

THESE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de Recherche : **Centre de Recherche de Mathématiques et Applications de Rabat**

Structure de recherche : **Laboratoire d'Analyse Mathématique et Applications**

Discipline : **Mathématiques**

Spécialité : **Mathématiques Appliquées.**

Présentée et soutenue le : 15/02/2021 par :

Soukaina SABIR

La théorie du contrôle appliquée à la dynamique des cellules tumorales et leurs thérapies.

JURY

El Hassan ZEROUALI	PES, Faculté des sciences, Université Mohammed V de Rabat.	Président.
Noha EL KHATTABI	PES, Faculté des sciences, Université Mohammed V de Rabat.	Rapporteur, Examineur.
Abdellah ALLA	PH, Faculté des sciences, Université Mohammed V de Rabat.	Rapporteur, Examineur.
Slimane BEN MILAD	PES, Institut Pasteur de Tunis, Université de Tunis el Manar.	Rapporteur, Examineur.
Rachid MCHICH	PES, Ecole Nationale de Commerce et de Gestion, Université Abdelmalek Essaadi de Tanger.	Examineur.
Nadia RAISSI	PES, Faculté des sciences, Université Mohammed V de Rabat.	Directeur.
Mustapha SERHANI	PES, Faculté des Sciences Juridiques, Economiques et Sociales, Université Moulay-Ismaïl de Meknès.	Co-directeur.

Année Universitaire : 2020 – 2021

Remerciements

Cette thèse a été effectuée au sein du Laboratoire d'Analyse Mathématique et Applications (LAMA) à la Faculté des Sciences de Rabat, sous la direction de Pr. Nadia RAISSI, professeur d'enseignement supérieur à la faculté des sciences, université Mohammed V de Rabat, et sous la co-direction de Pr. Mustapha SERHANI, professeur d'enseignement supérieur à la faculté des sciences juridiques, économiques et sociales, université Moulay Ismail de Meknès.

A l'issue de la rédaction de cette recherche, je suis convaincue que la thèse est loin d'être un travail solitaire. En effet, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité, la bonne humeur et l'intérêt manifestés à l'égard de ma recherche m'ont permis de progresser dans cette phase délicate.

Dans cet ensemble, les deux personnes qui apparaissent naturellement sont Pr. Nadia RAISSI et Pr. Mustapha SERHANI. Je tiens à les remercier chaleureusement. Avec du recul, je n'aurais pas pu espérer meilleur duo de directeurs de thèse. Leur complémentarité m'a permis d'évoluer dans des conditions optimales et de ne jamais me sentir perdue face à la diversité des tâches à accomplir.

En particulier, je tiens à remercier mon directeur de thèse, professeur Nadia RAISSI, pour la confiance qu'elle m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'elle a consacrées à diriger cette recherche. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié sa grande disponibilité et son respect sans faille des délais serrés de relecture des documents que je lui ai adressés. Je lui suis reconnaissante de m'avoir fait bénéficier tout au long de ce travail de sa grande compétence, de sa rigueur intellectuelle, de son dynamisme, et de son efficacité certaine que je n'oublierai jamais. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral. Soyez assuré de mon attachement et de ma profonde gratitude.

J'adresse de chaleureux remerciements à mon co-encadrant de thèse, professeur Mustapha SERHANI, pour son attention de tout instant sur mes travaux, pour ses conseils avisés et son écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse. Son énergie et sa confiance ont été des éléments moteurs pour moi. Je le remercie également pour son accueil chaleureux à chaque fois que j'ai sollicité son aide, ainsi que pour ses multiples encouragements. J'ai pris un grand plaisir à travailler avec lui.

Je suis très honorée à remercier de la présence à mon jury de thèse et je tiens à remercier :

El Hassan ZEROUALI, professeur d'enseignement supérieur à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat, et directeur du Centre des Recherches Mathématiques de Rabat CeRMR, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider ce jury de thèse. Je tiens à l'assurer de ma profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il porte à ce travail.

Noha EL KHATTABI, professeur d'enseignement supérieur à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat, pour l'honneur qu'il m'a fait pour sa participation à mon jury de thèse en qualité de rapporteur de mon travail, pour le temps consacré à la lecture de cette thèse, et pour les suggestions et les remarques judicieuses qu'il m'a indiquées.

Abdellah ALLA, professeur à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V de Rabat, pour sa participation à mon jury de thèse en qualité de rapporteur de mon travail et pour toutes remarques intéressantes qu'il m'a faites. Je lui suis également reconnaissant pour le temps conséquent qu'il m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie.

Slimane BEN MILAD, professeur d'enseignement supérieur à l'institut Pasteur de Tunis, Université de Tunis el Manar, d'avoir accepté de faire parti du jury de cette thèse en qualité de rapporteur de mon travail. Je le remercie pour les conseils scientifiques qu'il a apporté, en jugeant une partie de cette thèse, ainsi que pour son accueil chaleureux qu'il m'a offert lors de mon séjour à Tunis.

J'associe à ces remerciements Rachid MCHICH, professeur d'enseignement supérieur à l'Ecole Nationale de Commerce et de Gestion, Université Abdelmalek Essaadi de Tanger, pour avoir accepté d'examiner mon travail. Je le remercie pour le temps consacré à la lecture de ce travail ainsi que pour les commentaires m'ayant permis de l'améliorer.

Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis qui, avec cette question récurrente, «quand est-ce que tu la soutiens cette thèse?», bien qu'angoissante en période fréquente de doutes, m'ont permis de ne jamais dévier de mon objectif final. Merci à mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses, à mes chers cousins et cousines, j'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère. Mes pensées se tournent vers mes amis, Yousra, Sara, Farah, Chaimaa, Manal, Maha, Othman et Zouhir, qui m'ont soutenu tout au long de ma thèse par leurs conseils issus de leurs différentes expériences pour surmonter les moments difficiles et de doutes et avec qui j'ai partagé des moments agréables.

Merci à ma très chère mère, Naima Marzaq, source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices.

Merci à mon très cher père, Achour Sabir, de tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. J'espère que vous pourriez trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

Mes particulières pensées se tournent vers mes grands parents maternels que je remercie pour leur amour et pour m'avoir toujours soutenu tout le long de mon parcours pour m'offrir les meilleures conditions afin d'en être là aujourd'hui.

A la mémoire de mes grand parents paternels, qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

Je remercie également mes soeurs, Amal et Fatimazahra, leurs époux, Aziz et Seung Woo, ainsi que mon frère Mohamed Amine. En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de

succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

Je dédie cette thèse à ma chère petite nièce Ilaf et mes chers petits neveux Mohamed Loqmane et Nael. Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

Cette thèse présente des travaux de modélisation mathématique de la réponse au traitement en oncologie.

Premièrement, nous étudions un modèle mathématique contrôlé décrivant la dynamique et l'interaction entre les cellules tumorales et les cellules effectrices. Ceci permet de définir des protocoles de traitement qui réduisent la taille de la tumeur tout en maximisant les cellules effectrices et limitant les effets secondaires des traitements.

Deuxièmement, nous définissons un problème de viabilité dans le but de déterminer les densités initiales des cellules cancéreuses à partir desquelles il existe un protocole thérapeutique qui les maintient en dessous d'un niveau de tolérance.

Ensuite, pour les tumeurs initiales ne répondant pas à ce critère, nous utilisons la théorie du contrôle optimal pour déterminer les protocoles de traitement qui minimisent la taille de la tumeur.

Le dernier chapitre traite un modèle mathématique décrivant la réponse des leucémies lymphoblastiques aiguës à l'injection de lymphocytes T chimériques à récepteurs antigéniques (cellules CAR-T).

Mots-clés : Modélisation biomathématique, Dynamique des populations, Contrôle optimal, Traitement du cancer.

Abstract

This thesis deals with mathematical modeling of treatment response.

First, we study a controlled mathematical model describing the dynamics and interaction between tumor cells and effector cells. This allows to define treatment protocols which reduce the size of the tumor while maximizing effector cells and limiting the side effects of the treatments.

Second, we define a viability problem with the aim of determining the initial densities of cancer cells from which there is a therapeutic protocol that keeps them below a tolerance level.

Then, for initial tumors not meeting this criterion, we use optimal control theory to determine treatment protocols that minimize tumor size.

The last chapter deals with a mathematical model describing the response of acute lymphoblastic leukemias to the injection chimeric antigen receptor T cells (CAR-T cells).

Key words : Biomathematic modeling, Population dynamics, Optimal control, Cancer treatment.

Résumé détaillé de la thèse

La modélisation mathématique des phénomènes biologiques connaît une longue histoire, où plusieurs travaux ont été établis. Notamment, le cancer et son évolution, qui a occupé un grand intérêt des chercheurs mathématiciens dans le but de comprendre la dynamique des cellules tumorales et leur interaction avec d'autres types de cellules. En effet, l'existence des cellules effectrices capables de reconnaître les cellules tumorales est maintenant complètement admise. Ces cellules infiltrent le tissu tumoral et sont en mesure d'exercer une cytotoxicité à l'égard des cellules cancéreuses. Cependant, au cours de l'histoire naturelle du développement tumoral, la réponse immunitaire se révèle inefficace ou inappropriée. Ce constat est à l'origine de nombreux travaux mathématiques de recherche dont l'objectif à terme est de concevoir de nouvelles approches thérapeutiques du cancer.

Pour mieux comprendre ce phénomène, Kuznetsov et al. [59] ont développé un modèle EDO décrivant la dynamique des cellules tumorales et des cellules effectrices ainsi que l'interaction entre ces deux populations cellulaires sans prendre en compte la présence du traitement. Dans cette thèse, nous étudions dans un premier temps le système de Kuznetsov et al. sous traitement, et obtenons un système contrôlé, afin de définir des schémas thérapeutiques qui réduisent la taille de la tumeur tout en maximisant les cellules effectrices en limitant les effets secondaires. Dans un second temps, nous définissons un problème de viabilité, pour le même système contrôlé établi auparavant, ce qui nous permet de déterminer les tumeurs initiales pour lesquelles il existe un traitement les maintenant sous un certain seuil de taille. Ensuite, pour les tumeurs initiales ne remplissant pas ce critère, nous utilisons la théorie du contrôle optimal pour déterminer des schémas de traitement minimisant la taille de la tumeur.

Afin de prendre en compte la densité des cellules effectrices, nous avons ensuite utilisé l'optimisation multiobjectif, dans le but d'optimiser simultanément plusieurs fonctions coût. L'objectif de cette approche est de trouver un compromis entre les doses du traitement et les densités des cellules en cherchant l'ensemble de toutes les solutions réalisables, appelé front de Pareto. Ce résultat offre des informations qui aideront le staff médical à choisir le meilleur protocole thérapeutique, adapté à chaque patient, minimisant la densité des cellules tumorales et maximisant celle des cellules effectrices en utilisant des doses minimales du traitement.

Enfin, en collaboration avec le professeur Victor M. Pérez-García, nous développons un modèle mathématique décrivant la réponse temporelle des leucémies lymphoblastiques aiguës à l'injection de lymphocytes T chimériques à récepteurs antigéniques (CAR-T), un des types d'immunothérapie les plus efficaces. Le modèle tient compte des cellules B matures et progénitrices, des cellules leucémiques, des cellules CAR T et des effets secondaires en

incluant les principaux processus biologiques impliqués. Ce modèle explique la dynamique, après l'injection, des différents compartiments et le fait que le nombre de cellules CAR T injectées n'affecte pas de manière critique le résultat du traitement.

Table des matières

Remerciements	iii
Résumé	v
Abstract	vi
Résumé détaillé de la thèse	viii
INTRODUCTION GÉNÉRALE	xiv
0.1 Motivations	xiv
0.2 Revue de littérature	xv
0.3 Présentation des résultats	xvii
1 NOTIONS DE BASE SUR LE CANCER	1
1.1 De la Division cellulaire au Cancer	1
1.2 Mécanisme de cancérisation	2
1.3 Réponses immunitaires	3
1.4 Traitements du cancer	5
2 MODÉLISATION MATHÉMATIQUE	7
2.1 Dynamique des populations	7
2.1.1 Modèles classiques de croissance tumorale	7
2.1.2 Modèles généraux de croissance tumorale	9
2.1.3 Les modèles discrets : Modèles à l'échelle microscopique	10
2.1.4 Les modèles continus : Modèles à l'échelle macroscopique	12
2.2 Théorie du Contrôle	14
2.2.1 Qu'est ce qu'un système contrôlé	15
2.2.2 Problème fondamental de contrôle optimal	15

2.2.3	Existence d'un contrôle optimal	16
2.2.4	Principe du Maximum de Pontryagin	17
2.2.5	Méthodes numériques en contrôle optimal	19
2.3	Théorie de la viabilité	21
2.3.1	Le Hasard et La Nécessité	22
2.3.2	Noyau de Viabilité	23
2.3.3	Approximation du noyau de viabilité	26
2.4	Optimisation multiobjectif	29
2.4.1	Formulation générale	29
2.4.2	Notions de dominance Pareto et d'optimalité	30
2.4.3	Approches de résolution	32
3	DYNAMIQUE DES CELLULES TUMORALES ET EFFECTRICES	34
3.1	Présentation générale du modèle	34
3.1.1	Description du modèle	34
3.1.2	Premières simulations numériques	36
3.2	Prise en compte de l'effet d'une thérapie combinée	38
3.2.1	Combinaison d'une chimiothérapie et une immunothérapie	38
3.2.2	Présentation du modèle en présence de traitement	39
3.2.3	Positivité et bornitude des trajectoires	40
4	EVOLUTIONS DU CANCER ET VIABILITÉ	43
4.1	Contraintes de viabilité	43
4.1.1	Evolutions du système contrôlé	43
4.1.2	Ensembles de contraintes	44
4.2	Noyau de viabilité	45
4.2.1	Existence du noyau de viabilité	45
4.2.2	Calcul analytique du noyau de viabilité	46
4.2.3	Approximation du noyau de viabilité	47
5	OPTIMISATION DES TRAITEMENTS DE CANCERS	50
5.1	Chimiothérapie et immunothérapie : un problème du contrôle optimal qua- dratique	50
5.1.1	Problématique	50
5.1.2	Existence du contrôle optimal	51
5.1.3	Caractérisation du contrôle optimal	53
5.1.4	Simulations numériques	54

