + M(\gamma_2 + \gamma_3\gamma_5)[\alpha_{23}(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e) \\
 &\quad (z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e) + \delta(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e) - \frac{\rho_2(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e)(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e)}{1 + z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e}] \\
 P_2 &= \frac{M}{\omega_0}[\rho_{1c}(\gamma_1\omega_0^2x_1 + \gamma_2\omega_0y_1 + \gamma_3z_1 + x_e)(1 - \gamma_1\omega_0^2x_1 - \gamma_2\omega_0y_1 - \gamma_3z_1 - x_e) \\
 &\quad - \alpha_{13}(\gamma_1\omega_0^2x_1 + \gamma_2\omega_0y_1 + \gamma_3z_1 + x_e)(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e)] - \frac{M}{\omega_0}(\gamma_1\gamma_4\omega_0^2 - \gamma_3) \\
 &\quad [(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e)(1 + \gamma_5\omega_0y_1 - z_1 - z_e) - a(\gamma_1\omega_0^2x_1 + \gamma_2\omega_0y_1 + \gamma_3z_1 + x_e)(z_1 \\
 &\quad - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e) - \alpha_{32}(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e)(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e)] - M\gamma_1\omega_0[\alpha_{23}(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e) \\
 &\quad (z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e) + \delta(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e) - \frac{\rho_2(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e)(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e)}{1 + z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e}] \\
 P_3 &= -M\gamma_5[\rho_{1c}(\gamma_1\omega_0^2x_1 + \gamma_2\omega_0y_1 + \gamma_3z_1 + x_e)(1 - \gamma_1\omega_0^2x_1 - \gamma_2\omega_0y_1 - \gamma_3z_1 - x_e) \\
 &\quad - \alpha_{13}(\gamma_1\omega_0^2x_1 + \gamma_2\omega_0y_1 + \gamma_3z_1 + x_e)(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e)] - M\gamma_2[(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 \\
 &\quad + z_e)(1 + \gamma_5\omega_0y_1 - z_1 - z_e) - a(\gamma_1\omega_0^2x_1 + \gamma_2\omega_0y_1 + \gamma_3z_1 + x_e)(z_1 + z_e - \gamma_5\omega_0y_1) \\
 &\quad - \alpha_{32}(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e)(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e)] - M\gamma_1\gamma_5\omega_0^2[\alpha_{23}(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e) \\
 &\quad (z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e) + \delta(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e) - \frac{\rho_2(x_1 + \gamma_4z_1 + y_e)(z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e)}{1 + z_1 - \gamma_5\omega_0y_1 + z_e}]
 \end{aligned} \tag{.71}$$

Avec

$$M = \frac{1}{\gamma_1\gamma_4\gamma_5\omega_0^2 - \gamma_3\gamma_5 - \gamma_2}$$

Suivant les procédures de calculs décrit au chapitre 2, nous trouvons :

$$\begin{aligned}
 F_{20}^1 &= -2M\rho_{1c}\gamma_4\gamma_5\gamma_2\omega_0^4 \quad ; \quad F_{02}^1 = 2M\gamma_5\omega_0^2 \left[\gamma_2\gamma_4(\alpha_{13}\gamma_5 + a\gamma_4 - \gamma_5 - \rho_{1c}\gamma_2) + \frac{\rho_2y_e\gamma_5(\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2)}{(1 + z_e)^3} \right] ; \\
 F_{20}^2 &= 2M\rho_{1c}\gamma_1^2\omega_0^3 \quad ; \quad F_{02}^2 = -2M\omega_0 \left[\gamma_2(\alpha_{13}\gamma_5 - \rho_{1c}\gamma_2) + \gamma_5(a\gamma_2 - \gamma_5)(\gamma_1\gamma_4\omega_0^2 - \gamma_3) + \frac{\rho_2y_e\gamma_1\gamma_5^2\omega_0^2}{(1 + z_e)^3} \right] ; \\
 F_{11}^1 &= M\gamma_5\omega_0 \left[\gamma_1\gamma_5\omega_0^2(\alpha_{13}\gamma_5 - 2\rho_{1c}\gamma_2) + \gamma_2\gamma_4(a\gamma_1\omega_0^2 + \alpha_{32}) - (\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2) \left(\alpha_{23} - \frac{\rho_2}{(1 + z_e)^2} \right) \right] ; \\
 F_{11}^2 &= M \left[\gamma_1\omega_0^2(\alpha_{13}\gamma_5 - 2\rho_{1c}\gamma_2) + \gamma_5(a\gamma_1 + \alpha_{32})(\gamma_1\gamma_4\omega_0^2 - \gamma_3) - \gamma_1\gamma_5\omega_0^2 \left(\alpha_{23} - \frac{\rho_2}{(1 + z_e)^2} \right) \right] ; \\
 F_{03}^1 &= \frac{6M\rho_2y_e\gamma_5^3\omega_0^3(\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2)}{(1 + z_e)^4} \quad ; \quad F_{03}^2 = -\frac{6M\rho_2y_e\gamma_1\gamma_5^3\omega_0^4}{(1 + z_e)^4} \quad ; \quad F_{12}^1 = \frac{2M\rho_2\gamma_5^2\omega_0^2(\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2)}{(1 + z_e)^3} ; \\
 F_{03}^2 &= -\frac{2M\rho_2\gamma_1\gamma_5^2\omega_0^3}{(1 + z_e)^3} \quad ; \quad F_{30}^1 = F_{31}^1 = F_{30}^2 = F_{21}^2 = 0.
 \end{aligned} \tag{.72}$$

Par la suite, les équations suivantes sont calculées

$$\begin{aligned}
 \hat{F}_{11}^1 &= -M\gamma_5\omega_0 \left[\gamma_1\omega_0^2(\alpha_{13}\gamma_5 - 2\rho_{1c}\gamma_2) + \gamma_2(a\gamma_1\omega_0^2 + \alpha_{32}) - \gamma_1\gamma_5 \left(\alpha_{23} - \frac{\rho_2}{(1 + z_e)^2} \right) \right] ; \\
 \hat{F}_{20}^1 &= 2M\rho_{1c}\gamma_5\gamma_1^2\omega_0^4 \quad ; \quad \hat{F}_{02}^1 = -2M\gamma_5\omega_0 \left[\gamma_2\omega_0^2(\alpha_{13}\gamma_5 - 2\rho_{1c}\gamma_2) + \gamma_2(a\gamma_1\omega_0^2 + \alpha_{32}) + \frac{\rho_2y_e\gamma_1\gamma_5^2\omega_0^3}{(1 + z_e)^3} \right] ; \\
 h_{11} &= \frac{1}{4}(\hat{F}_{20}^1 + \hat{F}_{02}^1) \quad ; \quad h_{20} = \frac{1}{4}(\hat{F}_{20}^1 - \hat{F}_{02}^1 - 2i\hat{F}_{11}^1)
 \end{aligned} \tag{.73}$$

En résolvant les équations suivantes

$$\lambda_3 w_{11} = -h_{11} \quad ; \quad (\lambda_3 - 2i\omega_0 I) w_{20} = -h_{20} \tag{.74}$$

Nous obtenons

$$w_{11} = -\frac{h_{11}}{\lambda_3} \quad ; \quad w_{20} = -\left(\frac{h_{20}\lambda_3}{\lambda_3^2 + 4\omega_0^2} + i\frac{2\omega_0 h_{20}}{\lambda_3^2 + 4\omega_0^2}\right). \quad (.75)$$

En outre, nous avons

$$\begin{aligned} F_{10}^{1,1} &= -M \left[\gamma_1 \gamma_4 \gamma_5 \omega_0^2 (2\gamma_3 \rho_{1c} + \alpha_{13}) + \gamma_2 \gamma_4 (a\gamma_1 \omega_0^2 - \alpha_{32}) + (\gamma_3 \gamma_5 + \gamma_2) \left(\alpha_{23} - \frac{\rho_2}{(1+z_e)^2} \right) \right]; \\ F_{10}^{2,1} &= \frac{M}{\omega_0} (\gamma_1 \gamma_4 \omega_0^2 - \gamma_3) (a\gamma_1 \omega_0^2 + \alpha_{32}) - M\gamma_1 \omega_0 \left(\alpha_{13} + 2\gamma_3 \rho_{1c} + \frac{\rho_2}{(1+z_e)^2} - \alpha_{23} \right); \\ F_{01}^{1,1} &= M\gamma_4 \omega_0 [\gamma_5 (\alpha_{13} \gamma_3 \gamma_5 - 2\gamma_2 \gamma_3 \rho_{1c} - \alpha_{13} \gamma_2) + \gamma_2 (a\gamma_3 \gamma_5 + \alpha_{32} \gamma_4 \gamma_5 + 2\gamma_2 - a\gamma_2)] \\ &\quad + M\gamma_5 \omega_0 (\gamma_3 \gamma_5 + \gamma_2) \left[\alpha_{23} \gamma_4 - \frac{\rho_2 (2y_e - \gamma_4 (1+z_e))}{(1+z_e)^2} \right]; \\ F_{01}^{2,1} &= -M [\alpha_{13} (\gamma_3 \gamma_5 - \gamma_2) - 2\gamma_2 \gamma_3 \rho_{1c} + (\gamma_1 \gamma_4 \omega_0^2 - \gamma_3) (a\gamma_3 \gamma_5 + \alpha_{32} \gamma_4 \gamma_5 + 2\gamma_2 - a\gamma_2)] \\ &\quad - M\gamma_1 \gamma_5 \omega_0^2 \left[\alpha_{23} \gamma_4 + \frac{\rho_2 (2y_e - \gamma_4 (1+z_e))}{(1+z_e)^2} \right] \end{aligned} \quad (.76)$$

En se basant sur l'analyse et les calculs ci-dessus, nous pouvons calculer la quantité suivante :

$$\begin{aligned} G_{110} &= \frac{1}{2} [F_{10}^{1,1} + F_{01}^{2,1} + i(F_{10}^{2,1} - F_{01}^{1,1})] \quad ; \quad G_{101} = \frac{1}{2} [F_{10}^{1,1} - F_{01}^{2,1} + i(F_{10}^{2,1} + F_{01}^{1,1})]; \\ g_{21} &= G_{21} + 2G_{110}w_{11} + G_{101}w_{20} \quad ; \quad C_1(0) = \frac{i}{2\omega_0} \left(g_{20}g_{11} - 2g_{11}\bar{g}_{11} - \frac{1}{3}g_{20}\bar{g}_{20} \right) + \frac{1}{2}g_{21}. \end{aligned} \quad (.77)$$

Annexe B : routine MAPLE de la fonction discr()

```

1  discr:=proc(poly, var)
2  local f, g, tt, d, bz, i, ar, j, mm, dd, bzz, R, A, B:
3  f:=expand(poly): d:=degree(f,var):
4  g:=tt*var^d+diff(f,var):
5  with(linalg):
6  bzz:=bezout(f,g,var):
7  bz:=subs(tt=0,bzz): ar:=[ ]:
8  for i to d do
9  R:=row(bz,d+1-i..d+1-i):
10 ar:=[op(ar),R] od:
11 with(LinearAlgebra):
12 mm:=Matrix(ar): dd:=[]:
13 for j to d do
14 A:=SubMatrix(mm,1..j,1..j):
15 with(linalg):
16 B:=det(A):
17 dd:=[op(dd),B] od:
18 dd:=map(primpart,dd)
19 end;
```

Bibliographie

- [1] P. Carmeliet and R.K. Jain, Angiogenesis in cancer and other diseases, *Nature*, 407(6801), 249-257 (2000).
- [2] G. Block, B. Patterson, A. Subar, Fruit, vegetables, and cancer prevention : A review of the epidemiological evidence, *Nutrition and Cancer*, 18(1), 1-29 (1992).
- [3] L. H. Kushi, T. Byers, C. Doyle, E. V. Bandera, M. McCullough, T. Gansler, K. S. Andrews, M. J. Thun, American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention : reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity, *A Cancer Journal of Clinicians*, 56(5), 254-281 (2006).
- [4] C. Tomasetti, B. Vogelstein, Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions, *Science*, 347(6217), 78-81 (2015).
- [5] J. S. Ndongo, C. M. Ntsama Essomba, P. Ongolo-Zogo, Un observatoire pour améliorer l'accès aux médicaments contre les maladies chroniques non transmissibles au Cameroun. Centre pour le développement des bonnes pratiques en santé - Hôpital central Yaoundé (Cameroun), (2014).
- [6] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA : Cancer J. Clin.*, 71, 209-249 (2021).
- [7] F. Denis, C. Letellier, Théorie du chaos : un concept fascinant pour l'oncologue, *Cancer/Radiothérapie*, 16, 230-236 (2012).
- [8] R. H. Austin, B. S. Gerstman, Preface : Physics of cancer, *American Institute of Physics*, 2, 010901 (2012).
- [9] I. González-García, R. V. Solé, and J. Costa, Metapopulation dynamics and spatial heterogeneity in cancer, *PNAS*, 99, 13085-13089 (2002).
- [10] A. Marusyk, V. Almendro, and K. Polyak, Intra-tumor heterogeneity : a looking glass for cancer ?, *Nat Rev Cancer*, 12, 323-334 (2012).
- [11] M. Bunge, *Treatise on Basic Philosophy : Ontology II : A World of Systems : 004*, Springer.
- [12] M. R. Owen, J. A. Sherrat, Modelling macrophage invasion of tumors : effects on growth and composition, *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology*, 15, 165-185 (1998).
- [13] L. G. De Pillis, A. Radunskaya, A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy : an optimal control approach, *Journal of Theoretical Medicine*, 3, 79-100 (2001).
- [14] D. Kirschner, A. Tsygvintsev, On the global dynamics of a model for tumor immunotherapy, *J. Math. Biosci. Eng.*, 6(3), 573-583 (2009).
- [15] R. Eftimie, J. L. Bramson, D. J. D. Earn, Modeling anti-tumor Th1 and Th2 immunity in the rejection of melanoma, *Journal of Theoretical Biology*, 265, 467-480 (2010).
- [16] F. Denis, C. Letellier, Théorie du chaos en radiothérapie : la mésange et le papillon . . . , *Cancer Radiothérapie*, 16(5-6), 404-409 (2012).

- [17] J. D. Nagy, The ecology and evolutionary biology of cancer : a review of mathematical models of necrosis and tumor cell diversity, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2(2), 381-418 (2005).
- [18] F. Rihan, Delay differential models in dynamic diseases, In *Proceedings of the International Conference on Bioinformatics and Computational Biology*, 73-79 (2010).
- [19] L. G. De Pillis, A. E. Radunskaya, and C. L. Wiseman, A validated mathematical model of cellmediated immune response to tumor growth, *Cancer Research*, 65(17), 7950-7958 (2005).
- [20] N. Kronik, Y. Kogan, V. Vainstein, and Z. Agur, Improving alloreactive CTL immunotherapy for malignant gliomas using a simulation model of their interactive dynamics, *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 57(3), 425-439 (2008).
- [21] J. Aroesty, T. Lincoln, N. Shapiro, and G. Boccia, Tumor growth and chemotherapy : mathematical methods, computer simulations, and experimental foundations, *Mathematical Biosciences*, 17(3-4), 243-300 (1973).
- [22] M. Eisen, *Mathematical Models in Cell Biology and Cancer Chemotherapy*, of *Lecture Notes in Biomathematics*, Springer, Berlin, Germany, 30(1979).
- [23] R. K. Upadhyay, S. R. K. Iyengar, V. Rai, Chaos : An Ecological reality ?, *Int J Bifur Chaos*, 8(6),1325-1333 (1998).
- [24] C. T. H. Baker, G.A. Bocharov, C.A.H. Paul, F.A. Rihan, : Modeling and analysis of time-lags in some basic patterns of cell proliferation. *J. Math. Biol.* 37, 341-371 (1998)
- [25] J. D. Murray, *Mathematical Biology*, third ed., Springer Verlag, Heidelberg, (2003).
- [26] R. M. C. May, A.R. McLean, *Theoretical Ecology : Principles and Applications*, Oxford University Press, USA, (2007).
- [27] M. C. Mackey, L. Glass, Oscillation and chaos in physiological control systems, *Science* 197, 287-289 (1977).
- [28] M. Villasana, A. Radunskaya, A delay differential equation model for tumour growth, *Journal of Mathematical Biology* 47, 270-294, (2003).
- [29] D. Kirschner, J.C. Panetta, Modeling immunotherapy of the tumour - immune interaction, *Journal of Mathematical Biology* 37, 235-252 (1998).
- [30] C. Letellier, L. A. Aguirre, J. Maquet, M. A. Aziz-Alaoui, Should all the species of a food chain be counted to investigate the global dynamics ?, *Chaos, Solitons & Fractals*, 13,1099-1113 (2002).
- [31] R. P. Jimenez, E. O. Hernandez, Tumour-host dynamics under radiotherapy, *Chaos, Solitons & Fractals*, 44, 685-692 (2011).
- [32] L. G. De Pillis and A. Radunskaya, The dynamics of an optimally controlled tumor model : a case study. *Math. Comput. Modelling*, 37, 1221-1244 (2003).
- [33] C. Letellier, F. Denis, L. A. Aguirre, What can be learned from a chaotic cancer model ?, *Journal of Theoretical Biology* 322, 7 - 16 (2013).
- [34] C. Letellier, L. A. Aguirre, J. Maquet, How the choice of the observable may influence the analysis of non-linear dynamical systems, *Commun Nonlinear Sci Numerical Simulation*, 11, 555-576 (2006).
- [35] D. Hanahan and R. A. Weinberg, The Hallmarks of Cancer, *Cell*, 100, 57-70 (2000).
- [36] H. Kitano, Biological robustness, *Nat. Rev. Cancer*, 4, 227-235 (2004).
- [37] T. Schwann, Über die Analogie in der Structur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzten, *Neu Not Geb Nat Heil*, janvier : 33-36, février : 25-29, avril : 21-23 (1838).
- [38] S. I. Hajdu, A note from history : Introduction of the Cell Theory, *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 32, 98-100 (2002).

- [39] J. Müller, Ueber den feinem bau und die formen der krankhaften Geschwülste, (1838). On the nature and structural characteristics of cancer, traduit de l'allemand par C. West, Sherwood, Gilbert and Piper, Londres, (1840).
- [40] S. I. Hajdu, A note from history : Landmarks in history of cancer, part 3, *Cancer*, 118, 1155-1168 (2012).
- [41] W. Flemming, Beiträge zur Kenntniss der Zelle und Ihre Lebenserscheinungen, *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 18(1), 151-259 (1880).
- [42] W. Flemming, Contributions to the knowledge of the cell and its vital processes, *The Journal of Cell Biology*, 25(1), 3-69 (1965).
- [43] N. Paweletz, Walter Flemming : pioneer of mitosis research, *Nature Reviews*, 2, 72-75 (2001).
- [44] W. Waldeyer, Ueber Karyokinese und ihre Beziehungen zu den Befruchtungsvorgängen, *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 32(1), 1-122 (1888).
- [45] C. Sonnenschein and A.M. Soto, Les origines du développement du cancer, *Médecine & Longévité*, 3, 111-115 (2011).
- [46] T. Boveri, Concerning the origin of malignant tumours., The Company of Biologists Limited and Cold Spring Harbor Laboratory Press, (2008).
- [47] V. A. McKusick, Marcella O'Grady Boveri (1865-1950) and the chromosome theory of cancer, *Journal of Medical Genetics*, 22, 431-440 (1985).
- [48] M. Levine, Studies in the cytology of cancer, *American Journal of Cancer*, 15, 144-211 (1931).
- [49] P. T. Thomas, Experimental imitation of tumour conditions, *Nature*, 156, 738-740 (1945).
- [50] C. Barigozzi, L. Cusmano, Chromosome numbers in cancer cells, *Nature*, 159, 505-506 (1947).
- [51] P. C. Koller, Abnormal mitosis in tumours, *British Journal of Cancer*, 1(1), 38-47 (1947).
- [52] T. C. Hsü, Chromosomal evolution in cell populations, Academic Press Inc, (1961).
- [53] E. Schrödinger , Qu'est ce que la vie ? Points Sciences, (1993).
- [54] J. D. Watson and F. H. C. Crick, Molecular structure of nucleic acids, *Nature*, 171, 737-738 (1953).
- [55] T. C. Hsu, Mammalian chromosomes in vitro. IV. Some human neoplasms, *Journal of the National Cancer Institute*, 14(4), 905-917 (1954).
- [56] P. C. Nowell, D. A. Hungerford, Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes, *Journal of the National Cancer Institute*, 25(1), 85-109 (1960).
- [57] D. Linder, S. M. Gartler, Problem of single cell versus multicell origin of a tumor, *Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probabilities*, 4, 625-633 (1967).
- [58] J. P. Capp, Le cancer sous l'emprise du milieu, *Pour la science*, 385, 102-107 (2009).
- [59] P. C. Nowell, The clonal evolution of tumor cell population, *Science*, 194, 23-28 (1976).
- [60] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Biologie Moléculaire de la Cellule*, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, (2004).
- [61] A. M. Soto and C. Sonnenschein, The somatic mutation theory of cancer : growing problems with the paradigm ?, *BioEssays*, 26, 1097-1107 (2004).
- [62] J. P. Capp, Stochastic gene expression, disruption of tissue averaging effects and cancer as a disease of development, *BioEssays*, 27, 1277-1285 (2005).

- [63] J. J. Kupiec, Théorie probabiliste de la différenciation cellulaire, XIIe rencontre de méribel, 161-163 (1981).
- [64] J. P. Capp, Nouveau regard sur le cancer : pour une révolution des traitements, Belin, Pour la science, (2012).
- [65] J. J. Kupiec, Le Darwinisme cellulaire, Pour la science, dossier 63, 60-66 (2009).
- [66] M. S. H. Ko, H. Nakauchi and N. Takahashi, The dose dependence of glucocorticoid-inducible gene expression results from changes in the number of transcriptionally active templates, *EMBO Journal*, 9, 2835-2842 (1990).
- [67] M. B. Elowitz, A. J. Levine, E. D. Siggia, P. S Swain, Stochastic Gene Expression in a Single Cell, *Science*, 297, 1183-1186 (2002).
- [68] A. Raj, A. Van Oudenaarden, Nature, nurture, or chance : stochastic gene expression and its consequences, *Cell*, 135, 216-226 (2008).
- [69] A. Novick and M. Weiner, Enzyme induction as an all-or-none phenomenon, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 43, 553-566 (1957).
- [70] T. Heams, Du hasard dans l'expression des gènes, *Pour la Science*, 385, 80-86 (2009).
- [71] H. H. McAdams and A. Arkin, Stochastic mechanisms in gene expression, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94, 814-819 (1997).
- [72] R. C. Strohman, Ancient genomes, wise bodies, unhealthy people : limits of a genetic paradigm in biology and medicine, *Perspectives in Biology and Medicine*, 37, 112-145 (1993).
- [73] D. Radisky, C. Hagios, M. J. Bissell, Tumors are unique organs defined by anormal signaling and context, *Cancer Biology*, 11, 87-95 (2001).
- [74] P. A. Kenny and M. J. Bissell, Tumour reversion : correction of malignant behavior by micro-environmental cues. *International Journal of Cancer*, 107, 688-695 (2003).
- [75] M. J. Bissell and W. C. hines, Why don't we get more cancer ? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nature Medicine*, 17, 320-329 (2011).
- [76] B. Laforge, D. Guez, M. Martinez and J. J. Kupiec, Modeling embryogenesis and cancer : an approach based on an equilibrium between the autostabilization of stochastic gene expression and the interdependance of cells for proliferation, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 89, 93-120, 2005.
- [77] H. Harris, A long view of fashions in cancer research, *BioEssays*, 27, 833-838 (2005).
- [78] J. P. Capp, Cancer cell undifferentiation : a matter of expression rather than mutations ?, *BioEssays*, 28, 102 (2005).
- [79] P. Davies, L. A. Demetrius, J. A. Tuszynski, Implication of quantum metabolism and natural selection for the origin of cancer cells and tumor progression, *American Institutes of Physics*, 2, 011101 (2012).
- [80] J. Ferlay , I. Soerjomataram, M. Ervik, et al. GLOBOCAN 2012 cancer incidence and mortality worldwide : IARC cancerbase N° 11. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer (2013).
- [81] F. Bray, Transitions in human development and the global cancer burden. In : Wild CP, Stewart B, eds. World cancer report 2014. Lyon : International Agency for Research on Cancer (2014).
- [82] Jean-Baptiste Lagaert, Modélisation de la croissance tumorale Estimation de paramètres d'un modèle de croissance et introduction d'un modèle spécifique aux gliomes de tout grade, Thèse de Doctorat de l'université bordeaux 1 : école doctorale de mathématiques et informatique, (2011).
- [83] P. Rous, J. G. Kidd, Conditional neoplasms and subthreshold neoplastic states, *The Journal of Experimental Medicine*, 73 (3), 365-390 (1941).

- [84] I. Berenblum, P. Shubik, A new quantitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse's skin, *British Journal of Cancer*, 1(4), 383-391 (1947).
- [85] J. A. Boyd, J. C. Barrett, Genetic and cellular basis of multistep carcinogenesis, *Pharmacology and Therapeutics*, 46, 469-486 (1990).
- [86] H. C. Pitot, The molecular biology of carcinogenesis, *Cancer*, 72, 962-970 (1993).
- [87] P. Armitage, R. Doll, A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer, *British Journal of Cancer*, 11, 161-169 (1957).
- [88] Luc Bodin, protocole de traitement naturel et complémentaire dans le cancer, édité par *medecine-demain.com*, ISBN 978-2-9522195-3-29782952219532.
- [89] P. Carmeliet and R. K. Jain. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407(6801), 249-257, September (2000).
- [90] N. V. Mantzaris, S. Webb, and HG. Othmer. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis. *Journal of Mathematical Biology*, 49, 111-187 (2004).
- [91] M. J. Bissell, W. C. Hines, Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression, *Nature Medicine*, 17(3), 320-329 (2011).
- [92] D. Hanahan, R. A. Weinberg, Hallmarks of cancer : the next generation, *Cell*, 144, 646-674 (2011).
- [93] T. Takahra, D. E. Smart, F. Oakley, D. A. Mann, Induction of myofibroblast MMP-9 transcription in three-dimensional collagen I gel cultures : regulation by $NF-\kappa B$, AP-1 and Sp1, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 36, 353-363 (2004).
- [94] G. Schiavoni, L. Gabriele, F. Mattei, The tumor microenvironment : a pitch for multiple players, *Frontiers in Oncology*, 3, 1-15 (2013).
- [95] H. Pujol, F. Larra, H. Sancho-Garnier, F. May-Levin, Brochure Ligue contre le cancer : Les traitements des cancers, (2001). Mise à jour en 2008 par M. Weil, H. Bastien.
- [96] S. Cooper, Dictionnaire De Chirurgie Pratique : Contenant L'exposé Des Progrès De La Chirurgie Depuis Son Origine Jusqu'à L'époque Actuelle, Volume 2. Presse Mécanique de Lachevardiere Fils, Paris (1826).
- [97] A. Lacy, S. Delgado, A. Castells, H. A. Prins, V. Arroyo, A. Ibarzabal, J. M. Pique, The Long-term Results of a Randomized Clinical Trial of Laparoscopy-assisted Versus Open Surgery for Colon Cancer, *Annals of Surgery*, 248(1), 1-7 (2008).
- [98] I. Gardin, La radioactivité, cours de master I IBIOM, (2010).
- [99] G. V. Scagliotti, P. Parikh, J. Von Pawel, B. Biesma, J. Vansreenkiste, C. Manegold, P. Serwatowski, U. Gatzemeier, R. Digumarti, M. Zukin, J. S. Lee, A. Mellempgaard, K. Park, S. Patil, J. Rolski, T. Goksel, F. de Marinis, L. Simms, K. P. Sugarman, D. Gandara, Phase III study comparing Cisplatin plus Gemcitabine with Cisplatin plus Pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 26 (21), 3543-3551 (2008).
- [100] L. Surprenant, S. Frenette, M. P. Guay, OnCible : Guide de ressources. Effets indésirables fréquents des traitements ciblés, (2009).
- [101] L. Staudacher, L. Teixeira, E. Kempf, G. Rousseau-Bussac, S. Jouveshomme, R. Cohen, C. Beuzelin, J.-L. Jagot, S. Salmeron, J. Trédaniel, Place des traitements ciblés dans la prise en charge des cancers broncho-bronchiques, *Cancérologie : cibles et traitements ciblés*, 60, 246-253 (2012).
- [102] B. Mennequier, Place actuelle des anti-angiogéniques dans le traitement des cancers bronchiques primitifs, *Revue des Maladies Respiratoires*, 24(8-C2), 198-205 (2007).

- [103] M. H. Cohen, J. Gootenberg, P. Keegan, R. Pazdur, FDA drug approval summary : Bevacizumab (Avastin R) plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer, *The Oncologist*, 12, 713-718 (2007).
- [104] J. R. Brahmer et al., Safety and activity of anti-PD-1-L1 antibody in patients with advanced cancer, *The New England Journal of Medicine*, 366(26), 2455-2465 (2012).
- [105] B. E. Kiely, A. J. Martin, H. N. Tattersall, A. K. Nowak, D. Goldstein, N. R. C. Wilcken, D. K. Wyld, E. A. Abdi, A. Glasgow, P. J. Beale, M. Jefford, P. A. Glare, M. R. Stockler, The median informs the message : accuracy of individualized scenarios for survival time based on oncologists' estimates, *Journal of Clinical Oncology*, 31(28), 3565-3571 (2013).
- [106] J. T. Rich, J. G. Neely, R. C. Paniello, C. C. J. Voelker, B. Nussenbaum, E. W. Wang, A practical guide to understanding Kaplan-Meier curves, *Otolaryngology Head Neck Surgery*, 143 (3), 331-336 (2010).
- [107] M. K. Goel, P. Khanna, J. Kishore, Understanding survival analysis : Kaplan-Meier estimate, *International Journal of Ayurveda Research*, 1(4), 274-278 (2010).
- [108] Dan Z., Mambetsarieva I., Haiqing L., Chen C., Jeremy F., Patricia F., Prakash K., Yan X., Peter P. L., Andrea B., Erminia M., Marianna K., Karen R., Ravi S., Association of molecular characteristics with survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with checkpoint inhibitors, 146, 174-181 (2020).
- [109] E. A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij, New response evaluation criteria in solid tumor : Revised RECIST (version1.1), *European Journal of Cancer*, 45, 228-247 (2009).
- [110] M. Bunge, *Treatise on Basic Philosophy : Ontology II : A World of Systems : 004*, Springer
- [111] J. Vera and O. Wolkenhauer, A system biology approach to understand functional activity of cell communication systems, *Methods Cell Biol.*, 90, 399-415 (2008).
- [112] L. Glass and C. P. Malta, Chaos in multi-looped negative feedback systems *J. Theor. Biol.*, 145, 217-223 (1990).
- [113] A. Cesario, F. Marcus, *Cancer Systems Biology, Bioinformatics and Medicine : Research and Clinical Applications*, Springer Science & Business Media (2011).
- [114] David A. and Dalmedico A. D., Writing the History of Dynamical Systems and Chaos : Longue Durée and Revolution, *Disciplines and Cultures, Historia Mathematica*, 29, 273-339 (2002).
- [115] A. Goldbeter, *Biochemical oscillations and cellular rhythms : the molecular bases of periodic and chaotic behaviour*, Cambridge University Press, Cambridge ; New York, (1997).
- [116] M. C. Cross and P. C. Hohenberg, Pattern formation outside of equilibrium, *Rev. Mod. Phys.*, 65, 851-1112 (1993).
- [117] A. V. Getling, *Rayleigh-Benard Convection : Structure and Dynamics*, World Scientific Publishing Co Pte Ltd, (1997).
- [118] W. W. Chen, B. Schoeberl, P.J. Jasper, M. Niepel, UB. Nielsen, DA. Lauffenburger, PK. Sorger, Input-output behavior of ErbB signaling pathways as revealed by a mass action model trained against dynamic data. *Mol Syst Biol.*, 5, 239 (2009)
- [119] J. G. Albeck, JM. Burke, SL. Spencer, DA. Lauffenburger, PK. Sorger, Modeling a snapaction, variable-delay switch controlling extrinsic cell death, *PLoS Biol.* 6(12), 2831-2852 (2008)
- [120] D. Kim, O. Rath, W. Kolch, KH. Cho A hidden oncogenic positive feedback loop caused by crosstalk between Wnt and ERK pathways, *Oncogene* 26(31), 4571-4579 (2007)
- [121] K. R. Loeb and L. A. Loeb, Significance of multiple mutations in cancer, *Carcinogenesis*, 21, 379-385 (2000).
- [122] M. Greaves and C. C. Maley, Clonal evolution in cancer, *Nature*, 481, 306-313 (2012).