5.2	Approche multiobjective	57
5.2.1	Problème de contrôle linéaire multiobjectif.....	57
5.2.2	Existence et Caractérisation du contrôle optimal	59
5.2.3	Simulations numériques	62
6	THÉRAPIES À CELLULES CAR-T POUR LES LEUCÉMIES LYMPHOBLASTIQUES AIGUËS B : APERÇUS À PARTIR DE MODÈLES MATHÉMATIQUES	68
6.1	Traitement par cellules CAR T.....	68
6.1.1	Antigène cible : le CD19	68
6.1.2	Leucémie aigue lymphoblastique à cellules B.....	69
6.1.3	Effets secondaires.....	70
6.2	Modèles mathématiques	70
6.2.1	Modèle mathématique de base.....	71
6.2.2	Modèle mathématique à court terme	72
6.3	Résultats.....	73
6.3.1	Estimation des paramètres	73
6.3.2	Simulations numériques.....	74
7	CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	78
7.1	Conclusion générale	78
7.2	Perspectives	79
	Bibliographie.....	80

Table des figures

1	Composants de la cellule	2
2	Division cellulaire	2
3	Exemple de métastase	3
4	Mécanismes d'échappement tumoral	4
5	Mécanisme de résistances au système immunitaire des cellules tumorales grâce à l'expression de PD-L1.	5
6	Comparaison du modèle de Gompertz et de Verhulst	9
7	Exemple d'automate cellulaire pour modeliser la croissance tumorale au cours du temps.	11
8	La traduction mathématique de Hasard	23
9	La traduction mathématique de Nécessité	23
10	Exemple d'un espace objectif avec le point idéal et le point nadir	31
11	Exemple d'un front convexe et non convexe d'un problème bi-objectif . . .	31
12	Front Pareto des problèmes ZDT1 et ZDT3	32
13	L'évolution dans le temps de la dynamique des cellules tumorales et des cellules effectrices avec $T_0 = 10^6$	37
14	L'évolution dans le temps de la dynamique des cellules tumorales et des cellules effectrices avec $T_0 = 1$	38
15	Représentation graphique des trajectoires limites du noyau de viabilité . .	47
16	Logiciel Kaviar	48
17	Approximation du noyau de viabilité par le logiciel Kaviar	49
18	Evolutions des états et des contrôles pour $w_1 = 0.2$ et $w_2 = 0.8$	56
19	Evolutions des états et des contrôles pour $w_1 = 0.7$ et $w_2 = 0.3$	56
20	Trajectoires optimales des populations cellulaires pour $w_1 = 0.6$ et $w_1 = 0.2$	64
21	Illustration du contrôle et de la fonction switch avec $w_1 = 0.6$ et $w_1 = 0.2$.	64
22	Trajectoires optimales des populations cellulaires pour $w_1 = 0.2$ et $w_2 = 0.6$	65
23	Illustration du contrôle et de la fonction switch avec $w_1 = 0.2$ et $w_2 = 0.6$.	65
24	Représentation de J_3 en fonction de J_1 et J_2 en utilisant différentes valeurs de w_1 et w_2	66
25	Reconnaissance d'une cellule cancéreuse par un CAR.	69
26	Processus inclus dans le modèle mathématique (6.1)	73

27	Dynamique des cellules tumorales, des cellules B et des cellules CAR T selon le modèle (6.3)	75
28	Dynamique des cellules leucémiques, cellules B et cellules CAR T correspondant au modèle (6.3) pour différentes valeurs initiales des cellules CAR T	76
29	Dynamique des cellules leucémiques, cellules B et cellules CAR T correspondant au modèle (6.3) pour différentes valeurs de ρ_C	77

Liste des tableaux

1	Paramètres du modèle mathématique (3.1)	37
2	Les valeurs des paramètres du modèle (6.3)	74

0.1 Motivations

Le cancer, connu médicalement comme une tumeur maligne, est actuellement la troisième cause de décès dans le monde, après les maladies cardiovasculaires et infectieuses [2, 88, 87]. Le rapport de l'Organisation mondiale de la santé sur le cancer [97] indique que 9,6 millions de personnes meurent chaque année du cancer, soit environ 17% de tous les décès dans le monde. Le cancer commence lorsque les cellules des tissus corporels se développent de manière incontrôlable pour former une masse tissulaire solide, connue sous le nom de tumeur. Les tumeurs solides sont principalement causées par des troubles génétiques, l'abus de tabac et d'alcool, une mauvaise alimentation et l'inactivité physique, et l'exposition aux rayonnements parmi d'autres cancérogènes [98]. Il existe plus d'une centaine de types de cancer distincts avec des dynamiques diverses [89].

Les thérapies contre le cancer sont aussi diverses que le cancer lui-même. La fonction de tous les traitements contre le cancer est cependant de détruire les cellules cancéreuses et doit également faire la distinction entre les cellules cancéreuses et saines. Les méthodes traditionnelles de traitement du cancer comprennent la chimiothérapie [54, 17], les méthodes chirurgicales [53, 41, 96] et la radiothérapie [92, 86]. Les thérapies modernes du cancer incluent l'immunothérapie [65, 8], l'utilisation de médicaments anti-angiogéniques [81, 73] et la virothérapie [61, 25, 74].

Malgré le succès des traitements anticancéreux traditionnels, il n'existe pas de remède définitif à plusieurs cancers. De plus, les traitements anticancéreux traditionnels sont hautement toxiques et ont une efficacité relativement faible. Certaines études récentes suggèrent que le succès de la lutte contre le cancer réside dans la compréhension des interactions tumeur-immunitaire. Cependant, la dynamique d'interaction des traitements anticancéreux récents avec la réponse de la tumeur et du système immunitaire est encore mal comprise.

Depuis de nombreuses années, les mathématiques se mettent au service de la médecine, en développant de nombreux modèles afin d'aider les spécialistes dans leur travail. En particulier, dans le cas du cancer, la modélisation mathématique peut être utile dans l'étude et la compréhension des différentes interactions intervenant dans le développement d'une tumeur. Ces interactions sont tellement nombreuses qu'il est difficile pour les médecins et les biologistes de toutes les étudier ainsi que de déterminer lesquelles sont les plus influentes. La modélisation mathématique peut donc aider à répondre aux questions découlant de cette problématique. Elle peut également servir à optimiser les traitements des patients, grâce à la théorie du contrôle, ou même à développer de nouvelles modalités de thérapie.

Dans cette thèse, nous construisons et analysons des modèles mathématiques sous forme

d'équations différentielles ordinaires afin d'expliquer la dynamique des cellules tumorales et les nouvelles formes de traitement du cancer. Nous utilisons ces modèles pour suggérer les mesures possibles nécessaires pour lutter contre le cancer. L'objectif de cette thèse est de développer des outils mathématiques et numériques permettant de modéliser l'évolution des tumeurs et leurs réponses aux traitements. Ces outils auront pour but d'aider les médecins dans leurs diagnostics et leurs décisions dans les protocoles thérapeutiques. Il s'agit de leur apporter de nouvelles informations auxquelles ils n'ont pas encore accès.

0.2 Revue de littérature

Dans le cas du cancer, les mathématiques sont très utiles pour une bonne compréhension et description des interactions intervenant dans la croissance d'une tumeur. Les mécanismes en jeu dans la croissance tumorale sont qualitativement connus. Cependant, nous ne savons pas encore prédire de manière précise le développement d'une tumeur donnée, ni estimer le taux de succès du protocole thérapeutique optimal pour chaque patient. Il est entendu que la modélisation mathématique pourrait apporter des éléments de réponse à ces questions.

Pour les études oncobiologiques, différents modèles ont été utilisés selon la nature des événements qui sont modélisés. Ces modèles mathématiques sont souvent couplés à un système d'équations différentielles qui décrivent la dynamique de chacune des cellules en interaction. Plus précisément, les interactions entre la croissance tumorale et le système immunitaire sont souvent décrites en utilisant un système d'équations différentielles couplées avec des conditions initiales prescrites. Ces équations incluent des interactions non linéaires dont la résolution analytique est souvent complexe et nécessitent donc des méthodes de calcul pour les résoudre. Bien que ces modèles mathématiques aient fourni des informations utiles concernant l'importance du système immunitaire dans le contrôle de la croissance tumorale, il existe encore un grand besoin de continuer à améliorer les modèles existants pour incorporer de nouveaux développements cliniques et des découvertes biologiques.

En 1994, Kuznetsov et al. ont développé un modèle mathématique décrivant les interactions entre deux populations de cellules : immunitaires et tumorales [59]. Ce modèle mathématique se présente sous la forme d'un système dynamique bidimensionnel. Il décrit des phénomènes observés *in vivo*, notamment l'immunostimulation de la croissance tumorale et l'état de dormance de la tumeur. C'est le premier modèle qui prend en compte l'infiltration tumorale par les cellules effectrices ainsi que la possibilité d'inactivation des cellules effectrices. L'analyse de ce système dynamique est centrée sur le comportement qualitatif du système en utilisant la théorie de la bifurcation.

Quatre ans plus tard, Kirschner et Panetta [57] ont formulé un modèle quantifiant la réponse antitumorale due au système immunitaire. Un certain nombre de preuves suggèrent que l'immunothérapie avec la cytokine interleukine-2 (IL-2) peut stimuler le système immunitaire pour combattre les tumeurs. Les cellules effectrices qui orchestrent la réponse immunitaire, utilisent ces cytokines comme mécanismes de signalisation pour la stimulation de la réponse immunitaire ainsi que pour la stimulation, la croissance et la différenciation des lymphocytes. Puisque les cellules tumorales s'identifient parfois comme des cellules normales, le système immunitaire peut ne pas répondre de manière efficace pour les éradiquer. L'immunothérapie cellulaire adoptive peut potentiellement restaurer ou renforcer ces effets. Krishner et Panetta illustrent à travers un modèle mathématique la dynamique entre les cellules tumorales, les cellules immuno-effectrices et l'IL-2. Ces efforts sont capables d'expliquer à la fois de courtes oscillations tumorales dans la taille des tumeurs ainsi que la rechute tumorale à long terme. Les auteurs explorent ensuite les effets de l'immunothérapie cellulaire adoptive sur le modèle et décrivent dans quelles circonstances la tumeur peut être

éliminée. D'autre part, Burden et al. [10] étudient un traitement optimal pour minimiser la charge tumorale et la quantité d'immunothérapie administrée. Les résultats ont prouvé que le traitement d'immunothérapie par IL-2 pouvait améliorer la situation du patient, mais les traitements par IL-2 seuls n'étaient pas suffisants pour interrompre la réapparition cyclique de la tumeur. D'autres études sur la dynamique tumorale et l'immunothérapie comprennent les recherches suivantes [19, 62, 57, 34]. Ces études donnent une indication de certains problèmes importants liés à la dynamique du cancer. Néanmoins, la dynamique des interactions tumeur-immunitaire est très complexe et implique de nombreux paramètres et, par conséquent, il est nécessaire de mener davantage d'études pour décoder les mécanismes de l'interaction tumeur-immunitaire, car cela pourrait potentiellement révéler une autre voie pour déterminer un remède contre le cancer.

Phino et coll. [72] ont développé un modèle mathématique de chimiothérapie pour le traitement d'une tumeur dans le but d'étudier l'efficacité de la chimiothérapie dans l'élimination des cellules cancéreuses. Dans leur analyse, ils ont montré la région de l'espace des paramètres dans laquelle les cellules cancéreuses peuvent être éliminées. Ils ont également montré le résultat des concentrations cellulaires avec des taux variables de perfusion du médicament. Au début des années 2000, De Pillis et al. ont développé un modèle décrivant les interactions entre les cellules normales, tumorales et immunitaires [30, 31]. Certaines extensions et validations de ce modèle existent [32, 28], mais elles restent proches de la formulation originale de De Pillis et al. [30, 31]. La croissance tumorale est décrite par un système d'équations différentielles ordinaires. Ce modèle prend en compte les interactions médicamenteuses dans le but d'identifier des protocoles de traitement qui pourraient améliorer les schémas de chimiothérapie standard. L'utilisation de la théorie du contrôle optimal avec des contraintes et des simulations numériques, a généré de nouveaux protocoles thérapeutiques minimisant la taille totale de la tumeur à la fin du traitement.

D'autres modèles mathématiques de chimiothérapie incluent [85, 49, 51]. Ursher [95] a présenté un résumé complet des modèles mathématiques de chimiothérapie. L'analyse de tous ces modèles n'indique pas la chimiothérapie comme un remède global contre le cancer. Par conséquent, il est nécessaire d'étudier de nouvelles formes et combinaisons de traitement du cancer.

Les développements récents de l'immunologie tumorale et de l'immunothérapie ont conduit à se demander comment combiner le plus efficacement l'immunothérapie anti-cancéreuse et la chimiothérapie. L'immunothérapie associée à la chimiothérapie peut être importante d'au moins deux manières : protéger le patient d'une infection opportuniste et lutter contre le cancer lui-même. La chimiothérapie épuise le système immunitaire d'un patient, ce qui le rend vulnérable à des infections dangereuses. Pour cette seule raison, il est souhaitable de renforcer le système immunitaire après un traitement de chimiothérapie à déficit immunitaire. De plus, la capacité de mobiliser les propres défenses du corps pour combattre le cancer peut être une stratégie de traitement puissante. Le maintien d'un système immunitaire fort, même pendant la chimiothérapie, peut être essentiel pour lutter avec succès contre le cancer. Dans ce contexte, De Pillis et al. [27] ont développé un modèle mathématique de quatre populations cellulaires : cellules tumorales, cellules immunitaires effectrices spécifiques telles que les cellules T CD8 +, effecteurs innés tels que les cellules NK et les lymphocytes circulants, et trois traitements potentiels : chimiothérapie, thérapie TIL et thérapie IL-2. L'objectif de ce travail est de modéliser mathématiquement, d'analyser et d'explorer des moyens potentiellement optimaux pour combiner des stratégies de traitement de chimiothérapie et d'immunothérapie qui peuvent minimiser une tumeur tout en maximisant la force du système immunitaire, avec une toxicité minimale pour le patient. Le modèle mathématique, reflet de la biologie, a été construit afin de nous permettre d'explorer le comportement, l'interaction et la synergie potentielle des trois types de traitement,

tous utilisés dans des essais cliniques avec des patients.

0.3 Présentation des résultats

Dans les paragraphes précédents, nous avons introduit différents modèles qui décrivent la croissance de la tumeur en fonction du temps basé sur des EDO. Les formulations basées uniquement sur la population, ou le volume de la tumeur, ne permettent pas de prendre en compte le cancer dans son environnement. Le modèle développé par Hahnfeldt et al. [44] permet de modéliser les différents stades (avasculaire, vasculaire et métastatique) d'une tumeur. En revanche, le modèle de Kuznetsov et al. [59] tient compte des interactions entre les cellules tumorales et immunitaires et possède un nombre réduit de paramètres qui ont été identifiés et validés à partir de données expérimentales. De Pillis et al. [30] ont proposé une amélioration qui intègre les cellules normales. Les auteurs ont intensivement analysé et validé leur formulation d'interaction entre les différentes populations de cellules tumorales, immunitaires et normales [30, 31, 32]. Cependant, le modèle proposé possède un nombre très important de paramètres, ce qui complexifie grandement leurs identifications, ainsi que l'analyse de leurs influences sur la dynamique du cancer. Pour ces diverses raisons, nous avons choisi d'exploiter la formulation de Kuznetsov et al. [59] pour décrire la croissance d'une tumeur et son interaction avec les cellules effectrices, dans la suite de ce manuscrit.

Dans un premier temps, nous présentons en détail le modèle de Kuznetsov et al. décrivant la dynamique des cellules tumorales et leur interaction avec les cellules du système immunitaire. Les simulations numériques montrent les principaux phénomènes que présente le modèle, notamment l'immunostimulation de la croissance tumorale et l'état de dormance de la tumeur. Afin d'aider les médecins dans leur choix de thérapies, nous ajoutons à ce modèle deux types de traitement, la chimiothérapie et l'immunothérapie. La combinaison de ces deux thérapies pourrait potentiellement améliorer l'efficacité du traitement pour de nombreux types de cancer. Mathématiquement parlant, nous introduisons deux variables de contrôle correspondant aux traitements (chimiothérapie / immunothérapie) et obtenons un système dynamique contrôlé.

Ensuite, nous étudions la viabilité de ce modèle sous contraintes d'états, afin de déterminer la thérapie combinée qui consiste à identifier un couple de variables de contrôle conduisant à une trajectoire admissible, ce qui correspond à maintenir la densité tumorale en dessous d'un seuil critique. Nous définissons ainsi, le noyau de viabilité qui représente l'ensemble des états initiaux (cellules tumorales / cellules effectrices) pour lequel nous pouvons définir un protocole de thérapie combinée (chimiothérapie et immunothérapie) pour rester dans l'ensemble des états contraints. Ce résultat a fait l'objet d'une première publication [75] :

- Sabir, S. & Raissi, N. Analysis of Tumor/Effector Cell Dynamics and Decision Support in Therapy. In *Trends in Biomathematics : Mathematical Modeling for Health, Harvesting, and Population Dynamics*, 153-164, 2019.

Le but de ce travail était d'évaluer les chances de rémission d'un patient en fonction de son état au premier diagnostic. Néanmoins, cette étude précédente ne prend pas en compte les effets secondaires des traitements, qui se manifestent dans le troisième chapitre sous la forme d'un problème de contrôle optimal.

Nous présentons dans le chapitre 3 deux problèmes de contrôle optimal. L'apport du premier problème consiste à définir une fonction objective qui dépend de la densité des cellules tumorales et de la quantité totale de médicaments soumis au système couplé d'équations différentielles ordinaires présenté dans le deuxième chapitre. L'étude de ce problème est présentée dans un deuxième article [76] :

- Sabir, S., Raissi, N. & Serhani, M. Chemotherapy and Immunotherapy for Tumors : A Study of Quadratic Optimal Control. *International Journal of Applied and Computational Mathematics* 6, 81, 2020.

L'objectif est d'explorer des stratégies optimales combinant des traitements de chimiothérapie et d'immunothérapie permettant de minimiser la densité des cellules tumorales avec une toxicité minimale dans le corps du patient. La fonction objectif utilisé implique un contrôle quadratique modélisant la gravité des effets secondaires des médicaments. Dans la deuxième section du chapitre, nous étudions le problème de contrôle optimal du cancer, dans lequel le contrôle modélise la quantité de médicament de chimiothérapie, avec une fonction objectif de contrôle linéaire. La fonction objective intègre trois fonctions coût, la première permet la maximisation de la densité des cellules cancéreuses tuées par le traitement, la seconde maintient une toxicité acceptable pour les tissus sains en minimisant la quantité totale de médicaments de chimiothérapie et la troisième fonction objectif maximise la densité de cellules effectrices. On obtient alors un problème d'optimisation multi-objectifs [77] :

- Sabir, S., Raissi, N., & Serhani, M. Multiobjective approach in the treatment of cancer. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2020.

L'objectif est de caractériser les solutions de Pareto, et déterminer, parmi elles, la plus intéressante pour notre problème.

L'immunothérapie à cellules CAR-T est une grande avancée dans le traitement des cancers hématologiques. De nouveaux protocoles thérapeutiques sont en cours d'élaboration et un modèle mathématique pourrait contribuer à une conception rationnelle du traitement. Dans le dernier chapitre, nous développons un modèle mathématique, tenant en compte des cellules B matures et progénitrices, des cellules leucémiques, des cellules CAR T et des effets secondaires en incluant les principaux processus biologiques impliqués [48] :

- León-Triana, O., Sabir, S., Calvo, G. F., Belmonte-Beitia, J., Chulián, S., Martínez-Rubio, Á., Rosa, M., Pérez-Martínez, A., Ramirez-Orellana, M., & Pérez-García, V. M. CAR T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukaemia : Insights from mathematical models. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 94, 105570, 2021.

Le modèle décrit la dynamique des différents compartiments du modèle et explique le fait que le nombre de cellules CAR T injectées n'affecte pas de manière critique le résultat du traitement. Il prédit également que les rechutes d'une leucémie lymphoblastique aigue pourraient être le résultat d'une compétition entre les cellules leucémiques et les cellules CAR T, analogue à la dynamique proie-prédateur.

Notions de base sur le cancer

Le nombre global de nouveaux cas de cancer dans le monde augmente chaque année. Cela s'explique par différents facteurs de risque dont les principaux sont le vieillissement de la population et une mauvaise hygiène de vie. Généralement, le terme "cancer" s'applique à un groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes. Ces tumeurs cancéreuses proviennent de la mutation d'un groupe de cellules qui subissent habituellement une croissance rapide non contrôlée, affectant ainsi le fonctionnement des tissus sains. Au fur et à mesure du temps, les cellules cancéreuses acquièrent de nouvelles propriétés qui vont leur permettre de se développer localement puis finir par envahir tous les tissus de l'organe dans lequel elles sont nées.

1.1 De la Division cellulaire au Cancer

Le corps humain est constitué d'environ 100000 milliards de cellules qui se regroupent pour former les tissus et les organes. La cellule est la plus petite unité de base de tout organisme vivant capable de fonctionner de façon autonome. Elle se développe pour remplir une fonction puis meurt d'une manière programmée et contrôlée. L'équilibre constant entre destruction et production de nouvelles cellules assure un bon fonctionnement de l'organisme humain. Les cellules sont responsables de toutes les tâches principales qui nous maintiennent en vie et possèdent les mêmes constituants de base. Plus concrètement, la cellule, comme l'indique la figure 1, est constituée d'une membrane plasmique qui contrôle tout ce qui en entre et ce qui en sort. La membrane contient un cytoplasme composé de nombreux petits éléments appelés organites, qui sont entourés de liquide. Parmi ces organites, on trouve le noyau, le plus important et le plus gros à l'intérieur de la cellule. Le noyau contient tout le matériel génétique du corps, soit l'ADN, et indique à la cellule sa tâche.

La vie de la cellule est sous le contrôle des mécanismes de division et l'apoptose, processus de mort cellulaire programmée, qui conduit à la destruction des cellules abîmées. La division cellulaire est à la base du fonctionnement et de la reproduction du vivant, elle permet aux cellules de notre organisme de se diviser selon le processus de mitose par lequel une cellule mère donne naissance à deux cellules filles, strictement identiques.

Ce processus de division repose sur une succession de phases regroupées constituant le cycle cellulaire. Entre chaque phase, des points de contrôle sont programmés afin de vérifier si le processus en cours se déroule d'une façon normale. C'est l'occasion pour la cellule d'identifier et corriger les dommages en cas d'anomalies dans le cycle cellulaire. Si ces erreurs ne sont pas réparées, elles s'accumulent en générant des mutations de gènes. Généralement, un gène est une séquence de l'ADN qui est responsable du fonctionnement de

La cellule

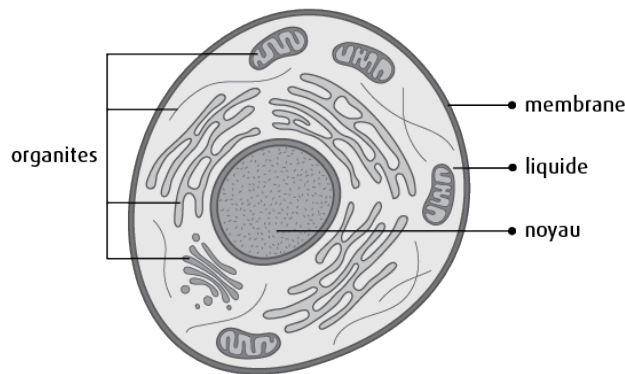


FIGURE 1: Composants de la cellule

Division cellulaire

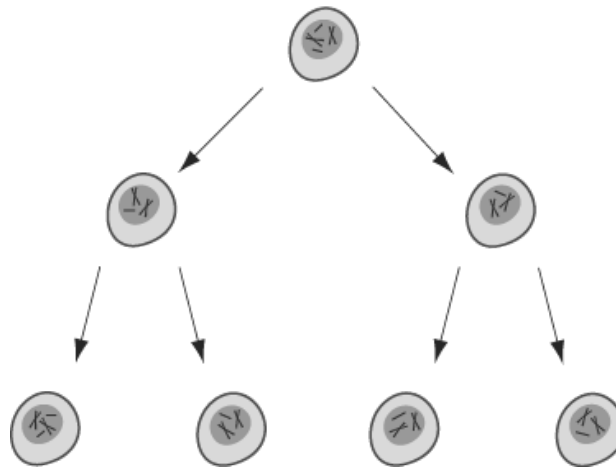


FIGURE 2: Division cellulaire

la cellule, il lui indique quand se développer, travailler, se diviser et mourir. Par conséquent, un gène muté ne fonctionne pas correctement, ainsi, les cellules qui devraient se reposer ou mourir pourraient se diviser et croître de façon désordonnée, ce qui peut mener au cancer. On considère qu'il faut environ une dizaine de mutations pour que le phénomène de cancérisation apparaisse.

1.2 Mécanisme de cancérisation

Après avoir eu une lésion au niveau de l'ADN d'une cellule, il en résulte une transformation. La cellule transformée agit différemment de la cellule normale. Elle acquiert souvent les caractéristiques d'une cellule cancéreuse. Elle commence à se développer et se diviser d'une façon incontrôlée en ignorant tous les signaux indiquant de cesser de se diviser ou de mourir quand elles le devraient. Elle reste immatures et faillent aux tâches spécifiques des cellules matures.

Les cellules cancéreuses se divisent et forment une tumeur qui se développera à son tour

grâce à l'irrigation sanguine appelée l'angiogenèse. En effet, les cellules cancéreuses ont les mêmes besoins que les cellules normales, elles nécessitent l'oxygène et les éléments nutritifs afin de se développer et survivre. L'angiogenèse permet aux cellules cancéreuses de fabriquer de nouveaux vaisseaux sanguins afin de bénéficier d'autres nutriments et d'oxygène, ainsi les cellules cancéreuses sont capables d'entrer dans le sang et se propager sans difficulté aux structures et aux tissus voisins en poussant sur le tissu normal situé à proximité de la tumeur. Le cancer peut aussi se propager à d'autres parties du corps, ce processus est appelé métastase. Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses ne collent pas très bien les unes aux autres et peuvent former des métastases quand elles se détachent de la tumeur et qu'elles circulent jusqu'à un nouvel emplacement par le sang ou le système lymphatique.

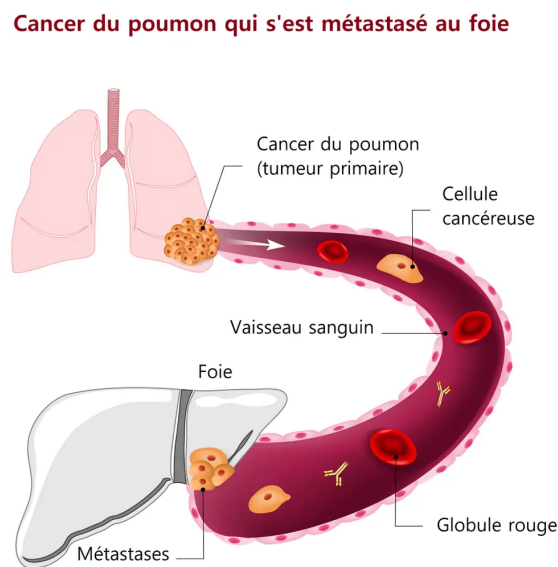


FIGURE 3: Exemple de métastase

Tout au long du développement de la tumeur, il existe une compétition entre les cellules cancéreuses et les cellules normales pour l'accès aux nutriments. Au delà de cette compétition, les cellules cancéreuses ont la capacité de corrompre les cellules les entourant et de les utiliser à leur avantage. Souvent, une tumeur est formée par un agglomérat de cellules cancéreuses et de cellules normales, collaborant entre elles. Ainsi, une meilleure compréhension de ces interactions permet de développer de nouveaux médicaments bloquant ces mécanismes.

1.3 Réponses immunitaires

Le système immunitaire dispose de plusieurs mécanismes activés au niveau cellulaire dans le but de s'opposer à l'initiation et au développement tumoral. Cependant, ces mécanismes sont parfois détournés par les cellules cancéreuses. Dans cette section nous définissons les bases de la réponse immunitaire antitumorale et présentons certaines stratégies d'échappement tumoral.

En général, la surveillance des tissus par le système immunitaire s'effectue grâce à la présentation de deux types d'antigènes : antigène du soi et antigène du non soi. Ces antigènes sont positionnés à la surface de la cellule sur une protéine de présentation des antigènes appelée le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). La reconnaissance des

corps étrangers peut être effectuée par les lymphocytes effecteurs du système immunitaire grâce à un récepteur à leur surface nommé le **TCR** (T Cell Receptor : récepteur des lymphocytes).

Quand un antigène est reconnu par le système immunitaire comme antigène de non-soi, correspondant à toute substance étrangère à l'organisme, la réponse immunitaire s'engage contre les cellules qui portent cet antigène pour détruire, rejeter ou repousser les cellules anormales, tumorales ou non, et les particules étrangères.