- [123] J. Vera, U. Schmitz, X. Lai, D. Engelmann, F. M. Khan, O. Wolkenhauer, and B. M. Putzer, Kinetic Modeling-Based Detection of Genetic Signatures That Provide Chemoresistance via the E2F1-p73/DNp73-miR-205 Network *Cancer Res.*, (2013).
- [124] H. Kitano, Cancer robustness : tumour tactics, *Nature*, 426, 125, (2003)
- [125] J. Vera and O. Wolkenhauer, A system biology approach to understand functional activity of cell communication systems, *Methods Cell Biol.*, 90, 399-415 (2008).
- [126] D. J. Vera and P. D. O. Wolkenhauer, Cancer systems biology, bioinformatics and medicine : research and clinical applications, eds. A. Cesario and F. Marcus, Springer Netherlands, 185-212 (2011).
- [127] V. Alla, D. Engelmann, A. Niemetz, J. Pahnke, A. Schmidt, M. Kunz, S. Emmrich, M. Steder, D. Koczan, and B. M. Pützer, E2F1 in melanoma progression and metastasis, *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2010, 102 (127-133).
- [128] Q. Sheng, X. Liu, E. Fleming, K. Yuan, H. Piao, J. Chen, Z. Moustafa, R. K. Thomas, H. Greulich, A. Schinzel, S. Zaghul, D. Batt, S. Ettenberg, M. Meyerson, B. Schoeberl, A. L. Kung, W. C. Hahn, R. Drapkin, D. M. Livingston, and J. F. Liu, An activated ErbB3/NRG1 autocrine loop supports in vivo proliferation in ovarian cancer cells, *Cancer Cell*, 17, 298-310 (2010).
- [129] C. E. Holterman, A. Franovic, J. Payette, and S. Lee, ETS-1 oncogenic activity mediated by transforming growth factor ?, *Cancer Res*, 70, 730-740 (2010).
- [130] J. Wyckoff, W. Wang, E. Y. Lin, Y. Wang, F. Pixley, E. R. Stanley, T. Graf, J. W. Pollard, J. Segall, and J. Condeelis, A paracrine loop between tumor cells and macrophages is required for tumor cell migration in mammary tumors, *Cancer Res.*, 64, 7022-7029 (2004)
- [131] A. Tsuyada, A. Chow, J. Wu, G. Somlo, P. Chu, S. Loera, T. Luu, A. X. Li, X. Wu, W. Ye, S. Chen, W. Zhou, Y. Yu, Y.-Z. Wang, X. Ren, H. Li, P. Scherle, Y. Kuroki, and S. E. Wang, CCL2 mediates cross-talk between cancer cells and stromal fibroblasts that regulates breast cancer stem cells, *Cancer Res.*, 72, 2768-2779 (2012)
- [132] T. Tsujikawa, T. Yaguchi, G. Ohmura, S. Ohta, A. Kobayashi, N. Kawamura, T. Fujita, H. Nakano, T. Shimada, T. Takahashi, R. Nakao, A. Yanagisawa, Y. Hisa, and Y. Kawakami, Autocrine and paracrine loops between cancer cells and macrophages promote lymph node metastasis via CCR4/CCL22 in head and neck squamous cell carcinoma, *Int. J. Cancer*, 132, 2755-2766 (2013)
- [133] D. Liao, L. Estévez-Salmerón, and T. D. Tlsty, Conceptualizing a tool to optimize therapy based on dynamic heterogeneity, *Phys Biol.*, 9, 065005 (2012)
- [134] R. P. Araujo, D. L. S. McElwain, A history of the study of solid tumour growth : the contribution of mathematical modelling, *Bulletin of Mathematical Biology*, 66, 1039-1091 (2004).
- [135] N. Bellomo, N. K. Li, P. K. Maini, On the foundations of cancer modelling : selected topics, speculations, and perspectives, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, 18, 593-646 (2008).
- [136] R. Eftimie, J. L. Bramson, Interactions between the immune system and cancer : a brief review of non-spatial mathematical models, *Bulletin of Mathematical Biology*, 73, 2-32 (2011).
- [137] N. V. Mantzaris, S. Webb; H. G. Othmer, Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis, *Journal of Mathematical Biology*, 49, 111-187 (2004).
- [138] P. Bi, S. Ruan, X. Zhang, Periodic and chaotic oscillations in a tumor and immune system interaction model with three delays, *Chaos*, 24, 023101 (2014).
- [139] V. Kuznetsov, I. Makalkin, M. Taylor, A. Perelson, Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors : Parameter Estimation and Bifurcation Analysis, *Bulletin of Mathematical Biology*, 56, 295-321 (1994)

- [140] R. H. Thomlinson, Measurement and management of carcinoma of the breast, *Clinical Radiology*, 33, 481-493 (1982).
- [141] R. R. Sarkar, S. Banerjee, Cancer self remission and tumor stability - a stochastic approach, *Mathematical Biosciences*, 196, 65-81 (2005).
- [142] L. G. De Pillis, W. Gu, A. Radunskaya, Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors : modeling, applications and biological interpretations, *Journal of Theoretical Biology*, 238, 841-862 (2006).
- [143] K. S. Chan, C. G. Koh, H. Y. Li, Mitosis-targeted anti-cancer therapies : where they stand, *Cell Death and Disease*, 3, e411 (2012).
- [144] D. Hamilton, P. Bertscher, The commonality in the regulation of the immune response to most tumors : the prevalence of immune class deviation as a tumor escape mechanism and its significance for vaccination and immunotherapy, *Cancer Therapy*, 6, 745-754 (2008).
- [145] M. Robertson-Tessi, A. El-Kareh, A. Griely, A mathematical model of tumor-immune interactions, *Journal of Theoretical Biology*, 294, 56-73 (2012).
- [146] P. Bi, S. Ruan, X. Zhang, Periodic and chaotic oscillations in a tumor and immune system interaction model with three delays, *Chaos*, 24, 023101 (2014).
- [147] N. F. Britton, *Essential Mathematical Biology*. Springer, Berlin, (2003)
- [148] A. Diefenbach, E. R. Jensen, A.M. Jamieson, D. Raulet, Rae1 and H60 ligands of the NKG2D receptor stimulate tumor immunity. *Nature* 413, 165-171 (2001).
- [149] R. Prehn, Stimulatory effects of immune-reactions upon the growths of untransplanted tumors, *Cancer Research* 54(4), 908-914 (1994).
- [150] M. Itik, S. P. Banks, Chaos in a Three-Dimensional Cancer Model, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 20 (1), 71-79 (2010).
- [151] M. J. Piotrowska and M. Bodnar, Influence of distributed delays on the dynamics of a generalized immune system cancerous cells interactions model. *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.*, 54, 379-415, (2018).
- [152] A. D'Onofrio, F. Gatti, P. Cerrai and L. Freschi, Delay-induced oscillatory dynamics of tumor-immune system interaction. *Math. Comput. Model.*, 51 572-591 (2010).
- [153] D. Rodriguez-Perez, O. Sotolongo-Grau, R. Espinosa, Riquelme O. Sotolongo-Costa, J.A. Santos Miranda, J.C. Antoranz, Assessment of cancer immunotherapy outcome in terms of the immune response time features, *Mathematical Medicine and Biology* 24, 287-300 (2007).
- [154] M. Galach, Dynamics of the tumour-immune system competition : The effect of time delay, *International Journal of Applied Mathematics and Computational Sciences* 13, 395-406 (2003).
- [155] Y. Hino, S. Murakami, and T. Naito, *Functional Differential Equations with Infinite Delay*, vol. 1473 of *Lecture Notes in Mathematics*, Springer-Verlag, New York, (1991).
- [156] F. A. Rihan and D. H. A. Rahman, Delay differential model for tumour-immune dynamics with HIV infection of CD4+ T-cells, *International Journal of Computer Mathematics* 90(3), 594-614 (2013).
- [157] F. A. Rihan, *Delay Differential Equations and Applications to Biology*, Springer, (2021). <https://doi.org/10.1007/978-981-16-0626-7>
- [158] H. Smith, *An introduction to delay differential equations with applications to the life sciences*, *Texts in Applied Mathematics*, (2011).
- [159]

- [160] K. B. Blyuss, Y. N. Kyrychko, Stability and bifurcations in an epidemic model with varying immunity period, *Bull. Math. Bio.* 72, 490-505 (2010).
- [161] A. d'Onofrio, P. Manfredi, Information-related changes in contact patterns may trigger oscillations in the endemic prevalence of infectious diseases, *J. Th. Bio.* 256, 473-478 (2009).
- [162] C. H. Zhang, Y. Xiang-Ping, Stability and Hopf bifurcations in a delayed predator-prey system with a distributed delay. *Int. J. Bifur. Chaos Appl. Sci. Eng.* 19, 2283-2294 (2009).
- [163] F. Crauste, Stability and Hopf Bifurcation for a First-Order Delay Differential Equation with Distributed Delay, in F.M. Atay (ed.) *Complex Time-Delay Systems : Theory and Applications*, Springer, 263-296. (2010).
- [164] Y. Han, Y. Song, Stability and Hopf bifurcation in a three-neuron unidirectional ring with distributed delays. *Nonlin. Dyn.* 69, 357-370 (2011).
- [165] S. A. Gourley, S. Ruan, Dynamics of the diffusive Nicholson blowflies equation with distributed delay, *Proc. Roy. Soc. Edinburgh A* 130, 1275-1291 (2000).
- [166] A. d'Onofrio, On the interaction between the Immune system and an exponentially replicating pathogen, *Math. Biosci. Eng.* 7, 579-602 (2010).
- [167] P. Feng, Dynamics of a Segmentation Clock Model with Discrete and Distributed Delays, *Int. J. Biomath.* 3, 1-18 (2010).
- [168] G. Caravagna and A. Graudenzi, Distributed delays in a hybrid model of tumor-immune system interplay. *Math. Biosci. Eng.* 10, 37-57 (2013).
- [169] L. Bortolussi, A. Policriti, The importance of being (a little bit) discrete. *ENTCS* 229 (1), 75-92 (2009).
- [170] M. Villasana, A. Radunskaya, A delay differential equation model for tumour growth, *Journal of Mathematical Biology* 47, 270-294 (2003).
- [171] R. Yafia, Hopf bifurcation in differential equations with delay for tumour-immune system competition model, *SIAM Journal on Applied Mathematics* 67, 1693-1703 (2007).
- [172] A. G. Lopez, J. Sabuco, J. M. Seoane, J. Duarte, C. Januàrio, M. A. F. Sanjuàn, Avoiding healthy cells extinction in a cancer model, *Journal of Theoretical Biology*, 349, 74-81 (2014).
- [173] Y. Kuang, *Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics*, Academic Press, London (1993).
- [174] R. H. Austin, B. S. Gerstman, Preface : *Physics of cancer*, American Institute of Physics, 2, 010901 (2012).
- [175] Jacques Le Bourlot, *cours d'introduction aux systèmes dynamiques dissipatifs*, (2009)
- [176] X. Yuanqing, F. Mengyin, S. Peng, *Analysis and Synthesis of Dynamical Systems with Time-Delay*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, ISBN 978-3-642-02695-9.
- [177] J. Chiasson, J.J. Loiseau, (Eds), *Springer Applications of Time Delay Systems*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007
- [178] C. T. H. Baker, G. A. Bocharov, C. A. H. Paul, F. A. Rihan, Modeling and analysis of time-lags in some basic patterns of cell proliferation. *J. Math. Biol.* 37, 341-371 (1998).
- [179] K. Marcel Wouapi, B. Hilaire Fotsin, K. Florent Feudjio, T. Zeric Njitacke, : Hopf bifurcation, offset boosting and remerging Feigenbaum trees in an autonomous chaotic system with exponential nonlinearity, *SN Applied Sciences*, 1, 1715 (2019).
- [180] B. Hassard, N. Kazarinoff, Y. Wan, *Theory and application of Hopf bifurcation*. Cambridge : Cambridge University Press, (1981).
- [181] C. Morris, H. Lecar, Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Journal of biophysical.* 35, 193-213 (1981).

- [182] F. T. Fozin, Hyperchaos and multistability in coupled resonant circuits : analysis, control and synchronization with applications to communications, Ph.D thesis in Electronics, University of Dschang, Cameroun, 150 pages. (2018).
- [183] S. P. Otto, T. Day, A Biologist's Guide to Mathematical Modeling in Ecology and Evolution, Princeton University Press, Princeton, New Jersey, (2007).
- [184] C. Oestreicher, A history of chaos theory, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(3), 279-289 (2007).
- [185] A. A. Tsonis, J. B. Elsner, Chaos, Strange Attractors, and Weather, *Bulletin of the American Meteorological Society*, 70(1), 14-23 (1989).
- [186] A. Zeni, J. A. C. Gallas, A. Fioretti, F. Papoff, B. Zambon, E. Arimondo, Lyapunov exponents and return maps for a model of a laser with saturable absorber, *Physics Letters A*, 172(4), 247-255 (1993).
- [187] K. E. Chlouverakis, J. C. Sprott, A comparison of correlation and Lyapunov dimensions, *Physica D : Nonlinear Phenomena*, 200(1-2), 156-164 (2005).
- [188] U. Heinz, C. R. Hu, S. Leupold, S. G. Matinyan, Müller B., Thermalization and Lyapunov exponents in Yang-Mills-Higgs theory, *Physical Review D*, 55, 2464 (1997).
- [189] S. Nikolov, O. Wolkenhauer, J. Vera, Tumors as chaotic attractors, *Molecular BioSystems*, 172 (10), 172-179 (2014).
- [190] S. H. Strogatz, M. Friedman, A. J. Mallinckrodt, S. McKay, *Nonlinear dynamics and chaos : with applications to physics, biology, chemistry and engineering*, *Comput Phys*, 8(5), 532 (1994).
- [191] R. L. V. Taylor, *Attractors : Nonstrange to Chaotic*, SIAM Undergraduate Research Online, 4, 72-80 (2011).
- [192] A. Wolf, J. B. Swift, H. L. Swinney, J. A. Wastano, Determining Lyapunov exponents from time series, *Phys D*, 16 :285-317 (1985).
- [193] E. B. Ngouonkadi, Dynamics, control and synchronisation of some models of neuronal oscillators, Ph.D thesis in Electronics, University of Dschang, Cameroon, 293 pages (2016).
- [194] M. Kountchou, P. Louodop, S. Bowong, H. Fotsin, Saïdou, Analog circuit design and optimal synchronization of a modified Rayleigh system, *Nonlinear Dyn*, <http://doi.org/10.1007/s11071-016-2694-4>
- [195] P. Louodop, H. Fotsin, M. Kountchou, L. B. M. Ngouonkadi, H. A. Cerdeira, S. Bowong, Finite-time synchronization of tunnel-diode-based chaotic oscillators, *Phys. Rev. E* 89, 032921 (2014).
- [196] C. I. Johnson, *Analog Computer Techniques*, Mc-GrawHill, New York, (1963).
- [197] J. Kengne, J. C. Chedjou, G. Kenne, K. Kyamakya, G. H. Kom, Analog circuit implementation and synchronization of a system consisting of a van der Pol oscillator linearly coupled to a Duffing oscillator, *Nonlinear Dyn.*, 70, 2163-2173 (2012).
- [198] D. H. Sheingold, *Nonlinear Circuits Handbook*. Analog Devices, Norwood, MA (1976).
- [199] D. C. Hamill, Learning about chaotic circuits with SPICE. *IEEE Trans. Educ.* 36, 28-35 (1993).
- [200] X. Wu, J. Ma, Li. Yuan, et al. Simulating electric activities of neurons by using PSPICE. *Nonlinear Dyn*, 75, 113-126 (2014).
- [201] J. D. Sitt, J. Aliaga, Versatile biologically inspired electronic. *Phys Rev E*, 76, 051919, (2007).
- [202] V. T. Pham, S. Jafari, S. Vaidyanathan, C. K. Volos, X. Wang, A novel memristive neural network with hidden attractors and its circuitry implementation. *Sci. China Technol. Sci.* 59, 358-363 (2016).
- [203] B. C. Bao, H. Qian, J. Wang, Q. Xu, M. Chen, H. G. Wu, Y. J. Yu, Numerical analyses and experimental validations of coexisting multiple attractors in Hopfield neural network. *Nonlinear Dyn.* 90(4), 2359-2369 (2017).

- [204] R. Chiu, M. Mora-Gonzalez, D. Lopez-Mancilla, Implementation of a Chaotic Oscillator into a Simple Microcontroller, *Int. Conf. Electronics Engineering and Computer Science, IERI Procedia* 4, 247-52 (2013).
- [205] H. Hamiche, S. Guermah, R. Saddaoui, K. Hannoun, M. Laghrouche, S. Djennoune, Analysis and implementation of a novel robust transmission scheme for private digital communications using Arduino Uno board. *Nonlinear Dyn*, 81, 1921-32 (2015).
- [206] M. A. Murillo-Escobar, C. Cruz-Hernández, F. Abundiz-Pérez, R. M. López-Gutiérrez, Implementation of an improved chaotic encryption algorithm for real-time embedded systems by using a 32-bit microcontroller, *Microprocessors and Microsystems*, 45, 297-309 (2016).
- [207] Thepi Siewe R, Simo Domguia U, Wofo P. Microcontroller Control/Synchronization of the Dynamics of Van der Pol Oscillators Submitted to Disturbances, *Int. J. Nonlinear Sci. Numer. simul*, doi.org/10.1515/ijnsns-2017-0025 (2017).
- [208] J. Guckenheimer, P. Holmes, *Nonlinear oscillations, dynamical systems and bifurcation of vector field*, New York : Springer, (1983).
- [209] R. Gatenby, A change of strategy in the war on cancer, *Nature* 459(7246) 508-509 (2009).
- [210] P. Cvitanovic, Periodic orbits as the skeleton of classical and quantum chaos, *Physica D*, 51, 138-151, (1991).
- [211] P. Collet, J. P. Eckmann, *Iteracted maps on the interval as dynamical systems*, Progress in physics Boston : Birkhäuser, <http://doi.10.1007/978-0-8176-4927-2> (2009).
- [212] Y. Pomeau, P. Manneville, Intermittent transition to turbulence in dissipative dynamical systems, *Math Phys*, 74, 187-97, (1980).
- [213] M. G. Neubert, M. Kot, The subcritical collapse of predator populations in discrete-time predator-prey models, *Math Biosci*, 110, 45-66 (1992).
- [214] M. P. Boer, B. W. Kooi, S. A. L. M. Kooijman, Multiple attractors and boundary crises in a tri-trophic food chain, *Math Biosci*, 169(2), 109-128 (2001).
- [215] K. McCann, P. Yodzis, Bifurcation structure of a three-species food chain model, *Theor Pop Biol*, 48, 93-125 (1993).
- [216] B. Cazelles, Dynamics with riddled basins of attraction in models of interacting populations, *Chaos, Solitons & Fractals*, 12, 301-311 (2001).
- [217] V. Kaitala, M. Heino, Complex non-unique dynamics in simple ecological interactions, *Proc Roy Soc London B*, 263, 1011-1015 (1996).
- [218] M. G. Neubert, A simple population model with qualitatively uncertain dynamics. *J Theor Biol*, 189, 399-411 (1997).
- [219] J. Dieudonné, *Foundations of Modern Analysis*. Academic Press, New York (1960).
- [220] F. K. Feudjio , J. M. Dongo, R. N. Mballa, C. L. Gninzanlong, K. M. Wouapi, B. Mokhtari, F. Biya-Motto and J. Atangana, Bifurcation, multistability in the dynamics of tumor growth and electronic simulations by the use of PSpice, *Chaos Solitons Fractals*, (134), 109689 (2020).
- [221] E. B. M. Ngouonkadi, H. B. Fotsin, P. L. Fotso, V. K. Tamba, H. A. Cerdeira. Bifurcations and multistability in the extended Hindmarsh-Rose neuronal oscillator, *Chaos, Solitons Fractals* 85, 151-163 (2016).
- [222] K. M. Wouapi, H. B. Fotsin, K. F. Feudjio, Z. T. Njitacke, Hopf bifurcation, offset boosting and remerging Feigenbaum trees in an autonomous chaotic system with exponential nonlinearity, *SN Appl Sci* 1, 1715 (2019).
- [223] K. M. Wouapi, H. B. Fotsin, F. P. Louodop, K. F. Feudjio, Z. T. Njitacke, T. H. Djeudjo, Various firing activities and finite-time synchronization of an improved Hindmarsh-Rose neuron model under electric field effect, *Cogn Neurodyn*, 14, 375-397 (2020).

- [224] M. K. Wouapi, H. B. Fotsin, E. B. M. Ngonkadi, K. F. Feudjio, Z. T. Njitacke, Complex bifurcation analysis and synchronization optimal control for Hindmarsh-Rose neuron model under magnetic flow effect, *Cogn Neurodyn*, 15(2), 315-347 (2021).
- [225] S. Nikolov, O. Wolkenhauer, J. Vera, Tumors as chaotic attractors, *Molecular BioSystems*, 172(10), 172-179 (2014).
- [226] S. L. Topalian, F. S. Hodi, J. R. Brahmer, S. N. Gettinger, D. C. Smith, D. F. McDermott, J. D. Powderly, R. D. Carvajal, J. A. Sosman, M. B. Atkins, P. D. Leming, D. R. Spigel, S. J. Antonia, L. Horn, C. G. Drake, D. M. Pardoll, L. Chen, W. H. Sharfman, R. A. Anders, J. M. Taube, T. L. McMiller, H. Xu, A. J. Korman, M. Jure-Kunkel, S. Agrawal, D. McDonald, G. D. Kollia, A. Gupta, J. M. Wigginton, M. Sznol, Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New Engl. J. Med.*, 366, 2443-2454 (2012).
- [227] C. M. Koebel, W. Vermi, J. B. Swann, N. Zerafa, S. J. Rodig, L. J. Old, M. J. Smyth, and R. D. Schreiber, Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state, *Nature* 450, 903-907 (2007).
- [228] M. Moghtadaei, M. R. H. Golpayegani, and R. Malekzadeh, Periodic and chaotic dynamics in a map based model of tumor-immune interaction, *J. Theor. Biol.* 334, 130-140 (2013).
- [229] A. Cucuianu, Chaos in cancer?, *Nat. Med.* 4(12), 1342 (1998).
- [230] D. Liao, Y. Luo, D. Markowitz, R. Xiang, R. A. Reisfeld, Cancer associated fibroblasts promote tumor growth and metastasis by modulating the tumor immune microenvironment in a 4T1 murine breast cancer model, *PLoS ONE*, 4, e7965 (2009).
- [231] Y. Raz, N. Erez, An inflammatory vicious cycle : Fibroblasts and immune cell recruitment in cancer, *Experimental Cell Research*, 319, 1596-1603 (2013).
- [232] G. N. Naumov, L. A. Akslen, J. Folkman, Role of angiogenesis in human tumor dormancy : animal models of the angiogenic switch, *Cell Cycle*, 5(16), 1779-1787 (2006).
- [233] G. N. Naumov, J. Folkman, O. Straume & L. A. Akslen, Tumor-vascular interactions and tumor dormancy, *Acta Pathologica, Apmis*, 116(7-8), 569-585 (2008).
- [234] S. Abernethy, R. J. Gooding, The importance of chaotic attractors in modelling tumour growth, *Physica A*, 507, 268-277 (2018).
- [235] P. Das, R. K. Upadhyay, P. Das, and D. Ghosh, Exploring dynamical complexity in a timedelayed tumor-immune model, *Chaos* 30, 123118 (2020).
- [236] C. K. Volos, S. Jafari, J. Kengne, J. M. Munoz-Pacheco, and K. Rajagopal, Nonlinear Dynamics and Entropy of Complex Systems with Hidden and Self-Excited Attractors, *Entropy* 21(4), 370 (2019).
- [237] D. S. Coffey, Self-organization, complexity and chaos : The new biology for medicine, *Nat. Med.* 4(8), 882-885 (1998).
- [238] S. Khajanchi, M. Parc, and D. Ghosh, The influence of time delay in a chaotic cancer model, *Chaos* 28(10), 103101 (2018).

LISTE DES PUBLICATIONS ISSUES DE LA THESE

1. **Florent Feudjio Kemwoue**, Jean Marie Dongo, Rose NGONO Mballa, Carlos Lawrence Gninzanlong, Marcel Wouapi Kemayou, Bouchra Mokhtari, Frederick Biya-Motto and Jacques Atangana, *Bifurcation, multistability in the dynamics of tumor growth and electronic simulations by the use of PSpice*, Chaos Solitons and Fractals, **134**, 109689 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.109689>
2. **Florent Feudjio Kemwoue**, Vandi Deli, Hélène Carole Edima, Joseph Marie Mendimi, Carlos Lawrence Gninzanlong, Mireille Mbou Dedzo, Jules Fossi Tagne and Jacques Atangana, *Effects of delay in a biological environment subject to tumor dynamics*, Chaos Solitons and Fractals, **158**, 112022 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2022.112022>



Contents lists available at ScienceDirect

Chaos, Solitons and Fractals

Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chaos

Frontiers

Bifurcation, multistability in the dynamics of tumor growth and electronic simulations by the use of Pspice

Florent Feudjio Kemwoue^{a,g}, Jean Marie Dongo^{a,g}, Rose NGONO Mballa^b,
 Carlos Lawrence Gninzanlong^c, Marcel Wouapi Kemayou^d, Bouchra Mokhtari^{e,g},
 Frederick Biya-Motto^{a,g}, Jacques Atangana^{f,g,*}

^a Laboratory of Energy-Electric and Electronic Systems, Department of Physics, Faculty of Science, University of Yaoundé I, P.O. Box 812 Yaoundé, Cameroon

^b Galenic Pharmacy and pharmaceutical legislation Laboratory, Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, Cameroon

^c Department of physics, Faculty of Science, University of Yaoundé I, P.O. Box 812 Yaoundé, Cameroon

^d Unité de recherche de Matière Condensée, d'Electronique et de Traitement du signal (URMACETS), Department of Physics, University of Dschang, P.O. Box 67 Dschang, Cameroon

^e Department of Physics, Faculty of Science, Moulay Ismael University of Meknes, Morocco

^f Department of Physics, Higher Teacher Training College Yaoundé, University of Yaoundé I Cameroon

^g Centre d'Excellence Africain des Technologies de l'Information et de la Communication (CETIC) Université de Yaoundé I, Cameroon

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 October 2019

Revised 9 February 2020

Accepted 12 February 2020

Keywords:

Hopf bifurcation
 Periodic solution
 Bifurcation diagram
 Intermittent
 Crisis
 Multistability

ABSTRACT

This contribution throws more light on the nonlinear dynamics of a cancer HET model proposed by Pillis and Radunskaya [23] and adjusted by Itik and Banks [13]. Research shows that the number of equilibrium points in the model fluctuates between 3 and 8 depending on whether the biological parameters of the system vary. For some well precise parameters, the system has 5 equilibrium points, 3 of which are always unstable, 1 always quasi-stable and the last, on the other hand, the only point where all cell populations change stability according to the values of the rate of growth parameter of the host cells. We show that the Hopf bifurcation occurs in this system, when the growth rate of the host cells varies and reaches a critical value. Applying the theory of the normal bifurcation form, we describe the formulae for determining the direction and stability of the periodic solutions of the Hopf bifurcation. Numerical simulations are performed to illustrate its theoretical analysis. Numerical simulations, performed in terms of bifurcation diagrams, Lyapunov exponent graph and phase portraits, permits to highlight the rich and complex phenomena presented by the model. The exploitation of these numerical results reveals that the system degenerates a transition to chaos intermittently through the saddle-node bifurcation. We find that the system presents the diversity of bifurcations such as the chaos, periodic window, saddle-node bifurcations, internal crises, when mentioned parameters are varied in small steps. In addition, we find that the model also has multiple attractors for a precise set of parameters. The basins of attraction of various coexisting attractors present extremely complex structures, thus justifying jumps between coexisting attractors. Finally, in addition to mathematical analysis developed in the work and digital processing, we propose an electronic implementation of the three-dimensional model of cancer capable of imitating the model of mathematical evolution. We determine a circuit equivalent to the ODE model, we determine the electrical components equivalent to the ODE parameters of the mathematical model and the equivalent electronic circuit is simulated numerically with the Orcad-Pspice software. The numerical results obtained from the proposed Orcad-Pspice electronic circuit exhibit the same behavior as that obtained by the numerical simulations and the comparison results provide proof of the reliability and precision of the proposed circuit.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Tumor growth is a complex and evolutionary process in time perceived as a dynamic system involving multiple biological interactions [1]. Their evolution is often impossible to predict in the long term (because of variable parameters such as genomic

* Corresponding author.

E-mail address: atanganajaques@yahoo.fr (J. Atangana).

instability, interaction with the host, individual initial conditions of carcinogenesis ...). Indeed, the radiosensitivity of a cancerous tumor depends very much on the population of normal stromal cells, immune cells (lymphocytes, macrophages), endothelial cells, etc[2]. Their interactions with the microenvironment are from an ecological point of view, competitive, and involve many events [3]. So it has a high degree of complexity. Its evolution is described as a nonlinear dynamic system generally studied using ordinary or partial (delayed or no) differential equations [3–5]. These equations are generally obtained from models of competition equations of Lotka-Volterra [5]. Others use the concept of prey-predator type interaction in which tumor cells play the role of prey and immune cells act as predators [6–9]. Each of them tends to focus on simulating one or two important elements of the multifactor process of tumor growth. A major concern in population dynamics is to understand how the population of a given species influences the population dynamics of other species, members of the same network of interactions [10]. The dynamics of these populations have counter-intuitive characteristics [11]: To get rid of the predator, it is sometimes better to act on the prey; the variable most relevant to observation is prey. This approach is compatible with the transposition on cancer behaviour. It has been featured in the work of Jimenez and Hernandez [12], that to reverse the ratio of cell populations by giving biological advantage to healthy cells (prey), the strategy is to target healthy cells. This interesting population model is that involving a population of malignant cells competing with a population of normal cells and subjected to radiotherapy to obtain equations depending on different parameters that already reflect many clinical cases frequently encountered. These parameters are the rate of multiplication of malignant cells, a factor reducing the rate of growth due to competition for resources such as nutrients and oxygen. One factor is the action of healthy cells on malignant cells, which can be positive or negative depending on whether the effect is inhibitory or stimulatory. Other models that have worked in this direction include the model of De Pillis and Radunskaya [23] and adjusted by Itik and Banks [13] Due to its simplicity, it permits to understand best the activities of the dynamic behavior of cancer. This model clearly reveals a chaotic (and non random) dynamics and there, we find the determining role of the population of healthy peri-tumoral cells on the fate of the whole system. In effect an analysis of the observability of the model, i.e. the quality of the information on the whole system, transmitted by state variables, reveals that the most relevant observation variable that sees best the overall dynamics is the healthy cell population [14]. As observability is very much associated with the controllability of the system [15], at least mathematically, this approach suggests that targeting healthy tissue may be more relevant than targeting (or optimizing efficacy) of immune cell or tumor cells [14]. Marlucci et al [16] analyzed the Hopf bifurcation by the Lyapunov constant method and the split-period bifurcation using the tumor cell death rate by the host cells as a bifurcation parameter.

However, these very interesting results are limited on the complexity of the model and do not make mention of the direction and stability of periodic bifurcation solutions and the mechanisms of chaos concerning the coexistence of multiple attractors. As recent studies on predator-prey models [17], food chain models [18,19] and interacting population models [20,21] have revealed the existence of multiple attractors that coexist. Neubert [22] studied a Ricker model whose variation in density depends on chaotic behavior. He found that this model (which incorporates environmental load capacity and Allee effect) has a complex basin structure riddled with holes, producing a level of unpredictability quantitatively greater than the classical sensitive dependence of initial conditions in a single Chaotic attractor, or unpredictability is caused by multiple attractors with fractal basin boundaries. Thus in order to throw more light on the dynamic complexity of this system, our

objective in this work is threefold: (a) to study using the theory of the normal form of bifurcation, the direction of Hopf bifurcation and the stability of periodic solutions bifurcation according to the parameter that already reflects many frequently encountered clinical cases which is the growth rate of the host cells; analyze saddle-node bifurcations and parallel bifurcations. (b) define the region in the parameter space in which the model develops the coexistence of multiple attractors. (c) perform a series of simulations via an electronic circuit with Orcad-Pspice of the mathematical ODE model. Such an approach is particularly useful as it provides a useful tool for designing an analog model simulator.

The remaining parts of this scientific contribution are organized as follows. In Section 2, we present the model. We perform linear stability analysis and prove the existence of Hopf bifurcation in Section 3. In Section 4 we study the direction and the periodic solutions of bifurcation. In Section 5, traditional nonlinear diagnostic tools such as bifurcation diagrams, Lyapunov spectrum graphs, live portraits and attraction basins are used to highlight complex phenomena such as coexistence multiple attractors. In Section 6, Pspice simulations are performed. Finally, we discuss our results and enumerate some concluding remarks and proposals for future works in conclusion in Section 7.

2. 3D Model of tumor growth

The model of interests here is that proposed in [14] by Letellier et al., presenting numerous analogies with clinical evidence. This model describes the interactions that take place in a single tumor site, between three cell populations: host cells, effector immune cells and tumor cells. This model is dedicated to a site in the vicinity of a homogeneous tumor. It is the same three-dimensional model of Lotka-Volterra proposed by De Pillis and Radunskaya [23] with the only difference the external environment is neglected by not considering the constant influx of immune cells. This simplification raises the question of the activation of naive cytotoxic T lymphocytes. We apply the following logic [24]; the production of effector cytotoxic T lymphocytes is on a shorter time scale than that of tumor growth. So, in the model, this stimulation is considered instantaneous and coupled to the production of immune cells. After nondimensionalizing the variables and applying the change of the variables [14], the model is presented by the following set of ordinary equations:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz, \\ \dot{y} &= \rho_2 \frac{yz}{1+z} - \alpha_{23} yz - \delta y, \\ \dot{z} &= z(1-z) - \alpha xz - \alpha_{32} yz,\end{aligned}\tag{1}$$

where x represents the normalized population of host cells, y is the normalized population of effector immune cells, and z is the normalized population of tumor cells. In this model no prey is clearly identified. According to this model, the host cells and the tumor cells are clearly in competition on the same ecological niche. The different types of interactions are detailed in [14]. There is no direct interaction between the host cells and the effector immune cells: it is therefore neutralism. Tumor and immune effector cells have interactions whose nature depends on the growth rate of the immune cells ρ_2 and the inhibition rate thereof by the tumor cells α_{23} : when the growth of the immune cells prevails, it is contramensalism; if this is not the case, the two populations are also in competition. Tumor cells are general competitors while host and immune cells are more like specific competitors.

We choose to study the system for the parameters described in [12,14,16,24] that lead to certain behavior that we want to subsequently bring more light by our small contribution. The sets of parameters will subsequently be considered according to the clinical situations studied.

3. Linear stability analysis and hopf bifurcation existence

3.1. Linear stability analysis

The equilibrium or stationary points are the points of the system where the state variables of the system do not depend on time and are obtained by solving the system of equations $\dot{x} = 0, \dot{y} = 0, \dot{z} = 0$. Referring to [13], we obtain:

$$\begin{aligned} E_0 &= (0, 0, 0) \quad ; \quad E_1 = (1, 0, 0) \quad ; \quad E_2 = (0, 0, 1) \quad ; \\ E_3 &= \left(0, \frac{1-\eta-\Delta}{\alpha_{32}}, \eta + \Delta\right); \\ E_5 &= \left(\frac{1-\eta-\Delta}{a\alpha_{13}-\rho_1}, 0, \frac{\rho_1(1-a)}{a\alpha_{13}-\rho_1}\right) \quad ; \\ E_6 &= \left(\frac{\rho_1-\alpha_{13}(\eta+\Delta)}{\rho_1}, \frac{\rho_1(1-a)+(a\alpha_{13}-\rho_1)(\eta+\Delta)}{\rho_1\alpha_{32}}, \eta + \Delta\right); \\ E_7 &= \left(\frac{\rho_1-\alpha_{13}(\eta+\Delta)}{\rho_1}, \frac{\rho_1(1-a)+(a\alpha_{13}-\rho_1)(\eta-\Delta)}{\rho_1\alpha_{32}}, \eta - \Delta\right). \end{aligned}$$

$$\text{With } \eta = \frac{\rho_2 - \alpha_{23} - \delta}{2\alpha_{23}} \quad ; \quad \Delta = \frac{\sqrt{(\alpha_{23} + \delta - \rho_2)^2 - 4\delta\alpha_{23}}}{2\alpha_{23}}$$

We observe from these expressions that the number of equilibrium points can increase beyond 3 or decrease to less than 8 depending on how the system parameters vary. For example, points $E_i (i = 3, 4, 5, 6, 7)$ exist if and only if the following relationships are verified:

$$\left\{ \begin{array}{l} \eta + \Delta \leq 1 \quad (a) \\ \eta \leq 1 + \Delta \quad (b) \\ \eta \geq \Delta \quad (c) \end{array} \right\} ; \left\{ \begin{array}{l} \rho_1 \leq a\alpha_{13} \quad (d) \\ \rho_1 \geq \alpha_{13}(\eta + \Delta) \quad (e) \end{array} \right\} ; \left\{ \begin{array}{l} \rho_1 \geq \alpha_{13}(\eta - \Delta) \quad (f) \\ a \leq 1 \quad (g) \end{array} \right\}$$

and on the contrary case we have 3 points of equilibrium. Referring to the values of the parameters defined in [13,14] and varying ρ_1 (growth rate of host cells) in the meantime $0.1 \leq \rho_1 \leq 1.5$; taking the other constant parameters, we find that the conditions (a) and (e) are not verified. Therefore the point E_3 and E_6 do not exist for the system because they each have a negative coordinate and are not biologically acceptable. E_5 is reduced to E_1 and the point E_7 exists when the condition (f) is verified i.e. $\rho_1 \geq \alpha_{13}(\eta - \Delta) = 0.1987545$. The consequence is that the system has 5 equilibrium points among which only one coincides with the coexistence of the three cell populations. For $\rho_1 \leq 0.1987545$, E_7 has a negative coordinate, therefore does not exist for the system and in this case the equilibrium points of the system are four in number, none of which coincides with the coexistence of the three cell populations. So the number of equilibrium points in the system can go from 4 to 5 or 5 to 4 when the parameter ρ_1 varies passing through the value $\rho_1 = 0.1987545$. A bifurcation occurs in the system and

$$\begin{aligned} a_2 &= \rho_1 + z_e - \alpha_{13}z_e, \\ a_1 &= -\frac{aJ_{23}J_{32}\alpha_{13}z_e + J_{31}\alpha_{13}^2\alpha_{32}z_e + \alpha_{13}\alpha_{32}\rho_1z_e^2 - aJ_{23}J_{32}\rho_1 - J_{23}J_{32}\rho_1z_e - J_{31}\alpha_{13}\alpha_{32}\rho_1 - \alpha_{32}\rho_1^2z_e + J_{23}J_{32}\rho_1}{\rho_1\alpha_{32}}, \\ a_0 &= \frac{(\alpha_{13}z_e - \rho_1)J_{32}(a\alpha_{13}z_e - a\rho_1 - \rho_1z_e + \rho_1)J_{23}}{\rho_1\alpha_{32}}. \end{aligned}$$

may be of the saddle-node-focus. To illustrate this with numerical results, we consider $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$, the other parameters kept unchanged and study their stabilities. In order to analyze the stability of equilibrium states and the local bifurcations that may occur in the system (1) by changing the parameters, referring to [13], we linearise the system around equilibria x_e, y_e, z_e and the 3×3 following Jacobian matrix is obtained:

$$J_e = \begin{bmatrix} \rho_1(1 - 2x_e) - \alpha_{13}z_e & 0 & -\alpha_{13}x_e \\ 0 & \frac{\rho_2z_e}{1+z_e} - \alpha_{23}z_e - \delta & \frac{\rho_2y_e}{1+z_e} - \frac{\rho_2y_ez_e}{(1+z_e)^2} - \alpha_{23}y_e \\ -az_e & -\alpha_{32}z_e & 1 - 2z_e - \alpha x_e - \alpha_{32}y_e \end{bmatrix} \quad (2)$$

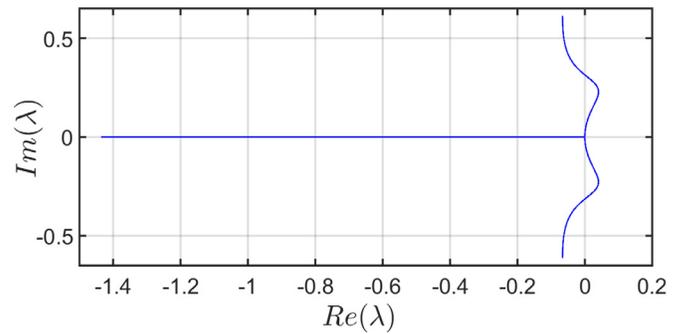


Fig. 1. Representation of the eigenvalues, solution of the characteristic Eq. (3), in the complex plane $(Re(\lambda), Im(\lambda))$ for $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$.