Néanmoins, Les cellules tumorales ont la capacité d'échapper à la réponse immunitaire en suivant différentes stratégies dont on distingue :

- **Absence d'expression du CMH** : l'absence d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (**CMH**) au niveau de la cellule cancéreuse est l'un des mécanismes d'échappement tumoral le plus connu. Bien qu'anormales, elles sont capables de diminuer l'expression des protéines CMH, ce qui empêche la reconnaissance de leurs antigènes par les cellules effectrices et puis se rendent invisibles du système de défense. Ainsi, les cellules immunitaires, incapables de reconnaître les cellules tumorales, restent inactives et n'engagent aucun processus d'élimination.
- **Faible immunogénicité** : Certaines cellules cancéreuses peuvent être peu immunogènes, elles ont une faible capacité à activer le système immunitaire car elles ne présentent pas d'antigènes du non-soi à leur surface. Elles présentent surtout des antigènes du soi. Ces cellules ont une plus forte capacité à échapper à la surveillance du système immunitaire et sont sélectionnées naturellement pour cet avantage. Elles peuvent "se fondre" dans le tissu environnant et, par conséquent, tromper le système immunitaire en lui faisant croire qu'elles ne représentent pas de danger.

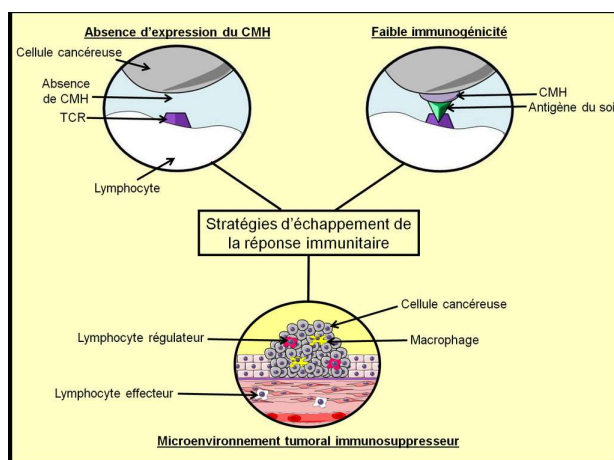


FIGURE 4: Mécanismes d'échappement tumoral

- **PD-1/PD-L1** : Un des mécanismes permettant le développement et la survie des cellules cancéreuses est l'échappement à une immunosurveillance efficace. Grâce à la liaison PD-1/PD-L1, soit la reconnaissance et l'élimination des cellules tumorales par le système immunitaire du patient. Le PD-1 (Programmed cell death protein 1) est une protéine qui joue un rôle majeur dans l'inhibition de la réponse immunitaire, c'est un point de contrôle immunitaire qui protège contre l'auto-immunité. Toutefois, les cellules tumorales peuvent échapper à la réponse immunitaire. En exprimant à leur surface une protéine appelée PD-L1, fonctionnant comme un panneau stop et inactivant les cellules effectrices avant qu'elles n'attaquent. Le PD-L1 agit en se liant au récepteur PD-1 situé sur les lymphocytes T, cette liaison conduit à l'inactivation des lymphocytes T.

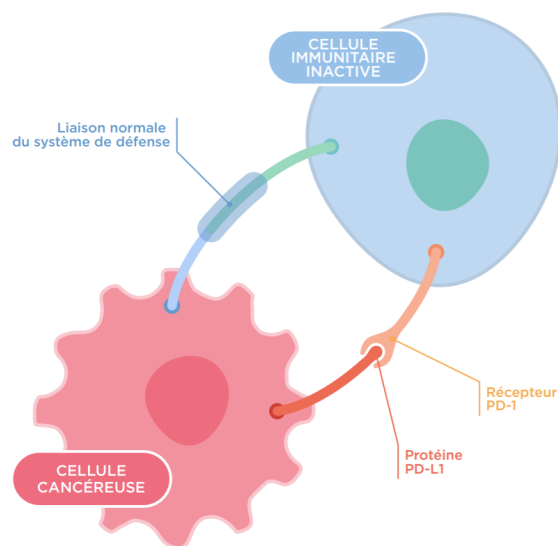


FIGURE 5: Mécanisme de résistances au système immunitaire des cellules tumorales grâce à l'expression de PD-L1.

Les connaissances acquises récemment sur l'immunité antitumorale et la compréhension de différents mécanismes d'échappement tumoral ont permis de préciser les anomalies à corriger pour atteindre une réponse immunitaire efficace. Par conséquent, des médicaments aidant le système immunitaire à combattre le cancer ont été développés. Le traitement qui emploie ces médicaments porte le nom d'immunothérapie. Il a pour objectif de renforcer la réaction immunitaire et d'aider le système immunitaire, à reconnaître le cancer et à le combattre.

1.4 Traitements du cancer

L'exactitude du diagnostic est nécessaire dans l'administration d'un traitement adapté et efficace. Chaque patient atteint d'un cancer est un cas particulier, et demande une prise en charge appropriée. En effet, l'objectif principal des traitements de cancer, est d'éliminer les cellules cancéreuses afin de guérir la maladie et de prolonger considérablement la durée de vie tout en tenant compte de la qualité de vie des patients.

Le progrès de la médecine a permis de disposer de plus en plus de différents types de traitements pour lutter contre la maladie. Ces traitements sont prescrits seuls ou de manière associée afin d'améliorer leur efficacité. Nous faisons par la suite un résumé des traitements administrés.

— **La chirurgie :**

Grace à l'imagerie médicale actuelle des progrès remarquables sont observés en chirurgie, un traitement fréquemment utilisé dans les cancers. La chirurgie consiste à enlever la tumeur, elle est considérée comme étant le meilleur moyen de guérir un cancer s'il n'y a pas encore eu de métastases et que l'ablation est complète. Cependant, dans certains cas, selon la position de la tumeur comme par exemple la tumeur du cerveau, la chirurgie n'est pas praticable et ne peut pas apporter de bénéfice en terme de survie. Un traitement local intervenant directement sur la tumeur et les foyers cancéreux, pourrait s'avérer plus judicieux.

— **La radiothérapie :**

La radiothérapie est un moyen classique du traitement local des cancers. Elle consiste à envoyer des rayons X dans une partie ciblée du corps. Ces rayons ne tuent pas directement les cellules cancéreuses mais ils détruisent leur appareil de reproduction en faisant appel à des rayonnements de haute énergie ou à des rayonnement gamma délivrés par des sources radioactives. Les rayons X touchent toutes les cellules dans un tissu y compris les cellules saines. La radiothérapie est administrée cinq fois par semaine, permettant ainsi aux cellules saines de réparer leur ADN.

La chirurgie et la radiothérapie sont les moyens les plus utilisés et les plus efficaces en tant que traitement local ou loco-régional. Cependant, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie sont des traitements médicaux qui permettent de s'attaquer aux cellules disséminées dans l'organisme. Ces traitements sont très utiles pour réduire le risque de rechute après un traitement local.

— **La chimiothérapie :**

La chimiothérapie est actuellement le traitement le plus proposé au malade contre différents types de cancers car elle réduit la mortalité ainsi que le risque de rechute. Le principe de la chimiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses où qu'elles soient lors des phases de la prolifération. Cependant, dans une cure de chimiothérapie certaines cellules saines sont aussi atteintes. La difficulté réside à identifier des doses efficaces qui permettent d'éliminer le plus grand nombre de cellules cancéreuses tout en épargnant le maximum de cellules normales afin de réduire les effets secondaires.

— **L'hormonothérapie :**

L'hormonothérapie est un traitement médical qui concerne les cancers hormono-dépendants comme les cancers du sein ou de la prostate. Dans ce genre de cancer, les cellules cancéreuses se nourrissent des hormones, ainsi pour arrêter leur croissance il est nécessaire de bloquer cette stimulation hormonale, c'est le principe de l'hormonothérapie. L'hormonothérapie peut être utilisée seule comme dans le cancer de la thyroïde, ou en complément d'autres traitements anti-cancer, par exemple dans le cas du cancer du sein, elle est toujours précédée d'une chirurgie.

— **L'immunothérapie :**

L'immunothérapie fait partie des nouvelles approches thérapeutiques personnalisées. Un nombre très important des cellules cancéreuses bloque les mécanismes de défense immunitaires. L'objectif de l'immunothérapie est de renforcer les défenses immunitaires des patients contre les cellules tumorales. On distingue deux types d'immunothérapie : spécifiques et non spécifiques. L'immunothérapie non spécifique se fonde sur l'administration des cytokines dans le but de moduler l'activité globale du système immunitaire. Alors que l'immunothérapie spécifique consiste à apprendre aux cellules du système immunitaire du patient à reconnaître et à détruire les cellules tumorales présentes dans l'organisme.

La nécessité d'une approche personnalisée pour un traitement adapté en fonction du type de chaque tumeur a occupé l'intérêt de plusieurs recherches scientifiques de différents domaines [91, 52]. En effet, de nombreuses études à large échelle ont été faites pour établir le processus de transition d'une croissance cellulaire normale à une croissance cellulaire maligne. Ces études ont permis une meilleure compréhension de la dynamique des cellules tumorales incluant les différentes interactions avec leur environnement souvent bidirectionnelles et responsable d'une augmentation de la croissance et de la dissémination tumorales.

Modélisation mathématique

Dans le cas du cancer, la modélisation mathématique est très utile pour une bonne compréhension et description des interactions intervenant dans la croissance d'une tumeur. Par la suite, nous présentons les différents outils mathématiques et numériques permettant de répondre aux questions découlant de cette problématique. L'objectif de ces outils est d'aider les médecins à prendre des décisions en leur apportant de nouvelles informations.

2.1 Dynamique des populations

De nombreux modèles de croissance tumorale proviennent de modèles de dynamique de populations qui visent à expliquer, et éventuellement à prévoir, les évolutions d'une population dans un environnement donné. La plupart du temps, ces modèles se limitent à la description des variations de taille de la population. Dans le cadre de la cancérologie, une tumeur est modélisée comme un ensemble de cellules qui prolifèrent et meurent tout en étant soumises à certaines contraintes de survie telles que l'apport en nutriments.

Une des manières la plus simple de modéliser la croissance tumorale est de considérer la taille d'une population cellulaire. Notamment, les fameuses équations de Lotka-Volterra (1925) ont permis de modéliser l'évolution au cours du temps de populations en compétition dans un écosystème, dont la formule générale est la suivante :

$$\frac{d}{dt}N_i(t) = N_i(t)\left(r_i - \sum_{j=1}^p d_{i,j}N_j(t)\right),$$

où N_i est le nombre d'individus de l'espèce (i), r_i son taux de croissance, p le nombre total des espèces en compétition et $d_{i,j}$ sont les coefficients qui mesurent l'ampleur avec laquelle la présence d'une l'espèce (j) affecte la survie de l'espèce (i). Nous proposons, dans ce qui suit, de rappeler les principaux modèles de dynamique des populations qui ont été utilisés par les cliniciens pour la description de la croissance des tumeurs.

2.1.1 Modèles classiques de croissance tumorale

Croissance exponentielle

En 1798, Thomas Robert Malthus a proposé une équation de variation de population en utilisant le taux de croissance r comme étant la différence entre les taux de natalité et de mortalité :

$$\frac{d}{dt}N(t) = rN(t).$$

L'équation de Malthus considère que les taux de natalité et de mortalité sont indépendants de la densité de population. Ceci n'est pas toujours vrai, car ces taux sont souvent influencés par l'évolution de la population comme par exemple en absence de ressources. Ce modèle suppose aussi que le taux de croissance est le même pour tous les individus de la population, cependant, en réalité, il dépend de plusieurs caractères comme l'âge des individus ou leur stade de développement.

Dans la première moitié du 19^{ème} siècle, l'analyse d'observations biologiques et de données expérimentales a conduit à envisager une croissance exponentielle de la tumeur. Ainsi, $N(t)$ représente, dans ce cas, le nombre de cellules tumorales vivantes à l'instant t , et r la vitesse de croissance de la tumeur (supposée constante). Selon les valeurs de a , la taille de la population croît, stagne ou diminue. Dans ce modèle, les cellules sont autorisées à proliférer à l'infini. Toutefois, dans le cas où la tumeur est soumise à des contraintes mécaniques et environnementales, cette prolifération illimitée n'est pas possible. En effet, la tumeur, ne pouvant pas grossir continuellement, verra sa taille limitée par des contraintes mécaniques, environnementales (problème de diffusion de l'oxygène, des nutriments) et/ou d'espérance de vie et des phénomènes d'autorégulation vont se mettre en place. Ces phénomènes sont pris en compte dans les modèles suivants.

Modèle de Gompertz

En 1825, Benjamin Gompertz a découvert une fonction qui permet de modéliser les situations où une population croît d'abord de façon exponentielle puis finit par se stabiliser en s'approchant d'une certaine valeur plafond. La fonction de Gompertz est donnée par :

$$\frac{d}{dt}N(t) = rN(t) \ln\left(\frac{K}{N}\right).$$

Avec $r > 0$ le taux d'accroissement de la population par unité de temps et K sa capacité limite.

Ce modèle sera par la suite l'un des plus utilisés en biologie et en médecine. Particulièrement réaliste et en adéquation avec les observations *in vivo* réalisées, le modèle de Gompertz décrit d'abord une croissance lente de la tumeur, suivie d'une accélération exponentielle sous l'effet de la division cellulaire avant de finir par se stabiliser et atteindre sa taille maximale. Dans ce cas, $N(t)$ désigne le nombre de cellules cancéreuses d'une tumeur à l'instant t , r est la vitesse de croissance de la tumeur et K la capacité d'accueil du milieu, c'est à dire le nombre maximal de cellules cancéreuses toléré en tenant compte de l'espace ainsi que des ressources disponibles.

Modèle de Verhulst

En 1840, en réponse au modèle de Malthus qui proposait un taux d'accroissement constant sans frein conduisant à une croissance exponentielle de la population, Pierre François Verhulst a établi un modèle alternatif en introduisant un terme quadratique :

$$\frac{d}{dt}N(t) = rN(t)\left(1 - \frac{N}{K}\right).$$

Le facteur K appelé "capacité limite", le nombre d'individus maximal que le milieu peut accueillir en tenant compte de l'espace, des ressources, etc. Il correspond à la capacité du milieu à supporter la croissance de la population au-delà de laquelle elle ne peut plus croître. Verhulst donne à cette équation de variation le nom de logistique, elle considère le cas où le taux de natalité diminue avec une forte densité de population et impose ainsi une

valeur limite de population. Une population à croissance logistique tend toujours vers K , la capacité d'accueil, quel que soit la densité de population d'origine.

Ce modèle permet d'écrire la croissance de la taille d'une tumeur en prenant compte la limitation de la croissance tumorale due à des facteurs naturels.

Généralement, Le comportement du modèle de Verhulst est similaire à celui de Gompertz, mais lorsqu'elle est strictement croissante, la courbe de Gompertz croît plus rapidement que celle de Verhulst. Cependant, la croissance de la population est plus rapide avec le modèle de Gompertz 6.

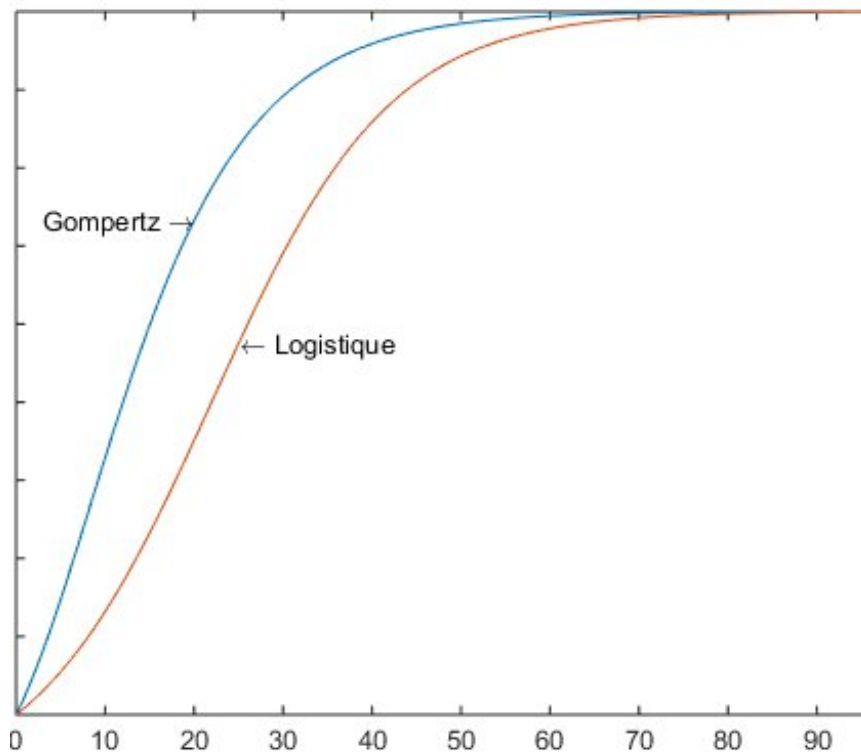


FIGURE 6: Comparaison du modèle de Gompertz et de Verhulst

Toutefois, les lois de croissance précédentes ne tiennent compte que de la présence des cellules cancéreuses. D'autres types de population présentes dans l'organisme peuvent interagir avec la tumeur pour favoriser ou restreindre son développement. En particulier, la réponse du système immunitaire due à la présence de la tumeur a été très largement investiguée. D'autres modèles sont développés pour étudier directement la croissance de tumeurs chez des patients lors d'essais cliniques.

2.1.2 Modèles généraux de croissance tumorale

Les mathématiciens ont introduit un certain nombre de modèles génériques de croissance tumorale, se complexifiant de plus en plus afin d'apporter une description toujours plus précise de l'évolution des tumeurs. Ils ont permis l'étude qualitative des principaux aspects d'une tumeur et une première compréhension de quelques interactions. Grâce à la modélisation mathématique de la croissance tumorale, la prise en compte du système immunitaire s'est avérée essentielle pour la production clinique des phénomènes observés tels que la dormance tumorale et la régression spontanée de la tumeur. Aujourd'hui le

challenge consiste à parvenir à appliquer le modèle mathématique à des situations réelles (cas cliniques). L'observation de la manière dont les tumeurs se comportent et interagissent avec les cellules du systèmes immunitaires, a conduit à la formulation de divers modèles.

2.1.3 Les modèles discrets : Modèles à l'échelle microscopique

Dans le langage courant, l'échelle microscopique s'intéresse aux phénomènes qu'un homme ne peut pas observer sans des outils adaptés. En dynamique des populations, l'étude d'un seul individu est une étude à l'échelle microscopique, l'échelle macroscopique étant réservée à l'ensemble (ou une partie) des individus de la population. Les modèles de croissance tumorale microscopiques s'intéressent principalement aux comportements moléculaires et cellulaires des tumeurs. Il s'agit, par exemple, de déterminer les effets d'une substance chimique sur l'activité de prolifération des cellules, la déformation des cellules soumises à la pression de la tumeur ou encore les mécanismes d'interactions des cellules entre elles. Ces modèles décrivent l'évolution individuelle des cellules d'une population tumorale et offrent la possibilité de prendre en compte les interactions des cellules entre elles ainsi qu'avec leur microenvironnement. Dans la littérature [64], on trouve fréquemment la notion *de modèles discrets* pour faire référence à l'espace sur lequel les cellules évoluent. Parmi ces modèles, on retrouve les modèles sur grille ainsi que modèles agents-centrés. Ces modèles sont décrits dans les parties suivantes.

Modèles sur grille

Dans ce type de modèles, l'espace est découpé en plusieurs cases, appelées sites (ou cellules, à distinguer des cellules biologiques) formant ainsi une grille ou un réseau. Un certain nombre de règles permettent de faire passer une case d'un état à un autre à chaque pas de temps, en fonction des ses interactions avec les cases voisines. Les modèles discrets sur grille présentent l'avantage d'être faciles à implémenter et à modifier. Néanmoins, dans ces modèles, les déplacements, les positions et les formes des cellules sont imposés par la forme de la grille. **Les modèles d'automates cellulaires** (AC), dans lesquels chaque case correspond à une cellule biologique, sont des modèles discrets sur grille très utilisés pour la modélisation de cellules biologiques.

Dans les modèles d'automates cellulaires, chaque site du réseau correspond à une entité de la population modélisée. Chacun de ces sites est dans un état régi par les règles de l'automate et change d'état au cours du temps, selon ces mêmes règles. Dans le cas le plus simple, chaque site peut avoir l'état binaire 1 ou 0. Dans des situations plus complexes, les sites peuvent avoir différents états. Les sites sont arrangées dans un réseau spatial régulier appelé espace cellulaire qui peut être une ligne dans le cas (1D), une grille dans le cas (2D). Dans un grand nombre de modèles d'automates cellulaires, les sites du réseau sont carrés ou cubiques ; il existe cependant des modèles où les sites possèdent d'autres formes géométriques (cellules carrées, triangulaires ou hexagonales). Chaque site possède un voisinage qui correspond à l'ensemble des sites voisins qui interagissent avec lui. L'état d'un site est mis à jour de manière synchrone à chaque pas de temps en utilisant un ensemble de règles qui décrivent les transitions d'états de l'instant t au temps $t + 1$. Ainsi l'état du réseau entier avance selon des pas de temps discrets.

Les AC offrent la possibilité de suivre l'évolution individuelle des cellules et d'inclure des informations précises (taux d'oxygène, type de cellules, capacité à migrer. ...). Par ailleurs, il s'agit d'un outil parfaitement adapté à la prise en compte de la géométrie de la tumeur (voir la figure 7). C'est pourquoi les AC sont largement utilisés pour la modélisation de phénomènes physiques ou biologiques comme la croissance tumorale qui a déjà fait l'objet de

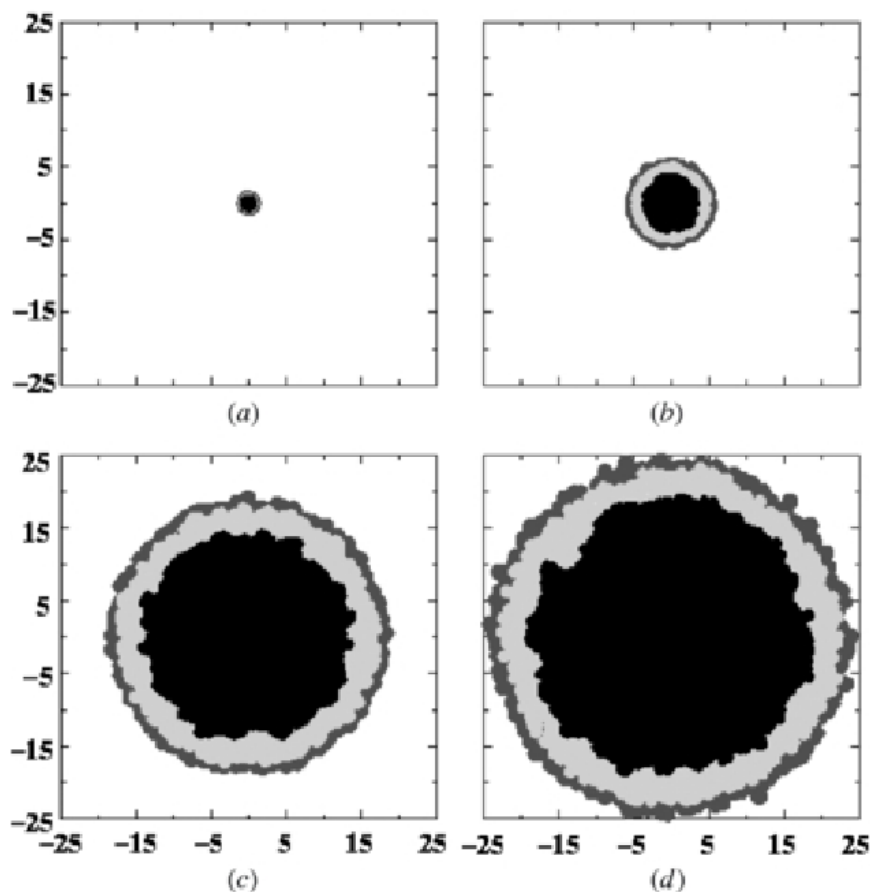


FIGURE 7: Exemple d'automate cellulaire pour modeliser la croissance tumorale au cours du temps. (a) Phase spheroide de la tumeur, (b) Lesion dont la taille est detectable par imagerie, (c) Lesion au moment du diagnostic (d) Lesion a la fin de la croissance. La region exterieure en gris fonce est compose de cellules proliferatives, la region en gris clair correspond aux cellules non proliferatives et la region noire est la zone de necrose

nombreux travaux [31, 33, 39, 52, 54, 55,81]. Une revue de la modélisation de la croissance tumorale par des AC est présentée dans [71]. Cependant, une des limitations majeures des automates cellulaires est que les changements de taille ou de forme des cellules ne peuvent pas être pris en compte.

Modèles agent-centrés

Il existe également un autre type de modèles discrets, les modèles agent-centrés. Contrairement aux modèles sur grille, dans ce type de modèle, il n'existe pas de réseau préalablement fixé qui contraigne les entités : leur placement, leur forme ainsi que leur mouvement sont alors totalement libres. Les individus, également appelés agents, sont représentés par des objets individuels équipés de certaines caractéristiques à choisir (forme, position, taille, état interne, etc.) et leurs propriétés peuvent être définies indépendamment. Un avantage de cette liberté de mouvement est de fournir une modélisation plus réaliste ; l'inconvénient est que l'implémentation numérique est plus ardue que dans les modèles sur grille.

Un des premiers choix à adopter pour utiliser ces modèles est la forme des entités. Les plus répandus adoptent une représentation sphérique : ils étudient la croissance d'une tumeur, l'invasion de cellules saines par des cellules cancéreuses ou encore des cancers spécifiques, comme des cancers du sein. ??

L'avantage des modèles discrets est de permettre de modéliser les cellules, leurs inter-

actions et leurs changements d'états individuellement, ce qui les rend très adaptés à la comparaison des simulations de ces modèles avec des données de cultures de cellules, notamment pour les cultures de cellules en 3D comme les cultures de sphéroïdes. Dès lors que la taille de la population devient grande, il est impossible de décrire le comportement microscopique de la population, en prenant en compte chaque cellule. Pour contourner ce problème, un changement d'échelle s'impose. Cela implique de se ramener à des modèles continus plus approximatifs mais aussi plus facilement manipulables mathématiquement et pour lesquels il est en général plus aisé d'établir des résultats théoriques.

2.1.4 Les modèles continus : Modèles à l'échelle macroscopique

L'échelle macroscopique est généralement utilisée pour étudier tout ce que l'homme peut facilement observer, comme par exemple, une tumeur, un organe, un membre ou encore un individu. Contrairement aux modèles discrets, ce genre de modèle ne s'intéresse plus au comportement individuel des cellules mais à leur comportement global. Notamment, les problématiques de croissance tumorale concernent l'évolution de la taille d'une tumeur en présence d'un traitement. A cette échelle, le modèle ne fait pas apparaître les phénomènes microscopiques qui ont pourtant d'importantes conséquences sur le système biologique global. Un bon modèle devra donc reproduire de façon précise le comportement du système concerné (organe, tumeur) en y intégrant les informations microscopiques disponibles.

La tumeur est désormais vue comme un ensemble de cellules. Dans la littérature, ces modèles sont souvent qualifiés de *modèles continus* par opposition aux modèles discrets. Le passage du discret au continu présente différents avantages, il s'agit des modèles qui sont facilement comparables aux données biologiques disponible et qui utilisent un nombre de paramètres plus petit, ainsi que le temps de calcul est raisonnable lors de la simulation.

Les équations aux dérivées partielles : Modèles spatio temporels

Les équations aux dérivées partielles (EDP) permettent de modéliser les évolutions en temps et en espace. En biologie, elles interviennent pour modéliser des phénomènes de diffusion (oxygène, nutriments, médicaments) et des phénomènes de propagation (invasion, migration). Dans la plupart des cas, il est difficile de résoudre analytiquement une EDP non linéaire et des approximations numériques sont nécessaires.

Les premiers modèles de croissance tumorale basés sur des EDP apparaissent dans les années 1990 [6, 100, 109]. Un système général d'équations de réaction-diffusion décrit l'évolution des densités cellulaires :

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = \nabla(D\nabla c(x, t)) + \rho c(x, t)$$

où

- $c(x, t)$ désigne la concentration de cellules tumorales au point x à l'instant t ;
- ρ est le taux de prolifération ;
- D représente le coefficient de diffusion ;
- ∇ désigne l'opérateur gradient.

Les travaux de Tracqui et al [100] tiennent également compte d'une réponse au traitement avec l'introduction d'un terme de perte $K(t)$ représentant la mort cellulaire :

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = \nabla(D\nabla c(x, t)) + \rho c(x, t) - K(t)c(x, t)$$

Le modèle établi ci-dessus fait aujourd'hui figure de référence et a servi de point de départ à d'autres travaux [97, 58, 59]. Cette littérature explore la piste de la médecine personnalisée en intégrant des données issues d'images IRM de patients atteints de gliomes. La médecine personnalisée est un défi aux enjeux majeurs pour les médecins car elle permettrait d'adapter les traitements à chaque patient.