Thus, the stability of the fixed points is studied numerically by calculating the eigenvalues of the Jacobian matrix J_e . Since J_e is 3×3 matrix with real coefficients, the corresponding characteristic equation is a third-order polynomial with real coefficients. The numerical calculation is performed and the results are shown in Table 1.

In light of Table 1, it is clear that the equilibrium points E_0, E_2, E_4 are still unstable and E_1 is still quasi-stable. In contrast, only the balance E_7 changes stability according to parameter values ρ_1 . It is stable when ρ_1 is less than a critical value $\rho_{1c} (\rho_1 > \rho_{1c})$ and unstable for ρ_1 greater than $\rho_{1c} (\rho_1 < \rho_{1c})$. These interpretations are supported by the bifurcation analysis presented in the next section.

3.2. Existence of Hopf bifurcation

The stability of the equilibrium point $E_7(x_e, y_e, z_e)$ above and the type of bifurcation occurring at this point is given at first sight by looking at the solution of the characteristic equation of the matrix J_e . To simplify the calculations it is useful to remember the conditions defining this equilibrium:

$$\begin{aligned} \rho_1x(1 - x) - \alpha_{13}xz &= 0, \\ \rho_2\frac{yz}{1+z} - \alpha_{23}yz - \delta y &= 0, \\ z(1 - z) - \alpha xz - \alpha_{32}yz &= 0. \end{aligned}$$

Substituting the elements of the new Jacobian matrix by: $J_{31} = -az_e, J_{23} = \frac{\rho_2}{1+z_e} - \frac{\rho_2z_e}{(1+z_e)^2} - \alpha_{23}, J_{32} = -\alpha_{32}z_e$, the characteristic equation obtained is as follows:

$$p(\lambda) = \lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0, \quad (3)$$

where

In Fig. (1), we show these eigenvalues in the complex plane $(Re(\lambda), Im(\lambda))$. Eq. (3) is solved using the Newton-Raphson method for the range of the following parameter : $0.2 \leq \rho_1 \leq 1.5$ keeping the other values constant.

In light of this figure we can deduce some points concerning the stability equilibria and bifurcations exposed to appear in the model of tumor growth. The following conclusion can be made: the Jacobian matrix possesses the absolutely real coefficients. Therefore, the symmetry observed along the real axis is the result of the appearance of complex conjugate eigenvalue pairs. As a result, volumes in the phase space are contracted if the actual parts of the eigenvalues (λ) are all negative and increased if they are positive. When the growth rate of the host cells increases from

Table 1
Eigenvalues and stability of fixed points computed for some discrete values of the bifurcation control parameter ρ_1 .

Bifurcation parameter values (ρ_1)	Equilibrium point eigen values				
	E_0	E_1	E_2	E_4	E_7
$\rho_1 = 0.2$	$\lambda_1 = 1$ $\lambda_2 = -0.5$ $\lambda_3 = 0.2$ Saddle (unstable)	$\lambda_1 = -0.5$ $\lambda_2 = -0.2$ $\lambda_3 = 0$ Node marginal (quasi-stable)	$\lambda_1 = -1$ $\lambda_2 = -1.3$ $\lambda_3 = 1.55$ Saddle (unstable)	$\lambda_1 = 0.0013$ $\lambda_{2,3} = -0.0663 \pm 0.6131$ Saddle-focus (unstable)	$\lambda_1 = -0.0013$ $\lambda_{2,3} = -0.0663 \pm 0.6098$ Node-focus (stable)
$\rho_1 = 0.3$	$\lambda_1 = 1$ $\lambda_2 = -0.5$ $\lambda_3 = 0.3$ Saddle (unstable)	$\lambda_1 = -0.5$ $\lambda_2 = -0.3$ $\lambda_3 = 0$ Node marginal (quasi-stable)	$\lambda_1 = -1$ $\lambda_2 = -1.2$ $\lambda_3 = 1.55$ Saddle (unstable)	$\lambda_1 = 0.1012$ $\lambda_{2,3} = -0.0663 \pm 0.6131$ Saddle-focus (unstable)	$\lambda_1 = 0.1420$ $\lambda_{2,3} = -0.0458 \pm 0.4044$ Node-focus (stable)
$\rho_1 = 0.45$	$\lambda_1 = 1$ $\lambda_2 = -0.5$ $\lambda_3 = 0.45$ Saddle (unstable)	$\lambda_1 = -0.5$ $\lambda_2 = -0.45$ $\lambda_3 = 0$ Node marginal (quasi-stable)	$\lambda_1 = -1$ $\lambda_2 = -1.05$ $\lambda_3 = 1.55$ Saddle (unstable)	$\lambda_1 = 0.2512$ $\lambda_{2,3} = -0.0663 \pm 0.6131$ Saddle-focus (unstable)	$\lambda_1 = -0.4322$ $\lambda_{2,3} = -0.0242 \pm 0.6098$ Saddle-focus (unstable)
$\rho_1 = 0.7$	$\lambda_1 = 1$ $\lambda_2 = -0.5$ $\lambda_3 = 0.7$ Saddle (unstable)	$\lambda_1 = -0.5$ $\lambda_2 = -0.7$ $\lambda_3 = 0$ Node marginal (quasi-stable)	$\lambda_1 = -1$ $\lambda_2 = -0.8$ $\lambda_3 = 1.55$ Saddle (unstable)	$\lambda_1 = 0.5012$ $\lambda_{2,3} = -0.0663 \pm 0.6131$ Saddle-focus (unstable)	$\lambda_1 = -0.7126$ $\lambda_{2,3} = 0.0394 \pm 0.2125$ Saddle-focus (unstable)
$\rho_1 = 1.2$	$\lambda_1 = 1$ $\lambda_2 = -0.5$ $\lambda_3 = 1.2$ Saddle (unstable)	$\lambda_1 = -0.5$ $\lambda_2 = -1.2$ $\lambda_3 = 0$ Node marginal (quasi-stable)	$\lambda_1 = -1$ $\lambda_2 = -0.3$ $\lambda_3 = 1.55$ Saddle (unstable)	$\lambda_1 = 1.0012$ $\lambda_{2,3} = -0.0663 \pm 0.6131$ Saddle-focus (unstable)	$\lambda_1 = -1.1606$ $\lambda_{2,3} = 0.0134 \pm 0.1111$ Saddle-focus (unstable)

a threshold value, the system becomes unstable, it has bifurcations that cause jump phenomena between the stable solutions. Looking at the evolution of the eigenvalues of the Jacobian matrix of the system, we notice that there are two types of instabilities: a subharmonic bifurcation (where the eigenvalues cross the real axis at -1 of the complex plane along the imaginary axis) and Hopf bifurcation (point of intersection with the imaginary number axis where two conjugate complex eigenvalues cross the imaginary axis simultaneously). We also note that real (non-complex) solutions are always negative.

From this discussion above, what interests us is the instability related to Hopf's bifurcation. We consider the characteristic equation described by Eq. (3) calculated around the equilibrium point E_7 . To ensure the existence of Hopf's bifurcation for ρ_1 in the system (1) and the satisfaction of the transversality condition [25], we consider the following pure imaginary conjugate complex eigenvalue pairs $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0$ for any real numbers ω_0 : points of intersection of the curve of the complex plane with the imaginary number axis. $\lambda_{1,2}$ are roots of $p(\lambda)$ which is a linear polynomial of degree 3 with real coefficients. The sum and the product of the 3 roots of $p(\lambda)$ verify the following relations: $\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = -a_2$ and $\lambda_1\lambda_2\lambda_3 = -a_0$, with $\lambda_3 = -a_2 = \rho_1 + z_e - \alpha_{13}z_e$, $\lambda_{1,2} = \pm i\omega_0$ and

$$\omega_0 = \sqrt{\frac{a_0}{a_1}}. \tag{4}$$

In this boundary $p(\lambda_3 = 0)$ leads to :

$$a_1 a_2 - a_0 = 0. \tag{5}$$

We replace in Eq. (5) the expressions of a_2 , a_1 and a_0 described above. After a few mathematical manipulations, we have the equation that defines the critical value of ρ_1 corresponding to the boundary:

$$\bar{A}\rho_{1c}^3 + \bar{B}\rho_{1c}^2 + \bar{C}\rho_{1c} + \bar{D} = 0, \tag{6}$$

where

$$\begin{aligned} \bar{A} &= -\alpha_{32}z_e, \\ \bar{B} &= 2\alpha_{13}\alpha_{32}z_e^2 + J_{31}\alpha_{13}\alpha_{32} - \alpha_{32}z_e^2, \\ \bar{C} &= 2J_{31}\alpha_{13}^2\alpha_{32}z_e + \alpha_{13}\alpha_{32}z_e^2(1 - \alpha_{13}) - J_{23}J_{32}z_e(a + z_e - 1) - J_{31}\alpha_{13}\alpha_{32}z_e, \\ \bar{D} &= aJ_{23}J_{32}\alpha_{13}z_e^2 + J_{31}\alpha_{13}^2\alpha_{32}z_e^2(1 - \alpha_{13}). \end{aligned}$$

Taking $\rho_1 = \rho_{1c}$ solution of Eq. (6), Eq. (3) has two even solutions, pure imaginary conjugate complexes and a real negative solution. So, the first condition for the Hopf bifurcation in the sense of the theorem given in [26,46,47] is satisfied.

According to Eq. (3), we have:

$$\lambda'(\rho_1) = \frac{\lambda^2 + b_1\lambda + b_0}{3\lambda^2 + 2a_2\lambda + a_1}, \tag{7}$$

where

$$b_1 = \left. \frac{da_1}{d\rho_1} \right|_{\rho_1=\rho_{1c}} = -\frac{z_e (aj_{23}j_{32}\alpha_{13} + j_{31}\alpha_{13}^2\alpha_{32} + \alpha_{32}\rho_{1c}^2)}{\alpha_{32}\rho_{1c}^2},$$

$$b_0 = \left. \frac{da_0}{d\rho_1} \right|_{\rho_1=\rho_{1c}} = \frac{j_{32}j_{23}(\alpha\omega_0^2 z_e^2 - a\rho_{1c}^2 - \rho_{1c}^2 z_e + \rho_{1c}^2)}{\alpha_{32}\rho_{1c}^2}.$$

Thus,

$$Re\left(\left. \frac{d\lambda}{d\rho_1} \right|_{\lambda=i\omega_0, \rho_1=\rho_{1c}}\right) = \alpha'(0) = \frac{(a_1 - 3\omega_0^2)(b_0 - \omega_0^2)}{4a_0^2\omega_0^2 + (a_1 - 3\omega_0^2)^2}. \tag{8}$$

We can see in relation (8) that $Re\left(\left. \frac{d\lambda}{d\rho_1} \right|_{\lambda=i\omega_0, \rho_1=\rho_{1c}}\right) \neq 0$, which satisfies the second condition of Hopf bifurcation (transversality condition). According to the Poincaré-Andronove-Hopf theorem, when $\rho_1 = \rho_{1c}$, the system (1) undergoes a Hopf bifurcation at equilibrium $E_7(x_e, y_e, z_e)$. The above analysis is summarised as follows:

Theorem 1. (existence of Hopf bifurcation). *When ρ_1 crosses the critical value ρ_{1c} , the system (1) undergoes a Hopf bifurcation at the equilibrium point $E_7(x_e, y_e, z_e)$.*

4. Direction and stability of bifurcating periodic solutions

4.1. Theoretical analysis

Stability loss in this case is directly related to the disappearance or birth of a periodic orbit. This bifurcation represents the mechanism for the transition from a stationary regime to oscillations (or oscillations to a stationary regime) and can accentuate the appropriate interpretation of many phenomena in physics, biology, economics. This is why it usually plays a special role in the bifurcation theory. For these purposes, we apply the normal theory of Hopf bifurcation form [27] to study the direction, stability, and period of bifurcations periodic solutions of the system (1) occurring at ρ_{1c} . Let's find the matrix for the normal theory of Hopf bifurcation which puts the linear part of the system at the point of equilibrium S_e in the form Jordan when $\rho_1 = \rho_{1c}$, that is to say in the following form:

$$P^{-1}J_e(\rho_{1c})P = \begin{pmatrix} 0 & -\omega_0 & 0 \\ \omega_0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}. \tag{9}$$

The first 2 columns of P represent the real and imaginary parts of the eigenvectors corresponding to the eigenvalue $\lambda_1 = i\omega_0$ and the 3rd column represents the vector corresponding to the real eigenvalue λ_3 . After some algebra manipulations, we get the eigen vector v_1 associated to $\lambda_1 = i\omega_0$ which is:

$$v_1 = \begin{pmatrix} -\frac{i\omega_0(\alpha_{13}x_e + i\omega_0)}{\rho_{1c}x_e y_e j_{23}} \\ 1 \\ \frac{i\omega_0}{y_e j_{23}} \end{pmatrix},$$

and the eigen vector v_3 associated to λ_3 is:

$$v_3 = \begin{pmatrix} -\frac{\alpha_{13}x_e}{\lambda_3 + \rho_{1c}x_e} \\ \frac{y_e j_{23}}{\lambda_3} \\ 1 \end{pmatrix}.$$

So, the matrix P is defined by:

$$P = (Re(v_1), -Im(v_1), v_3) = \begin{pmatrix} \omega_0^2 \gamma_1 & \omega_0 \gamma_2 & \gamma_3 \\ 1 & 0 & \gamma_4 \\ 0 & -\omega_0 \gamma_5 & 1 \end{pmatrix}, \tag{10}$$

with $\gamma_1 = \frac{1}{\rho_{1c}x_e y_e j_{23}}$, $\gamma_2 = \frac{\alpha_{13}}{\rho_{1c}y_e j_{23}}$, $\gamma_3 = -\frac{\alpha_{13}x_e}{\lambda_3 + \rho_{1c}x_e}$, $\gamma_4 = \frac{y_e j_{23}}{\lambda_3}$ and $\gamma_5 = \frac{1}{y_e j_{23}}$.

In order to perform the change of base, we substitute the equations $X = PY + X_e$ and $F(Y, \rho_1) = P^{-1}f(PY + X_e, \rho_1)$ in the system (1), where $f(X, \rho_1)$ represents the vector field of the system (1), $X = (x, y, z)^T$ the state vector, $X_e = (x_e, y_e, z_e)^T$ the equilibrium vector and $Y = (x_1, y_1, z_1)^T$ the state vector in the base $(x_1, y_1, z_1)^T$. After some development the following system in the new base is obtained:

$$\dot{Y} = F(Y, \rho_1) = (P_1, P_2, P_3)^T, \tag{11}$$

where P_1, P_2 and P_3 are functions of the variables x_1, y_1 and z_1 in the new base and their expressions are given in appendix. Note that the equilibrium point of equation (11) is the origin $O(0, 0, 0)$. We follow the procedures for calculating the coefficients μ_2, τ_2 and β_2 described by Hassard et al. [27] to demonstrate the existence of periodic solutions of small amplitude of the system (11), for small values of ρ_1 in the case $\alpha'(0), \lambda_3$. The calculation procedures are defined in the appendix.

The main results of these coefficients are defined below:

$$\mu_2 = -\frac{Re(C_1(0))}{\alpha'(0)} ; \quad \tau_2 = -\frac{Im(C_1(0)) + \mu_2 \omega'(0)}{\omega_0} ;$$

$$\beta_2 = 2Re(C_1(0)),$$

where $C_1(0)$ is defined in the appendix.

We arrive at the properties illustrated in the following theorem:

Theorem 2. *Taking into consideration the fact that the system (1) exhibits a Hopf bifurcation at the equilibrium point $E_7(x_e, y_e, z_e)$ when the parameter ρ_1 take the value ρ_{1c} , the following properties are verified:*

- (1) *If $\mu_2 > 0(\mu_2 < 0)$, the Hopf bifurcation is supercritical (subcritical) and bifurcating periodic solutions exist for $\rho_1 > \rho_{1c}(\rho_1 < \rho_{1c})$.*
- (2) *If $\beta_2 > 0(\beta_2 < 0)$, the solutions of bifurcating periodic solutions are orbitally stable (unstable).*
- (3) *If $\tau_2 > 0(\tau_2 < 0)$, the period of bifurcating periodic solutions increases (decreases).*

The theorem informs about the existence of a stable or unstable limit cycle in a certain neighborhood U of the point $E_7(x_e, y_e, z_e)$ such as $\rho_1 > \rho_{1c}(\rho_1 < \rho_{1c})$ up to a certain value $\rho'_1(\rho''_1)$ which is not known and whose amplitude increases and is of the order of $\sqrt{\rho_1 - \rho_{1c}}(\sqrt{\rho_{1c} - \rho_1})$. The limit cycle can split or disappear beyond a certain value $\rho'_1(\rho''_1)$. From these results we conclude that, the system has a solution of unique amplitude where the approximated period is defined as:

$$T(\rho_1) = \frac{2\pi}{\omega_0} (1 + \tau_2 \varepsilon^2 + 0(\varepsilon^4)),$$

and the characteristic exponent (characteristic index) is defined by

$$\beta = \beta_2 \varepsilon^2 + 0(\varepsilon^4),$$

with $\varepsilon^2 = \left(\frac{\rho_1 - \rho_{1c}}{\mu_2}\right) + 0(\rho_1 - \rho_{1c})^2, \mu_2 \neq 0$.

The approximate expression of periodic bifurcation solutions is: $X = (x, y, z)^T = X(\rho_{1c}) + QY = (x_e(\rho_{1c}), y_e(\rho_{1c}), z_e(\rho_{1c})) + Q(\bar{x}_1, \bar{y}_1, \bar{z}_1)^T$, where Q is the matrix defined in equation (10), $\bar{x}_1 = Re(\xi)$; $\bar{y}_1 = Im(\xi)$ and $\bar{z}_1 = 0 + (|\xi|^2)$ with $\xi = \varepsilon \exp\left(\frac{i2\pi t}{T(\rho_1)}\right) + 0(\varepsilon^2)$.

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_e(\rho_{1c}) \\ y_e(\rho_{1c}) \\ z_e(\rho_{1c}) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \omega_0^2 \gamma_1 \varepsilon \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right) + \omega_0 \gamma_2 \varepsilon \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) \\ \varepsilon \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right) \\ -\omega_0 \gamma_5 \varepsilon \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) \end{pmatrix} + 0(\varepsilon).$$

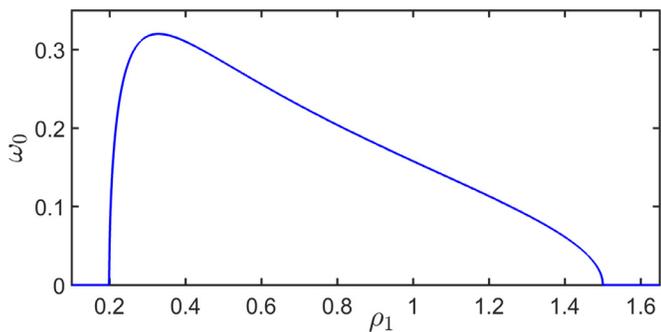


Fig. 2. Representation of the proper pulsation of the system, for $0.1 \leq \rho_1 \leq 1.65$.

4.2. Numerical results

In this section we illustrate the theoretical results of bifurcation by numerical calculations. We give an example considering the system (1) with the following parameter values: $\rho_2 = 4.5$; $\delta = 0.5$; $\alpha_{13} = 1.5$; $\alpha_{22} = 0.2$; $\alpha_{32} = 2.5$; $a = 1$. According to Theorem 1, the critical values of the bifurcation parameter ρ_1 so-

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.4803260173 \\ 0.1548683930 \\ 0.132503000 \end{pmatrix} + \left(\frac{\rho_1 - 0.3824599780}{0.6720107730} \right)^{\frac{1}{2}} \begin{pmatrix} 1.047592089 \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right) + 2.403581922 \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) \\ \cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right) \\ -0.6128492596 \sin\left(\frac{2\pi}{T}t\right) \end{pmatrix} + 0(\rho_1 - 0.3824599780).$$

lution of Eq. (6) are: $\rho_{1c1} = 0.382459978$; $\rho_{1c2} = 1.5$ and $\rho_{1c3} = -0.1174539779$. Since the parameter ρ_1 is always positive, we omit the last value ρ_{1c3} of the solution. Only the first value of the solution is taken into account because for the second value of the solution, the pulsation of periodic bifurcation solutions is zero as shown in Fig. 2 and in addition for this value, the equilibrium point is $S_e = (0.8675, 0, 0.1325)$ corresponding to a state in which only the host and tumor cells coexist. The site is located in an area of mild proliferation less aggressive by tumor cells and probably undetectable by effector immune cells clinically speaking. Such a state in the site is within a tumor, either in a necrotic zone or in a quiescent zone because the site is described by a pathological state for a patient where the host cells predominate on the tumor cells.

So, considering the first critical value, we have the equilibrium point $X_e = (0.4803260173, 0.154868393, 0.132503)$, a negative real eigenvalue $\lambda_3 = -0.316208478$ and two pairs of conjugate pure imaginary eigenvalues $\lambda_{1,2} = \pm 0.3140224166i$. Furthermore $Re(\lambda'(\rho_{1c})) = \alpha'(0) = 3.5383 \neq 0$ and we can conclude from Theorem 1 that the condition of transversality is satisfied. Numerical calculation of matrices P and inverse P^{-1} are given by:

$$P = \begin{pmatrix} 1.047592089 & 2.403581922 & 5.437529913 \\ 1 & 0 & -1.620441943 \\ 0 & -0.6128492596 & 1 \end{pmatrix}, \tag{12}$$

$$P^{-1} = \begin{pmatrix} 0.146552548437913 & 0.846472709633653 & 0.574776016337699 \\ 0.147572771396039 & -0.154596067866295 & -1.05294531140369 \\ 0.0904398636871823 & -0.0947440857289305 & 0.3540324550697 \end{pmatrix}. \tag{13}$$

It follows from the results of the previous section, following the calculations of the various coefficients useful for the direction of the bifurcation that:

$$g_{11} = 0.2083685504 - 0.5948179578i ;$$

$$g_{02} = 0.7890666710 + 0.2289470828i;$$

$$g_{20} = -1.328828889 + 0.8368072785i ;$$

$$g_{21} = -1.683237002 - 1.048553860i;$$

$$C_1(0) = -2.377775722 - 1.795848876i.$$

We finally have $\mu_2 = 0.6720107730$; $\beta_2 = -4.755551444$; $\tau_2 = 4.550929314$.

In the light of Theorem 2, since $\mu_2 > 0$, the Hopf bifurcation is supercritical and periodic bifurcation solutions exist for $\rho_1 > \rho_{1c}$ describing the direction of bifurcation. It means that the point of equilibrium X_e of the system (1) is stable when $\rho_1 < \rho_{1c}$ and loses stability when the Hopf bifurcation occurs, that is, when ρ_1 rises above ρ_{1c} as such as Fig. 3 shows it. In addition $\beta_2 < 0$ and we conclude that each individual periodic solution is stable in this example as shown in Fig. 3(a), where $\rho_1 = 0.36$. When ρ_1 rises above ρ_{1c} the pulsation of the periodic solutions of bifurcation decreases (see Fig. 3 consequently the period of bifurcation rises since $\tau_2 > 0$. This can be justified by the fact that the period of the solution of Fig. (4)(a) is greater than that of Fig. 3(c) corresponding to the values $\rho_1 = 0.42$ and $\rho_1 = 0.4$ respectively. Note that each periodic solution is a stable limit cycle. The approximate expression of the period is given by:

$$T(\rho_1) = 20.008715859 (1 + 6.772107674(\rho_1 - 0.3824599780) + 0(\rho_1 - 0.3824599780)).$$

The corresponding characteristic index is: $\beta = -4.755551444(\rho_1 - 0.3824599780) + 0(\rho_1 - 0.3824599780)$ and the periodic solutions are approximated by:

To be convinced of the analytical approximation of the periodic solutions, we present in Fig. 4(c) and (d) the numerical solutions of the system (1) solved by the method of RK4 with a value of ρ_1 close enough to ρ_{1c} and for initial condition $x_e = 0.4808$; $y_e = 0.1534$; $z_e = 0.1336$.

5. Dynamic and complex behaviors of the HET model of cancer

In this section we highlight the rich register of behaviors that can be found in the HET model of cancer under study. The dynamic properties of the model are obtained by numerically solving the system (1) in Fortran by the RK4 method with a constant time step $\Delta t = h = 0.05$.

5.1. Bifurcation and intermittent behaviour

The evolution of the asymptotic behaviour of the solutions are shown using nonlinear quantitative and qualitative analysis tools such as the Lyapunov spectrum graph, the bifurcation diagram, the phase portraits and the frequency spectra. The bifurcation diagram and the Lyapunov spectrum are calculated in terms of a unique parameter called control. We focused on the bifurcation parameters that can be manipulated experimentally. For example, the growth rate of host cells ρ_1 and the growth rate of effector im-

une cells ρ_2 . Considering that the measurement of effector immune cell populations is ineffective due to the low observability it

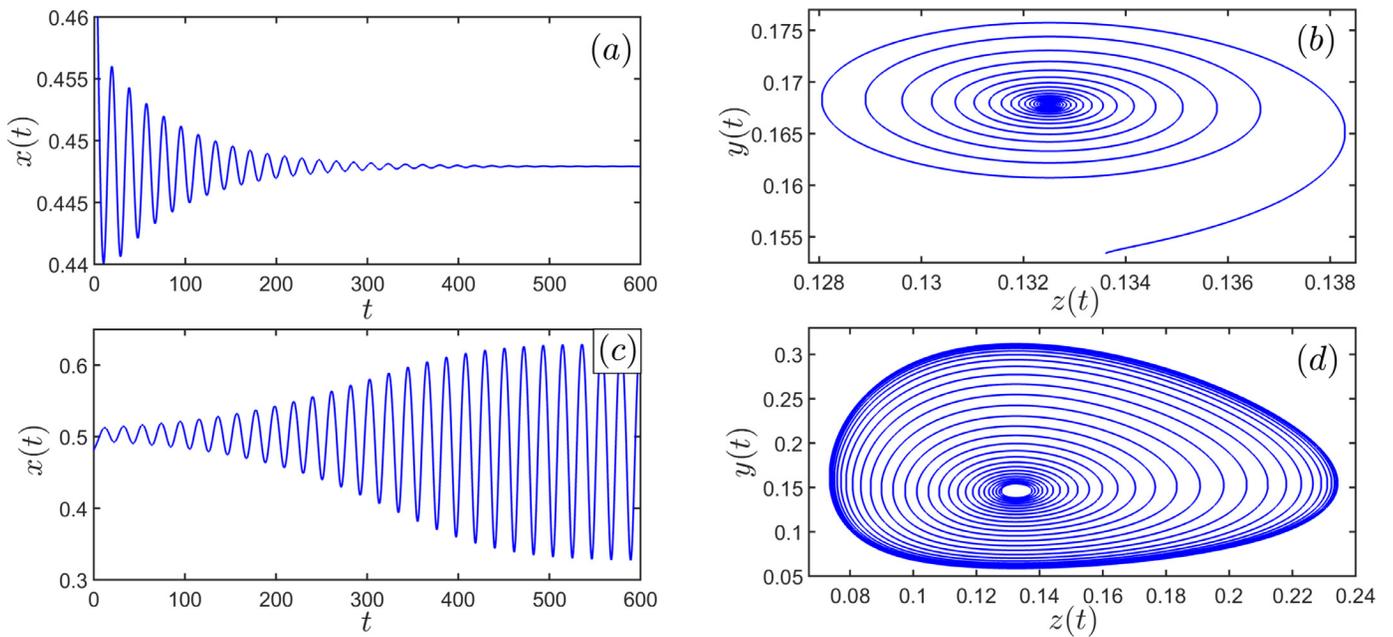


Fig. 3. Time series and phase diagram for system (1) with $\rho_1 = 0.36 < \rho_{1c}$: (panel (a) and panel (b)). Panels (c) and (d) represent and phase diagram for the same system (1) with $\rho_1 = 0.4 > \rho_{1c}$.

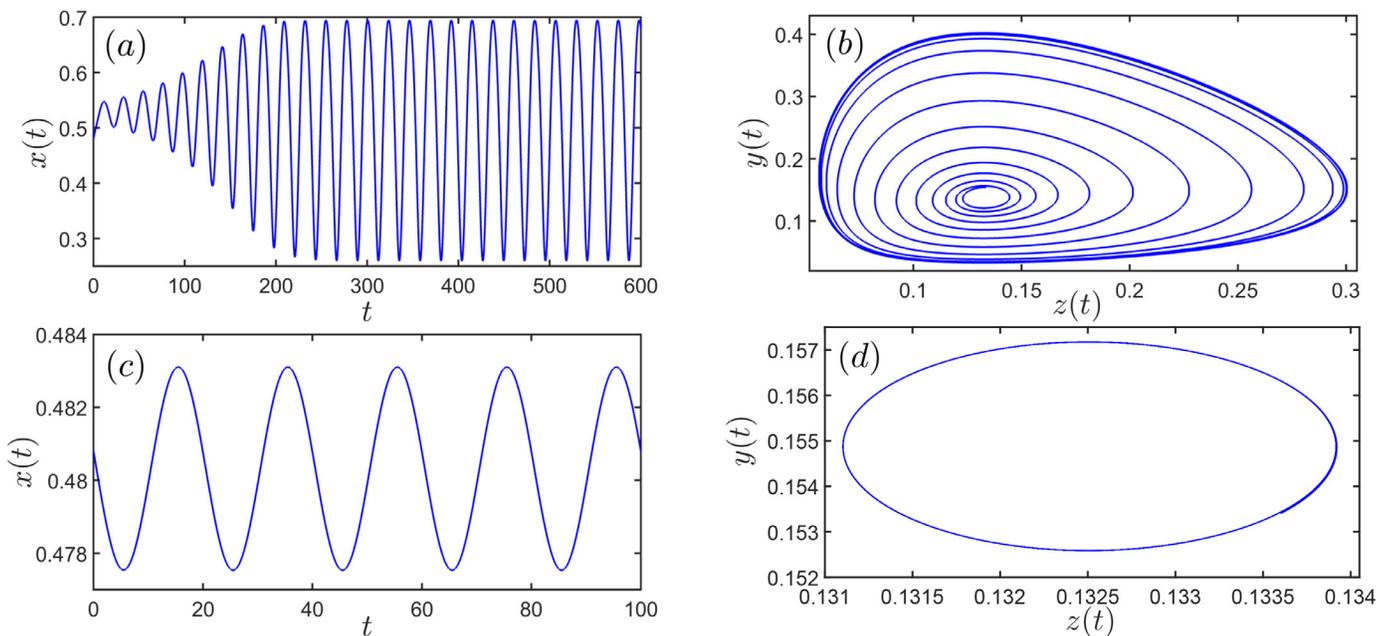


Fig. 4. Time series and phase diagram for system (1) with $\rho_1 = 0.42 > \rho_{1c}$: (panel (a) and panel (b)). Panels (c) and (d) represent and phase diagram for the same system (1) with $\rho_1 \approx \rho_{1c}$.

affords to dynamics [14]. On the other hand, one contrary a simultaneous action on host cells and effector immune cells could be, at least from a dynamic point of view, a possible therapy to reduce the tumor cell population that is to say seems to be one of the best strategy to act on the dynamics of cancer.

Simultaneous action of the parameters ρ_1 and ρ_2 can influence the dynamics of the system. In Fig. 5, the regions of various dynamic behaviors of the model are plotted in the plane (ρ_1, ρ_2) in (a) and in space $(\rho_1, \rho_2, \lambda_{\max})$ in (b) where the non-chaotic dynamic domains (blue) and the chaotic dynamic domains (red) can be identified. This diagram is of great importance for the simultaneous observation of two populations, because it allows the user

to have a general idea of the dynamics of the model when the parameters are modified.

The value of the growth rate of the host cells chosen according to the clinical situations studied in [14] being one of the main parameters of the system under which we observe the dynamics of the disease and leading to a chaotic behavior of which we want to study these properties next [13,14] is $\rho_1 = 0.518$. We vary the growth rate of effector immune cells ρ_2 in the interval $3.5 \leq \rho_2 \leq 6.3$, the bifurcation diagram of Fig. (6 (a)) shows the local maximums of the host cell state vector x and the corresponding Lyapunov spectrum graph (Fig. 6 (c)).

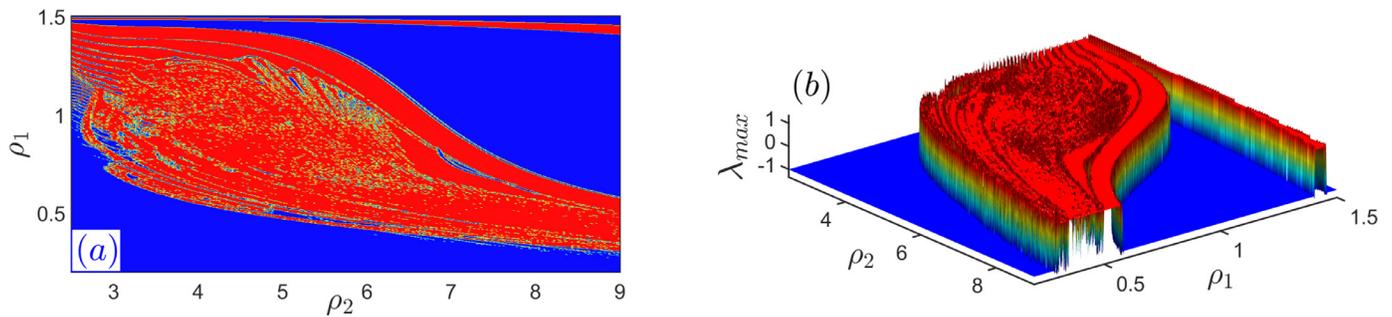


Fig. 5. Two-parameter phase diagram in the plane (ρ_1, ρ_2) in (a) and in space $(\rho_1, \rho_2, \lambda_{max})$ in (b) showing respectively the region of periodic dynamics (blue) and the region of chaotic dynamics (red). A positive exponent ($\lambda_{max} > 0$) indicates irregular oscillations (chaos), whereas regular (non-chaotic) oscillations are characterized by negative values of the Lyapunov exponent ($\lambda_{max} < 0$). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

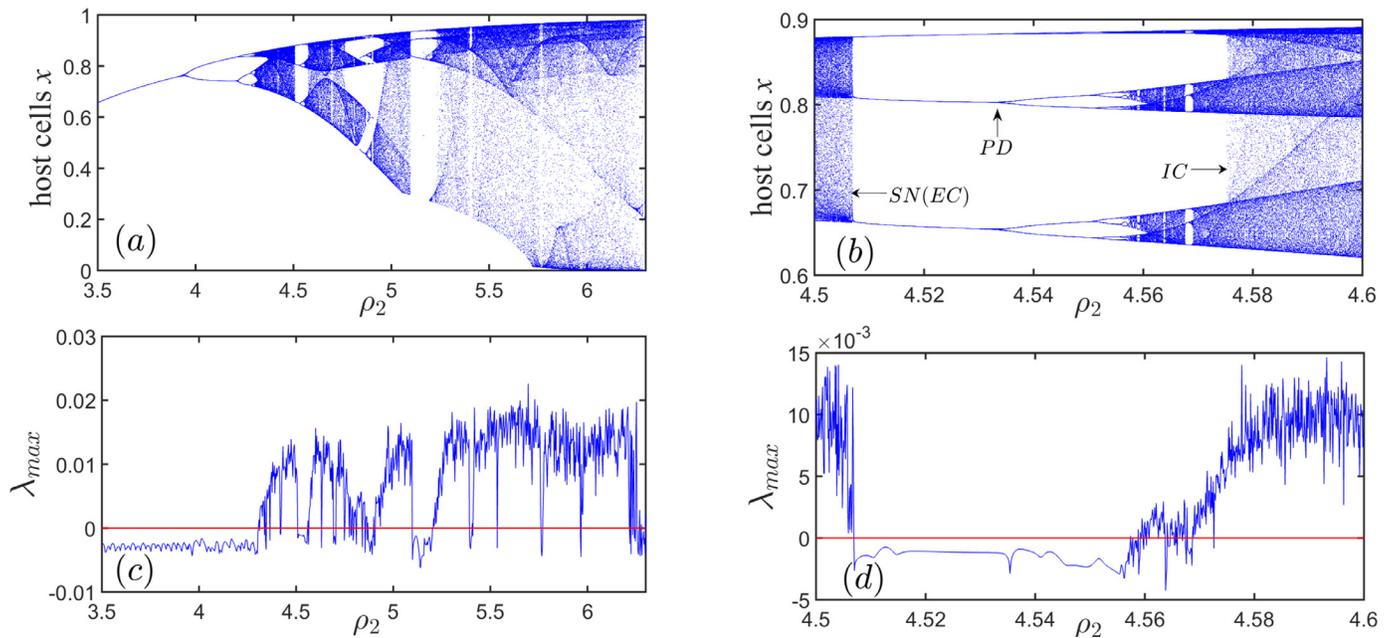


Fig. 6. Bifurcation diagram (a) showing the local maxima of the host cells x as a function of the parameter ρ_2 and the corresponding graph (c) of the largest exponent of Lyapunov λ_{max} plot in the range $3.5 \leq \rho_2 \leq 6.3$. Positive exponent ($\lambda_{max} > 0$) indicates irregular oscillations (chaos), whereas regular (non-chaotic) oscillations are characterized by negative values of the Lyapunov exponent ($\lambda_{max} < 0$). Enlargement of the bifurcation diagram of Fig. 6(a) in the region of the window of period-3 (panel (a)) and the graph of the largest exponent of Lyapunov (panel (d)) showing the bifurcation saddle-node (SN), the doubling of period (PD) and the exterior crisis (IC). The other parameters are those of Fig. 6 (a).