Pour décrire la dynamique de tumeurs hétérogènes, il est nécessaire de développer des équations plus sophistiquées. D'autres modèles à l'échelle tissulaire de dynamique des populations ont été développés pour l'étude des systèmes hétérogènes. Ce sont les modèles à compartiments aux équations différentielles ordinaires.

Les équations différentielles ordinaires

Les modèles aux équations différentielles ordinaires sont des modèles dynamiques de population développés pour étudier les systèmes hétérogènes. Ce sont généralement des modèles composés d'un nombre fixé de compartiments, chacun d'eux contenant du matériel (individus, cellules, médicaments ..) qui peut passer d'un compartiment à un autre, être ajouté par une source extérieure ou encore supprimé. La notion d'espace ici n'est pas prise en compte.

Le premier modèle sur lequel nous focalisons notre attention et qui est, à notre connaissance, le premier modèle de croissance tumorale impliquant l'environnement tumoral est celui de Kuznetsov et. al. Ils publient [59], en 1994, un modèle de croissance tumorale, basé sur des équations différentielles ordinaires, faisant apparaître les populations de cellules tumorales et immunitaires :

$$\begin{cases} \dot{T} = a(1 - bT)T - nET \\ \dot{E} = s - dE + \frac{\rho TE}{g+T} - mTE \end{cases}$$

où

- a le taux de croissance maximal des cellules tumorales,
- b^{-1} le nombre maximal de cellules dû à la compétition pour les ressources (oxygène, glucose, etc.),
- n taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules effectrices,
- m taux de mortalité des cellules effectrices par les cellules tumorales,
- s le flux constant de cellules immunitaires,
- d le taux de mortalité des cellules effectrices,
- ρ le taux maximal de croissance des cellules immunitaires,
- g une constante de demi-saturation.

Ce système d'EDO assez simple, met en jeu deux populations cellulaires que sont les cellules tumorales et immunitaires. Il permet une meilleure compréhension de certains mécanismes intervenant dans la phase de croissance tumorale, tels que l'impact de l'environnement sur la croissance tumorale ou l'état de dormance par exemple. Généralement, les modèles macroscopiques permettent de suivre la croissance tumorale sur le long terme mais aussi de mettre en évidence des mécanismes d'invasion des tissus avoisinants ou plus lointains (métastases). Cependant, il y a une perte du contrôle des phénomènes propres à chaque cellule qui sont des phénomènes indispensables à la compréhension de l'évolution globale de la tumeur. Avant d'utiliser ce type de modèle, il est important de s'assurer de la fiabilité des hypothèses biologiques faites à l'échelle microscopique.

Dans un système d'équations différentielles ordinaires (EDO), la modélisation d'une thérapie est facilement prise en compte, en ajoutant un terme de perte pour modéliser les mécanismes de mort cellulaire. Dans les chapitres suivants, nous reprenons l'étude du modèle de Kuznetsov et. al en tenant compte d'une composante thérapeutique pour comprendre la croissance tumorale sous une intervention extérieure au micro-environnement tumoral. Ceci, nous emmène à l'étude d'un système dynamique contrôlé, un bref aperçu de la théorie du contrôle est donné dans la section suivante. L'une des applications de cette étude est d'obtenir la thérapie optimale selon un critère prédéfini.

2.2 Théorie du Contrôle

Historiquement, le contexte de la théorie du contrôle optimal montre un long courant de pensées scientifiques qui concernent la propagation des ondes et les principes variationnels en physique, en commençant par **Huygens**, en continuant avec **Bernoulli**, et en atteignant finalement sa maturité avec les travaux des grands maîtres du XIXe siècle : **Hamilton**, **Jacobi** et **Lie**. La théorie du contrôle optimal est le développement moderne du calcul des variations. Elle a eu lieu en 1696 aux Pays-Bas, lorsque Johann Bernoulli a défié ses contemporains avec le problème de la brachistochrone. Étant donné deux points A et B dans un plan vertical, trouver l'orbite AMB du point mobile M qui, partant de A et sous l'influence de son propre poids, arrive au point B dans les plus brefs délais. Le problème de brachystochrone de Bernoulli était un vrai problème de temps minimum, et le premier à traiter un comportement dynamique et à demander explicitement la sélection optimale du chemin [90].

La théorie du contrôle optimal, au sens moderne du terme, a commencé dans les années 1950 avec la formulation de deux techniques d'optimisation : la programmation dynamique et le principe du maximum de Pontryagin. En effet, le principe du maximum, qui représente une généralisation profonde des équations d'Euler-Lagrange à partir du calcul classique des variations, peut être considéré comme une conséquence de l'approche hamiltonienne des problèmes variationnels. Alors que la méthode de programmation dynamique résulte de l'approche Hamilton-Jacobi des problèmes variationnels.

Dès les années 50, le problème des systèmes régis par des équations différentielles a occupé l'attention de nombreux chercheurs et les études théoriques développées à ce jour sont nombreuses. La théorie du contrôle comprend la contrôlabilité qui consiste à analyser les propriétés d'un système dynamique sur lequel on peut agir au moyen d'un paramètre appelé contrôle, afin de l'amener d'un état initial à un état final tout en respectant certains critères. Cette théorie est à l'interconnexion de plusieurs domaines mathématiques, elle permet notamment la stabilisation d'un système, dont le but de le rendre insensible à des perturbations, ou encore de déterminer des solutions répondant certains critères d'optimisation. Les premiers résultats concernant le développement des conditions nécessaires d'optimalité sont issus de la théorie classique du calcul des variations. En 1957, **Bellman** énonce un principe d'optimalité, donnant naissance à la programmation dynamique différentielle, et fournit des conditions suffisantes d'optimalité. **Pontryagin** développe en 1962 une condition nécessaire d'optimalité.

Nombreux champs d'application ont bénéficié du développement de la théorie du contrôle. En particulier dans le domaine de la biologie où les systèmes étudiés sont complexes et non linéaires, on cherche, par exemple, à identifier des lois de commandes optimales pour le traitement des cancers. Le caractère non linéaire complique la résolution analytique et on utilise des méthodes numériques adaptées pour approximer les solutions.

Dans cette section, nous introduisons d'abord, dans un contexte général, la théorie du

contrôle optimal. La motivation est de fixer les notations et les définitions tout en formulant le problème fondamental de contrôle optimal déterministe en temps continu.

2.2.1 Qu'est ce qu'un système contrôlé

Un système contrôlé est un système dynamique dépendant d'un paramètre qui peut être une fonction ou un paramètre habituellement soumis à des contraintes. De manière abstraite, un système contrôlé est la donnée d'un espace d'états $\mathcal{X} = AC([0, T], X)$, d'un espace de contrôles $\mathcal{U} = \{u : [0, T] \rightarrow U \text{ mesurable}\}$ et d'une loi d'évolution du type :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t)) \text{ p.p sur } [0, T] \\ x(0) = x_0 \end{cases} \quad (2.1)$$

où l'application $f : [0, T] \times X \times U \rightarrow \mathbb{R}^n$ est un champ vectoriel modélisant la dynamique contrôlée. La variable $x : [0, T] \rightarrow X$ absolument continu, désigne l'état dynamique et est autorisée à prendre des valeurs dans un ensemble $X \subseteq \mathbb{R}^n$, avec une dérivée temporelle $\dot{x} \in \mathbb{R}^n$ gouvernée par f . La variable de temps indépendante t est comprise entre 0 et le temps final T . La fonction u désigne la commande, ou le contrôle, et prend sa valeur dans un ensemble $U \subseteq \mathbb{R}^m$. L'état et le contrôle sont tous deux des fonctions du temps, à savoir $x = x(t)$ et $u = u(t)$. Au temps initial $t = 0$, l'état prend la valeur initiale x_0 dans un ensemble $X_0 \subseteq \mathbb{R}^n$. De même, à l'instant terminal, l'état prend la valeur terminale x_T dans un ensemble $X_T \subseteq \mathbb{R}^n$.

Pour définir une solution d'un système de contrôle, nous fixons le contrôle à une valeur constante, disons $u(t) \equiv a \in U$. Une solution $x(t)$ du système dynamique contrôlé (2.1), également appelée trajectoire d'état, sur l'intervalle $[0, T]$ est une fonction du temps absolument continue qui est différentiable presque partout de telle sorte que :

$$x(t) = x_0 + \int_0^t f(s, x(s), a) ds.$$

Il est clair qu'une trajectoire d'état peut être « contrôlée » en changeant la valeur constante a à travers le temps par une fonction $u(t)$, appelée trajectoire de contrôle. L'existence et l'unicité de telles solutions peuvent être garanties sous certaines hypothèses de régularité imposées à la fois au champ vectoriel et à la fonction de contrôle. Dans les cas où le champ vectoriel est indépendant du temps, il suffit de supposer que l'application $f : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ est localement Lipschitz. On suppose que $f(x(s), a)$ est une fonction mesurable de s . La trajectoire d'état $x(t)$ est alors absolument continue en t . On dit que le couple de trajectoires d'état et de contrôle $(x(t), u(t))$ est admissible, si en partant de x_0 , $(x(t), u(t))$ appartient à $X \times U$ sur $[0, T]$. Les fonctions de contrôle qui génèrent des trajectoires admissibles sont appelées fonctions de contrôle admissibles.

2.2.2 Problème fondamental de contrôle optimal

En plus d'un problème de contrôle, on se donne un problème de minimisation : parmi toutes les solutions du système (2.1) reliant $x(0)$ à $x(T)$, trouver une trajectoire qui minimise une certaine fonction coût. Nous définissons pour chaque état initial et chaque fonction de contrôle admissible la fonctionnelle de coût suivante, également appelée mesure de performance,

$$J(u) = \int_0^T L(t, x(t), u(t)) dt + g(x(T)), \quad \forall (x, u) \in \mathcal{X} \times \mathcal{U} \quad (2.2)$$

où le dernier terme $g : X \rightarrow \mathbb{R}$ est appelé le coût final, et l'intégrale est appelée le coût de fonctionnement. La fonction $L : X \times U \rightarrow \mathbb{R}$ est appelée le Lagrangien, et elle donne le coût de fonctionnement par unité de temps. Le problème de contrôle optimal consiste à trouver une fonction de contrôle admissible pour le système de contrôle (2.1) qui minimise la fonction coût (2.2), parmi toutes les autres fonctions de contrôle admissibles dans un ensemble U .

Le problème que nous venons d'introduire est composé de deux ingrédients principaux, un système de contrôle dynamique (2.1) et une fonction objectif associée (2.2). Ces ingrédients forment un problème connu sous le nom de problème de Bolza. Il y a deux versions spéciales caractérisées par le coût fonctionnel, à savoir le problème de **Mayer** et le problème de **Lagrange**. Dans le problème de Mayer, le lagrangien est égale à zéro, $L \equiv 0$, et le coût total est le coût final. En revanche, dans le problème de Lagrange, le coût final est identiquement nul, $g \equiv 0$, et le coût total est donné par le coût de fonctionnement. Sous certaines hypothèses de régularité, il est possible de reformuler un problème de Lagrange en un problème de Mayer et vice versa.

Il est clair que la fonction objectif dépend du choix de L, g , des trajectoires des systèmes, mais aussi de l'intervalle de temps $[0, T]$. Le temps terminal T et l'état terminal x_T sont généralement des paramètres de conception en fonction des performances requises. Ils sont formulés en fixant un ensemble cible $M \times X_T$, où $M \subseteq [0, T]$. Cela permet différentes possibilités de conditions terminales. Par exemple, si M et X_T sont des singletons, nous obtenons un problème de point final fixe à temps fixe. Si M est un intervalle et X_T est un singleton, nous obtenons un problème de point final fixe en temps libre. Un cas particulier est celui où $M = [0, +\infty)$ et $X_T = X$. Un tel ensemble cible définit un problème de point final libre et de temps libre.

Une fois que l'on s'est fixé un système, il existe une multitude de questions pouvant être étudiées par la théorie du contrôle optimal, auxquelles il est possible de s'intéresser :

- **Est-il toujours vrai que nous pouvons trouver un tel contrôle optimal ?
Pouvons-nous garantir l'existence et l'unicité ?**
- **Comment caractériser et construire des contrôles optimaux si l'on sait qu'une solution existe ?**
- **Pouvons-nous garantir l'existence et l'unicité ?**

Bien sûr, celles-ci doivent être guidées par des considérations sur la réalité que l'on décrit.

2.2.3 Existence d'un contrôle optimal

L'application des conditions nécessaires d'optimalité (CNO) pour identifier un ensemble de candidats à la solution optimale n'a de sens que si la solution optimale existe. Si nous ne vérifions pas que la solution au problème existe, nous pourrions finir par sélectionner un élément de l'ensemble de candidats donné par CNO alors que cet ensemble ne contient pas le minimiseur recherché. Par conséquent, il est nécessaire d'étudier l'existence de solutions optimales. Pour les problèmes de contrôle optimal, les résultats qui garantissent l'existence d'une solution peuvent être trouvés, par exemple, dans [15]. Une étape essentielle avant d'appliquer le principe du Maximum de Pontryagin est la méthode déductive en optimisation et elle se déroule suivant les étapes suivantes [14] :

1. Une solution au problème existe.
2. Les conditions nécessaires sont applicables et identifient certains candidats à une solution.
3. Une élimination, si nécessaire, identifie une solution.

Parmi plusieurs résultats sur l'existence de solutions qui peuvent être trouvés dans la littérature, nous fournissons le résultat bien connu suivant, qui sera particulièrement utile plus tard dans le chapitre d'optimisation des traitements du cancer.