From this bifurcation diagram, we observe a period doubling bifurcation that reflects the fact that cell populations spontaneously oscillate between two values. As the growth rate of the effector immune cells increases (by proliferation or by decreased vitality of the host cells), the bifurcations are linked together more and more rapidly to lead to a chaotic evolution of the structured cell population on a skeleton of periodic orbits [28]: it is no longer possible to predict what will become of the population of cells. Note that the same behaviors are observed when we vary the growth rate of host cells by keeping the value of ρ_2 equal to 4.5 [14]. We also observe more complex asymptotic behaviors structuring other types of bifurcation structures such as 2 bifurcations saddle-node. One creating an orbit of period-3, of which one orbit is stable and the other 2 are unstable, i.e. the situation in which the cells stabilise by oscillating between 3 values. The other creating an orbit of period-4 of which one orbit is stable and the other 3 are unstable, that is to say the situation in which the cells oscillate between 4 values. Period doubling bifurcations in the main period doubling cascade but also in each periodic window, then each leading to a new chaotic fluctuation, whose variability is further increased. The populations

fluctuate more and more violently until a rapid growth. A magnification of certain regions of Fig 6(a) and (c) illustrates these observations (see Fig 6(b) and (d), respectively). The phenomena of internal crisis (IC) and external (EC) are illustrated. As predicted by the kneading theory [29], the chaotic attractors observed just beyond the accumulation point of the doubling cascade of the period are characterized by a uni-modal first return map already studied by Letellier et al. [14].

In other areas of the control parameter, the crisis destroy rather than create a chaotic attractor. We are witnessing the sudden increase of the chaotic attractor, as the above-mentioned parameter varies according to its critical value. The saddle-node bifurcations observed before the periodic windows induce external crises and consequently intermittent behaviors. Here, the chaotic attractor collides with stable and unstable orbits in their attraction basins. Thus, it appears that the trajectory moves in a periodic orbit during a significant time interval. When the trajectory escapes from this periodic orbit, it evolves on the chaotic attractor and a chaotic explosion is observed. The intermittent behavior is characterized by so-called laminar phases, during which the behavior is almost

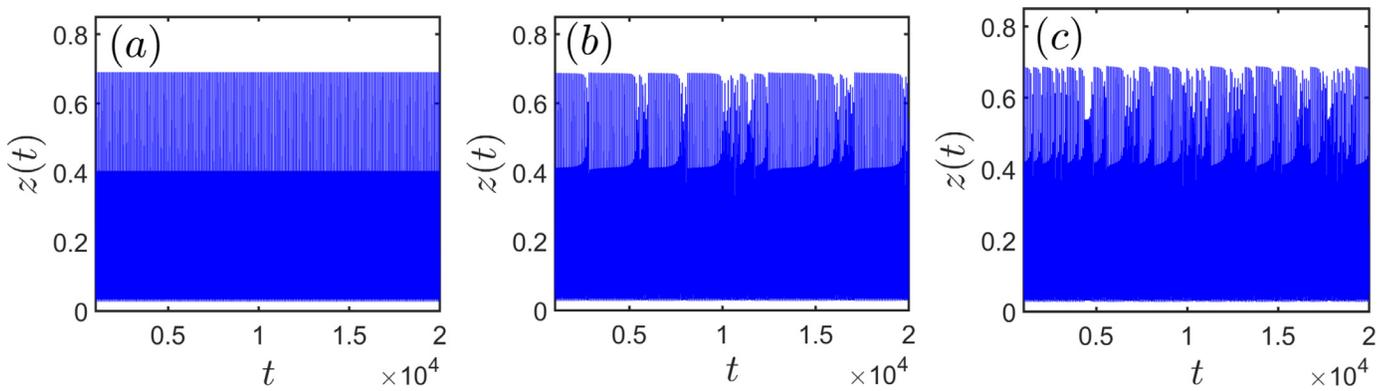


Fig. 7. Time evolution of $z(t)$ close to the external crisis showing intermittent behavior, completing the window of period-3 for (a) $\rho_2 = 4.509 > \rho_{2c}$, (b) $\rho_2 = 4.5063 < \rho_{2c}$ and (c) $\rho_2 = 4.505 < \rho_{2c}$.

periodic for a finite time. For example, Fig 7 illustrates the intermittency caused by a crisis from time series. Just after the crisis, the orbit travels through a band of period-3 as shown in Fig 7(a). For values ρ_2 less than 4.5065, We observe that the fluctuations are apparently periodic for long periods of time, but this regular behavior seems to be disrupted abruptly by a chaotic spurt. This spurt has a finite duration and when it disappears the system returns to a periodic behavior as shown in Fig 7(b). Nearly, the time lag between two spurts is apparently random and much larger than the period of the underlying oscillations and not correlated with it. Gradually as ρ_2 decreasing more and more below 4.5065, it becomes increasingly difficult and ultimately impossible to recognize regular oscillations (see Fig 7(c)). At least three types of intermittent output are observed in the system. Intermittent bursting describes the second type of crisis likely to appear in a dynamic system [30]. Based on this analysis, we see that intermittent behavior describes certain behaviors that may occur in some patients. What is often observed in the evolution of the tumor where, in some patients and not in others, a sudden, often radical change in the behavior of the disease (long localized or even undetectable) leads to an evolutionary uncontrollable poly metastatic force. In other cases, we observe inverse metastatic situations with a variable growth disease alternating phases of strong progression and phases of stabilisation.

5.2. Multistable behaviours and attraction basins

Multistability (multiple attractors) is a widespread phenomenon in the study of nonlinear dynamical systems. This corresponds to the coexistence of several types of attractors in the system for the same set of system parameters with different initial condition values. This phenomenon of multistability implies the coexistence of multiple periodic attractors, multiple chaotic attractors, multiple periodic and chaotic attractors, multiple coexisting points, periodic and chaotic attractors, or multiple simultaneous chaotic attractors [17–22]. In this subsection, our main objective is to study the presence of several attractors (multistability) in the system (1). For this purpose, several bifurcation diagrams are calculated using different techniques. In other words, to show the coexistence of several attractors, we produced Fig 8 where three bifurcation diagrams are superimposed and the corresponding graph of the Lyapunov spectrum. The bifurcation diagram in Fig. (8)(a), showing local maxima of hoste populations in terms of the parameter ρ_2 in the interval $4.83 \leq \rho_2 \leq 4.93$, is obtained with a fixed initial condition: $(x(0), y(0), z(0)) = (0.7, 0.08, 0.133)$.

In panel (b) of Fig 8, the diagram in green is obtained with the initial conditions (0.7, 0.08, 0.133) by increasing the parameter ρ_2 in the same range while the one in red is obtained with the ini-

tial condition (1.0, 0.08, 0.133) by decreasing the parameter ρ_2 in the same range and, in panel (c), the corresponding graph of the Lyapunov spectrum. For the diagrams in Fig 8 (b) and (c), the final state of each iteration is used as an initial condition for the next iteration. This strategy represents a good means to locate the windows in which the model exhibits the phenomenon of several coexisting attractors. These bifurcation diagrams highlight the phenomenon of coexistence of attractors, due to parallel branches. Because the two bifurcation diagrams of Fig 8 (a) and (b) are different and the resulting attractors come from parallel branches of bifurcation. All these diagrams of bifurcations are obtained with values of the parameters defined in Section 3. In the legend of Fig. (9), we show the coexistence of two attractors among which an attractor of period-3 (panel (a)) and attractor of period-9 (panel (b)) for $\rho_2 = 4.86$ with initial condition (0.5, 0.1, 0.13) and (0.1, 0.1, 0.1) respectively. This case corresponds in tumor dynamics to the coexistence of two stable states because, in the irregular state, the tumor dynamics is chaotic [20]. This figure shows that the system(1) has multistability in a regular state. Biologically, this means that the disease can evolve in different ways, reaching states corresponding to locally asymptotically stable equilibria, thus making it very complex to predict the natural history of the tumour or the effectiveness of a given immunotherapy. For $\rho_2 = 4.915$, it is represented in Fig. 10, the coexistence of two different attractors, among which a single-chaotic chaotic attractor (panel (a)) and an attractor of the period-3 (panel (b)), with the initial condition (0.7, 0.08, 0.133) and (1.0, 0.08, 0.133) respectively. Using the values of the parameters related to Fig. 10, three examples of basins of attraction of these coexisting attractors have been calculated and illustrated in Fig. 11, showing complex basin structures. In Fig. 11, the set of initial conditions giving chaotic attractors is shown in blue, while the cycle of the period-3 is shown in green.

Note that for each coexisting attractor, the qualitative behavior of the long-term motion of a given nonlinear dynamic system may be fundamentally different depending on the basin of attraction to which the initial condition belongs. Since the equilibrium points of the tables (1) are located within the different basins of attraction shown in Fig. 11, we can conclude that the attractors generated are self-excited attractors.

If we extrapolate these behaviors to cancer, it appears that the different phenotypes adopted by cancer cells from the same clone, some of which will become metastatic, may adopt different behaviors at the turn of a genomic event (governed by genomic instability) which are insignificant. To this, the complex structure of the cross section of the basin of attraction, presents a level of unpredictability quantitatively greater than the classical sensitive dependence of the initial conditions in a single chaotic attractor whose variation of the density of the cells depends on the chaotic be-

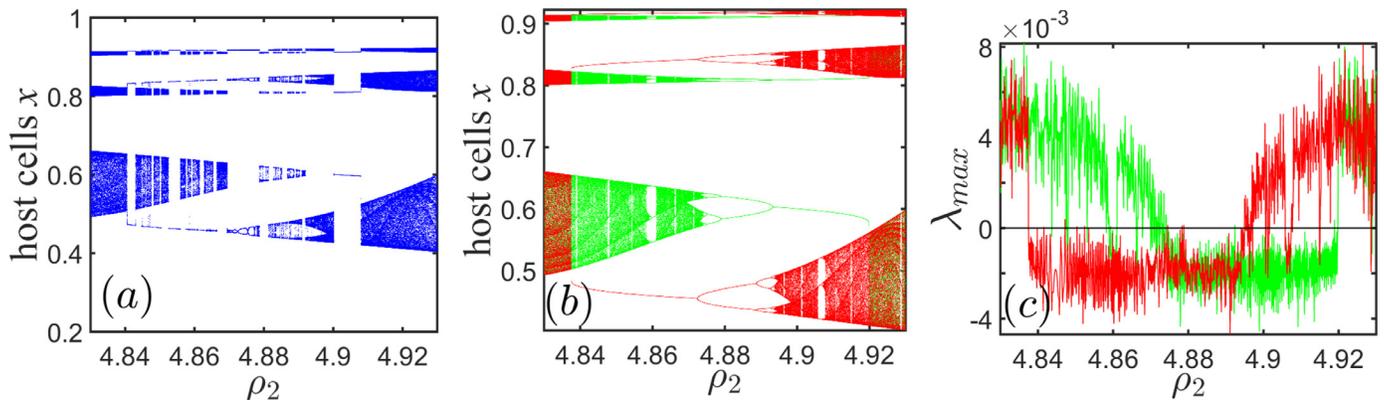


Fig. 8. Bifurcation diagram (a) showing the local maxima of host cells x in terms of the parameter in the range $4.83 \leq \rho_2 \leq 4.93$, obtained with the fixed initial condition: $(0.7, 0.08, 0.133)$. In panel (b), the chart in green and red is obtained by decreasing and increasing the parameter in the same range from different initial conditions and in panel (c), the corresponding graph of the Lyapunov spectrum. The green diagram is obtained with the initial condition $(0.7, 0.08, 0.133)$, while the red one is obtained for the initial condition $(1.0, 0.08, 0.133)$. These bifurcations are obtained with fixed parameters as follows: $\rho_1 = 0.518$, $\delta = 0.5$, $\alpha_{13} = 1.5$, $\alpha_{23} = 0.2$, $\alpha_{32} = 2.5$, $a = 1$. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

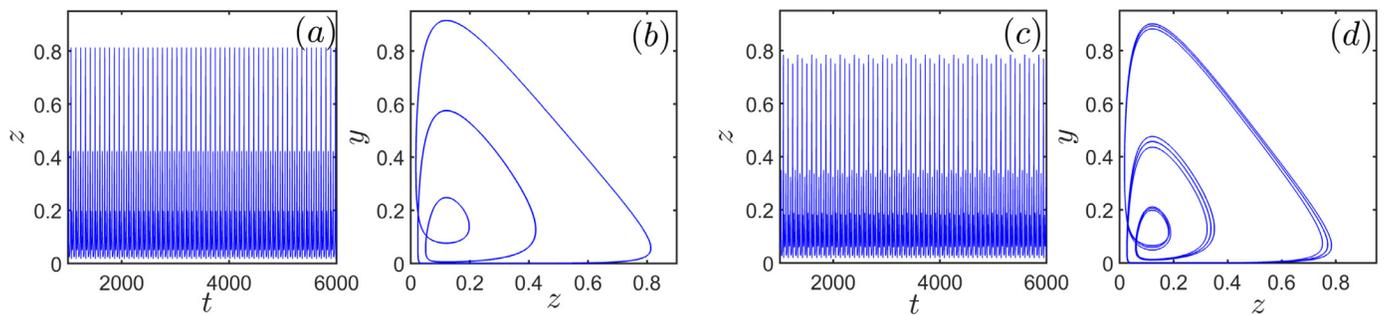


Fig. 9. Coexistence of two different attractors (two limit cycles of period-3 and period-9) for $\rho_2 = 4.86$, with initial condition $(0.5, 0.1, 0.13)$ and $(0.1, 0.1, 0.1)$ respectively with their corresponding temporal evolutions. The other parameter values are those of Fig 8.

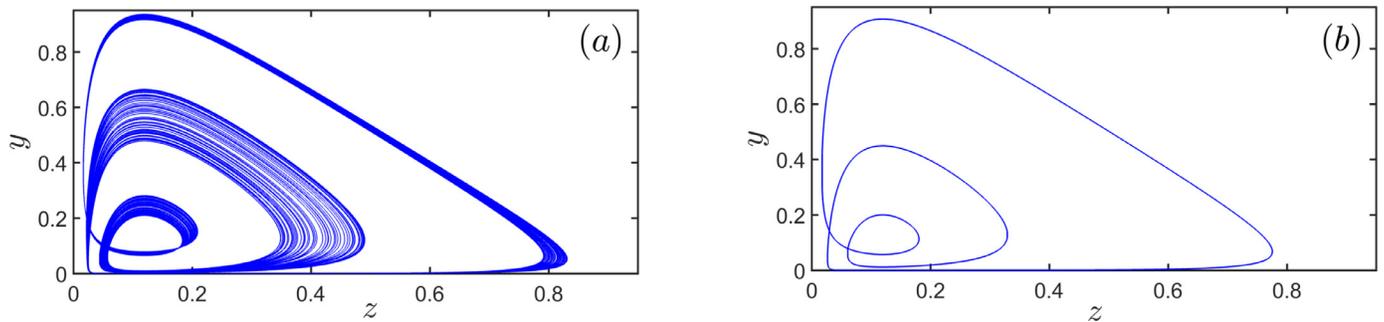


Fig. 10. Coexistence of two different attractors (period-3 and chaotic limit cycles) for $\rho_2 = 4.915$ with initial condition $(0.7, 0.08, 0.133)$ and $(1.0, 0.08, 0.133)$ respectively. The other parameter values are those of Fig 8.

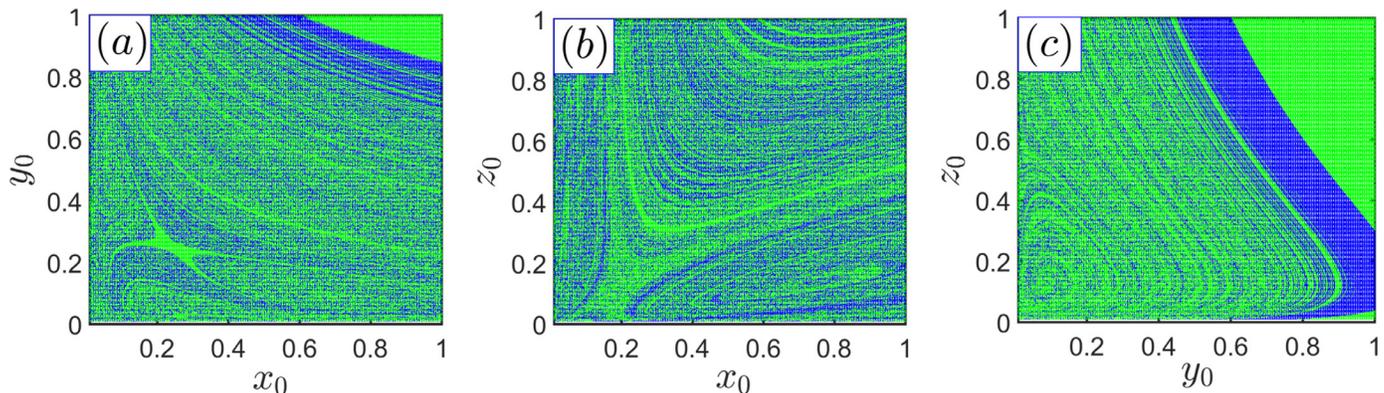


Fig. 11. Cross sections of the basin of attraction for $z(0) = 0.133$ in panel (a), $y(0) = 0.08$ in panel (b) and $x(0) = 0.8$ in panel (c), showing the domains of the initial conditions where a 3-period limit cycle (green) and a chaotic attractor (blue) coexist for $\rho_2 = 4.915$. The other parameters are those of Fig. (10). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

havior. This state of unpredictability is caused by several attractors with fractal basin boundaries. These coexistence of attractors could be of capital importance in the study of the tumor dynamics since certain complications occur after certain therapies. They could also make a contribution to the statistical approach limit observed daily in the clinic when two patients apparently having the same type of tumor, of the same size and the same form, have a totally different evolution, despite radiotherapy of the same nature.

6. Electrical implementation and simulation

Nowadays, the best known methods for the resolution of non-linear dynamic systems are numerical methods related to well-known analytical perturbation methods. However, it has been explained in [31] that with such techniques, there appear problems related to temporal integration. Indeed, even with very fast workstations, the scanning of the parameter spaces turns out to be a very slow process. Moreover, to the authors' knowledge, there is no method to predict the duration of the transient phase of a numerical simulation. Analog simulation offers the means to solve such difficulties. Because similar simulation offers the way to approach such difficulties. This is one of the main reasons for the rising interest devoted to this type of simulation for the analysis of nonlinear and chaotic physical systems [31–36]. In the areas of research in computational medicine and computational biology, software applications for hardware implementations of the Lotka-Volterra nonlinear dynamic system have been designed. However, in this particular case, the synthesis of a dedicated circuit would be beneficial. The implementation of electronic circuits for the study of dynamic systems is one of the existential technologies. In neural dynamics, for example, circuit implementation is one of the existing technologies essential for the production of specialized analog neural networks or dynamic neuron models [37–40,47]. Indeed, a properly designed circuit can deliver well enough faster real-time results than a digital simulation on a fast computer. Another advantage of such an approach compared to the numerical calculation is that it is not necessary to wait for long transient times. In fact, analog simulation can be a powerful tool for describing qualitatively, quickly and inexpensively the characteristics of a complex dynamic and, therefore, suggest real experiments or serve as a guide for more accurate numerical simulations. With this in mind, the goal of this section is to design an analog circuit suitable for simulating the evolution of cell populations. For this purpose, using an operational amplifier-based approach [31–40,46,47], the schematic diagram of the complete electronic simulator used to simulate the evolution of cell populations described by the system (1) is designed as shown in Fig. 12.

The circuit consists of discrete electronic components such as Resistors, Capacitors and Operational Amplifiers type TL084, connected to power supplies of ± 15 Volts. The electronic multipliers (MULT) are the AD633JN analog device versions, the AD633 four-quadrant voltage multiplier chips. They are used to implement the nonlinear term of the system (1). The state variables x , y and z of the system (1) correspond to the reverse voltages across capacitors C_1 , C_2 and C_3 respectively. Referring to [31–40,46,47] and applying the Kirchhoff laws, the circuit of Fig. 12 is described by the following equations:

$$\begin{aligned}
 C_1 \frac{dX}{kdt} &= \frac{1}{R_1} X - \frac{1}{R_2} X^2 - \frac{1}{R_3} XZ, \\
 C_2 \frac{dY}{kdt} &= \frac{1}{R_4} YZ - \frac{1}{R_5} YZ - \frac{1}{R_6} Y, \\
 C_3 \frac{dZ}{kdt} &= \frac{1}{R_7} Z - \frac{1}{R_8} Z^2 - \frac{1}{R_9} XZ - \frac{1}{R_{10}} YZ.
 \end{aligned}
 \tag{14}$$

k is the time unit, defined as a time constant RC where R is the unit of Resistance and C is the unit of Capacitors. It offers the possibility of simulating the behavior of the system at a given frequency by performing an appropriate time shift of expressing the

numerical time variable. t_F according to the Pspice calculation time variable t_S $t_S = RCt_F$ [31].

Note the time constants $t_S = RC = 1ms$, which means $R = 10k\Omega$ and $C = 100nF$. Thus, the element parameters of Fig. 12 are determined as follows:

$$\begin{aligned}
 C_1 = C_2 = C_3 = C &= 100nF, \quad V = 1volt, \quad t_S = ktR_1 = R_2 \\
 &= \frac{R}{\rho_1} = 26.1725k\Omega; \quad R_3 = \frac{R}{\alpha_{13}} = 6.667k\Omega; \\
 R_4 = \frac{R}{\rho_2} &= 2.223k\Omega; \quad R_5 = \frac{R}{\alpha_{23}} = 50k\Omega; \quad R_6 \\
 &= \frac{R}{\delta} = 20k\Omega; \quad R_7 = R_8 = R = 10k\Omega; \quad R_9 = \frac{R}{a} = 10k\Omega; \\
 R_{10} = \frac{R}{\alpha_{32}} &= 4k\Omega; \quad R_i = R = 10k\Omega, \quad i = \{11, \dots, 22\}.
 \end{aligned}$$

Note that R_1 and R_2 are two precisely variable resistors used to adjust the growth rate of host cells ρ_1 . The designed circuit is executed in ORCAD PSpice electronic simulation software with a constant time step $h_s = kh = 50\mu s$. In order to better obtain the results of Section 4 and Section 5 in the implementation circuit of the model, a Pspice simulation series is performed. For the Hopf bifurcation, when the values of two resistors are synchronously rotated R_1 and R_2 adjustable with precision to the values $27.778k\Omega$, $25k\Omega$, $23.81k\Omega$ and $26.15k\Omega$ respectively, the phase plane and time series plots are shown in Fig. (13).

In Fig. 14, we have PSpice simulation results showing intermittency in the numerically simulated model in Section 5.

The PSpice simulations also confirm the possibility of multiple attractors observed during the numerical analysis in the system (1) in Section 5. In Fig. 15, we provide the Pspice results showing the coexistence of two attractors in the circuit mimicking the behavior system dynamics (1).

These results are consistent with each other, however, in order to quantitatively compare the numerical analysis results with those obtained with Pspice, we evaluate the error difference between the numerical data and those obtained with Pspice. So we evaluate the logarithm of this error noted $\log(\delta x) = \log|x_{Numerical} - x_{Pspice}|$ where $\delta x = x_{Numerical} - x_{Pspice}$. When $\log(\delta x) < 0$, then the error tends to 0 and $x_{Numerical} \approx x_{Pspice}$ otherwise the error diverges and we have $x_{Numerical} \neq x_{Pspice}$. In Fig. 16 we present the calculations of the logarithm of the error δx .

So based on these results we find that $\log(\delta x) < 0$ and therefore we can conclude reliability and accuracy of the results of the electronic circuit. The results of simulations by electronic circuits are quantitatively almost identical to the results of numerical simulations. The initial condition is very important for multistability. In simulations with software such as Pspice, the modification of the initial condition consists in modifying the initial voltage of the capacitors. This is done in hardware experiments by turning the power on and off. This technique is very simple although the user does not have information on the initial conditions used to start the circuit. The second technique is very tedious because the user must create a circuit to reset the initial conditions [41].

7. Discussions and conclusion

The modeling of biological systems leads to the understanding of tumor dynamics integrating genetic and epigenetic elements with associated cellular activities [42,43]. De Pillis and Radunskaya model [23] predicts unpredictable and apparently random dynamic behavior. A similar behavior is observed by oncologists during clinical trials on cancer patients. A theory initiated in [13,14] and deeply developed in this work and called chaos theory reveals the importance of the coupling chaoticist, oncologist and other health professionals. Basically, chaos theory is based on a set of behav-

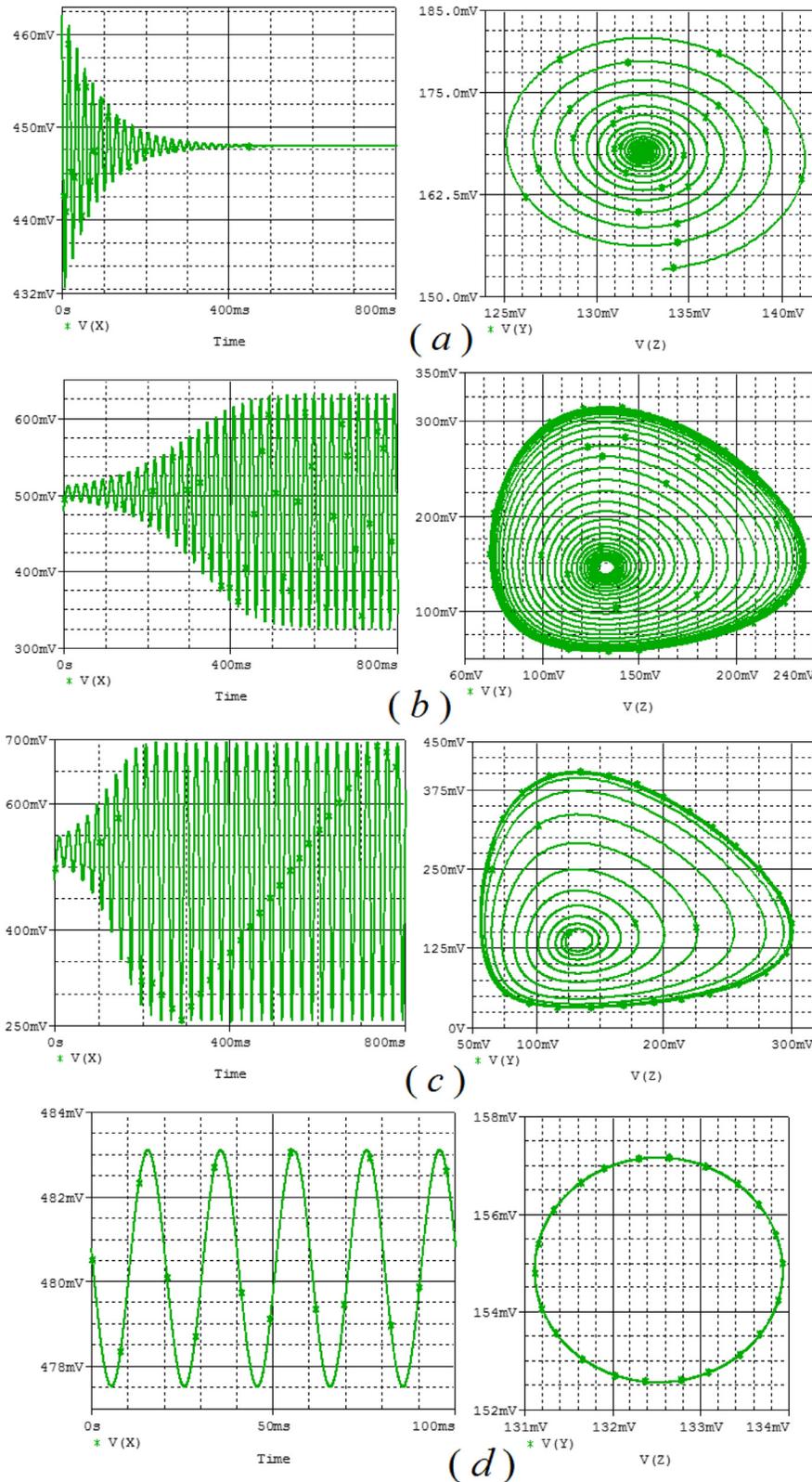


Fig. 13. PSpice simulation results for four resistance values R_1 and R_2 , projections of different time series of $V(X)$ and attractors on the plane $(V(Y) - V(Z))$ showing the bifurcation of Hopf in the circuit (a) stabilization of the solution at equilibrium ($R_1 = R_2 = 27.778k\Omega$). (b) Stable limit cycle surrounding unstable equilibrium ($R_1 = R_2 = 25k\Omega$). (c) solution showing the growth of the bifurcation period ($R_1 = R_2 = 23.81k\Omega$). (d) results showing the periodic evolution of the system ($R_1 = R_2 = 26.15k\Omega$). The initial conditions are (0.4808V, 0.1534V, 0.1336V).

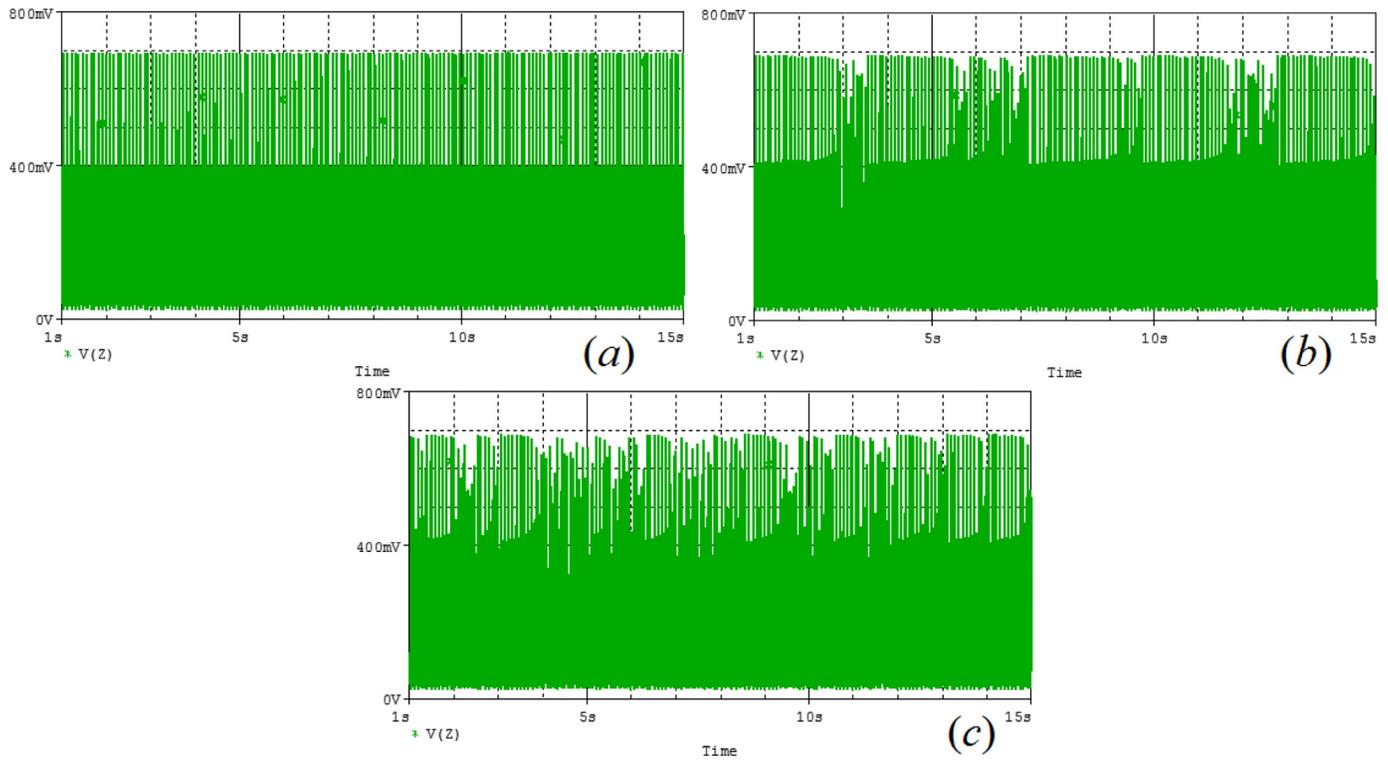


Fig. 14. PSpice simulation results showing intermittency (a) is a time series of $V(Z)$ just after the saddle-node for ($R_4 = 2.2178k\Omega$). (b) is a time series of $V(Z)$ just before the saddle-node fork for ($R_4 = 2.2185k\Omega$). (c) is a time series of $V(Z)$ beyond the saddle-node bifurcation for ($R_4 = 2.2198k\Omega$). The initial conditions are (1V, 0.08V, 0.13V) with $V = 1.002V$ and ($R_1 = R_2 = 18.305k\Omega$).

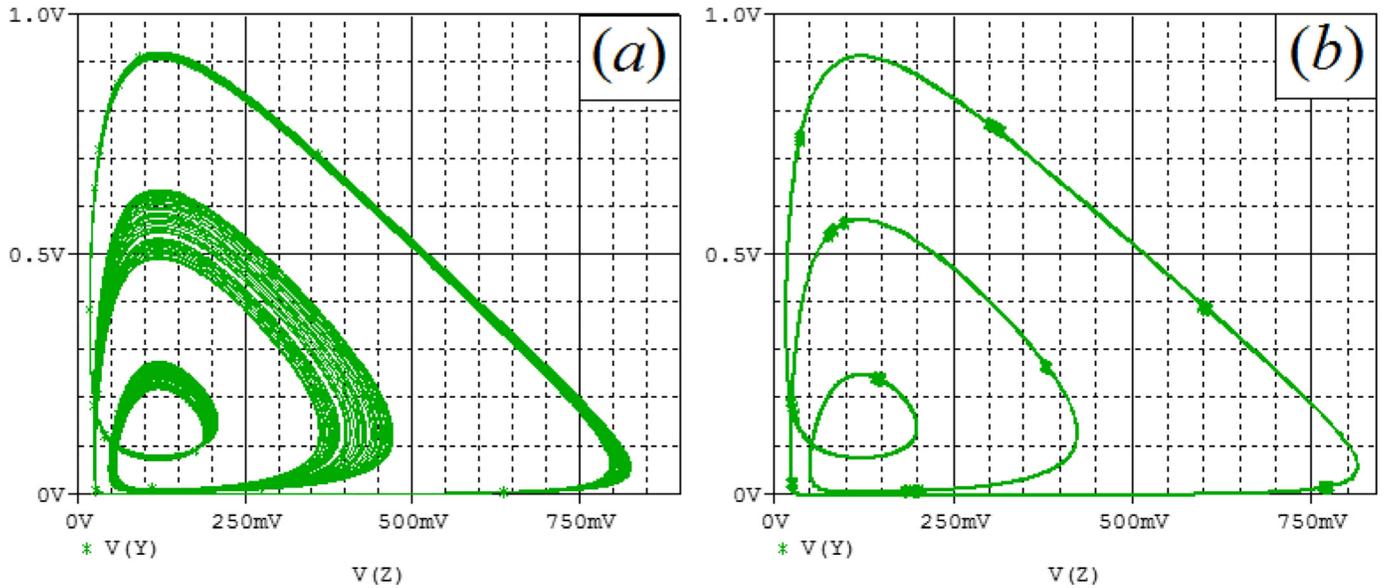


Fig. 15. The results of the PSpice simulation showing the coexistence of two attractors (a) is a single-chaotic attractor, while (b) is a period-3 attractor for ($R_4 = 2.0346k\Omega$). The initial conditions are (0.7V, 0.08V, 0.13V) and (0.7V, 0.08V, 0.13V) respectively with $V = 1.02V$ and ($R_1 = R_2 = 18.305k\Omega$).

predicts healthy tissue. E_2 projects a strong tumor growth in the system leading the patient to the death. E_4 shows populations of immune and tumor cells developing contramensal interactions. The host cells have completely disappeared, probably because they are less efficient competitors than the tumor cells. E_7 illustrates the coexistence of the three cell populations: such site predicts a pathological condition for the patient where the host cells predominate over the tumor cells. The site is located in a proliferation zone (not

very aggressive) or is associated with a colony of small size and probably clinically undetectable.