Pour l'existence d'un contrôle optimal du problème de contrôle (2.1)-(2.2), nous supposons que U est un compact de \mathbb{R}^m , que f est continue et uniformément lipschitzienne par rapport à x . En notant $|\cdot|$ une norme (quelconque) sur \mathbb{R}^n , nous supposons qu'il existe $C_1 > 0$ et $C_2 > 0$ tel que $\forall (x, y, u) \in X \times X \times U$, on a :

$$|f(x, u)| \leq C_1(1 + |x| + |u|), \quad (2.3)$$

$$|f(y, u) - f(x, u)| \leq C_2 |y - x| (1 + |u|). \quad (2.4)$$

Nous supposons également que $L : [0, T] \times X \times U \rightarrow \mathbb{R}$ est continue, convexe et bornée par $A_1 u^2$ où $A_1 > 0$. Sous ces hypothèses, nous établissons le théorème suivant :

Théorème 1. *Pour chaque contrôle $u \in \mathcal{U}$ il existe une solution unique x du système (2.1) défini sur $[0, T]$.*

De plus, le problème (2.1)-(2.2) admet un contrôle optimal $u^ \in \mathcal{U}$ tel que :*

$$\min_{u \in \mathcal{U}} J(u) = J(u^*).$$

En cherchant à résoudre un problème de contrôle optimal, il peut arriver que nous soupçonnions que nous avons identifié la solution, mais le raisonnement déductif qui nous permettrait d'affirmer son optimalité n'est pas disponible. Cela pourrait être le cas parce qu'aucun théorème d'existence ne s'applique, ou parce que l'application des conditions nécessaires est incertaine. Dans une telle situation, nous pouvons chercher à utiliser une méthode inductive pour confirmer l'optimalité de la solution. Parmi ces méthodes, on trouve celle reposée sur le théorème d'unicité pour des solutions généralisées de l'équation de Hamilton-Jacobi [13] qui conduit à une méthode inductive pour confirmer l'optimalité conjecturée.

2.2.4 Principe du Maximum de Pontryagin

Le point clé de la théorie de contrôle optimal est le **principe du maximum de Pontryagin**. C'est une généralisation des équations d'Euler-Lagrange du calcul des variations, qui donne une condition nécessaire d'optimalité. Dans les chapitres suivants, nous allons présenter un problème de contrôle optimal dont l'objectif est de déterminer une politique optimale permettant de minimiser la densité des cellules tumorales ainsi que les doses des traitements administrés.

Soient M_0 et M_1 deux sous-ensembles de \mathbb{R}^n . On considère le problème de contrôle optimal qui consiste à déterminer une trajectoire reliant M_0 à M_1 (autrement dit telle que $x(0) \in M_0$ et $x(T) \in M_1$) minimisant la fonction coût (2.2). Le temps final peut être fixé ou non.

$$\min_{u \in \mathcal{U}} J(u) = \int_0^T L(t, x(t), u(t)) dt + g(T, x(T)) \quad (2.5)$$

On définit le Hamiltonien H du système de contrôle optimal (2.1)-(2.5) sur $\mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^m$ par :

$$H(t, x, p, p^0, u) = \langle p, f(t, x, u) \rangle + p^0 L(t, x, u)$$

Une version générale du principe du maximum de Pontryagin [4] est ici brièvement énoncé. On peut se référer à Emanuel Trélat [94] pour sa démonstration.

Théorème 2. *Si le contrôle $u \in \mathcal{U}$ associé à la trajectoire $x(\cdot)$ est optimal sur $[0, T]$, alors il existe une application $p(\cdot) : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^n$ absolument continue appelée variable adjointe, et un réel $p^0 \leq 0$, tels que le couple $(p(\cdot), p^0)$ est non trivial, et tels que, pour presque tout $t \in [0, T]$,*

$$\dot{x}(t) = \frac{\partial H}{\partial p}(t, x(t), p(t), p^0, u(t)), \quad (2.6)$$

$$\dot{p}(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}(t, x(t), p(t), p^0, u(t)), \quad (2.7)$$

et on a la condition de maximisation presque partout sur $[0, T]$

$$H(t, x(t), p(t), p^0, u(t)) = \max_{v \in \mathcal{U}} H(t, x(t), p(t), p^0, v). \quad (2.8)$$

Si de plus le temps final T n'est pas fixé, nous avons la condition au temps final suivante :

$$\max_{v \in \mathcal{U}} H(T, x(T), p(T), v) = -p^0 \frac{\partial g}{\partial t}(T, x(T)). \quad (2.9)$$

Remarque 1. *Supposons que la variété M_1 est donnée par $M_1 = \{x \in \mathbb{R}^n, F(x) = 0\}$, où F est une fonction de classe C^1 de \mathbb{R}^n dans \mathbb{R}^p . En écrivant $F = (F_1, \dots, F_p)$ où les fonctions F_i sont à valeurs réelles, il vient $M_1 = \{x \in \mathbb{R}^n, F_1(x) = \dots = F_p(x) = 0\}$, et de plus l'espace tangent à M_1 en un point $x \in M_1$ est :*

$$T_x M_1 = \{v \in \mathbb{R}^n, \nabla F_i(x) \cdot v = 0, i = 1, \dots, p\}.$$

Conditions de transversalité

Si de plus M_0 et M_1 sont des variétés de \mathbb{R}^n ayant des espaces tangents en $x(0) \in M_0$ et $x(T) \in M_1$, alors le vecteur adjoint peut être construit de manière à vérifier les conditions de transversalité aux deux extrémités (ou juste l'une des deux)

$$p(0) \in T_{x(0)}^\circ M_0 \text{ et } p(T) - p^0 \frac{\partial g}{\partial x}(T, x(T)) \in T_{x(T)}^\circ M_1. \quad (2.10)$$

Où T° est le cône normal obtenu à partir du cône tangent par polarité. Le polaire de tout sous-ensemble A de X est défini et noté comme suit :

$$A^\circ = \{\xi \in X : \langle \xi, x \rangle \leq 0, \forall x \in A\}.$$

De plus,

- si M_0 (resp. M_1) est réduit à un élément, cela n'impose aucune condition de transversalité sur $p(0)$ (resp. $p(T)$).
- si $M_0 = \mathbb{R}^n$ (resp. $M_1 = \mathbb{R}^n$), alors, cela impose la condition $p(0) = 0$ (resp. $p(T) - p^0 \frac{\partial g}{\partial x}(T, x(T)) = 0$).
- si la variété M_1 s'écrit sous la forme

$$M_1 = \{x \in \mathbb{R}^n, F_1(x) = \dots = F_p(x) = 0\},$$

où les F_i sont des fonctions de classe C^1 sur \mathbb{R}^n (indépendantes puisque M_1 est une variété), alors la deuxième condition de (2.10) portant sur $p(T)$ se met sous la forme

$$\exists \lambda_1, \dots, \lambda_p \in \mathbb{R}, p(T) = \sum_{i=1}^p \lambda_i \nabla F_i(x(T)) + p^0 \frac{\partial g}{\partial x}(T, x(T)).$$

- Si l'extrémité est soumise à une contrainte d'inégalité, de la forme $\phi(x(T)) \leq 0$ où $\phi : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ est de classe C^1 , alors il existe $p^1 \leq 0$ tel que

$$p(T) - p^0 \frac{\partial g}{\partial x}(T, x(T)) = p^1 \frac{\partial \phi}{\partial x}(x(T)), \quad p^1 \phi(x(T)) = 0 \quad (\text{condition de complémentarité}).$$

Remarque 2. L'équation adjointe (2.7) peut être écrite sans utiliser le hamiltonien, de la manière suivante :

$$\dot{p}(t) = -p(t) \frac{\partial f}{\partial x}(t, x(t), u(t)) - p^0 \frac{\partial L}{\partial x}(t, x(t), u(t)).$$

Remarque 3. (Principe du maximum faible) Dans le cas où $U = \mathbb{R}^m$, i.e. lorsqu'il n'y a pas de contrainte sur le contrôle, la condition de maximum (2.8) devient $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$.

Définition 1. Une extrémale du problème de contrôle optimal est un quadruplet $(x(\cdot), p(\cdot), p^0, u(\cdot))$ solution des équations (2.6), (2.7) et (2.8). Si $p^0 = 0$, on dit que l'extrémale est anormale, et si $p^0 \neq 0$ l'extrémale est dite normale.

Supposons que le principe du maximum soit vrai avec $p^0 = 0$. L'équation adjointe se réduit à l'équation différentielle linéaire suivante pour p :

$$\dot{p}(t) = -p(t) \frac{\partial f}{\partial x}(t, x(t), u(t)).$$

Mais toute solution p d'une telle équation différentielle linéaire qui s'annule en un point, s'annule nécessairement partout, par le lemme de Gronwall, théorème 6.41 [13]. La condition de non-trivialité, i.e $(p^0, p(t)) \neq 0, \forall t \in [0, T]$, est alors violée.

Remarque 4. Notons, qu'en absence de convexité, le Principe du Maximum de Pontryagin nous donne une condition nécessaire du premier ordre, mais pas suffisante, d'optimalité locale, que doit vérifier toute solution potentielle d'un problème de contrôle optimal. Supposons, de plus, que l'ensemble \mathcal{U} et la fonction g soient convexes ainsi que la fonction $(x, u) \mapsto L(t, x, u)$ pour tout $t \in [0, T]$. Alors, les conditions nécessaires du théorème du principe du maximum de Pontryagin 2 sont également suffisantes pour que la commande soit optimale.

2.2.5 Méthodes numériques en contrôle optimal

Pour les méthodes numériques utilisées dans la théorie du contrôle optimal, on distingue deux types : **les méthodes directes** et **les méthodes indirectes**. L'objectif des méthodes directes est de transformer le problème de contrôle étudié en un problème d'optimisation non linéaire en dimension finie, en discrétisant l'état et le contrôle. Généralement, les méthodes de discrétisation sont nombreuses, la plus simple est celle par différences finies. Les méthodes directes consistent à minimiser numériquement la fonction coût du problème de contrôle optimal.

Cependant, les méthodes indirectes consistent à utiliser la méthode de tir afin de résoudre numériquement un problème aux valeurs limites obtenu par application du principe du maximum. En effet, lorsque le temps final t_f est fixé, le principe du maximum de Pontryagin permet souvent d'exprimer le contrôle en fonction des états et des états adjoints, ce qui nous ramène à un système différentiel sans contrôle, appelé système Hamiltonien. Dans ce qui suit, nous présentons les différentes méthodes de tir, simple et multiple.

Méthodes indirectes

1. **Méthode de tir simple** : Considérons le problème de contrôle optimal (2.1)-(2.2), et supposons que le temps final est fixé. Le principe du maximum donne une condition nécessaire d'optimalité et affirme que toute trajectoire optimale est la projection d'une extrémale. Si l'on est capable, à partir de la condition de maximum, d'exprimer le contrôle extrémal en fonction de $(x(t), p(t))$, alors le système extrémal est un système Hamiltonien. Dans un système Hamiltonien, nous avons des états initiales et des conditions finales sur les états adjoints obtenues par les conditions du principe du maximum. La méthode de tir permet de réduire le problème de contrôle au problème aux valeurs limites suivant :

$$\begin{cases} \dot{z} = F(t, z(t)), \\ R(z(0), z(t_f)) = 0. \end{cases} \quad (2.11)$$

Avec $z(t) = (x(t), p(t))$ et $p(t)$ est le vecteur des états adjoints. On considère $z(0) = z_0$ et la fonction G telle que :

$$G(z_0) = R(z_0, z(t_f, z_0)),$$

résoudre le problème aux valeurs limites (2.11) revient à déterminer un zéro de la fonction G , par une méthode de Newton.

Cependant, si le temps final t_f est libre, on peut se ramener à la formulation précédente en considérant t_f comme une inconnue auxiliaire. On augmente alors la dimension de l'état en considérant l'équation supplémentaire $\frac{dt_f}{dt} = 0$. On peut utiliser le même artifice si le contrôle est bang-bang, *i.e* la norme du contrôle n'est pas continue et commute entre les valeurs extrémales, pour déterminer les temps de commutation.

2. **Méthode de tir multiple** : Le principe de la méthode de tir multiple consiste à subdiviser l'intervalle $[0, t_f]$ en N intervalles $[t_i, t_{i+1}]$, on se donne comme inconnues les valeurs initiales $z(t_i)$ de chaque sous intervalle. Dans ce cas, on obtient le problème aux valeurs limites suivant :

$$\dot{z} = F(t, z(t)) = \begin{cases} F_0(t, z(t)) & \text{si } t_0 \leq t < t_1 \\ F_1(t, z(t)) & \text{si } t_1 \leq t < t_2 \\ \vdots \\ F_s(t, z(t)) & \text{si } t_s \leq t < t_f \end{cases} \quad (2.12)$$

où $F_i(t, z(t)) = F(t, z(t_i))$ et $t_1, t_2, \dots, t_s \in [0, t_f]$ peuvent être des temps de commutations. L'intérêt de la subdivision de l'intervalle $[0, t_f]$ en N sous intervalles est d'améliorer la stabilité de la méthode.

Méthodes directes

Les méthodes directes consistent à transformer le problème de contrôle optimal en un problème d'optimisation non linéaire en dimension finie.

Discrétisation totale

C'est la méthode la plus évidente lorsqu'on aborde un problème de contrôle optimal. En discrétisant l'état et le contrôle, on se ramène à un problème d'optimisation non linéaire en dimension finie (ou problème de programmation non linéaire) de la forme

$$\min_{Z \in C} F(Z), \quad (2.13)$$

où $Z = (x_1, \dots, x_N, u_1, \dots, u_m)$, et

$$C = \{Z \mid g_i(Z) = 0, i \in 1, \dots, r, \\ g_i(Z) \leq 0, j \in r + 1, \dots, m\}. \quad (2.14)$$

La méthode consiste à choisir les contrôles dans un espace de dimension finie, et à utiliser une méthode d'intégration numérique des équations différentielles. Considérons donc une subdivision $0 = t_0 < t_1 < \dots < t_N = t_f$ de l'intervalle $[0, t_f]$. Réduisons l'espace des contrôles en considérant des contrôles constants par morceaux selon cette subdivision. Par ailleurs, choisissons une discrétisation de l'équation différentielle, par exemple choisissons ici la méthode d'Euler explicite. On obtient alors, en posant $h_i = t_{i+1} - t_i$,

$$x_{i+1} = x_i + h_i f(t_i, x_i, u_i).$$

La résolution numérique d'un problème de programmation non linéaire du type (2.13) est standard. Elle peut être effectuée, par exemple, par une méthode de pénalisation, ou par une méthode **OQS** (Optimisation Quadratique Successive). Dans ces méthodes, le but est de se ramener à des sous-problèmes plus simples, sans contraintes, en utilisant des fonctions de pénalisation pour les contraintes, ou bien d'appliquer les conditions nécessaires de Kuhn-Tucker pour des problèmes d'optimisation avec contraintes. Pour le problème (2.13)-(2.14), les conditions de Kuhn-Tucker s'écrivent de la forme suivante :

$$\nabla F(Z) + \sum_{i=1}^m \lambda_i \nabla g_i(Z) = 0,$$

où les multiplicateurs de Lagrange λ_i vérifient :

$$\lambda_i g_i(Z) = 0, i \in \{1, \dots, r\}, \text{ et } \lambda_i > 0, i \in \{r + 1, \dots, m\}.$$

Les méthodes SQP consistent à calculer de manière itérative ces multiplicateurs de Lagrange, en utilisant des méthodes de Newton ou quasi-Newton. A chaque itération, on utilise une méthode de quasi-Newton pour estimer le Hessien du Lagrangien associé au problème de programmation non linéaire, et on résout un sous-problème de programmation quadratique basé sur une approximation quadratique du Lagrangien.