Note that the behavior of the system is very sensitive to the values of ρ_1 and ρ_2 . More specifically, it is found that when the growth rate of host cells varies and attains a certain critical value ρ_{1c} , the oscillations maintained by a Hopf bifurcation occur and the three populations of the cells begin to oscillate around their equilibrium points. For values of the growth rate of host cells less

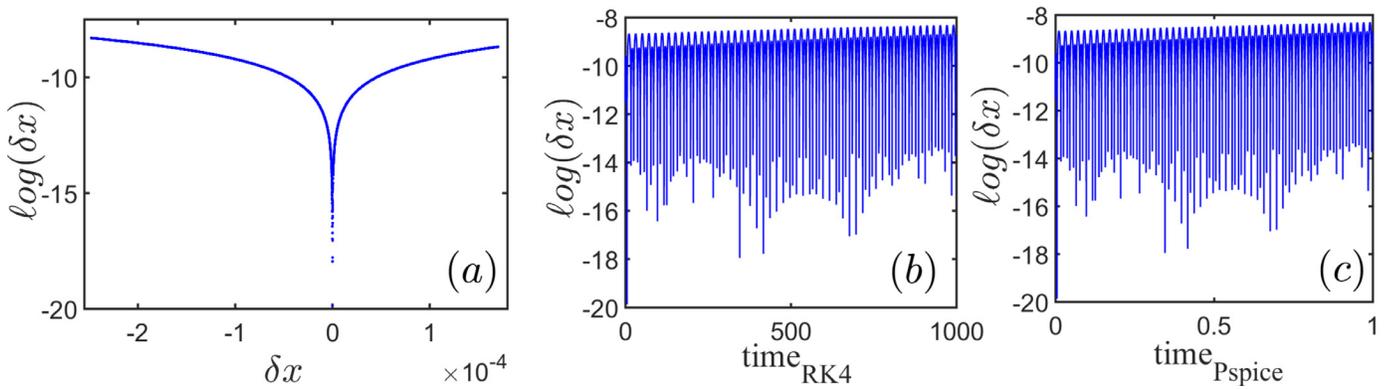


Fig. 16. Logarithmic scale showing the difference between the quantitative data of the electronic simulations in PSpice (panel (a)) and the numerical simulation data (panels (b) and (c)).

than ρ_{1c} , all three cell populations are close to equilibrium values and the tumor can be considered non-malignant. When the growth rate of the host cells is slightly larger than ρ_{1c} , the three cell populations can coexist in a stable periodic solution maintained by a Hopf bifurcation. In this case, the tumor may be classified as mild malignancy. The existence of periodic solutions is relevant in cancer models. This implies that tumor levels can oscillate around a fixed point even in the absence of treatment. Such a phenomenon, known as the Jeff phenomenon or autonomic tumor regression [44], has been observed clinically. When the growth rate of host cells increases beyond ρ_{1c} , the three cell populations can grow irregularly, leading to chaotic attractors and generating dynamic behaviors that can coexist in tumor dynamics. This is indeed the case when the tumor can be qualified as malignant. The existence of chaotic solutions can induce crises which are a sudden and discontinuous change of a chaotic attractor when a system parameter is changed and the coexistence of multiple attractors. This is the case when a serious treatment strategy is needed because of the unstable evolution of tumor cell density. Because clinicians never use immunological parameters to evaluate tumor behavior, even during immunotherapy, we think that a therapy that simultaneously acts on the host cell population and immune cells could be effective. Keeping the growth rate of the host cells constant and then varying that of the effector immune cells, the immune mechanisms lead to an oscillatory dynamic of the tumor impact, with intermittent phases. This situation could also explain tumor dormancy. The disease progresses with alternating phases between strong crises and stabilizations, as illustrated in Fig. 7. The basin boundary calculations of the model discussed here suggest that there exist two basins of attraction (see Fig. 11) from which the asymptotic behavior is set to two different attractors (chaotic attractors and boundary cycle). This characteristic can be important in case of disruption such as chemotherapy, an epidemic where a high temperature and can drastically affect the balance of different cell populations. When a single attractor is observed, the sudden and widespread appearance of a disturbance in a community at a given time induces a rapid decrease in the population.

Declaration of Competing Interest

None.

But once the disturbance is over, the population increases again and returns to its former level by returning to the same dynamics as that observed previously. When two attractors coexist, the disturbance can induce a transition from one basin of attraction to another, and therefore the dynamic behavior of the tumor after the disturbance can be very different from what it was before. In this case, chemotherapy or a significant temperature change can cause a transition from one dynamic behavior to another. The practical consequences of such a multi-attractor system are very serious, as attraction basins lead to a perpetual displacement of attractors, thus erasing any deterministic influence and making random the fluctuations of the data [45]. Therefore, even qualitative predictions of the expected outcome of a modeled experiment would be impossible. Note that these subsequent events have not been reported in any literature, although the coexistence of two attractors has already been found in some work in ecology on population dynamics [45]. One of the major benefits of this contribution is that it provides new insights into the resulting overall dynamics compared to previous contributions useful in redefining a new strategy for dynamic therapies. Finally, the proposed Orcad-Pspice electric model is able to reproduce the behavior of the cancer progression described by the ODE equations. The complete bifurcation sequences reported in Section 4 are observed in PSpice. Examples of this behavior are shown in Fig. 13. The temporal evolutions of state variables of the system and phase portraits of the system obtained in PSpice are illustrated. The intermittent bifurcation sequence is identified in Fig. 14. The presence of several attractors is observed from Fig. 15. The dynamics developed by numerical simulations and in Pspice approach are illustrated in Fig. 16, which shows the concordance of results, thus comforting the reliability and the degree of precision of the proposed circuit. This suggests the possibility in biomedical engineering to design electronic circuits able to give appropriate prediction of tumor dynamics. This will favor in biomedical technology, the development of tumor dynamics simulators, with clinical and pharmaceutical applications. The practical implementation of this approach will be done in future work.

Appendix A. Some mathematical expressions and procedure for calculating coefficients

Here we enumerate some mathematical expressions obtained during the calculations. First, we give the expressions of P_1, P_2 and P_3 obtained in the base $(x_1, y_1, z_1)^T$ defined by the system (11)

$$\begin{aligned}
 P_1 &= M\gamma_4\gamma_5\left[\rho_1(x_1\gamma_1\omega_0^2 + y_1\gamma_2\omega_0 + z_1\gamma_3 + x_e)(-x_1\gamma_1\omega_0^2 - y_1\gamma_2\omega_0 - z_1\gamma_3 - x_e + 1) - \alpha_{13}(x_1\gamma_1\omega_0^2 + y_1\gamma_2\omega_0)\right] \\
 &\quad - M\gamma_4\gamma_5\alpha_{13}(z_1\gamma_3 + x_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e) + M\gamma_2\gamma_4\left[(z_1 + z_e - y_1\gamma_5\omega_0)(y_1\gamma_5\omega_0 - z_1 - z_e + 1) - \alpha x_1\gamma_1\omega_0^2\right] \\
 &\quad - M\gamma_2\gamma_4[a(y_1\gamma_2\omega_0 + z_1\gamma_3 + x_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e) + \alpha_{32}(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e)] + M(\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2) \\
 &\quad \times \left[\alpha_{23}(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e) + \delta_2(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e) - \frac{\rho_2(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e)}{-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e + 1}\right]; \\
 P_2 &= \frac{M}{\omega_0}\left[\rho_1(x_1\gamma_1\omega_0^2 + y_1\gamma_2\omega_0 + z_1\gamma_3 + x_e)(-x_1\gamma_1\omega_0^2 - y_1\gamma_2\omega_0 - z_1\gamma_3 - x_e + 1) - \alpha_{13}(x_1\gamma_1\omega_0^2 + y_1\gamma_2\omega_0)\right] \\
 &\quad - \frac{M}{\omega_0}\alpha_{13}(z_1\gamma_3 + x_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e) - \frac{M}{\omega_0}(\gamma_1\gamma_4\omega_0^2 - \gamma_3)\left[(z_1 + z_e - y_1\gamma_5\omega_0)(y_1\gamma_5\omega_0 - z_1 - z_e + 1) - \alpha x_1\gamma_1\omega_0^2\right] \\
 &\quad + \frac{M}{\omega_0}(\gamma_1\gamma_4\omega_0^2 - \gamma_3)[a(y_1\gamma_2\omega_0 + z_1\gamma_3 + x_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e) - \alpha_{32}(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e)] - M\gamma_1\omega_0 \\
 &\quad \times \left[\alpha_{23}(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e) + \delta_2(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e) - \frac{\rho_2(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e)}{-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e + 1}\right]; \\
 P_3 &= -M\gamma_5\left[\rho_1(x_1\gamma_1\omega_0^2 + y_1\gamma_2\omega_0 + z_1\gamma_3 + x_e)(-x_1\gamma_1\omega_0^2 - y_1\gamma_2\omega_0 - z_1\gamma_3 - x_e + 1) - \alpha_{13}(x_1\gamma_1\omega_0^2 + y_1\gamma_2\omega_0)\right] \\
 &\quad + M\gamma_5\alpha_{13}(z_1\gamma_3 + x_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e) - M\gamma_2\left[(z_1 + z_e - y_1\gamma_5\omega_0)(y_1\gamma_5\omega_0 - z_1 - z_e + 1) - \alpha x_1\gamma_1\omega_0^2\right] \\
 &\quad + M\gamma_2[a(y_1\gamma_2\omega_0 + z_1\gamma_3 + x_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e) - \alpha_{32}(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e)] - M\gamma_1\gamma_5\omega_0^2 \\
 &\quad \times \left[\alpha_{23}(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e) + \delta_2(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e) - \frac{\rho_2(z_1\gamma_4 + x_1 + y_e)(-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e)}{-y_1\gamma_5\omega_0 + z_1 + z_e + 1}\right].
 \end{aligned}$$

with

$$M = \frac{1}{\gamma_1\gamma_4\gamma_5\omega_0^2 - \gamma_3\gamma_5 - \gamma_2}.$$

Subsequently, following the calculation procedures defined by Hassard et al. [27], we find

$$\begin{aligned}
 F_{20}^1 &= -2M\rho_{1c}\gamma_4\gamma_5\gamma_2\omega_0^4 \quad ; \quad F_{12}^1 = 2M\gamma_5\omega_0^2\left[\gamma_2\gamma_4(\alpha_{13}\gamma_5 + a\gamma_4 - \gamma_5 - \rho_{1c}\gamma_2) + \frac{\rho_2\gamma_e\gamma_5(\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2)}{(1+z_e)^3}\right]; \\
 F_{20}^2 &= 2M\rho_{1c}\gamma_1^2\omega_0^3 \quad ; \quad F_{02}^2 = -2M\omega_0\left[\gamma_2(\alpha_{13}\gamma_5 - \rho_{1c}\gamma_2) + \gamma_5(a\gamma_2 - \gamma_5)(\gamma_1\gamma_4\omega_0^2 - \gamma_3) + \frac{\rho_2\gamma_e\gamma_1\gamma_5^2\omega_0^2}{(1+z_e)^3}\right]; \\
 F_{11}^1 &= M\gamma_5\omega_0\left[\gamma_1\gamma_5\omega_0^2(\alpha_{13}\gamma_5 - 2\rho_{1c}\gamma_2) + \gamma_2\gamma_4(a\gamma_1\omega_0^2 + \alpha_{32}) - (\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2)\left(\alpha_{23} - \frac{\rho_2}{(1+z_e)^2}\right)\right]; \\
 F_{11}^2 &= M\left[\gamma_1\omega_0^2(\alpha_{13}\gamma_5 - 2\rho_{1c}\gamma_2) + \gamma_5(a\gamma_1 + \alpha_{32})(\gamma_1\gamma_4\omega_0^2 - \gamma_3) - \gamma_1\gamma_5\omega_0^2\left(\alpha_{23} - \frac{\rho_2}{(1+z_e)^2}\right)\right]; \\
 F_{03}^1 &= \frac{6M\rho_{2c}\gamma_e\gamma_5^2\omega_0^3(\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2)}{(1+z_e)^4} \quad ; \quad F_{03}^2 = -\frac{6M\rho_{2c}\gamma_e\gamma_1\gamma_5^2\omega_0^4}{(1+z_e)^4} \quad ; \quad F_{12}^2 = \frac{2M\rho_2\gamma_5^2\omega_0^2(\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2)}{(1+z_e)^3}; \\
 F_{03}^2 &= -\frac{2M\rho_2\gamma_1\gamma_5^2\omega_0^3}{(1+z_e)^3} \quad ; \quad F_{30}^1 = F_{31}^1 = F_{30}^2 = F_{21}^2 = 0.
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 g_{20} &= \frac{1}{4}\left[F_{20}^1 - F_{02}^1 + 2F_{11}^2 + i(F_{20}^2 - F_{02}^2 - 2F_{11}^1)\right] \quad ; \quad g_{02} = \frac{1}{4}\left[F_{20}^1 - F_{02}^1 - 2F_{11}^2 + i(F_{20}^2 - F_{02}^2 + 2F_{11}^1)\right]; \\
 g_{11} &= \frac{1}{4}\left[F_{20}^1 + F_{02}^1 + i(F_{20}^2 + F_{02}^2)\right] \quad ; \quad G_{21} = \frac{1}{4}\left[F_{30}^1 + F_{12}^2 + F_{21}^2 + F_{03}^2 + i(F_{30}^2 + F_{12}^2 - F_{21}^1 - F_{03}^1)\right].
 \end{aligned}$$

Thereafter, the following equations can be calculated:

$$\begin{aligned}
 \hat{F}_{11}^1 &= -M\gamma_5\omega_0\left[\gamma_1\omega_0^2(\alpha_{13}\gamma_5 - 2\rho_{1c}\gamma_2) + \gamma_2(a\gamma_1\omega_0^2 + \alpha_{32}) - \gamma_1\gamma_5\left(\alpha_{23} - \frac{\rho_2}{(1+z_e)^2}\right)\right]; \\
 \hat{F}_{20} &= 2M\rho_{1c}\gamma_5\gamma_1^2\omega_0^4 \quad ; \quad \hat{F}_{02} = -2M\gamma_5\omega_0\left[\gamma_2\omega_0^2(\alpha_{13}\gamma_5 - 2\rho_{1c}\gamma_2) + \gamma_2(a\gamma_1\omega_0^2 + \alpha_{32}) + \frac{\rho_2\gamma_e\gamma_1\gamma_5^2\omega_0^3}{(1+z_e)^3}\right] \\
 h_{11} &= \frac{1}{4}(\hat{F}_{20} + \hat{F}_{02}) \quad ; \quad h_{20} = \frac{1}{4}(\hat{F}_{20} - \hat{F}_{02} - 2i\hat{F}_{11}^1).
 \end{aligned}$$

Solving the following equations

$$\lambda_3 w_{11} = -h_{11} \quad ; \quad (\lambda_3 - 2i\omega_0 I)w_{20} = -h_{20},$$

we obtain:

$$w_{11} = -\frac{h_{11}}{\lambda_3} \quad ; \quad w_{20} = -\left(\frac{h_{20}\lambda_3}{\lambda_3^2 + 4\omega_0^2} + i\frac{2\omega_0 h_{20}}{\lambda_3^2 + 4\omega_0^2}\right).$$

In addition, we have

$$\begin{aligned}
 F_{10}^{1,1} &= -M\left[\gamma_1\gamma_4\gamma_5\omega_0^2(2\gamma_3\rho_{1c} + \alpha_{13}) + \gamma_2\gamma_4(a\gamma_1\omega_0^2 - \alpha_{32}) + (\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2)\left(\alpha_{23} - \frac{\rho_2}{(1+z_e)^2}\right)\right]; \\
 F_{10}^{2,1} &= \frac{M}{\omega_0}(\gamma_1\gamma_4\omega_0^2 - \gamma_3)(a\gamma_1\omega_0^2 + \alpha_{32}) - M\gamma_1\omega_0\left(\alpha_{13} + 2\gamma_3\rho_{1c} + \frac{\rho_2}{(1+z_e)^2} - \alpha_{23}\right); \\
 F_{01}^{1,1} &= M\gamma_4\omega_0\left[\gamma_5(\alpha_{13}\gamma_3\gamma_5 - 2\gamma_2\gamma_3\rho_{1c} - \alpha_{13}\gamma_2) + \gamma_2(a\gamma_3\gamma_5 + \alpha_{32}\gamma_4\gamma_5 + 2\gamma_2 - a\gamma_2)\right] \\
 &\quad + M\gamma_5\omega_0(\gamma_3\gamma_5 + \gamma_2)\left[\alpha_{23}\gamma_4 - \frac{\rho_2(2\gamma_e - \gamma_4(1+z_e))}{(1+z_e)^2}\right]; \\
 F_{01}^{2,1} &= -M\left[\alpha_{13}(\gamma_3\gamma_5 - \gamma_2) - 2\gamma_2\gamma_3\rho_{1c} + (\gamma_1\gamma_4\omega_0^2 - \gamma_3)(a\gamma_3\gamma_5 + \alpha_{32}\gamma_4\gamma_5 + 2\gamma_2 - a\gamma_2)\right] \\
 &\quad - M\gamma_1\gamma_5\omega_0^2\left[\alpha_{23}\gamma_4 + \frac{\rho_2(2\gamma_e - \gamma_4(1+z_e))}{(1+z_e)^2}\right] \\
 G_{110} &= \frac{1}{2}\left[F_{10}^{1,1} + F_{01}^{2,1} + i(F_{10}^{2,1} - F_{01}^{1,1})\right] \quad ; \quad G_{101} = \frac{1}{2}\left[F_{10}^{1,1} - F_{01}^{2,1} + i(F_{10}^{2,1} + F_{01}^{1,1})\right]; \\
 g_{21} &= G_{21} + 2G_{110}w_{11} + G_{101}w_{20}.
 \end{aligned}$$

Based on the analysis and calculations above, we can obtain the following quantity:

$$C_1(0) = \frac{i}{2\omega_0}\left(g_{20}g_{11} - 2g_{11}\bar{g}_{11} - \frac{1}{3}g_{20}\bar{g}_{20}\right) + \frac{1}{2}g_{21}.$$

References

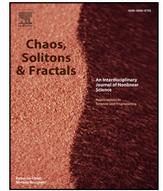
- [1] Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer* 2006;6:924–35.
- [2] De Bacco F, Luraghi P, Medico E, Reato G, Girolami F, Perera T, et al. Induction of MET by ionizing radiation and its role in radioresistance and invasive growth of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:645–61.
- [3] Nagy JD. The ecology and evolutionary biology of cancer: a review of mathematical models of necrosis and tumor cell diversity. *Math Biosci Eng* 2005;2(2):381–418.
- [4] De Pillis LG, Radunskaya A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *J Theor Med* 2001;3(2):79–100.
- [5] Rihan F. Delay differential models in dynamic diseases. In: In proceedings of the international conference on bioinformatics and computational biology; 2010. p. 73–9.
- [6] De Pillis LG, Radunskaya AE, Wiseman CL. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Res* 2005;65(17):7950–8.
- [7] Kronik N, Kogan Y, Vainstein V, Agur Z. Improving alloreactive CTL immunotherapy for malignant gliomas using a simulation model of their interactive dynamics, cancer immunology. *Immunotherapy* 2008;5(7):425–39.
- [8] Aroesty J, Lincoln T, Shapiro N, Boccia G. Tumor growth and chemotherapy: mathematical methods, computer simulations, and experimental foundations. *Math Biosci* 1973;17(3–4):243–300.
- [9] Eisen M. *Mathematical Models in Cell Biology and Cancer Chemotherapy*, of Lecture Notes in Biomathematics. Berlin, Germany: Springer; 1979. 30
- [10] Upadhyay R, lyengar S, Rai V. Chaos: an ecological reality? *Int J Bifur Chaos* 1998;8(6):1325–33.
- [11] Letellier C, Aguirre L, Maquet J, Aziz-Alaoui M. Should all the species of a food chain be counted to investigate the global dynamics? *Chaos, Solitons Fract* 2002;13:1099–113.
- [12] Jimenez RP, Hernandez EO. Tumour-host dynamics under radiotherapy. *Chaos, Solitons Fract* 2011;44:685–92.
- [13] Itik M, Banks PB. Chaos in a 3d cancer model. *Int J Bifurcation Chaos* 2010;20:71–9.
- [14] Letellier C, Denis F, Aguirre LA. What can be learned from a chaotic cancer model? *J Theor Biol* 2013;322:7–16.
- [15] Letellier C, Aguirre LA, Maquet J. How the choice of the observable may influence the analysis of non-linear dynamical systems. *Commun Nonlinear Sci Numerical Simulation* 2006;11:555–76.
- [16] Marlucci C.G., Cristiane N., Marcelo M.. Hopf bifurcation, cascade of period-doubling. In: chaos, and the possibility of cure in a 3D cancer model. 10.1155/2015/354918
- [17] Neubert MG, Kot M. The subcritical collapse of predator populations in discrete-time predator-prey models. *Math Biosci* 1992;110:45–66.
- [18] Boer MP, Kooi BW, Kooijman S. Multiple attractors and boundary crises in a tri-trophic food chain. *Math Biosci* 2001;169(2):109–28.
- [19] McCann K, Yodzis P. Bifurcation structure of a three-species food chain model. *Theor Pop Biol* 1993;48:93–125.
- [20] Cazelles B. Dynamics with riddled basins of attraction in models of interacting populations. *Chaos, Soliton Fractals* 2001;12:301–11.
- [21] Kaitala V, Heino M. Complex non-unique dynamics in simple ecological interactions. *Proc Roy Soc London B* 1996;263:1011–15.
- [22] Neubert MG. A simple population model with qualitatively uncertain dynamics. *J Theor Biol* 1997;189:399–411.
- [23] De Pillis LG, Radunskaya A. The dynamics of an optimally controlled tumor model: a case study. *Math Comput Modelling* 2003;37:1221–44.
- [24] Lopez AG, Sabuco J, Seoane JM, Duarte J, Januário C, Sanjuán MAF. Avoiding healthy cells extinction in a cancer model. *J Theor Biol* 2014;349:74–81.
- [25] Nayfeh AH, Balachandran B. *Applied nonlinear dynamics analytical, computational, and experimental methods*. Germany: Wiley; 1995.
- [26] Guckenheimer J, Holmes P. *Nonlinear oscillations, dynamical systems and bifurcation of vector field*. New York: Springer; 1983.
- [27] Hassard B, Kazarinoff N, Wan Y. *Theory and application of hopf bifurcation*. Cambridge: Cambridge University Press; 1981.
- [28] Cvitanovic P. Periodic orbits as the skeleton of classical and quantum chaos. *Physica D* 1991;51:138–51.
- [29] Collet P, Eckmann J.P. *Iterated maps on the interval as dynamical systems*. In: Jaffe A., Ruelle D. *Progress in physics* Boston: Birkhäuser.
- [30] Pomeau Y, Manneville P. Intermittent transition to turbulence in dissipative dynamical systems. *Math Phys* 1980;74:187–97.
- [31] Michaux K, Patrick L., Samuel B., Hilaire F, Saïdou, analog circuit design and optimal synchronization of a modified rayleigh system. *Nonlinear Dyn* 10.1007/s11071-016-2694-4.
- [32] Loudop P, Fotsin H, Kountchou M, Ngounkadi LBM, Cerdeira HA, Bowong S. Finite-time synchronization of tunnel-diode-based chaotic oscillators. *Phys Rev E* 2014;89:032921.
- [33] Johnson CI. *Analog computer techniques*. New York: Mc-GrawHill; 1963.
- [34] Kengne J, Chedjou JC, Kenne G, Kyamakya K, Kom GH. Analog circuit implementation and synchronization of a system consisting of a van der pol oscillator linearly coupled to a duffing oscillator. *Nonlinear Dyn* 2012;70:2163–73.
- [35] Sheingold DH. *Nonlinear circuits handbook*. Norwood, MA: Analog Devices; 1976.
- [36] Hamill DC. Learning about chaotic circuits with SPICE. *IEEE Trans Educ* 1993;36:28–35.
- [37] Wu X, Ma J, Yuan L, et al. Simulating electric activities of neurons by using PSPICE. *Nonlinear Dyn* 2014;75:113–26.
- [38] Sitt JD, Aliaga J. Versatile biologically inspired electronic. *Phys Rev E* 2007;76:051919.
- [39] Pham VT, Jafari S, Vaidyanathan S, Volos CK, Wang X. A novel memristive neural network with hidden attractors and its circuitry implementation. *Sci China Technol Sci* 2016;59:358–63.
- [40] Bao BC, Qian H, Wang J, Xu Q, Chen M, Wu HG, Yu YJ. Numerical analyses and experimental validations of coexisting multiple attractors in hopfield neural network. *Nonlinear Dyn* 2017;90(4):2359–69.
- [41] Patel MS, Patel U, Sen A, Sethia GC, Hens C, Dana SK, Feudel U, Showalter K, Ngonghala CN, Amritkar RE. Experimental observation of extreme multistability in an electronic system of two coupled rossler oscillators. *Phys Rev E* 2014;89:022918.
- [42] El-Gohary AA. Optimal control of the genital herpes epidemic. *Chaos, Solitons and Fractals* 2001;12(10):1817–22.
- [43] d'Onofrio A. Tumor evasion from immune control: strategies of a MISS to become a MASS. *Chaos, Solitons and Fractals* 2007;31(2):261–8.
- [44] Thomlinson RH. Measurement and management of carcinoma of the breast. *Clin Radiol* 1982;33(5):481–93.
- [45] Cazelles B. Dynamics with riddled basins of attraction in models of interacting populations. *Chaos, Solitons & Fractals* 2001;12:301–11.
- [46] Wouapi K.M., Fotsinl B.H., Feudjio K.F., Njitacke T.Z.. Hopf bifurcation, offset boosting and remerging feigenbaum trees in an autonomous chaotic system with exponential nonlinearity. a. *SN Applied Sciences*10.1007/s42452-019-1702-y.
- [47] Wouapi K.M., Fotsin B.H., Loudop F.P., Feudjio K.F., Njitacke Z.T., Djeudjo T.H.. Various firing activities and finite-time synchronization of an improved hindmarsh?rose neuron model under electric field effect. b. *Cognitive Neurodynamics*10.1007/s11571-020-09570-0.



Contents lists available at ScienceDirect

Chaos, Solitons and Fractals

Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chaos

Effects of delay in a biological environment subject to tumor dynamics

Florent Feudjio Kemwoue ^{a,g}, Vandi Deli ^b, Hélène Carole Edima ^c, Joseph Marie Mendimi ^d,
 Carlos Lawrence Gninzanlong ^e, Mireille Mbou Dedzo ^{a,g}, Jules Fossi Tagne ^{a,g}, Jacques Atangana ^{f,g,*}

^a Laboratory of Energy-Electric and Electronic Systems, Department of Physics, Faculty of Science, University of Yaoundé I, P.O. Box 812, Yaoundé, Cameroon

^b Department of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Douala, Cameroon

^c National School of Agro-Industrial Sciences, Food Microbiology and Biotechnology Laboratory, University of Ngaoundéré, Cameroon

^d Department of Morphological Sciences and Morbid Anatomy, Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, Cameroon

^e Department of Physics, Faculty of Science, University of Yaoundé I, P.O. Box 812, Yaoundé, Cameroon

^f Department of Physics, Higher Teacher Training College Yaoundé, University of Yaoundé I, Cameroon

^g Centre d'Excellence Africain des Technologies de l'Information et de la Communication (CETIC) Université de Yaoundé I, Cameroon

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 June 2021

Received in revised form 19 January 2022

Accepted 18 March 2022

Available online xxx

Keywords:

Delay distribution

Stability

Critical delay

Chaos

Intermittence

ABSTRACT

In the present work, we perform a study investigating a generic model of tumor growth with a delay distribution in the proliferation of tumor-stimulating effectors using combinations of analytical and numerical methods. We examine two borderline cases of the distribution: the first limit case is the Dirac distribution, leading to a model with constant delay and the second limit case is the exponential distribution leading to a model with an additional equation. The main objective is to assess the effect of delays in the response of the immune system on the dynamic stability of interaction between tumor, immune and host cells. Analytical and numerical investigations reveal that in the absence of delay, the stationary states of the two models can be stable or unstable for all the parameters used. In the case of constant delay, the analysis focuses on the stability switch with increasing delay. We show using the generalized Sturm criterion that the space of the parameters of concern is divided into four regions determined by a sequence of discrimination and the Routh-Hurwitz conditions: the system can undergo no stability switch and remain unstable regardless of the delay or undergo exactly a stability switch causing the coexisting equilibrium to pass from stable to unstable when the parameters are chosen in a well-defined region. This shows that the delay plays the role of destabilizer and not of stabilizer. We also show in this case that the destabilization of the system by the delay induces a chaotic behavior in the a priori non-chaotic system in the absence of delay. In the case of exponential distribution, we show that the delay induces certain phenomena such as the Hopf bifurcation, the doubling of periods, the intermittence by saddle-node bifurcation and chaos. We show the importance of characterizing the delay-induced chaos and dynamic states of the system by examining the maximum tumor size for each dynamic state. In both cases of study, it is observed that small delays guarantee stability at the stable equilibrium level, but delays greater than a critical value can produce periodic solutions by Hopf bifurcation and larger delays can even lead to chaotic attractors. The implications of these results are discussed. We examined the other scenarios by showing the influence of the probability density parameters on the behavior of the solutions as well as the dynamics of the model. It is shown that, the region of stability for distributed delays is relatively larger than that of the presence of any discrete delay.

  2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Cancer is not a single disease, but a collection of several hundred diseases that can affect any part of an organism and is characterized by uncontrolled and incessant cell proliferation. This is one of the main areas of research, as this disease is part of a major health problem and one of

the leading causes of death. It is one of the main areas of research in oncology and it is one of the leading causes of death [1]. For the oncologist, predicting the evolution of cancer in one of his patients is often impossible in the long term, which is explained by the number of parameters influencing this evolution (different initial conditions of a patient on the other hand, genetic instability, different microenvironment, delays in the activation of immune cells) and by the tools at their disposal (survival curves based on probabilistic laws) [2]. Understanding the mechanisms that govern cancer progression is an ongoing task in many scientific disciplines. To account for the problem, tumors are not simple

* Corresponding author at: Centre d'Excellence Africain des Technologies de l'Information et de la Communication (CETIC) Université de Yaoundé I, Cameroon.
 E-mail address: atanganajaques@yahoo.fr (J. Atangana).

aggregations of genetically abnormal cells, but they present an astonishing genetic heterogeneity between the cells which compose them [3,4]. These cells carry out complex interaction activities with each other [5]. Scientists, as well as physicians and biologists, have endeavored to study these interactions in depth [6–11]. Due to the complex and poorly understood interactions between cancer cells and their microenvironment, tumor growth is not well understood and therefore, is quite unpredictable and difficult to control [12,13]; Also, mainly because, interactions between tumors and their environments not only induce genetic instability of cancer cells but also regulate their proliferation [14]. Mathematical models can help in this difficult task and they have already done so by giving realistic and quantitative characterizations of complex biological scenarios, and the results have provided insight into the state of the tumor under various conditions [15]. From this perspective, tumors behave as complex dynamic systems and the natural language for analyzing such systems is dynamic systems theory. This framework allows us to deal with concepts such as complexity, nonlinearity, robustness, stability and instability of a system, which emerge in tumors and the regulatory networks that govern them.

Several significant works on tumor-immune system interaction (T-IS) have been developed. For example, in 1994 Kuznetsov et al. [7], gave a possible explanation for the mechanism of cancer penetration by exploring the effects of effector cells (ECs). The generalized model of Kuznetsov et al. was studied by Kirshner and Panetta [8] in which they explored the effects of adoptive cellular immunotherapy, which can explain both short-term oscillations in tumor size as well as long-term tumor relapses, while de Pillis and Radunskaya in [10] proposed the model reproducing the asynchronous tumor-drug interaction known as Jeff's phenomenon. Forsy studied Marchuk's model of the immune system for the chronic state [16]. A good review of mathematical modeling of tumor-immune system interactions can be found in [17].

On the other hand, the role of the proximal environment (the host cells) of the tumor was more rarely considered [10,18–22]. These latter studies highlight the role of host cells as clinically suggested in references [23–25]. Jiménez et al. [11] qualitatively analyzed a model describing the interactions between normal and tumor cells according to the Lotka-Volterra model. Analysis of this system shows different responses that can be observed clinically (tumor regression, tumor control by the immune system). These models show us (just like that of Owen and Serratt [26]) that taking host cells into account requires even more attention.

Marczuk in [17] pointed out that mathematical models of immune reactions should also include delays. This inspired other scientists to study models with delays in the context of the interaction between immune system agents and antigens, compare [18–22]. More recent papers [25–31] focus on delayed induced oscillations in cancer immune system dynamics to explain a certain periodicity observed during disease progression. Bi et al. [31] investigated tumor-immune interactions with different discrete delays and established asymptotic stability below a certain delay threshold value and Hopf bifurcation at its critical value. Khajanchi et al. [32] analyzed a model of tumor-immune system interaction, mediated by effector cells and host cells by introducing a discrete delay describing the time required for cell differentiation and transport.

This approach consisting in representing the delay as a simple constant deviation in the argument of some state variables has great historical and mathematical relevance. However, from a physical point of view, it can only be considered acceptable in the case where the delay is a random variable very narrowly distributed around its mean value, i.e. when the ratio between the deviation type of delay on its mean value is sufficiently low [41]. Another recent approach consists in considering distributed delays [41–44], i.e. delays whose density is a regular bounded positive function, of unit norm which reflects the influence of past states on the dynamics, current [45]. This approach, which makes it possible to mimic reality as closely as possible, leads to integro-

differential systems, where the integral part derives from a form taking into account the distributed nature of the delay. The delay density is called the delay kernel. Some of the researchers have studied how distributed delays affect the dynamics of the system differently from discrete delay [46]. Signal transmission during cellular phenomena can be described by a sequence of distributed delay linear equations. The constant delay case can therefore be seen as a limiting case of a distributed delay, where the delay kernel is a Dirac delta function.

Encouraged by the studies briefly described above, this article discusses the interactions between tumor cells and their surrounding microenvironment with a primary focus on the role of host cells and considering the effect of immune activation delay as a distributed delay to improve continuous stimulation of effector immune cells. The model we consider here produced by De Pillis and Radunskaya [10]. This model has been previously studied without taking into account the effects of delay to explore stability and chaotic behavior [18–20], corresponding easily to clinical observations. Our objective is not to study a model describing in a rather exhaustive way all the phenomena at the cellular level but rather a qualitative model working at the tissue level. However, in the original model [18], the immune system was assumed to respond instantly to the presence of tumor cells. Since there is clinical evidence that antitumor or immunotherapy activity is not observed instantaneously but 2 to 10 weeks later after the start of treatment [47], because it results both from the transport of the intercellular signaling, B cell-mediated cytotoxic lymphocyte maturation and activation [29, 40]. We modified the original model [18] by introducing a distributed delay kernel in the kinetic function of immune cell proliferation. This delay makes it possible to heuristically approach the missing dynamic components. We will particularize our study to the Erlangian kernels which play a preponderant role in biological systems [41], and which allow the reduction to finite dimensions the integral part of the integro-differential system to a finite number of additional ordinary differential equations (ODE) [44]. To our knowledge, such a modification of the models has not yet been considered.

This model of competitive tumor-immune system-host cell interaction with delayed distribution of immune cell growth has not been studied elsewhere. The effect of the delay for the stability analysis of three-component models of tumor-immune system-host cell interactions reveals many flavors, and will be discussed in detail here. In the next section (Section 2), we focus on building the delayed model of tumor-immune system-host cell interactions. In Section 3, we make a theoretical study of the local stability of the positive coexistence equilibrium and show that the time delay can induce instability in the system and lead to sustained oscillations via the Hopf bifurcation. Subsequently we determine the regions of the parameters for which the system is stable and unstable independently of the delay using the generalized Sturm criterion. We also study the influence of probability density parameters on the behavior of solutions. In Section 4, we analyze the results of Section 3 via numerical simulations. In Section 5, we discuss the results obtained in Section 4. Finally, in Section 6, we conclude on the results of our work by examining some perspectives of the presented work.

2. 3D model of tumor growth

We will be interested in the effects of time delay on dynamics in a model of tumor-immune system-host cell interaction. The basic model [18–20] considered the kinetic function in the proliferation of immune cells instantly. This function of monotonic nature designating cellular enzymatic reactions between the tumor cell and the immune cell is defined by the following nonlinear growth term:

$$\frac{dE}{dt} = Ef(T), \quad (1)$$

where E and $f(T)$ represent immune cells and the kinetic function of proliferation where stimulation of tumor antigens on the activity of the immune system. This kinetic function is defined by:

$$f(T) = \frac{\rho T}{\alpha + T}, \tag{2}$$

where ρ represents the growth rate of the cells and α the stiffness constant of these cells. The function $f(T)$ given by Eq. (2) is the Michaelis-Menten function.

The Fig. 1 shows that the kinetic function of proliferation of immune cells is not proportional to the density of tumor cells due to the immunosuppressive activity and the presence of a pro-tumor factor in the immune system. It increases linearly for small values of T and for large values of T a saturation is observed.

Obviously, the immune reaction on the detection of an antigen requires the transmission of signals that trigger the production of appropriate immune agents, the production of certain cells and proteins, etc. [42]. So this response needs some time delay. To reflect this phenomenon, the time lag in stimulus function must be taken into account when modeling immuno-oncological processes [37]. In addition, tumor cells secrete immunosuppressive cytokines TGF- β , prostaglandin E2, IL-10, etc. which are able to stimulate the proliferation of tumor cells. Thus, the influence of tumor size on effector dynamics is not instantaneous since it is the result of both intercellular signaling transport, maturation and cytotoxic lymphocyte activation mediated by B cells [29,40]. This therefore justifies our introduction of the delay in the kinetic function of proliferation of the immune cells $f(T)$. Here, we consider the case where the effect of immune stimulation of the tumor system is neither instantaneous nor deterministically delayed [42], but rather is affected by a delay, the distribution of which is given by a general probability density $K(t) : [0, \infty) \rightarrow [0, \infty)$ where $\int_0^{\infty} K(t) dt = 1$ and $0 \leq \int_0^{\infty} tK(t) dt < \infty$. Thus, we replace in the basic model [18,20] of the general Eq. (2), $f(T)$ by $f(W(t))$ where another variable $W(t)$ defined as a convolution of the tumor cells T and a delay distribution function is introduced, whose dynamics is given by

$$W(t) = \int_{-\infty}^t T(t)K(t-\tau)d\tau, \tag{3}$$

It should also be noted that the delay phenomena are due to the cumulative effects of many different factors such as intercellular signaling, maturation and activation of cytotoxic lymphocytes mediated by B lymphocytes [29,40]. Thus the modified model of three state variables of [18–20] is given by:

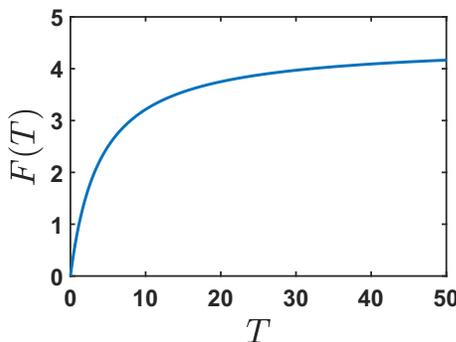


Fig. 1. Nonlinear kinetic function of immune cell proliferation with $\rho=4.5$ and $\alpha=4$.

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= r_1 H \left(1 - \frac{H}{b_1}\right) - \tilde{\alpha}_{13} HT, \\ \frac{dE}{dt} &= \frac{r_2 EW}{\alpha + W} - \tilde{\alpha}_{23} ET - \tilde{\sigma} E, \\ \frac{dT}{dt} &= r_3 T \left(1 - \frac{T}{b_2}\right) - \tilde{\alpha}_{31} HT - \tilde{\alpha}_{32} ET, \\ W(t) &= \int_{-\infty}^t T(\tilde{t})K(\tilde{t}-\tilde{\tau})d\tilde{\tau}, \end{aligned} \tag{4}$$

where $H(t)$, $E(t)$, and $T(t)$ denote the population of host cells, activated effector cells, and tumor cells at any time t , respectively. The first equation corresponds to the rate of variation of the host cells in which the cells logistically develop with the rate of proliferation r_1 and b_1 being the environmental carrying capacity. The second term corresponds to the inhibition of host cells by tumor cells at the level $\tilde{\alpha}_{13}$ during the interaction. The second equation represents the rate of change of cancer-specific immune cells. The first right hand side term represents stimulation of the immune system by tumor cells with a delay delivery function from tumor cell specific antigens at the level r_2 . This term follows the Michaelis-Menten form to reveal the self-limiting production of immune cells and the taking into account of missing chemical signals. α being the stiffness coefficient. The second term represents the inactivation of immune cells by tumor cells at the level $\tilde{\alpha}_{23}$, while the third term describes the natural death of immune cells at the rate $\tilde{\sigma}$. The first term of the third equation denotes the rate of change of tumor cells in which cells logistically grow with the proliferation rate r_3 and b_2 being the carrying capacity or maximum tumor burden. The second term describes the competition between host cells and tumor cells causing degradation of tumor cells at the rate $\tilde{\alpha}_{31}$. The final term describes the destruction of tumor cells at $\tilde{\alpha}_{32}$ rate by immune cells during interaction. It is assumed that the rate of inactivation of the host cell by the tumor cell is faster than the clearance of the tumor cells by the host cells, i.e. $\tilde{\alpha}_{13} > \tilde{\alpha}_{31}$. All parameters of system (4) are assumed to be positive.

For convenience and to remove the numerical rigidity in the dynamics of the system (4) as well as the reduction of the parameters, we normalized the state variables as in the basic model [18–20] using the following transformation:

$$(x, y, z, w) = \left(\frac{H}{b_1}, \frac{E}{\alpha}, \frac{T}{b_2}, \frac{W}{b_2}\right),$$

and $\tilde{t} = t$ where x, y, z, w designates the normalized population of host cells, effector cells, tumor cells and the integro-differential function. The set of parameters is redefined as in

$$\begin{aligned} (\rho_1, \alpha_{13}, \rho_2, \gamma, \alpha_{23}, \sigma, \alpha_{31}, \alpha_{32}) = \\ \left(\frac{r_1}{r_3}, \frac{\tilde{\alpha}_{13} b_2}{r_3}, \frac{r_2}{r_3}, \frac{\alpha}{b_2}, \frac{\tilde{\alpha}_{23} b_2}{r_3}, \frac{\tilde{\sigma}}{r_3}, \frac{\tilde{\alpha}_{31} b_1}{r_3}, \frac{\tilde{\alpha}_{32} \alpha}{r_3}\right), \end{aligned}$$

After this scaling, the system is simplified to give the final set of differential equations that govern the model:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz, \\ \dot{y} &= \frac{\rho_2 yw}{\gamma + w} - \alpha_{23} yz - \delta y, \\ \dot{z} &= z(1-z) - \alpha_{31} xz - \alpha_{32} yz, \\ w(t) &= \int_{-\infty}^t z(t)K(t-\tau)d\tau, \end{aligned} \tag{5}$$

To close the model (5), we need to define the initial conditions. Due to the biological interpretation of the model variables, we consider the initial functions ϕ continuous and defined on the interval $(-\infty, 0]$ with non-negative values. However, bounded non-negative functions are biologically relevant, but for technical reasons the

space of bounded variables which continuous function is not a good candidate for the phase space, for more details see [48]. We define the Banach space

$$\psi = \left\{ \begin{array}{l} \phi \in C : \lim_{\xi \rightarrow -\infty} \phi(\xi) \frac{1}{1 + \xi^2} = 0 \text{ and} \\ \sup_{\xi \in (-\infty, 0]} |\phi(\xi) \frac{1}{1 + \xi^2}| < \infty \end{array} \right\}, \tag{6}$$

with a norm

$$\|\phi\|_{\eta} = \sup_{\xi \in (-\infty, 0]} |\phi(\xi) \frac{1}{1 + \xi^2}|, \text{ for } \phi \in \psi. \tag{7}$$

In fact, the ψ phase space contains all biologically/medically relevant functions. Note also that $\frac{1}{1 + \xi^2}$ is not a unique choice of function that controls the behavior of functions in $(-\infty, 0]$. This choice is purely technical and does not influence the stability results [48]. Let ψ^+ be the subspace of non-negative functions belonging to ψ . Initial conditions belong to this space, i.e.

$$\begin{aligned} x(t) &= \phi_1(t), y(t) = \phi_2(t), z(t) = \phi_3(t), \\ \phi &= (\phi_1, \phi_2, \phi_3) \in \psi^+. \end{aligned} \tag{8}$$

Using the theorems developed in [49,50], we find that the non-negativity is immediate. In fact, from the second equation of the system (5) we have

$$y(t) = \phi_2(0) \frac{e^{\rho_2 \int_0^t f(w(s)) ds}}{e^{\sigma t + \int_0^t z(s) ds}} \geq 0.$$

The general case is quite difficult to deal with. Thus, we will assume here that the delay kernel $K(t)$ belongs to a family of probability distributions with a preponderant role in the theory of dynamical systems with delays, namely the family of Erlangian functions [44] defined by

$$Krl_{n,a}(t) = \frac{a^n}{(n-1)!} t^{n-1} e^{-at} \text{ with } a, t \in \mathbb{R}^+ \text{ and } n \in \mathbb{N}^+. \tag{9}$$

The parameter n is called the shape parameter and the parameter a is called the rate parameter, for more details see for example [42,44]. The mean value of the Erlang probability density given by $\frac{n}{a}$, while the variance is equal to $\frac{n}{a^2}$. Thus, the average delay is equal to this average and the standard deviation $\frac{\sqrt{n}}{a}$ measures the degree of concentration of the delay compared to the average delay. More generally, the Erlang distribution has been suggested as a good approximation of the cell cycle time distribution, as a result of multistep models [51]. It should also be noted that, among the large family of Erlang nuclei, weak ($n=1$) and strong ($n=2$) delay nuclei have been successfully applied in many fields of theoretical biology: epidemiology [52], behavioral epidemiology [53], ecology of predator prey systems [54], proliferation of stem cells [55], dynamics of neural networks [56], theoretical biology of populations [57], immunology of infections [58] and systems biology [59]. However, keeping in mind that this is again only an approximation of the whole process, we also consider some other kernels.

We study for the limit case of n tending to infinity and consider the case for n finite at an integer p such that $1 \leq n \leq p$ with more emphasis on the case particular $n=1$

- It is shown in [44] that for large values of n , the Erlangian time distribution to the Dirac distribution and the calculation of the integral function gives: $w(t) = z(t - \tau)$. This implies a constant deviation of the increase in the variable z . hence the system with a Dirac distribution is defined by:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz, \\ \dot{y} &= \rho_2 \frac{yz(t-\tau)}{\gamma + z(t-\tau)} - \alpha_{23} yz - \delta y, \\ \dot{z} &= z(1-z) - \alpha_{31} xz - \alpha_{32} yz, \end{aligned} \tag{10}$$

with initial conditions: $\phi = (\phi_1, \phi_2, \phi_3)$ defined in space

$$\begin{aligned} S_{\pm} &= \phi \in S([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^3) : x(\xi) = \phi_1(\xi), \\ y(\xi) &= \phi_2(\xi), z(\xi) = \phi_3(\xi). \end{aligned} \tag{11}$$

where, $\phi_i(\xi) \geq 0, \xi \in [- \tau, 0], \phi_i \geq 0, i=1, 2, 3$ and $\phi = \{\phi_1, \phi_2, \phi_3\} \in S([- \tau, 0], \mathbb{R}_+^3)$ the Banach space of all continuous functions in the region $[- \tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}_+^3$, with an appropriate substandard and $\mathbb{R}_+^3 = \{(x, y, z) : x \geq 0, y \geq 0, z \geq 0\}$.

- The Erlang probability density for $n=1$ is an exponential probability density, which can be considered, roughly speaking, as the opposite of the discrete delay, since it is characterized by a null mode and is positive for all $\tau > 0$. Moreover, an exponential law models the lifetime of a phenomenon without memory, or without aging, or without wear: the probability that the phenomenon lasts at least $\tau + t$ days knowing that it has already lasted t days will be the same as the probability of lasting τ days from its initial start. In other words, the fact that the phenomenon lasted for t days does not change anything in its life expectancy from time t . By differentiating w with respect to time, we easily obtain that w satisfies

$$\dot{w}(t) = a(z(t) - w(t)),$$

The Erlang distribution has a remarkable property: the integral equation for $w(t)$ is equivalent to an additional linear ODE system. Applying the linear chain trick [44], we get n more linear equations, and in general we get

$$\begin{cases} \dot{w}_1(t) = a(z(t) - w_1(t)) \\ \dot{w}_i(t) = a(w_{i-1}(t) - w_i(t)) \text{ for } i = 2, \dots, m-1 \\ \dot{w}(t) = a(w_{m-1}(t) - w(t)) \end{cases} \tag{12}$$

Assuming initial condition (8) for system (5), the appropriate initial conditions for subsystem (12) are as follows:

$$\begin{aligned} w(0) &= \int_{-\infty}^0 K(-s) \phi_3(s) ds \\ \text{and } w_i(0) &= 0, \quad i = 1, 2, \dots, m-1 \end{aligned}$$

For the particular initial conditions mimicking the experimental setup considered in the numerical simulation, i.e. $x(t) = x_0$ for $t < 0, y(t) = y_0$ for $t < 0, z(t) = 0$ for $t < 0$ and $z(0) = z_0$, we obtain $w_i(t) = 0$ and also $w(0) = 0$.

Taking into account (Eq. (12)), the system (5) can be reduced to the ODE system (ordinary differential equation) of $n + 3$ equations as follows:

$$\begin{cases} \dot{x} = \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} xz \\ \dot{y} = \frac{\rho_2 y w(t)}{\gamma + w(t)} - \alpha_{23} yz - \delta y \\ \dot{z} = z(1-z) - \alpha_{31} xz - \alpha_{32} yz \\ \dot{w}_1(t) = a(z(t) - w_1(t)) \\ \dot{w}_i(t) = a(w_{i-1}(t) - w_i(t)) \text{ for } i = 2, \dots, m-1 \\ \dot{w}(t) = a(w_{m-1}(t) - w(t)) \end{cases} \tag{13}$$

This model can be considered as an approximation of the main equation of stochastic dynamics in terms of deterministic dynamics of mean cell populations. Indeed the additional system (12) is still a linear

differential equation, although vectorial, with random coefficients, in reality constant in the intervals between two consecutive stochastic events [41]. Moreover, it exhibits both discrete and continuous evolution thus defining a hybrid system which is a piecewise deterministic stochastic Markov process [60]. Our objective is not to study the stochastic process, but to study the influence of the probability density parameters on the behavior of the solutions as well as the dynamics of the model. For $n=1$, Eq. (13) can be represented by the following system of 4 ODEs:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \rho_1 x(1-x) - \alpha_{13} x z, \\ \dot{y} &= \rho_2 \frac{y w}{\gamma + w} - \alpha_{23} y z - \delta y, \\ \dot{z} &= z((1-z)\alpha_{31} x z - \alpha_{32} y z), \quad w = a(z-w), \end{aligned} \tag{14}$$

The coupled differential equations of this model can be integrated over time to provide time-dependent solutions for scaled host, immune and tumor cell populations.

3. Theoretical study of the effect of delays on local stability

The long-term behavior of the system is crucial to the outcome of therapy. Depending on the initial conditions, a trajectory can either converge towards an attractor, or diverge towards infinity. In our system, the attractor can be a point of equilibrium, a limit cycle, a higher dimensional subset of phase space or chaotic. Knowing the conditions under which we can obtain all of these possibilities allows us to better understand the long-term behavior of our system. We first study the stability of the fixed points of the systems described in the previous section under the influence of the delay.

3.1. Delay with Dirac distribution: constant delay

In this section we study how the tumor growth conditions vary for a positive value of the delay t . We underline that, contrary to the approach followed by some authors in the literature [29,31,40] and the references therein, where the delay term is introduced only in the logistic function indexed by $z(t)$.

In the absence of delay, it is shown in [20] that the system (10) has 5 equilibrium points according to the values in the literature. A trivial state of extinction $E_0 = (0,0,0)$ located at the origin of the phase space, corresponds to a state in which none of the three cell populations is present: the tumor site is empty of living cells. Such a state can correspond to a necrotic area. The state $E_1 = (1,0,0)$ associated with a site containing only host cells (healthy tissue): this is a non-pathological condition for the patient. The state $E_2 = (0,0,1)$ corresponds to a site containing only tumor cells: such a site in this state leads to the death of the patient. The state $E_3 = (0, \bar{y}, \bar{z})$ brings together populations of immune and tumor cells which, for this set of parameters, develop contramensal interactions because $\frac{\rho_2 y z}{\gamma + z} - \alpha_{23} y z > 0$ (for interactions to be of competitive type the quantity $\frac{\rho_2 y z}{\gamma + z} - \alpha_{23} y z$ should take negative values). At this state E_3 , the host cells are completely gone, probably because they are less successful competitors than tumor cells. A site in such a state is within a tumor, is either in a necrotic area, or in a quiescent area. Finally, a positive coexistence equilibrium $E_4 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ coincides with the coexistence of the three populations of cells: such a site results in a pathological state for the patient. Regarding the stability of the balance points E_0, E_1 and E_2 , they are not influenced by the delay. However, the stability of the limit state E_3 and of the coexisting state E_4 depends on the choice of the values of the parameters. For reasons due to the fact that the limit state E_3 does not contain host cells, we will be interested in the local dynamics at the coexisting equilibrium point $E_4 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$.

In order to discuss the stability behavior of the coexistence equilibrium E_4 , we linearize the system (5) around this equilibrium point by

assuming small perturbations u_i such that $u_1 = x - \bar{x}$, $u_2 = y - \bar{y}$ and $u_3 = z - \bar{z}$, the linearized system of model (10) becomes:

$$\begin{aligned} \dot{u}_1 &= -\rho_1 \bar{x} u_1 - \alpha_{13} \bar{x} u_3, \\ \dot{u}_2 &= -\alpha_{23} \bar{y} u_3 + K u_3(t - \tau), \\ \dot{u}_3 &= -\alpha_{31} \bar{x} u_1 - \alpha_{32} \bar{z} u_2 - \bar{z} u_3, \end{aligned} \tag{15}$$

with $K = \frac{k \rho_2 \bar{y}}{(k + \bar{z})^2}$. We look for the solutions of Eq. (8) in the form:

$u_1 = u_{10} e^{\lambda t}$, $u_2 = u_{20} e^{\lambda t}$, $u_3 = u_{30} e^{\lambda t}$ which leads to $u_3(t - \tau) = u_{30} e^{\lambda t} e^{-\lambda \tau} = e^{-\lambda \tau} u_{30}$. Thus, the following system is obtained:

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} \dot{u}_1 \\ \dot{u}_2 \\ \dot{u}_3 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} -\rho_1 \bar{x} & 0 & -\alpha_{13} \bar{x} \\ 0 & 0 & -\alpha_{23} \bar{y} + K e^{-\lambda \tau} \\ -\alpha_{31} \bar{x} & -\alpha_{32} \bar{z} & -\bar{z} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{pmatrix} \\ &\leftrightarrow \begin{pmatrix} \dot{u}_1 \\ \dot{u}_2 \\ \dot{u}_3 \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{pmatrix}, \end{aligned}$$

with

$$J = \begin{pmatrix} -\rho_1 \bar{x} & 0 & -\alpha_{13} \bar{x} \\ 0 & 0 & -\alpha_{23} \bar{y} + K e^{-\lambda \tau} \\ -\alpha_{31} \bar{x} & -\alpha_{32} \bar{z} & -\bar{z} \end{pmatrix}.$$

J is the Jacobian matrix of system (10). The corresponding characteristic equation with coefficients dependent on the delay is given Characteristic polynomial:

$$D(\lambda, \tau) = P(\lambda) + Q(\lambda) e^{-\lambda \tau} = 0 \tag{16}$$

where

$$P(\lambda) = \lambda^3 + A_1 \lambda^2 + A_2 \lambda + A_3; \quad Q(\lambda) = B_1 \lambda + B_2,$$

with

$$\begin{aligned} A_1 &= \rho_1 \bar{x} + \bar{z}, A_2 = -(\alpha_{13} \alpha_{31} \bar{x} \bar{z} + \alpha_{23} \alpha_{32} \bar{y} \bar{z} - \rho_1 \bar{x} \bar{z}), \\ A_3 &= -\alpha_{23} \alpha_{32} \rho_1 \bar{x} \bar{y} \bar{z}, B_1 = K \alpha_{32} \bar{z}, B_2 = K \alpha_{32} \rho_1 \bar{x} \bar{z}. \end{aligned} \tag{17}$$

Obviously, we have

$$D(\lambda, 0) = \lambda^3 + A_1 \lambda^2 + (A_2 + B_1) \lambda + A_3 + B_2 = 0.$$

According to the Routh-Hurwitz criterion, the solution E_4 for $\tau=0$ is asymptotically stable if and only if

$$A_1 > 0, \quad B_2 + A_3 > 0, \quad A_1(B_1 + A_2) - (B_2 + A_3) > 0. \tag{18}$$

When $\tau > 0$, the system is asymptotically stable if and only if each root of Eq. (16) has negative real parts else, it is unstable. Thus the marginal stability is determined by $D(i\omega, \tau) = 0$, which leads to:

$$P_R^2 + P_I^2 - (Q_R^2 + Q_I^2) = 0. \tag{19}$$

The left hand side of Eq. (19) can simply be rewritten in the most explicit form:

$$F(\omega) = \omega^6 + b_1 \omega^4 + b_2 \omega^2 + b_3, \tag{20}$$

where

$$\begin{aligned} b_1 &= A_1^2 - 2A_2, \\ b_2 &= A_2^2 - B_1^2 - 2A_1 A_3, \\ b_3 &= A_3^2 - B_2^2. \end{aligned} \tag{21}$$

Once a positive root of Eq. (20) is found, the corresponding values of the critical delay are given by:

$$\tau_k = \frac{\theta}{\omega} + \frac{2k\pi}{\omega}, \quad k = 0, 1, 2, \dots \tag{22}$$

for $\theta \in [0, 2\pi)$, which should satisfy

$$\begin{aligned} \sin \theta &= \frac{B_1\omega(A_1\omega^2 - A_3) + B_2\omega(A_2 - \omega^2)}{B_2^2 + B_1^2\omega^2}, \\ \cos \theta &= \frac{B_2(A_1\omega^2 - A_3) + B_1\omega^2(\omega^2 - A_2)}{B_2^2 + B_1^2\omega^2}, \end{aligned} \tag{23}$$

where $B_2^2 + B_1^2\omega^2 \neq 0$ is assumed.

Once we have found a pair of pure conjugate imaginary characteristic roots $\pm i\omega$ with critical delays of τ satisfying Eq. (23), we can determine the direction of displacement of its real part when τ is varied, namely the sign $S = \text{sgn} \left\{ \text{Re} \left(d\lambda \left(\frac{\tau}{d\tau} \right) \Big|_{\lambda=i\omega} \right) \right\}$. For this purpose, the differentiation of Eq. (10) with respect to τ gives:

$$\frac{d\lambda}{d\tau} = \frac{\lambda Q(\lambda)}{P'(\lambda)e^{\lambda\tau} + Q'(\lambda) - \tau Q(\lambda)}, \tag{24}$$

leading to the quantity S defined as follows:

$$S = -\text{sgn} \{ \text{Im}(P'(i\omega)P^*(i\omega) - Q'(i\omega)Q^*(i\omega)) \} \tag{25}$$

where $*$ denotes a complex conjugate.

From formula (25), if $S \neq 0$, we can determine the direction in which a root of Eq. (16) crosses the imaginary axis at any simple root $i\omega$. It is important to observe that the direction of the crossing at $i\omega$ depends on ω , but is independent of τ . From the above expressions, we can obtain conditions for tumor growth, tumor decomposition and change in stability. We can summarize these results as follows:

Theorem 1. Suppose that Eq. (16) has no pure imaginary characteristic roots satisfying $Q(i\omega)=0$; then, the following statements are true.

- a- If $F(\omega)=0$ has no positive real roots, the stability of the system is the same as in the case of $\tau=0$.
- b- If $F(\omega)=0$ has only one positive root ω and the system without delay is asymptotically stable, then there exists exactly one critical value of delay τ_c such that the system remains asymptotically stable when $\tau \in [0, \tau_c)$, and becomes unstable when $\tau \geq \tau_c$ (this is the condition for tumor growth). If the system is unstable for $\tau=0$, then it remains unstable for an arbitrary delay.
- c- If $F(\omega)=0$ has positive real roots $\omega_1 > \omega_2 > \dots > \omega_p > 0$, then changes in stability can occur as τ increases from zero to infinity, and the system eventually becomes unstable. For more details refer to [61].

3.1.1. Stability domain in the parameter space

The stability of the system in the parameter space is analyzed by knowing the number of positive real roots of the polynomial $F(\omega)=0$ with unknown parameters. In this case we use the generalized Sturm criterion whose discrimination sequence works efficiently for polynomials with given parameters.

We first define the Bezout matrix of $F(\omega)=0$ and $F'(\omega)$ as the discrimination matrix of $F(\omega)=0$. Then, we define the discrimination sequence of $F(\omega)=0$ as the main sub-determinant sequence of the discrimination matrix taken in order, and denote it by

$$D_1(f), D_2(f), \dots, D_n(f). \tag{26}$$

This sequence can be simply obtained by using a short discrete MAPLE routine given in Appendix A.

Given a sequence of real numbers x_1, x_2, \dots, x_n ($x_1 \neq 0$), the sequence of signs $[s_1, s_2, \dots, s_n]$, with $s_i = \text{sign}(x_i)$, ($i=1, 2, \dots, n$), is called the original sequence sign table. The modified sign table $[\varepsilon_1, \varepsilon_2, \dots, \varepsilon_n]$ can be written by following the two rules given below:

1. For any segment $[s_i, s_{i+1}, s_{i+2}, \dots, s_{i+k}]$ with $s_i \neq 0$, $s_{i+1} = s_{i+2} = \dots = s_{i+k-1} = 0$ and $s_{i+k} \neq 0$ of a given sign table, $[s_{i+1}, s_{i+2}, \dots, s_{i+k-1}]$ is replaced by $[-s_i, -s_i, s_i, s_i, -s_i, -s_i, s_i, s_i, \dots]$.
2. All other terms in the table remain unchanged. Then, the generalized Sturm criterion can be stated as follows.

Theorem 2. Let $F(\omega)$ be a polynomial of order 6 and $D_1(F), D_2(F), \dots, D_6(F)$ the corresponding discrimination sequence. Suppose the number of sign variations in the modified sign table is v , and l is the positive integer satisfying $D_1(f) \neq 0, D_m(f)=0$ ($m > l$);

- (a) the number of distinct pairs of conjugate complex roots of $F(\omega)$ is $2v$;
- (b) the number of distinct real roots of $F(\omega)$ is $(l - 2v) \div 2v$;
- (c) for $l < n$, the function $F(\omega)$ has repeated roots.

3.2. Delay distributed exponentially

In this section we want to study the other limit case, corresponding to an exponential delay distribution defined by the system (14). Note that if $E^* = (x_e, y_e, z_e)$ is an equilibrium point without Erlang, then $E^* = (x_e, y_e, z_e, w_e)$ is also an equilibrium point of the model (14). Let us note that the system has 5 equilibrium points according to the values in the literature and as usual, are independent of the delay. As in Section 3.1, we will be interested in the local dynamics at the coexisting equilibrium point $E^* = (x_e, y_e, z_e, w_e)$. In order to analyze the stability of equilibrium states and the local bifurcations likely to occur in the system (14) by varying the parameter of the delay, we linearize the system around E^* and the Jacobian matrix 4×4 is obtained:

$$J_e = \begin{pmatrix} \rho_1 x_e & 0 & -\alpha_{13} x_e & 0 \\ 0 & 0 & -\alpha_{23} y_e & \frac{\rho_2 \gamma y_e}{(\gamma + w_e)^2} \\ -\alpha_{31} z_e & -\alpha_{32} z_e & -z_e & 0 \\ 0 & 0 & a & a \end{pmatrix}.$$

Thus, the stability of the fixed points is studied numerically by calculating the eigenvalues of the Jacobian matrix J_e . Since J_e is a 4×4 matrix with real coefficients, the corresponding characteristic equation is a fourth order polynomial with real coefficients given by:

$$Q(\lambda) = \lambda^4 + c_3(a)\lambda^3 + c_2(a)\lambda^2 + c_1(a)\lambda + c_0(a) = 0, \tag{27}$$

where

$$\begin{aligned} c_3(a) &= \rho_1 x_e + z_e + a, \\ c_2(a) &= -\alpha_{13}\alpha_{31}x_e z_e - \alpha_{23}\alpha_{32}y_e z_e + a\rho_1 x_e + \rho_1 x_e z_e + a z_e, \\ c_1(a) &= -\alpha_{23}\alpha_{32}\rho_1 x_e y_e z_e - a\alpha_{13}\alpha_{31}x_e z_e - a\alpha_{23}\alpha_{32}y_e z_e, \\ &\quad - a\alpha_{32}J_{24}z_e + a\rho_1 x_e z_e, \\ c_0(a) &= -a\alpha_{23}\alpha_{32}\rho_1 x_e y_e z_e + a\alpha_{32}\rho_1 J_{24}x_e z_e. \end{aligned}$$

The local stability of E^* is evaluated by Routh Hurwitz's rule, requiring that

$$\begin{aligned} c_0(a) &> 0, \\ c_3(a) &> 0, \\ c_3(a)c_2(a) - c_1(a) &> 0, \\ c_3(a)c_2(a)c_1(a) - (c_3(a))^2 c_0(a) - (c_1(a))^2 &> 0. \end{aligned} \tag{28}$$

In the rest of this section, we study the particular case of the Hopf bifurcation (HB), where the loss of stability is directly linked to the disappearance or the birth of a periodic orbit, characterizing the mechanism for the transition from a stationary regime to oscillations (or oscillations to a stationary regime). This bifurcation can provide a good explanation for many physical phenomena that are usually encountered in biology.

As an example, the importance of Hopf bifurcations in this context is that the existence of periodic solutions is relevant in cancer models, as it implies that tumor levels can oscillate around a fixed point even in the absence of any treatment. Such a phenomenon has been observed clinically and is known as Jeff's phenomenon [62]. This is the major reason why the study and mastery of this type of bifurcation in particular is very important in the theory of bifurcations. This Hopf bifurcation exists under the following transversality conditions [63].

Theorem. Existence of a Hopf bifurcation.

Let the system (14) be reduced in the following

$$\dot{X} = f_a(X, a), X \in \mathbb{R}^n, a \in \mathbb{R}, \tag{29}$$

where $X = (x, y, z, w)^T$ and f_a is the vector-valued function defined by the right side of Eq. (14). At equilibrium $E^* = (X_*)$, the following properties are satisfied:

(i) $D_X f_a(X_*)$ has a simple pair of pure imaginary eigenvalues $\lambda(a)$ and $\bar{\lambda}(a)$, and other eigenvalues with negative real parts.

(ii) $\text{Re}(\frac{d\lambda(a)}{da})|_{\lambda = i\omega_0} \neq 0$; so the system $\dot{X} = f_a(X, a), X \in \mathbb{R}^n, a \in \mathbb{R}$ has a

Hopf bifurcation at the equilibrium point (X_*, a_k) .

After having proved the existence of the Hopf bifurcation in the system for a particular range of the delay parameter, it is essential to be interested in the stability associated with this type of bifurcation. For this purpose, we will apply the method proposed by Hassard [64] to determine the direction and the stability of HB via following procedure. To examine the solutions for a near a_k , we introduce the bifurcation parameter $\mu = a - a_k$, that is: $\sigma(\mu) \pm j\omega(\mu)$, denoting the complex conjugate eigenvalue of $J_*(\alpha_k + \mu)$ such that: $\sigma(0) = 0$ and either $\omega_0 \equiv \omega(0) > 0$. $J_*(\alpha_k)$ is Jacobian matrix of the system defined by

$$J_*(a) = \frac{\partial f^i}{\partial x_j}(X_*, a) \tag{30}$$

There is a similarity transformation P which reduces $J_*(\alpha_k)$ to the form:

$$P^{-1}J_*(a_k)P = \begin{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & -\omega_0 \\ \omega_0 & 0 \end{pmatrix} & 0 \\ 0 & D \end{pmatrix} \tag{31}$$

where D is a real diagonal matrix.

More precisely, the first two columns of P are the real and imaginary parts of the eigenvector corresponding to the eigenvalue $-i\omega_0$ while the other columns are the eigenvectors corresponding to the real eigenvalues. Thus, the matrix P is defined as follows:

$$P = (R(v_1), -\Im(v_1), v_3, v_4), \tag{32}$$

where v_1, v_3 and v_4 are eigenvectors corresponding to the eigenvalues $-i\omega_0, \lambda_3$ and λ_4 . With the substitutions of $Y = P^{-1}(X - X_*)$ and $F(Y, \mu) = P^{-1}f(PY + X_*, \alpha_k + \mu)$ in Eq. (29) it comes that:

$$\dot{Y} = F(Y, \mu). \tag{33}$$

Note that the stationary point of Eq. (33) is the origin.

If $\sigma(0) \neq 0, D_{ii} < 0 (i=1,2,\dots)$, a theorem due to Hopf can be applied to prove the existence, direction and stability of periodic solutions of small amplitude of Eq. (33) for small values of μ .

There exists a function $\mu(\varepsilon)$, analytically defined for any sufficiently small ε , with $\mu(0) = 0$ such that Eq. (33), has a periodic solution. The solution is unique in the class of nontrivial periodic solutions of small amplitude, and to the norm $\varepsilon + O(\varepsilon^2)$. In addition, the period $T = T(\varepsilon)$ checks:

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} T(\varepsilon) = \frac{2\pi}{\omega_0}, \tag{34}$$

and the periodic solutions exist exactly for one of the cases $\mu > 0, \mu = 0, \mu < 0$. Hopf's theory also implies that $\mu(\varepsilon)$ and $T(\varepsilon)$ develop as:

$$\begin{aligned} \mu(\varepsilon) &= \mu_2 \varepsilon^2 + O(\varepsilon^4) \text{ and} \\ T(\varepsilon) &= \frac{2\pi}{\omega_0} (1 + \tau_2 \varepsilon^2 + O(\varepsilon^4)) \end{aligned} \tag{35}$$

where μ_2 and τ_2 are principal quantities which are given as follow:

$$\begin{aligned} \mu_2 &= -\frac{\text{Re } C_1(0)}{\alpha'(0)} \quad \text{and} \\ \tau_2 &= -\frac{\text{Im } C_1(0) + \mu_2 \omega'(0)}{\omega_0}, \end{aligned} \tag{36}$$

where the function $C_1(0)$ is defined by

$$C_1(0) = \frac{j}{2\omega_0} \left(g_{20}g_{11} - 2g_{11}\bar{g}_{11} - \frac{1}{3}g_{20}\bar{g}_{20} \right) + \frac{1}{2}g_{21}, \tag{37}$$

with:

$$\begin{aligned} g_{11} &= \frac{1}{4} [F_{20}^1 + F_{02}^1 + j(F_{20}^2 + F_{02}^2)]; \\ g_{02} &= \frac{1}{4} [F_{20}^1 - F_{02}^1 - 2F_{11}^2 + j(F_{20}^2 - F_{02}^2 + 2F_{11}^1)]; \\ g_{20} &= \frac{1}{4} [F_{20}^1 - F_{02}^1 + 2F_{11}^2 + j(F_{20}^2 - F_{02}^2 - 2F_{11}^1)]; \\ g_{21} &= G_{21} + 2G_{110}W_{11} + G_{101}W_{20}; \\ G_{21} &= \frac{1}{8} [F_{30}^1 + F_{12}^1 + F_{21}^2 + F_{03}^2 + j(F_{30}^2 + F_{12}^2 - F_{21}^1 - F_{03}^1)]; \\ W_{11} &= -\frac{1}{4} D^{-1} (\hat{F}_{20} + \hat{F}_{02}); G_{101} = \frac{1}{2} [F_{10}^{1,1} - F_{01}^{2,1} + j(F_{10}^{2,1} + F_{01}^{1,1})]; \\ G_{110} &= \frac{1}{2} [F_{10}^{1,1} + F_{01}^{2,1} + j(F_{10}^{2,1} - F_{01}^{1,1})]; W_{20} = -\frac{1}{4} (D - 2j\omega_0)^{-1} (\hat{F}_{20} - \hat{F}_{02} - 2j\hat{F}_{11}) \end{aligned}$$

where

$$F_{lk}^i = \left(\frac{\partial}{\partial x_1} \right)^l \left(\frac{\partial}{\partial x_2} \right)^k F^i; F_{lk}^{i,1} = \left(\frac{\partial F_{lk}^i}{\partial x_3}, \frac{\partial F_{lk}^i}{\partial x_4}, \dots \right);$$

$$\hat{F}_{il} = (F_{il}^3, F_{il}^4, \dots)^t \quad i, l, k = 1, 2, 3, \dots$$

$$\frac{\partial F}{\partial x_i} = P^{-1} \sum_r P_{ri} \frac{\partial f}{\partial x_r};$$

$$\frac{\partial^2 F}{\partial x_i \partial x_l} = P^{-1} \sum_{r,s=1}^n P_{ri} P_{sl} \frac{\partial^2 f}{\partial x_r \partial x_s};$$

$$\frac{\partial^3 F}{\partial x_i \partial x_j \partial x_k} = P^{-1} \sum_{r,s=1}^4 P_{ri} P_{sj} P_{tk} \frac{\partial^3 f}{\partial x_r \partial x_s \partial x_t}.$$

The periodic solution of Eq. (14) develops as follows:

$$X(t) = X_*(\alpha_k) + \varepsilon \text{Re} [\exp(i\omega_0 t + i\varphi) z_1] + O(\varepsilon^2), \quad 0 \leq t \leq T(\varepsilon), \tag{38}$$

where φ is an arbitrary phase angle and Z_1 is the eigenvector of $J_*(\alpha_k)$ corresponding to the eigenvalue $i\omega_0$. It is convenient to normalize Z_1 such that $(Z_1)_1 = 1$: with this normalization, 2ε is the peak-to-peak

amplitude of the variables (x_1, y_1, z_1, w_1) to within $0(\varepsilon^2)$. The stability of the solution is governed by the associated characteristic exponents $\beta(\varepsilon)$, since the exponents of $D_{ii} < 0$ ($i=1,2,\dots$), are negative. $\beta(\varepsilon)$ expands like:

$$\beta = \beta_2 \varepsilon^2 + 0(\varepsilon^4), \tag{39}$$

with

$$\beta_2 = 2 \operatorname{Re} C_1(0) = -2\mu_2 \sigma'(0). \tag{40}$$

For the small ε , β has the same sign as $-\mu_2 \sigma'(0)$.

Using the previous notations, the following properties are verified

- (1) If $\mu_2 > 0$ ($\mu_2 < 0$), The Hopf bifurcation is supercritical (subscriptive) and the periodic bifurcation solutions exist for $a > a_c$ ($a < a_c$).
- (2) If $\beta_2 < 0$ ($\beta_2 > 0$), the family of periodic solutions of bifurcations are orbital stable with an asymptotic phase as the solution of the complete nonlinear system (the family of solutions periodicals is unstable).
- (3) If $\tau_2 > 0$ ($\tau_2 < 0$), the period of periodic bifurcation solutions increases (decreases).

When used in the context of Hopf's theory, the term stable will have the above meaning. Later, in the context of stability analysis by calculating characteristic exponents, the term stable will only mean that the exponents (except the one that eclipses identically) have negative real parts.

3.3. General case: influence of probability density parameters

In this section, we study the local stability of the steady state $E^* = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ using the standard linearization technique. To study the local behavior of solutions around $E^* = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ we linearize the system (5) around this steady state as follows:

$$\begin{cases} \dot{u}_x = -\rho_1 \bar{x} u_x - \alpha_{13} \bar{x} u_z \\ \dot{u}_y = -\alpha_{23} \bar{y} u_z + \rho_2 \bar{y}'(\bar{z}) \int_0^{+\infty} Krl_{n,a}(s) u_z(t-s) ds \\ \dot{u}_3 = -\alpha_{31} \bar{x} u_1 - \alpha_{32} \bar{z} u_2 - \bar{z} u_3 \end{cases} \tag{41}$$

Then the characteristic function has the following form

$$Q(\lambda) = \lambda^3 + A_1 \lambda^2 + A_2 \lambda + A_3 + (B_1 \lambda + B_2) \int_0^{+\infty} Krl_{n,a}(s) e^{-\lambda s} ds. \tag{42}$$

where $\int_0^{+\infty} Krl_{n,a}(s) e^{-\lambda s} ds$ is the Laplace transform of $Krl_{n,a}$, and, defined by Eq. (16). A_1, A_2, A_3, B_1, B_2 defined by Eq. (17). Thus, for the probability density given by Eq. (8) we have

$$\int_0^{+\infty} Krl_{n,a}(s) e^{-\lambda s} ds = \frac{a^n}{(\lambda + a)^n}. \tag{43}$$

and this leads to the following form of the characteristic equation

$$Q_n(\lambda) = \lambda^3 + A_1 \lambda^2 + A_2 \lambda + A_3 + (B_1 \lambda + B_2) \frac{a^n}{(\lambda + a)^n}. \tag{44}$$

More simply we consider

$$Q_n(\lambda) = (\lambda + a)^n (\lambda^3 + A_1 \lambda^2 + A_2 \lambda + A_3) + a^n (B_1 \lambda + B_2). \tag{45}$$

We are interested in the stability analysis and the bifurcations that can occur by solving Eq. (45) equal to zero. More particularly we are

interested in the Hopf bifurcation and the subharmonic bifurcations. The Hopf bifurcation is obtained in the transversality condition by evaluating the real part of the quantity when a reaches its critical value is pure imagination.

$$\frac{d\lambda}{da} = -\frac{H_n(\lambda)}{G_n(\lambda)}, \tag{46}$$

with

$$\begin{aligned} H_n(\lambda) &= n(\lambda + a)^{n-1} (\lambda^3 + A_1 \lambda^2 + A_2 \lambda + A_3) + na^{n-1} (B_1 \lambda + B_2), \\ G_n(\lambda) &= n(\lambda + a)^{n-1} (\lambda^3 + A_1 \lambda^2 + A_2 \lambda + A_3) + (\lambda + a)^n \\ &\quad \times (3\lambda^2 + 2A_1 \lambda + A_2) + a^n B_1. \end{aligned}$$

4. Results analysis

In this section, we analyze the theoretical and numerical results of the model with constant and exponentially distributed delay to see how the effect of the delay affects the dynamics of tumor growth. The parameters and units are arbitrary because the system is dimensionless. To illustrate these results, we use the parameters listed in the Table 1: It is also important to note that for these parameter sets, the system does not exhibit chaotic behavior but rather the fixed points and limit cycles. Indeed, we show this by calculating the Lyapunov exponent using the algorithm of Wolf A. et al. [65] shown in Fig. 2, where the largest exponent is zero ($\mu_1 = \mu_{max}=0$) (Table 2 gives a scenario for different dynamics).

4.1. Constant delay

With these parameters we have five biologically achievable equilibrium points. We calculate an equilibrium curve which is represented by Fig. 3 showing the continuity curve of equilibria with variation of the parameter ρ_2 . The system exhibits damping oscillations when the densities converge to the unstable positive coexistence equilibrium $E_4 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$. By continuously varying ρ_2 , a supercritical Hopf bifurcation occurs at $\rho_2=3.164$ and results in a single, stable limit cycle that surrounds an unstable equilibrium point. The existence of a stable borderline cycle means that the immune system fights cancer and results in a balance between immune, cancerous and host cells in a demarcated region which allows tumor cells to vary periodically. Moreover, from Fig. 3, it is clear that the amplitude of these equilibria decreases as ρ_2 increases. The amplitudes of its equilibria continue to decrease until the critical value of the state of eradication is reached. But in practice, it has been shown with clinical observations that, ρ_1 is directly related to the dynamics of the system. Indeed, an analysis of the observability of the model reveals that the most relevant observation variable which best sees the whole dynamic is the population of host cells [19]. Since observability is strongly associated

Table 1
Values of the parameters used for the numerical simulations of the figures of Section 4.

Parameter	Names	Dimensionless value
ρ_1	Growth rate of host cells	[0.2; 1.5]
α_{13}	Tumor cell death rate of host cells	1.5
ρ_2	Growth rate of immune effector cells	[2.5; 5]
γ	Stiffness coefficient of the immune cell	4.0
α_{23}	Rate of inhibition of immune cells by tumor cells	0.15
δ	Natural death rate of immune effector cells	0.2
α_{31}	Tumor cell death rate by host cells	[0.0; 1.2]
α_{32}	Death rate of tumor cells due to immune cells	2.5
a	Inverse of the average delay	[0.05; 5]

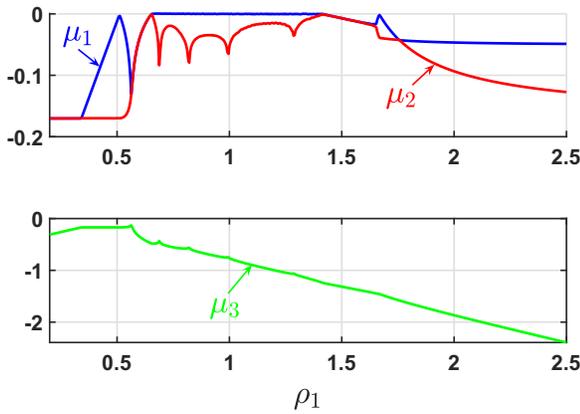


Fig. 2. Plots of the spectrum of Lyapunov exponents as a function of growth rate of host cells ρ_1 .

with the controllability of the system [28], this approach suggests that targeting healthy tissues may be more relevant than targeting (or optimizing the efficiency) of cells, immune or tumor cells [19]. For this purpose, we consider for the following the values of the parameters linked to the host cells.

In the absence of delay, Fig. 4 shows the temporal dynamics of the densities of the host, immune and tumor cells for different values of the control parameter ρ_1 taking $\rho_3=3.2$ et $\alpha_1=0.95$. The system exhibits damping oscillations when the densities converge to the stable positive coexistence equilibrium $E_4 = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ in Fig. 4(a). We then encounter a Hopf point at $\rho_1=0.6508$, and further from this point at $\rho_1=0.75$, it results in a higher amplitude of oscillations. For much higher values of the growth rate of the host cells, i.e. $\rho_1=1.15$, a decrease in the frequency and an increase in the size of the borderline cycle is clearly observed. A new stabilization of all states is also observed at $\rho_1=1.5$, which implies that an excessive increase in the growth rate of the host cells cannot prevent the regression of the tumor. The changes in the dynamics of the system are also visible in Fig. 4(d-f), where the corresponding phase portraits are presented. The small oscillation amplitude and the low tumor cell count seen in Fig. 4 (a) could be described as a dormant cancer state.

We now turn our attention to the constant delay τ to study its impact on the dynamic stability of the system (10).

By using `discr` in MAPLE defined in Appendix A, we obtain the sequence of discrimination of $F(\omega)$ as follows:

$$\begin{aligned} D_1(F) &= 1, D_2(F) = d_0, D_3(F) = d_0 d_1, \\ D_4(F) &= d_1 d_2, D_5(F) = d_2 d_3, D_6(F) = d_3^2 d_4, \end{aligned} \tag{47}$$

with

$$\begin{aligned} d_0 &= -b_1, & d_1 &= b_1^2 - 3b_2, & d_2 &= b_1^2 b_2 + 3b_1 b_2 - 4b_2^2, \\ d_3 &= -4b_1^3 b_3 + b_1^2 b_2^2 + 18b_1 b_2 b_3 - 4b_2^3 - 27b_3^2, & d_4 &= -b_3. \end{aligned}$$

In order to keep the discussion broad enough, we consider a larger region of the following parameter combinations:

Table 2
Dynamics of third-order systems for different Lyapunov exponents.

μ_1	μ_2	μ_3	Dynamics
-	-	-	Equilibrium point
0	-	-	Periodic
0	0	-	Torus
+	0	-	Chaotic

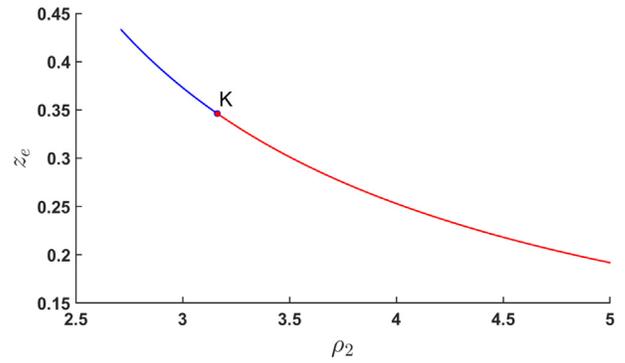


Fig. 3. Continuity curve of equilibria with variation of the parameter ρ_2 showing: The solid blue line designating the stable equilibrium points and the solid red line presenting unstable equilibria and a possibility of a Hopf bifurcation denoted K. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

$$\Omega = \{(\rho_1, \alpha_{31}) : 0.2 < \rho_1 < 1.5, 0 < \alpha_{31} < 1.2\}. \tag{48}$$

In this region we have: $d_0 < 0$, $d_1 > 0$, $d_3 > 0$ and $d_4 > 0$. By plotting the graph of $d_2=0$ to determine the sign of the discrimination sequence, the region Ω given in the parametric space of (ρ_1, α_{31}) is divided into two sub-regions as shown in Fig. 5. It is easy to know that the first two inequalities of the condition (18) are valid in all the given region. The Routh-Hurwitz condition, now represented by the third inequality of the condition of Eq. (18) is now in the form:

$$\begin{aligned} (-0.013 - 0.511\rho_1^2 + 0.287\rho_1)\alpha_{31} > -0.341\rho_1^3 \\ + 0.232\rho_1^2 - 0.07\rho_1. \end{aligned} \tag{49}$$

We represent in Fig. 6, the set of regions defining the domain where the system can have stability switches. The graph, denoted RH in green, of Eq. (26), indicates the limit determined by the Routh-Hurwitz stability conditions for the system without delay. This implies that the system which is free of delay is asymptotically stable when the parameters are chosen in the subregions of 1 and 2, and becomes unstable when the combinations of parameters are taken in the subregions of 3 and 4. The sign tables of the discrimination sequence are given in the Table 3. It is easy to see that the number of variations of the sign tables of the discrimination sequence, as shown in Table 3, is 2 for all sub-regions. It follows that $F(\omega)=0$ has exactly one positive single root in each subregion. From Theorem 2, we see that the function $F(\omega)=0$ cannot have repeated real roots when the combinations of the parameters are on the common boundary defined by the curve C in blue. Indeed, on this common border, the modified sign table of the discrimination sequence is $[1, -1, -1, -1, -1, 1]$ since the original sign table of the sequence of discrimination is $[1, -1, -1, 0, 0, 1]$. Since the variation number of the modified sign table is 2, $F(\omega)=0$ has a simple positive root.

As a consequence, the sub-regions 3 and 4 are regions where the system (10) is unstable, but surrounded by a stable limit cycle for all given delays because the combination of parameters in this subregion does not satisfy the relation (24). In the other sub-regions namely 1 and 2, for almost all combinations of parameters in the given region, there is a τ_0 function of the parameters for which the system is asymptotically stable for $\tau \in [0, \tau_0)$, and unstable for all $\tau > \tau_0$. To be convinced, we illustrate two numerical examples: In the sub-region 1, we have the combination of the values $\rho_1=0.64$ and $\alpha_{31}=0.95$, the critical delay is $\tau_0 = 0.3582$ and the frequency corresponding to the self-excited oscillations is $\omega = 0.1588$. In the 2 sub-region, we take the combination of the values $\rho_1=1.1$ and $\alpha_{31}=0.6$, the corresponding critical delay is

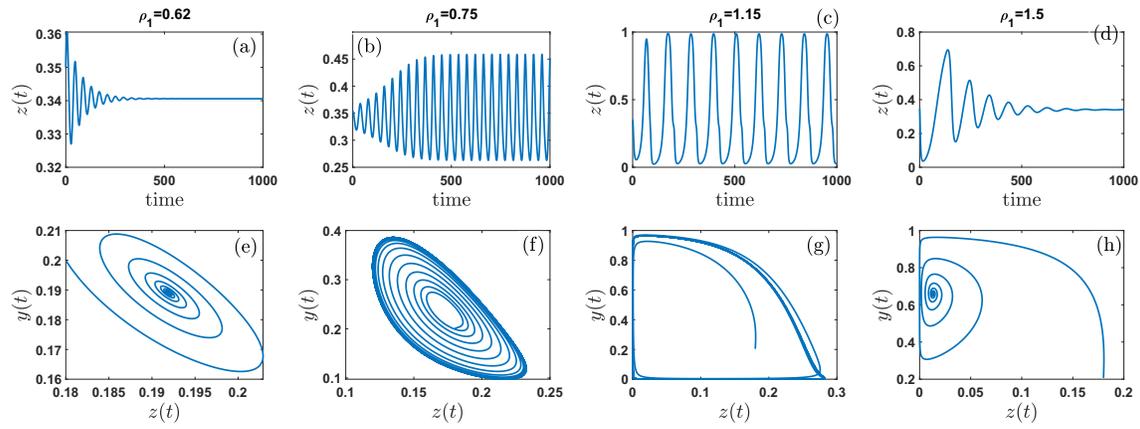


Fig. 4. Time evolution and phase portraits corresponding to the three-component system (10) with the effect of various growth rates of the host cells in the absence of delay, i.e. $\tau=0$ for $\rho_1=0.62$ (a, e), $\rho_1=0.75$ (b, f), $\rho_1=1.15$ (c, g), $\rho_1=1.5$ (d, h) with the initial conditions $x=0.25, y=0.18$ and $z=0.35$.

$\tau_0=1.8397$ and the frequency corresponding to the self-excited oscillations is $\omega=0.2032$.

Considering the case of the example of the sub-region 1, Fig. 7(a-d) presents the temporal dynamics of the densities of the host, immune and tumor cells for different values of the delay τ . Here the positive equilibrium $E^* = (\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$, which converges to its stable stationary state in the absence of delay ($\tau=0$), goes into the unstable state by Hopf bifurcation at a critical threshold $\tau_0 = 0.3582$ giving rise to a stable limit cycle which surrounds the unstable equilibrium. Further from the Hopf bifurcation threshold, see Fig. 7(c) for $\tau=1.5$, the dynamics presents lasting periodic oscillations, passing from a limit cycle of small amplitude to a cycle large amplitude limit. However, with the continuous increase of the delay, it is very interesting to observe that the dynamics presents the chaotic state see Fig. 7(d). Indeed, we calculated the Lyapunov spectrum using the algorithm of Wolf A. et al. [65] and we note that the dominant exponent is strictly positive ($\mu_{max}=0.021$) confirming our hypothesis. In Fig. 7(e-h), three-dimensional trajectories for the phase spaces corresponding to the temporal simulations of Fig. 7(a-d) are respectively represented.

In summary, for the tumor-immune systems-host cell interaction system with response time in tumor-stimulated effector proliferation, the stability behavior of the system is relatively straightforward. Since the delay varies from zero to infinity, only two cases can occur. If the system which is free of delay is unstable, then the system is unstable for any delay. Or, there exists a specific value $\tau_0 > 0$ such that the system remains asymptotically stable for all $\tau \in [0, \tau_0)$ and becomes unstable for any $\tau \geq \tau_0$ if the system is asymptotically stable when $\tau_0=0$. Numerical examples show that critical delays are generally very

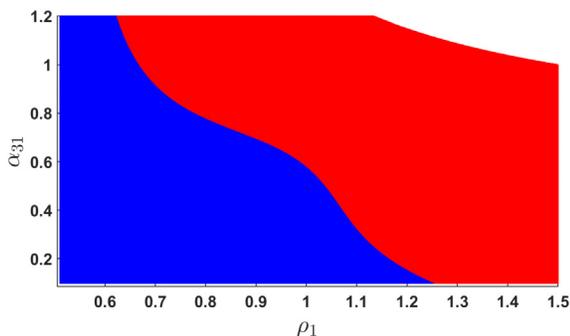


Fig. 5. Distribution of the parameters of the model (18) by d_i in the Ω sub-region. The equation $d_2=0$ gives the separation curve of the two regions.

short. Thus, a slow response of the immune system can lead to unwanted instability in the dynamics of cancer.

In cancer chemotherapy, change in stability is a very important issue in the design of a drug protocol. We have to keep in mind that in many cases, drugs prevent cells from continuing their cell cycle, thus trapping them at some point during interphase, where cells die of natural causes. This effect can be interpreted as an increase in the delay τ . But as we have seen here, this trapping can have a detrimental effect, as it can lead to the instability of the fixed point when it was initially stable. On the other hand, the same properties can be used to the advantage of clinicians, if we are sure that our parameters are in the 1 and 2 region of Fig. 5 and the fixed point is unstable. An important feature that we can extract from Fig. 5 is the destabilizing effect that the delay has on the system. This means that the length of the cell cycle is a determining factor in the outcome of the disease and is theoretically affected by the administration of a particular drug.

4.2. Delay distributed

In this section we analyze and discuss the numerical results obtained from the values in Table 3. We show how the delay with an exponential distribution can induce the chaotic properties in the model (14) without a priori non-chaotic delay for the set of values in Table 3. For this purpose without loss of generality, consider the polynomial of Eq. (27). Since the coefficients $c_i (i=1,2,3,4)$ are real numbers and depend on

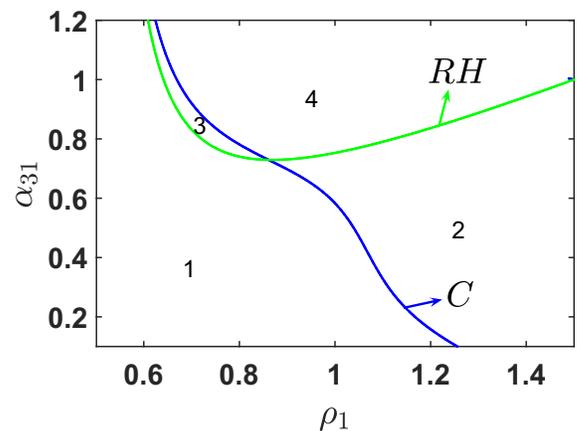


Fig. 6. Distribution of the model parameters of d_i in the Ω sub-region. RH is determined by the Routh-Hurwitz conditions of the Eq. (49). The graph of $d_2=0$ is composed of the curve C .

Table 3

Array sign of the pattern discrimination sequence (Eq. (10)) in the case of the Ω sub-region.

Sub-region	d_0	d_1	d_2	d_3	d_4	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5	D_6	$l - 2v$
1, 3	-	+	-	+	+	+1	-1	-1	-1	-1	+1	2
2, 4	-	+	+	+	+	+1	-1	-1	+1	+1	+1	2

the parameter of the delay a , we deduce that the stability of the modified model (14) also depends on the parameters of the delay. Therefore, it is important to study the effect of this parameter on the stability of the equilibrium point in order to explain and highlight possible local bifurcation phenomena. Thus, in Fig. 8, the parameters of the delay a and the rate of tumor cell death by host cells α_{31} vary simultaneously in the regions $0 \leq a \leq 5$ and $0 \leq \alpha_{31} \leq 1.2$. As well as that of the delay parameter a and the growth rate of the host cells ρ_1 in the range $0 \leq a \leq 5$ and $0.2 \leq \rho_1 \leq 2$. Their influence on the stability of the equilibrium point is observed showing that the delay parameter strongly influences the local stability of the system.

In Fig. 8, the pairs of coordinates (a, α_{31}) and (a, ρ_1) for which the equilibrium point is stable quasi-stable are represented by the zones of green color, while those for which the equilibrium point is rather unstable are represented by the colored areas in blue. Since on this map, we observe a sudden change in the stability of the equilibrium point. It is therefore significantly that there has been a qualitative change in the solutions of Eq. (27). The delay parameter has a stabilizing effect showing that the average delay $\tau_2 = \frac{1}{a}$ has a destabilizing effect. Thus, Fig. 9 provides the representation of the solutions of the eigenvalues in the plane $(Real(\lambda), Imag(\lambda))$ for the values of a varying in the interval where this qualitative change occurs (i.e. $0 \leq a \leq 5$). Note that the coefficients of the Jacobian matrix J_e are all real, this implies the appearance of pairs of conjugate complex eigenvalues creating the symmetry observed along the real axis (see Fig. 9). Consequently, the place intersecting the axis of imaginaries thus suggests the possibility of a Hopf bifurcation [20,66–69]. We also note in this figure an instability linked to a sub-harmonic bifurcation where the eigenvalues cross the axis of the real numbers in -1 of the complex plane along the imaginary axis. It is also observed that the real solutions (not complex) are always negative and make it possible to show that the system (7) evolves in a domain where the singular point is an unstable focus after the loss of stability.

4.2.1. Hopf bifurcation

When we apply the formulas of Theorem: Existence of a bifurcation Hopf bifurcation, we find 2 values of the delay coefficient $a_1 = 0.0325$

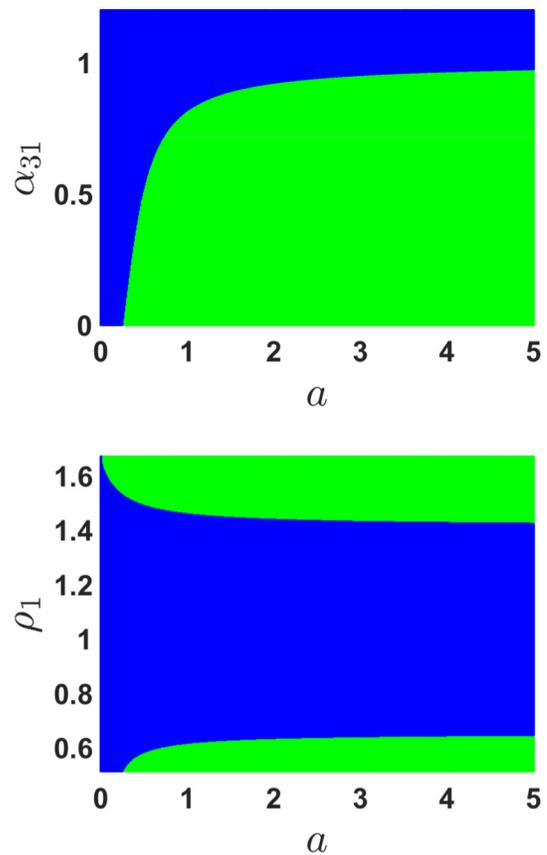


Fig. 8. Basin of stability of the equilibrium point E^* in the plane (a, α_{31}) and (a, ρ_1) , showing the region where this equilibrium point is stable/quasi-stable (green) and the region where it is unstable (blue) for $0 \leq a \leq 5$, $0 \leq \alpha_{31} \leq 1.2$ and $0.2 \leq \rho_1 \leq 2$ in keeping the same parameter values as Fig. 6. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

and $a_2 = 2.7410$ corresponding to two bifurcations occur. These values correspond to average delays: $\tau_1 = \frac{1}{a_1} = 30.8222$ and $\tau_2 = \frac{1}{a_2} = 0.3637$ which is comparable to the bifurcation values obtained by taking into account the discrete values of delays where $\tau_{bif} = \tau_0 = 0.3582$ with a difference slightly greater than 1.53%. We note that a_1 has excessively high values of the mean delay causing the dynamics in a negative frame which is not biologically feasible. This behavior has above all a mathematical interest.

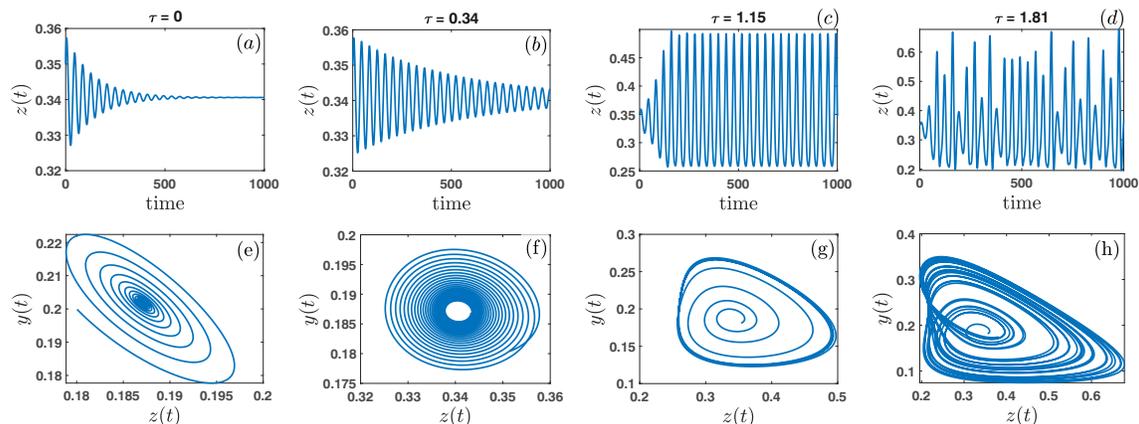


Fig. 7. Temporal evolution and trajectories of the corresponding phase portraits of a system (5) with delay values: $\tau = 0$ panel (a, e), $\tau = 0.34$ panel (b, f), $\tau = 1.15$ panel (c, g), $\tau = 1.81$ panel (d, h) with the initial conditions $x = 0.25, y = 0.18$ and $z = 0.35$.

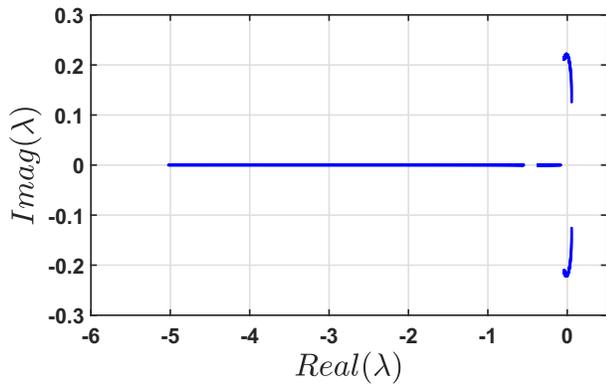


Fig. 9. Representation of the eigenvalue solutions of Eq. (27) in the complex plane ($Re(\lambda), Im(\lambda)$) for $0 \leq a \leq 5$, keeping the same parameter values as in Fig. 8. The fact that J_e is a real matrix states that, the pairs of conjugate complex eigenvalues appear are responsible for the symmetry observed along the real axis. The place intersects the imaginary axis and thus suggests the possibility of a Hopf bifurcation.

At the bifurcation point $a = a_c = 2.7410$, we have: $E^* = (0.2018, 0.1871, 0.3406, 0.3406)$

$Re\left(\frac{d\lambda(a)}{da}\right)_{\lambda = i\omega_0} = \sigma'(0) = -0.00280$, then the condition of transversality is satisfied.

Moreover, the various useful coefficients for the direction of the bifurcation are:

$$\omega_0 = 0.1582, \omega'(0) = -0.0011, D_{11} = -2.7905,$$

$$D_{22} = -0.4293, Z_1 = \begin{pmatrix} -0.9378 + 1.1483i \\ -0.0461 - 0.6238i \\ 1 \\ 0.9968 + 0.0574i \end{pmatrix}$$

$$\mu_2 = -468.6665, \beta_2 = -2.6204 \text{ et } \tau_2 = 2.3538.$$

The periodic solution of Eq. (7) develops as follows:

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ w \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0.2018 \\ 0.1871 \\ 0.3406 \\ 0.3406 \end{pmatrix} + \left(\frac{2.7410 - a}{468.6665}\right)^{\frac{1}{2}} \begin{pmatrix} -0.9978 \cos\left(\frac{2\pi}{T(a)}t + \varphi\right) + 1.1482 \sin\left(\frac{2\pi}{T(a)}t + \varphi\right) \\ -0.0461 \cos\left(\frac{2\pi}{T(a)}t + \varphi\right) - 0.6238 \sin\left(\frac{2\pi}{T(a)}t + \varphi\right) \\ \cos\left(\frac{2\pi}{T(a)}t + \varphi\right) \\ 0.9967 \cos\left(\frac{2\pi}{T(a)}t + \varphi\right) + 0.0573 \sin\left(\frac{2\pi}{T(a)}t + \varphi\right) \end{pmatrix} + 0(2.7410 - a)$$

All quoted numbers are rounded to the specified number of digits and all digits are believed to be correct.

Since: $a - a_c = \mu_2 \varepsilon^2 + O(\varepsilon^2)$, and $\mu_2 < 0$, the bifurcation of Hopf is subcritical and not degenerate and periodic solutions occur for values of a less than a_c . Therefore, the equilibrium $E^* = (x_e, y_e, z_e, w_e)$ of the system (7) is stable when $a < a_c$ and the equilibrium loses its stability and a Hopf bifurcation occurs when a takes values above a_c . In addition to $\beta_2 < 0$, the family of periodic solutions are asymptotically stable orbits with a period approximately given by:

$$T(a) = 39.7383(1 - 0.0051(2.7410 - a)) + 0(2.7410 - a)^2.$$

For $a \approx a_c$ and $a < a_c$ the oscillations are essentially circles around the stationary point and in the plane traversed by the real and imaginary parts of Z_l . In approximate terms, if the system is started in this plane with initial points inside the circle of radius $\left(\frac{a - a_c}{\mu_2}\right)^{\frac{1}{2}}$, the solution decreases in an oscillatory manner towards the state of rest. If the initial points are outside this circle, the amplitude increases with $\sqrt{a_c - a}$, the solution leaves the plane and is observed numerically to wrap around the well-known stable periodic solution of large amplitude. If the system is started out of the plane, the behavior of the solution will depend on the component of the initial conditions that is in the plane.

Fig. 10(a) and (b) shows the small amplitude stable oscillation for $a \approx a_c$. For $a_1 < a_c$, Fig. 10(c) and (d) illustrates that in the domain $[a_1$,

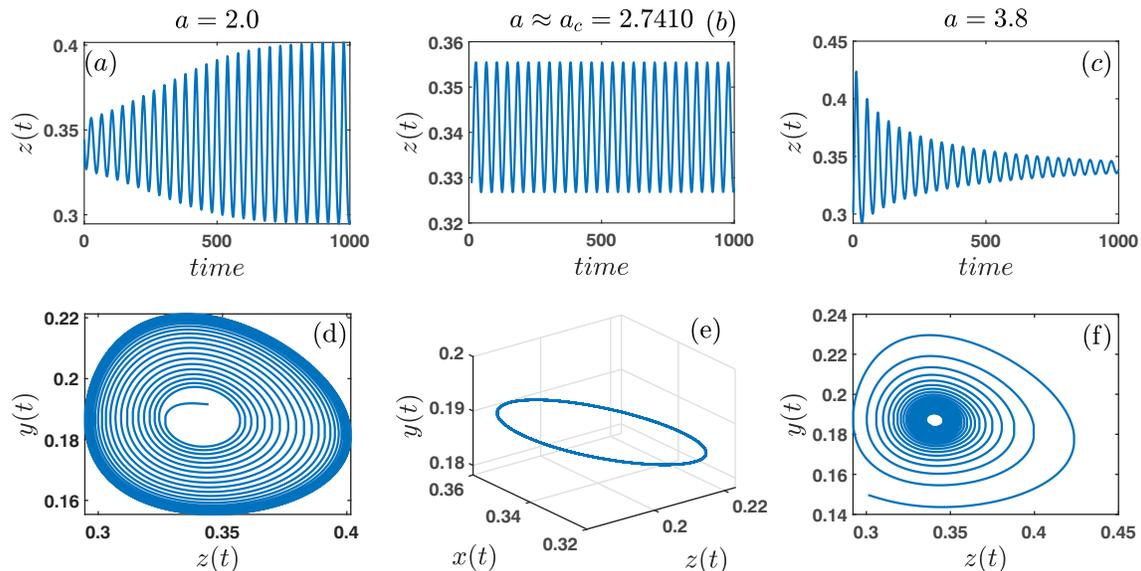


Fig. 10. Time series and phase portrait of the system (14) with the initial condition $(0.207, 0.1816, 0.345, 0.345)$ while keeping the same parameter values as in Fig. 9. (a) and (b) for $a \approx a_c = 2.7410$; (c), (d) for $a_1 = 2.0 < a_c$; (e), (f) for $a_1 = 3.8 > a_c$.

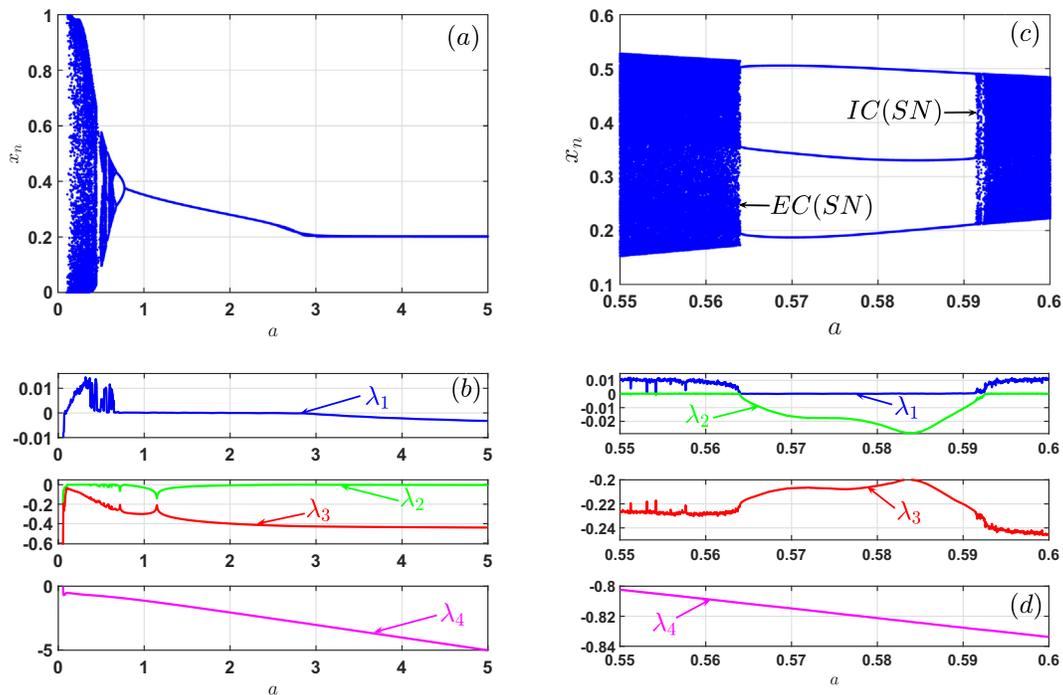


Fig. 11. Bifurcation plot representing local maxima of host cells x with respect to the average delay parameter a in panel (a) and the graph of Lyapunov exponents are provided in panel (b). Zoom of the bifurcation diagram of panel (a) in the region $0.55 \leq a \leq 0.6$ in panel (c) and the graph of Lyapunov exponents (panel (d)) showing the saddle-node bifurcation (SN), internal (IC) and external (EC) crisis. Thus, certain windows of the dynamics of the model (14) can be noticed. The initial conditions being $(0.207, 0.181, 0.345, 0.345)$.

a_c , the origin is an unstable focus surrounded by a stable limit cycle for which the amplitude increases with $\sqrt{a_c - a_l}$. However, for $a_l > a_c$, in the domain $[a_c, a_l]$, Fig. 10(e) and (f) shows that the origin is a stable focus.

4.2.2. Interest of the chaotic behavior induced by the delay

In this section we are interested in the instability related to subharmonic bifurcations and the importance of chaotic attractors due to this bifurcation. Indeed in a wide variety of physical domains, chaotic attractors are used as models. In the tumor environment, there is a clear underlying reason why we seek to better understand their usefulness. It is also noted that, the current lack of knowledge on tumor-microenvironment interactions associated with previous successes in mathematical modeling of tumor phenomena, make

chaotic behaviors an interesting avenue for biologists [70]. Dependence on initial conditions and long-term behavior, the role of chaotic behavior in influencing tumor dynamics and intermittent behavior are important qualitative results that can also be derived from such a nonlinear model taking into account effects of delay. This section aims to justify the biological importance of delay-induced chaotic behavior by showing how it leads to a significantly higher maximum tumor size compared to non-chaotic behavior. For this purpose we numerically compute the bifurcation diagram and the Lyapunov exponents. Fig. 11(a) shows the bifurcation diagram and its corresponding graph of the largest Lyapunov exponent in Fig. 11(b). Fig. 11(c) provides a graph of the Lyapunov exponents of model (14) and we see that the presence of a single positive exponent excludes the possibility of a hyper chaotic dynamic. A zoom of the bifurcation diagram of Fig. 11(a-b) is performed

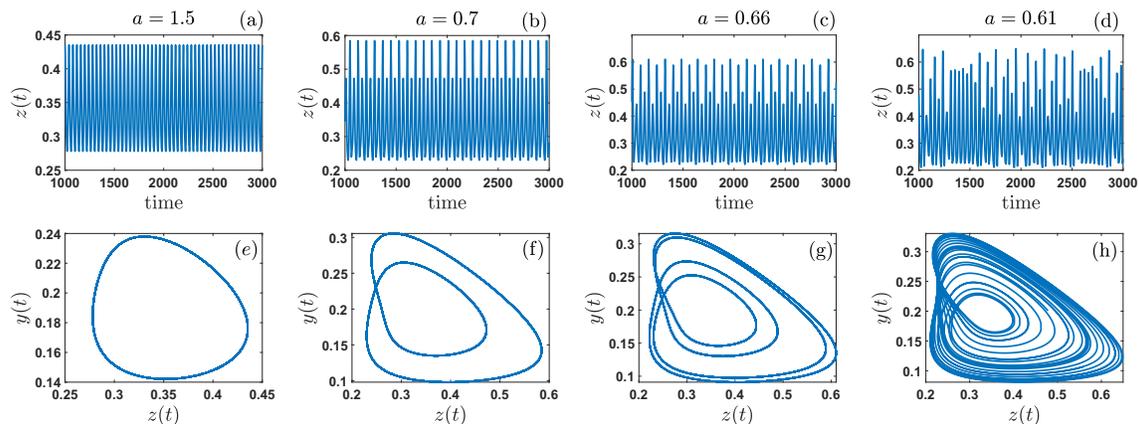


Fig. 12. Temporal evolution and trajectories of the corresponding phase portraits of a system (14) with delay values: $a=1.5$ (a, e), $a=0.7$ (b, f), $a=0.66$ (c, g), $a=0.61$ (d, h).

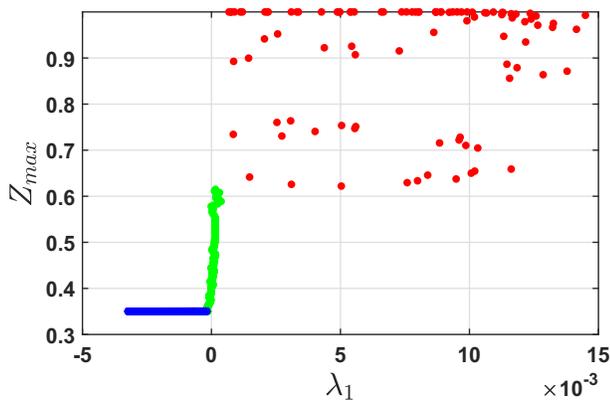


Fig. 13. Parametric graph of the variation of a from 0.05 to 5 at the following intervals: blue for $a \in]2.867; 5.0]$, green for $a \in]0.446; 0.4905] \cup]0.5598; 0.5945] \cup]0.649; 2.867]$ and red for $a \in]0.05; 0.446] \cup]0.4905; 0.5598] \cup]0.5945; 0.649]$. Each of the 1000 data points represents the maximum tumor size of tumor cells calculated using λ_1 . The initial conditions were $(0.207, 0.181, 0.345, 0.345)$. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

(Fig. 11(c–d)) to numerically highlight the intermittent behavior observed in tumor dynamics.

The bifurcation diagram illustrates the dependence of local maxima of tumor cells. From this diagram and the Lyapunov spectra, phenomena such as period doubling, periodic windows, chaos are observed as well as the intermittence evidenced by the saddle-node bifurcation (SN). These different behaviors are demonstrated in Fig. 12 showing the temporal evolution of the tumor cells and the corresponding phase portrayals.

To show the importance of the chaotic behavior in the contestation of the model as well as the other dynamic states represented in Fig. 12, we determine the relation between the maximum size of the tumor and the maximum Lyapunov spectrum (λ_1) represented on Fig. 13.

Quantitative results on the relationship between the λ_1 and the maximum tumor size can be obtained from Fig. 13. For a negative λ_1 , the average maximum tumor size is never greater than 0.35 while for a positive λ_1 , it is never less than 0.63. This glaring difference, with λ_1 close to zero closing the gap, demonstrates the importance of characterizing chaotic behavior (using λ_1) to better explain maximum tumor size. The average maximum tumor size calculated for the positive (chaotic) λ_1 region is approximately four times what was calculated for the negative λ_1 region.

Fig. 11(c) and (d) illustrate the phenomena of internal (IC) and external (EC) crisis which builds rather than destroys the chaotic attractor. The external crisis (EC) observed before the chaotic windows induces a saddle-mode bifurcation (SN) and consequently intermittent behaviors. This behavior illustrates the collision between the chaotic attractor, the stable and unstable periodic orbits in their attraction basins. The trajectory moves in a periodic orbit for a significant time interval and when it escapes from this orbit it moves on the chaotic attractor and a chaotic puff is observed. This phenomenon is characterized by the so-called laminar phases, during which the behavior is almost periodic for a finite time. Fig. 14 illustrates this intermittent phenomenon using time series. Just after the external crisis and before the internal crisis, the cells stabilize in an orbit, oscillating between 3 values (period band-3) as presented in Fig. 14(a). For values of a greater than 0.5638, we see that, fluctuations seemingly remain periodic for long intervals of time, but this regular behavior is abruptly disrupted by a chaotic spurt. This spurt has a finite duration and when it disappears the system returns to a periodic behavior as shown in Fig. 14(b). As a decreases (increase in mean delay), it

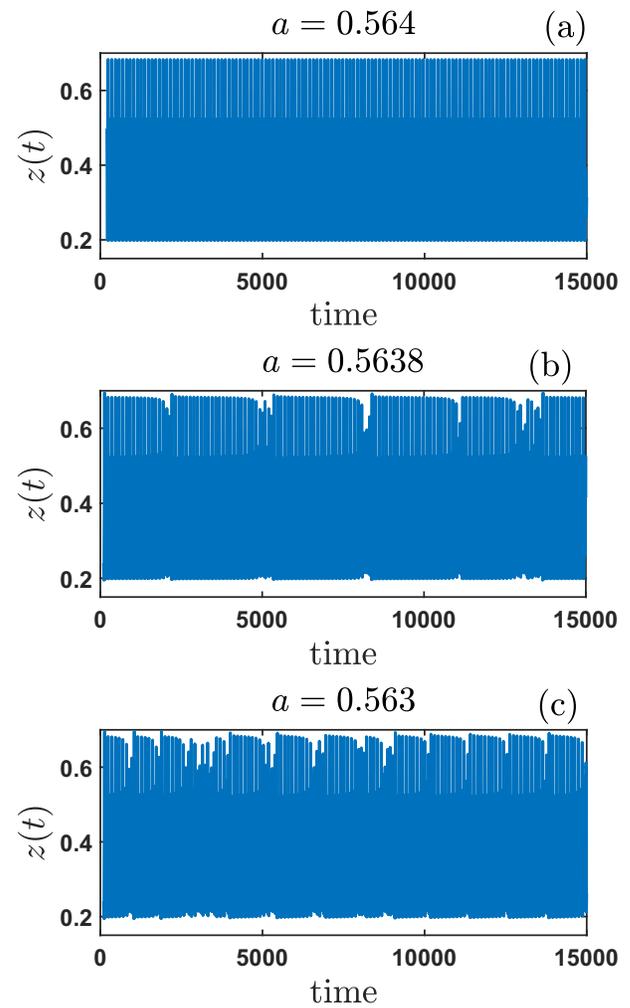


Fig. 14. Time evolution of $z(t)$ showing the intermittent behavior, completing the window of period-3 for (a) $a=0.59 < a_c$, (b) $a=0.5927 > a_c$, (c) $a=0.593 > a_c$.

becomes more and more difficult and ultimately impossible to recognize regular oscillations (see Fig. 14(c)) and it becomes difficult for any prediction based on data and on the current genetic makeup and structure of a tumor has a very limited period of validity. Intermittent behavior describes the second type of seizure likely to appear in a dynamic system [66]. This intermittent phenomenon describes certain behaviors that appear in certain patients, including the disease alternating phases of strong progression and phases of stabilization. An example of this intermittent phenomenon are symptoms that can be regular like headaches caused by a brain tumor, which are often intense, associated with nausea and vomiting and are often more intense at the start of the day. They can last a long time or occur intermittently.

4.3. Results for influence of probability density parameters

In this section, we present the results of stability and dynamic states of the system (5) to study the effect of the parameters of the distributed immune activation delay. In the case of stability, we investigate the dependence of the critical mean delay τ_{cr} on host cell-related parameters to examine their biological relevance to qualitative behavior. The interest is related to the potentially significant implication in the real world which is obtained by varying the parameters of the host. This being

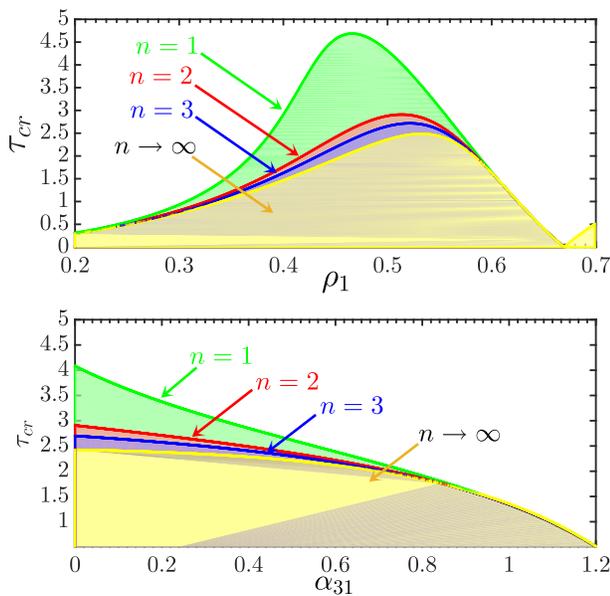


Fig. 15. Dependence of critical mean lag value in case of Erlang distributions on host cell growth rate ρ_1 (top panel) and host cell death rate of tumor cells α_{31} (bottom panel). The average critical delay is defined by $\tau_{cr} = \frac{n}{a_{cr}}$, where a_{cr} is the critical value of parameter a for which a stability change occurs. All other parameters except ρ_1 and α_{31} are defined by Table 1.

justified by Letellier et al. [19], where they report that acting on the family of host cells or possibly tumor cells could be effective in controlling the dynamics of tumor growth, but that it is inefficient to only measure the population of effector immune cells, due to the low observability it provides to the dynamics [62]. This result is also supported by Topalian et al. [47] where they show that clinicians never use immunological parameters to assess tumor behavior, even during immunotherapy. The parameters we use here are the host cell growth rate ρ_1 and the host cell death rate of tumor cells α_{31} . In Fig. 15, we plot the dependence of the critical mean delay value τ_{cr} , on the growth rate of host cells ρ_1 (top panel) and the rate of death of tumor cells by host cells α_{31} (bottom panel). The average critical delay is defined by $\tau_{cr} = \frac{n}{a_{cr}}$. Here, the colored regions correspond to regions of stability for different values of the shape parameter n , while those uncolored correspond to regions of instability. Looking at Fig. 15, one can immediately notice that, the largest region of stability is obtained for the Erlang distribution corresponds to $n=1$ and the smallest for the discrete delay. Thus, the larger n , the smaller the region of stability. This result

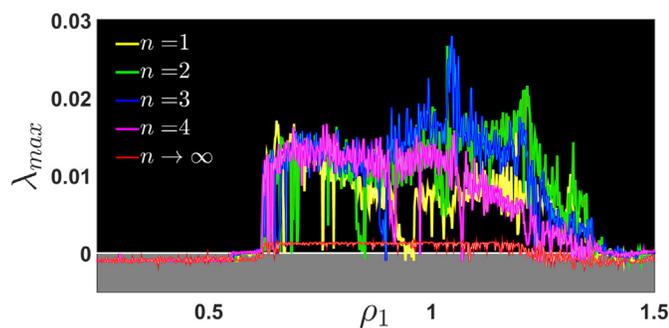


Fig. 16. Dependence of the shape parameter on the spectrum of the largest Lyapunov exponent as a function of the growth rate of host cells ρ_1 . All other parameters except ρ_1 and α_{31} are defined by Table 1.

leads us to conclude that the stability of the system (5) around its stationary state decreases with the increase of n . Also, the average delay critical values in the bottom panel are the increasing functions of α_{31} . This means that increasing the rate of tumor cell death by host cells increases the region of instability.

In Fig. 16, we plot the maximum Lyapunov exponent spectrum to evaluate the influence of the shape parameter of the probability density on the dynamics of the system (5) for an average delay $\tau=2.5$. Looking at Fig. 16, one can immediately notice that, despite a significant difference in the magnitude of the largest Lyapunov exponent between the discrete restart case and the other distributions, one observes a profoundly similar behavior. In particular, the system does seem to be very sensitive to variations in the shape parameter on the dynamics of the system. This result shows first of all the importance of defining the delay in the dynamics of the system which induces a chaotic behavior highlighting the existence of a metastatic cancer from the point of view of oncology [71] because we are dealing to a complex dynamic system whose behavior can vary profoundly over time depending on the event that hinders the activation of the immune effector cells.

5. Discussions

The response to cancer treatment depends on a lot of factors because of its severity. Cancer cells being characterized by a plethora of genetic and epigenetic events lead to the appearance of specific antigens called: neoantigen triggers anti-tumor activity by the immune systems. The fact that this article is not related to any external treatment of the tumor, it focuses on the indirect treatment aspects of the disease by examining the role of the immune system if it does not trigger immediately but shows delayed responses. When the immune cells are all on time alert ($\tau \approx 0$), or enough alerts ($0 < \tau < \tau_0$), the three cell populations approach equilibrium values and the tumor can be considered non-malignant. For immune cells moderately alert ($\tau \approx \tau_0$ or slightly greater than τ_0), the three cell populations can coexist in a periodic solution or a limit cycle. In this case, the tumor can be called slightly malignant. When immune cells play are not sufficiently alert in their response to tumor cell destruction (τ large enough), all three cell populations can grow irregularly over time, leading to chaotic attractors. This is indeed the case when the tumor can be described as malignant. Although this investigation is highly dependent on the characterization of the temporal delay in dynamics in a model of tumor-immune system-host cell interaction, the underlying implications of this work should not be overlooked. Any change in the conditions or parameters that cause the delay to drop below its critical value would be of the utmost importance, as it would lead to better prediction and treatment. It is shown that the delay as analyzed in the previous sections is related to the dynamics of the system. Interesting fact: When τ is low, it means that the immune cells have a great negative impact on the tumor cell population imposing it in a stable situation. In contrast, a very high τ means that immune cells have no significant negative impact on the tumor cell population. This is in perfect agreement with the numerical results in which the low τ leads to a stable tumor cell balance, while the very high τ leads to an unstable tumor balance for which, the dynamics are not as simple and periodic, chaotic and intermittent behavior is observed. As shown in Fig. 13, the maximum tumor size was actually the highest for the chaotic range of τ . Biologically, the information the immune system receives from the tumor is increasingly outdated. Thus, the immune reaction (by proliferation) becomes less and less efficient, so that the stability of the balance is lost and the beginning of regular, then irregular oscillations begins, the amplitude of which increases with delay.

To understand complex biological scenarios, we analyzed numerical simulations to validate the analytical results. It is observed that

beyond the Hopf threshold, our model generates a periodic oscillation which is biologically relevant and realistic because similar types of dynamics are observed in cancer patients [62]. Moreover, few simulations show that increasing the delays can cause the dynamics to change from stable to unstable. Otherwise, local stability allows the tumor to reach values close to its carrying capacity (maximum tumor size). As a stability change has occurred in the system, this phenomenon interprets that the immune system receives the message of oscillatory tumor growth. As a result, the immune system becomes more efficient at annihilating tumor cells. But, for an excessive delay in the immune interaction, the immune system becomes less effective in controlling tumor growth.

It is reported by Villasana et al. [30] that, in cancer chemotherapy, the change in stability is a very important issue in the design of a drug protocol. These drugs prevent cells from continuing their cell cycle, thereby trapping them at some point during interphase, where cells die of natural causes. This effect can be interpreted as an increase in the delay τ . But as we have seen here, this entrapment can have a detrimental effect, as it can lead to the instability of the stable fixed point and leads the cancer to chaotic behavior by triggering an angiogenic switch. On the other hand, the same properties can be used to the advantage of clinicians, if we are certain that our patient parameters are in region 1 and 2 in Fig. 6. An important feature that we can extract from our results is the effect of destabilization that the delay has on the system contrary to the results of the references [30] which can play the role of stabilizer. This means that cell cycle length is a determining factor in disease outcome and is theoretically affected by the administration of a particular drug.

It is observed that, any modification of the environmental, surgical conditions should contribute to preserve the parameters of the delay, so that it remains lower than its critical value τ_{cr} . This consideration is of importance to better optimize the response of the family of killer and immune cells. This would lead to better stabilization of the disease and better prediction of treatment. This being justified numerically by the bifurcation diagrams.

The results of our analyses suggest that the tumour-immune system interaction is a phenomenon characterized by an evolution of remarkable changes. This change occurs when the tumor can escape the immune system to which it has been forced by immune control. The effects of such evolutionary escape and concealment strategies via a slow overall reduction in both the proliferative stimulus induced by the cancer cell and the ability of the immune system to kill tumor cells. These effects induce the possibility of another intriguing new phenomenon: immuno-evasion by a gradual increase in delays. Indeed the cancer cell is gradually able to increase the delay of the immune system in capturing information of the tumor load, allowing the tumor to reach its carrying capacity as shown in Fig. 13. This is a very interesting result because it also suggests that the worst possible clinical outcome (a high maximum tumor size) might be best explained by a chaotic model rather than just a tumor that competes well with host cells (τ mean). If this could be verified with empirical data, it would be of the utmost importance, as it would mean that processing efforts that reduce τ is apparently a good idea as its increase may push the system into the chaotic region, producing thus a larger maximum tumor size. Qualitative understanding of the parameters and conditions that give rise to certain behaviors such as chaos could have important implications for cancer treatment. The delay effect may worsen symptoms in some patients.

It has been discussed that the immune response is an ongoing process. So if we increase the strength of the distributed delay, the immune response can be decreased equivalently. We observed that the tumor is stable in the presence of a delay for a value at the critical value τ_{cr} . Nevertheless, distributed delay as well as discrete delays play a crucial role for the larger steady state of tumor growth. However, it was observed that the region of stability for the distributed delays was

relatively larger than that for the presence of any discrete delay. From a qualitative point of view, a set of parameter values was derived to design a new diagnostic and monitoring technique to interrupt tumor growth. This ensures that uniformly activated effector immune cells can simultaneously lose control of tumor burden, indicating the applicability of our proposed research.

Finally, we highlight the considerable difference in magnitude with respect to the distinct nuclei cases, the distributed nucleus model being strongly more sensitive than the discrete delay nucleus model, at least with respect to cell stability and dynamics in interaction. This phenomenon could be due to the intrinsic nature of the considered delays. Since the effect of distributed kernel-related delays on the system dynamics is, on average, more intense than that induced by discrete-delay kernel-related ones. Although it is not certain that the delay actually plays a clinically significant role, it helps to understand that tumor cells are difficult to eradicate due to how quickly they can respond to any change in their environment, including therapies [14,25].

6. Conclusion

One of the main challenges of modeling tumor systems is to be able to consider all the parameters that can help to establish a perfect match between the real model and the mathematical model. Using this as motivation, we considered in this work the model of De Pillis and Radunskaya proposed in 2001 where we introduced a new variable τ which describes the effect of the delay in the proliferation of effectors stimulated by the tumor. A basic dynamic analysis of the model obtained allowed us to study the effect of the delay on the stability of the equilibrium and of the model and to highlight the rich and interesting phenomena of tumor dynamics. Our analysis of delays has shown that they can trigger sustained oscillations and chaos in both constant and exponentially distributed delays. Since these two types of distributions are somewhat opposed, as pointed out by the fact that they lie at opposite ends of the Erlang family of distributions, this result suggests that delay-triggered oscillations could be a widespread phenomenon which could be observed for much more general periods. In the case of the constant delay model, there are certain combinations of parameters for which the system is unstable independent of the delay, i.e. unstable for any given delay and for certain combinations of parameter where the system is stable and loses its stability when the delay increases to a critical value. In the case of the exponential distribution model, the parameter of induces two types of instability, namely: instability by the appearance of a Hopf bifurcation and instability by subharmonic bifurcation leading to chaos and intermittent phenomenon.

Finally, we would like to stress that a full understanding of the influence of delays could only be achieved by means of a finer modeling approach, possibly by means of individual models. Indeed, at the super-macroscopic level of the mean field, all the information at the lower scales, namely molecular and cellular, is only present indirectly as, roughly speaking, emergent properties. In particular, for a correct quantitative analysis of the case of solid tumors, the spatial diffusion of effectors in the neoplasm must be correctly taken into account. In addition, an agent-based approach could allow us to fully study the mechanisms underlying delay phenomena: intracellular and intercellular biochemical signaling.

CRedit authorship contribution statement

In this contribution, all the authors have contributed at same level.

Declaration of competing interest

Not conflict of interest.

Appendix. MAPLE routine discr

```

1  discr:=proc(poly, var)
2  local f, g, tt, d, bz, i, ar, j, mm, dd, bzz, R, A, B:
3  f:=expand(poly): d:=degree(f, var):
4  g:=tt*var^d+diff(f, var):
5  with(linalg):
6  bzz:=bezout(f, g, var):
7  bz:=subs(tt=0, bzz): ar:=[ ]:
8  for i to d do
9  R:=row(bz, d+1-i..d+1-i):
10 ar:=[op(ar), R] od:
11 with(LinearAlgebra):
12 mm:=Matrix(ar): dd:=[ ]:
13 for j to d do
14 A:= SubMatrix(mm, 1..j, 1..j):
15 with(linalg):
16 B:=det(A):
17 dd:=[op(dd), B] od:
18 dd:=map(primpart, dd)
19 end;

```

References

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209–49.
- [2] Denis F, Letellier C. Théorie du chaos: un concept fascinant pour l'oncologue. *Cancer/ Radiothérapie*. 2012;16:230–6.
- [3] González-García I, Solé RV, Costa J. Metapopulation dynamics and spatial heterogeneity in cancer. *PNAS*. 2002;99:13085–9.
- [4] Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumor heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer*. 2012;12:323–34.
- [5] Bunge M. *Treatise on Basic Philosophy: Ontology II: A World of Systems*. Springer; 1979. p. 004.
- [6] Owen MR, Sherrat JA. Modelling macrophage invasion of tumors: effects on growth and composition. *IMA J Math Appl Med Biol*. 1998;15:165–85.
- [7] Kuznetsov VA, Makalkin IA, Taylor MA, Perelson AS. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bull Math Biol*. 1994;56(2):295–321.
- [8] Kirschner D, Tszygintsev A. On the global dynamics of a model for tumor immunotherapy. *J Math Biosci Eng*. 2009;6(3):573–83.
- [9] Eftimie R, Bramson JL, Earn DJD. Modeling anti-tumor Th1 and Th2 immunity in the rejection of melanoma. *J Theor Biol*. 2010;265:467–80.
- [10] De Pillis LG, Radunskaya A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *J Theoretical Med*. 2001;3:79–100.
- [11] Jiménez RP, Hernandez EO. Tumour-host dynamics under radiotherapy. *Chaos Solitons Fractals*. 2011;44:685–92.
- [12] Chew V, Toh HC, Abastado JP. Immune microenvironment in tumor progression: characteristics and challenges for therapy. *J Oncol*. 2012;2012:608406.
- [13] Norrby K. Metronomic chemotherapy and anti-angiogenesis: can upgraded pre-clinical assays improve clinical trials aimed at controlling tumor growth? *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2014;122:565–79.
- [14] Sun Y, Campisi J, Higano C, Beer TM, Porter P, Coleman I, True L, Nelson PS. Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B. *Nat Med*. 2012;18:1359–68.
- [15] Adam J, Bellomo N. *A Survey of Models for Tumor Immune Dynamics*; 1997. Birkhauser, Boston.
- [16] Forsy U. Stability and bifurcations for the chronic state in Marchuk's model of an immune system. *J Math Anal Appl*. 2009;352:922–42.
- [17] Eftimie R, Bramson JL, Earn DJD. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. *Bull Math Biol*. 2011;73:2–32.
- [18] Itik M, Banks SP. Chaos in a three-dimensional cancer model. *Int J Bifurcation Chaos*. 2010;20(1):71–9.
- [19] Letellier C, Denis F, Aguirre LA. What can be learned from a chaotic cancer model? *J Theor Biol*. 2013;322:7–16.
- [20] Kemwoue FF, Dongo JM, Mballa RN, Gninzanlong CL, Kemayou MW, Mokhtari B, Biya-Motto F, Atangana J. Bifurcation, multistability in the dynamics of tumor growth and electronic simulations by the use of PSpice. *Chaos Solitons Fractals*. 2020;134:109689.
- [21] Das PS, Mukherjee S, Das P. An investigation on michaelis-menten kinetics based complex dynamics of tumor-immune interaction. *Chaos Solitons Fractals*. 2019;128:197–305.
- [22] Hale JK, Lunel SMA. *Introduction to functional differential equations*. New York: Springer-Verlag; 1993.
- [23] Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med*. 1995;1:27–31.
- [24] Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:924–35.
- [25] Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, Peng H, Lehr HA, Delaloye JF, Huelsken J. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature*. 2012;481:85–9.
- [26] Owen MR, Sherrat JA. Modelling macrophage invasion of tumors : effects on growth and composition. *IMA J Math Appl Med Biol*. 1998;15:165–85.
- [27] Marchuk G. *Mathematical modelling of immune response in infectious diseases*. Dordrecht: Kluwer Academic; 1997.
- [28] Buric N, Mudrinic M, Vasovic N. Time delay in a basic model of the immune response. *Chaos Solitons Fractals*. 2001;12:483–9.
- [29] Galach M. Dynamics of the tumour-immune system competition: the effect of time delay. *Int J Appl Math Comput Sci*. 2003;13:395–406.
- [30] Villasana M, Radunskaya A. A delay differential equation model for tumour growth. *J Math Biol*. 2003;47:270–94.
- [31] Yafia R. Hopf bifurcation in differential equations with delay for tumour-immune system competition model. *SIAM J Appl Math*. 2007;67:1693–703.
- [32] Banerjee S, Sarkar SS. Delay-induced model for tumor-immune interaction and control of malignant tumor growth. *Biosystems*. 2008;91:268–88.
- [37] D'Onofrio A, Gatti F, Cerrai P, Freschi L. Delay-induced oscillatory dynamics of tumor-immune system interaction. *Math Comput Model*. 2010;51:572–91.
- [40] Rodriguez-Perez D, Sotolongo-Grau O, Espinosa R, Sotolongo-Costa Riquelme O, Santos Miranda JA, Antoranz JC. Assessment of cancer immunotherapy outcome in terms of the immune response time features. *Math Med Biol*. 2007;24:287–300.
- [41] Caravagna G, Graudenzi A. Distributed delays in a hybrid model of tumor-immune system interplay. *Math Biosci Eng*. 2013;10:37–57.
- [42] Piotrowska MJ, Bodnar M. Influence of distributed delays on the dynamics of a generalized immune system cancerous cells interactions model. *Commun Nonlinear Sci Numer Simul*. 2018;54:379–415.
- [43] Bodnar M, Piotrowska MJ. Stability analysis of the family of tumour angiogenesis models with distributed time delays. *Commun Nonlinear Sci Numer Simul*. 2016;31(1–3):124–42.
- [44] Smith H. An introduction to delay differential equations with applications to the life sciences. *Texts Appl Math*. 2011;152(2364–6748):1–172. https://doi.org/10.1007/978-981-16-0626-7_44.
- [45] Das PS, Das P, Kundu A. Delayed feedback controller based finite time synchronization of discontinuous neural networks with mixed time-varying delays. *Neural Process Lett*. 2018;49:693–709.

- [46] Eurich CW, Thiel A, Fahse L. Distributed delays stabilize ecological feedback systems. *Phys Rev Lett*. 2005;94:158104.
- [47] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;28:2443–54.
- [48] Hino Y, Murakami S, Naito T. *Functional differential equations with infinite delay. Lecture notes in mathematics*, 1473. New York: Springer-Verlag; 1991.
- [49] Rihan FA, Rahman DHA. Delay differential model for tumour-immune dynamics with HIV infection of CD4+ T-cells. *Int J Comput Math*. 2013;90(3):594–614.
- [50] Rihan FA. *Delay differential equations and applications to biology*. Springer; 2021. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-0626-7>.
- [51] Gavagnin E, Ford MJ, Mort RL, Rogers T, Yates CA. The invasion speed of cell migration models with realistic cell cycle time distributions, 481. ; 2019. p. 91–9.
- [52] Blyuss KB, Kyrchko YN. Stability and bifurcations in an epidemic model with varying immunity period. *Bull Math Biol*. 2010;72:490–505.
- [53] d'Onofrio A, Manfredi P. Information-related changes in contact patterns may trigger oscillations in the endemic prevalence of infectious diseases. *J Th Bio*. 2009;256:473–8.
- [54] Zhang CH, Xiang-Ping Y. Stability and Hopf bifurcations in a delayed predator-prey system with a distributed delay. *Int J Bifur Chaos Appl Sci Eng*. 2009;19:2283–94.
- [55] Crauste F. Stability and Hopf bifurcation for a first-order delay differential equation with distributed delay. In: Atay FM, editor. *Complex Time-delay Systems: Theory and Applications*. Springer; 2010. p. 263–96.
- [56] Han Y, Song Y. Stability and hopf bifurcation in a three-neuron unidirectional ring with distributed delays. *Nonlin Dyn*. 2011;69:357–70.
- [57] Gourley SA, Ruan S. Dynamics of the diffusive Nicholson blowflies equation with distributed delay. *Proc R Soc Edinburgh A*. 2000;130:1275–91.
- [58] d'Onofrio A. On the interaction between the immune system and an exponentially replicating pathogen. *Math Biosci Eng*. 2010;7:579–602.
- [59] Feng P. Dynamics of a segmentation clock model with discrete and distributed delays. *Int J Biomath*. 2010;3:1–18.
- [60] Bortolussi L, Policriti A. The importance of being (a little bit) discrete. *ENTCS*. 2009; 229(1):75–92.
- [61] Cooke K, van den Driessche P. On the zeroes of some transcendental equations. *Funkcial Ekvac*. 1986;29:77–90.
- [62] Letellier C, Aguirre LA, Maquet J. How the choice of the observable may influence the analysis of non-linear dynamical systems. *Commun Nonlinear Sci Numer Simul*. 2006;11:555–76.
- [63] Kuang Y. *Delay differential equations with applications in population dynamics*. London: Academic Press; 1993.
- [64] Hassard B, Kazarinoff N, Wan Y. *Theory and application of hopf bifurcation*. Cambridge: Cambridge University Press; 1981.
- [65] Wolf Alan, Swift Jack, Swinney Harry L, Vastano John. Determining lyapunov exponents from a time series. *Physica D*. 1985;16(3):285–317. Elsevier.
- [66] Ngounkadi EBM, Fotsin HB, Fotso PL, Tamba VK, Cerdeira HA. Bifurcations and multistability in the extended Hindmarsh-Rose neuronal oscillator. *Chaos Solitons Fractals*. 2016;85:151–63.
- [67] Wouapi KM, Fotsin HB, Feudjio KF, Njitacke ZT. Hopf bifurcation, offset boosting and remerging Feigenbaum trees in an autonomous chaotic system with exponential nonlinearity. *SN Appl Sci*. 2019;1:1715.
- [68] Wouapi KM, Fotsin HB, Louodop FP, Feudjio KF, Njitacke ZT, Djeudjo TH. Various firing activities and finite-time synchronization of an improved Hindmarsh-Rose neuron model under electric field effect. *Cogn Neurodyn*. 2020;14:375–97.
- [69] Wouapi MK, Fotsin HB, Ngouonkadi EBM, Feudjio KF, Njitacke ZT. Complex bifurcation analysis and synchronization optimal control for hindmarsh-rose neuron model under magnetic flow effect. *Cogn Neurodyn*. 2021;15(2):315–47.
- [70] Nikolov S, Wolkenhauer O, Vera J. Tumors as chaotic attractors. *Mol Biosyst*. 2014; 172(10):172–9.
- [71] Cucuianu A. Chaos in cancer? *Nat Med*. 1998;4(12):1342.