2.3 Théorie de la viabilité

La théorie de la viabilité, un domaine relativement jeune des mathématiques, a été développée pour la première fois par le mathématicien français Jean-Pierre Aubin à la fin des années 1970 [4]. Cette théorie s'inspire des remarques attribuées au philosophe grec Démocrite par Jacques Monod selon lesquelles « tout ce qui existe dans l'Univers est dû au hasard et à la nécessité » [5]. On considère que les systèmes dynamiques évoluent sous une incertitude contingente, de sorte que leurs évolutions sont contraintes de s'adapter à l'environnement des systèmes. Cela est particulièrement vrai en biologie où le corps humain, par exemple, doit maintenir un environnement interne constant, par exemple la température corporelle, malgré les changements environnementaux, un principe biologique connu sous le nom d'«homéostasie».

Le problème de base, appelé désormais problème de viabilité, que la théorie de la viabilité tente de résoudre est de savoir si, pour un état initial donné, il existe une stratégie de contrôle telle que l'évolution du système reste soumise à des contraintes prédéterminées, au-delà desquels son état pérenne ne peut pas être maintenu. L'ensemble de tous les états

initiaux à partir desquels il est possible de rester dynamiquement dans un ensemble de contraintes s'appelle le noyau de viabilité, et devient donc un outil utile pour analyser les problèmes de viabilité. La théorie de la viabilité fournit alors le bon cadre analytique pour aborder les problèmes de durabilité dont la solution consiste à trouver un moyen d'éviter des résultats catastrophiques en maintenant le système dans les domaines de la sécurité ou de l'acceptabilité [58].

En particulier, une solution à un problème de théorie de la viabilité peut répondre aux questions suivantes :

- Est ce qu'un système est en mesure de se maintenir en fonction des critères de durabilité donnés sur une période donnée ;
- Quelles sont les conditions nécessaires à la durabilité ; c'est-à-dire pour quels états initiaux le système a la possibilité de se maintenir.

En outre, lorsque les systèmes sont susceptibles d'être contrôlés par un régulateur, la théorie de la viabilité intéresse également ceux qui souhaitent déterminer des règles normatives. Plus précisément, il peut établir :

- Les politiques qui peuvent être mises en œuvre pour garantir la durabilité du système ;
- Les politiques qui peuvent être utilisées pour améliorer la durabilité du système.

Ces points sont les principales thématiques de la théorie de la viabilité. Si à partir d'un état du système donné, il y a une évolution qui est possible selon ce que l'on sait de la dynamique du système et qui maintient le système dans les limites imposées, alors cet état du système est considéré comme viable. Inversement, là où il n'y a aucun moyen concevable pour le système de rester dans ces limites lorsqu'il part d'un état donné, alors cet état est dit non viable.

L'identification des états comme viables ou non viables est obtenue dans la théorie de la viabilité en calculant le noyau de viabilité, qui est le plus grand sous-ensemble fermé de points dans l'ensemble de contraintes pour lequel tous les points sont viables. Une fois calculé, nous avons une réponse complète sur les conditions nécessaires à la durabilité, pour qu'un état soit durable, il doit être dans le noyau de viabilité.

2.3.1 Le Hasard et La Nécessité

Il est désormais admis que l'évolution de nombreux systèmes issus de la biologie et des sciences humaines n'évoluent pas de manière déterministe, ni de manière stochastique. Ils évoluent plutôt avec une saveur darwinienne. La théorie de la viabilité a commencé en 1976 en traduisant mathématiquement le titre du livre *Hasard et Nécessité* [5] de **Jacques Monod**.

$$\begin{array}{cc}
 \text{Le Hasard} & \text{La Nécessité} \\
 \Downarrow & \Downarrow \\
 x(.) \in S(x) & x(.) \in K
 \end{array}$$

La traduction mathématique du «hasard» est l'inclusion différentielle $x'(t) \in F(x(t))$, qui est un type de système évolutif, associant à tout état initial x le sous-ensemble $S(x)$ d'évolutions commençant par x et régi par l'inclusion différentielle ci-dessus. La notation $x(.) \in S(x)$ désigne l'ensemble des évolutions (fonctions du temps) issues de l'état initial par ce qui est appelé un système évolutionnaire, voir figure 8. Il est déterministe si, à partir de chaque état, il existe une et une seule évolution. Parmi les systèmes évolutionnaires, figurent les systèmes régulés où l'évolution de l'état du système est régie par une équation différentielle paramétrée par l'évolution d'une variable. Selon le rôle qu'elle joue, cette

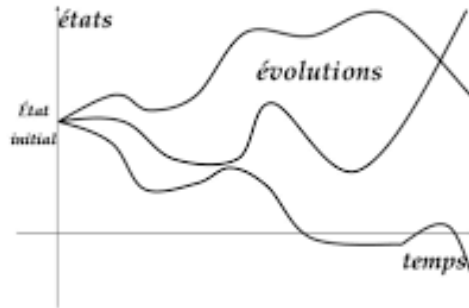


FIGURE 8: La traduction mathématique de Hasard

variable a un nom spécifique, elle peut être une constante ou encore un contrôle s'il existe un acteur pilotant l'évolution de cette variable.

La nécessité traduit que, à chaque instant, l'évolution demeure dans un environnement K , représenté, sur la figure 9. Ceci signifie l'exigence que pour tout $t \geq 0, x(t) \in K$. La figure 9 représente l'espace d'états en tant que plan et l'environnement défini en tant que sous-ensemble. Elle montre deux états initiaux, l'un, x_0 à partir duquel toutes les évolutions violent les contraintes en temps fini, l'autre x_1 , à partir duquel commence une évolution viable et une autre qui n'est pas viable.

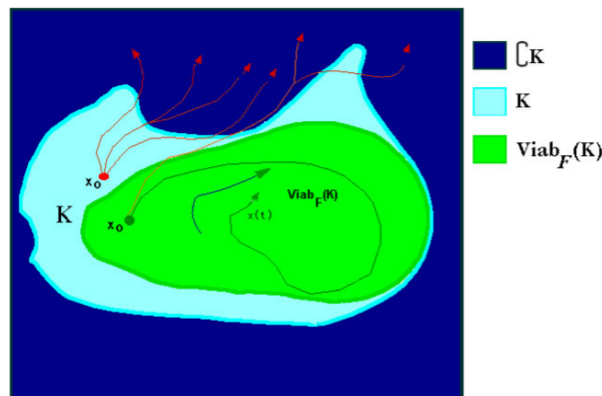


FIGURE 9: La traduction mathématique de Nécessité

La première question qui se pose est de connaître l'ensemble des états initiaux à partir desquels il existe au moins une évolution viable dans l'environnement. Cet ensemble, appelé « noyau de viabilité ». S'il est égal à l'environnement, ce dernier est alors qualifié de « viable ». À l'autre extrême, il peut être vide, dans la situation où, de tout état initial, toutes les solutions quittent l'environnement en temps fini : l'environnement est alors qualifié de répulseur. La théorie de la viabilité est un formalisme mathématique caractérisant ces noyaux de viabilité, voir [5]. Grâce à Patrick Saint-Pierre [80, 35], on sait programmer des algorithmes calculant ces noyaux de viabilité.

2.3.2 Noyau de Viabilité

La théorie de la viabilité joue un rôle important dans la vérification de la sécurité des systèmes de contrôle [4]. Dans de nombreux systèmes techniques, les contraintes d'entrée

limitent la capacité du système à rester dans une région de fonctionnement «sûre» souhaitée. Pour de tels systèmes, les contraintes sur l'espace d'états déterminent «l'ensemble sûr». Cependant, comme l'autorité de contrôle du système est également limitée, il existe certaines configurations dans l'ensemble de sécurité pour lesquelles l'état peut inévitablement quitter. Il est donc important d'identifier le sous-ensemble de l'ensemble de sécurité pour lequel l'existence d'une entrée de commande qui maintient l'état du système dans la région de sécurité peut être garantie. Ce sous-ensemble, connu sous le nom de noyau de viabilité, prend en compte la dynamique du système et l'autorité de contrôle bornée. Pour un ensemble de contraintes K , le noyau de viabilité est le sous-ensemble de K pour lequel il existe une entrée de contrôle qui maintient l'état du système dans K pendant une durée de temps connu (éventuellement infini).

Suivant la théorie de la viabilité, la dynamique d'un système non déterministe est représentée comme une inclusion différentielle,

$$\dot{x}(t) \in F(x(t)), \quad (2.15)$$

ce qui signifie qu'à $x(t)$ le changement d'état du système, c'est-à-dire sa vitesse, sera un élément de $F(x(t))$, où F est une multifonction qui prend l'état du système et renvoie un ensemble de vitesses possibles. Supposons que la dynamique du système soit liée à certains contrôles, qui sont limités par des contraintes dépendant de l'état. L'application multivaluée F a alors la forme suivante :

$$F(x) = \{f(x, u); u \in U(x)\}. \quad (2.16)$$

Dans ce cas, le système dynamique (2.15) peut être écrit comme

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \quad (2.17)$$

$$u(t) \in U(x(t)), \quad (2.18)$$

où (2.17) est une équation différentielle paramétrée standard et (2.18) indique que le choix de commande $u(\cdot)$ doit provenir d'un ensemble potentiellement dépendant de l'état, $U(x(t)) \subset \mathbb{R}^m$. Donc pour un $x(t)$ donné, il y a un des contrôles possibles à choisir dans $U(x(t))$ et donc avoir un ensemble de points dans l'espace d'états.

De plus, soit K un ensemble fermé de contraintes (de viabilité) que l'état x doit satisfaire pour tout t

$$x(t) \in K, \quad \forall t \geq 0 \quad (2.19)$$

Étant donné l'application F définie par (2.16), on dit que K est viable sous F , s'il existe au moins une solution au système suivant :

$$\begin{cases} x(t) \in K \quad \forall t \geq 0, \\ \dot{x}(t) \in F(x(t)) \text{ p.p.} \end{cases} \quad (2.20)$$

qui commence à $x(0)$ appartenant à K et reste indéfiniment dans K .

Le problème de la viabilité concerne donc de déterminer des éléments de l'ensemble de contrôle $U(x(t))$ pour lesquels les évolutions du système sont viables en K . Face à un tel problème, la théorie de la viabilité tente d'établir l'existence du domaine de viabilité, $D \subseteq K$, qui indique une zone viable pour laquelle il existe des contrôles qui maintiennent le système en K à partir de n'importe quel point de D . Autrement dit, pour chaque élément $x(0) \in D$, il existe une fonction $g : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}^m$ qui prend chaque élément, k , de l'ensemble de contraintes $K \subset \mathbb{R}^n$ et renvoie une politique de contrôle u telle que

$$\begin{cases} g(k) \in U(k), \\ x(t) \in K, \quad \forall t \geq 0, \end{cases} \quad (2.21)$$

où $x(t)$ est une solution de (2.20).

Le principal théorème de la théorie de la viabilité affirme que le noyau de viabilité du problème, $\mathcal{V}_F(K) \subseteq K$ est le plus grand domaine de viabilité possible, donnant toutes les conditions initiales dans K , pour lesquelles un ensemble de contrôles dans $U(x(t))$ existe pour empêcher le système de sortir de K , $\forall t \geq 0$. Le noyau de viabilité de K est formellement défini ci-dessous.

Définition 2. *Le noyau de viabilité de l'ensemble de contraintes K pour la dynamique F est noté $Viab_F(K)$, et défini comme suit :*

$$Viab_F(K) = \left\{ x(0) \in K : \left\| \begin{array}{l} \exists u(.) \text{ tel que la solution } x(.) \text{ de (2.15)} \\ \text{à partir de } x(0) \text{ reste dans } K, \forall t \geq 0. \end{array} \right. \right\} \quad (2.22)$$

Deux situations extrêmes méritent d'être distinguées : on dit que l'environnement est

1. viable sous F s'il est égal à son noyau de viabilité : $Viab_F(K) = K$,
2. répulsif sous F si son noyau de viabilité est vide : $Viab_F(K) = \emptyset$

le problème de viabilité consiste donc à établir l'existence du noyau de viabilité. Lorsque le noyau est non vide, c'est-à-dire $Viab_F(K) \neq \emptyset$, on dit que le problème de viabilité admet une solution. Le noyau de viabilité est un outil important, car il peut être utilisé pour formuler des règles de contrôle qui maintiennent la durabilité du système.

Existence du noyau de viabilité

La méthode principale pour résoudre un problème de viabilité est de déterminer le noyau de viabilité. Les théorèmes de viabilité sont donnés par [5], ils permettent de déterminer un noyau de viabilité pour les systèmes contrôlés du type Marchaud.

Notons que

$$\| F(x) \| := \sup_{y \in F(x)} \| y \|$$

et on dit que F a une croissance linéaire s'il existe une constante positive c telle que

$$\forall x \in \text{Dom}(F), \| F(x) \| \leq c(\| x \| + 1)$$

On dira que F est une fonction Marchaud si elle est non triviale, semi-continue supérieure¹, a des images convexes compactes et une croissance linéaire.

Définition 3. *si Y est un espace vectoriel de dimension finie, dire qu'une application F non triviale est une fonction de Marchaud revient à dire que*

- le graphe et le domaine de F sont fermés
- F est à valeurs convexes compactes
- la croissance de F est linéaire

En particulier, soit $U : X \rightarrow Y$ et $f : X \times Y \rightarrow X$. (U, f) est un système contrôlé Marchaud si :

- Le graphe et le domaine de U sont fermés
- U est à valeurs convexes compactes

1. Une multifonction $F : X \rightsquigarrow Y$ est dite semi-continue supérieure en $x \in X$ si et seulement si pour tout voisinage V de $F(x)$,

$$\exists \eta > 0 \text{ such that } \forall x' \in B_X(x, \eta), F(x') \subset V.$$

— la croissance de U est linéaire

et f est continue, est affine par rapport à la seconde variable et est à croissance linéaire. Alors, la multifonction paramétrée $x \rightsquigarrow f(x, U(x))$ est une fonction Marchaud.

Théorème 3. *Considérons une fonction de Marchaud $F : X \rightsquigarrow X$. Soit $K \subset \text{Dom}(F)$ fermé. Alors le noyau de viabilité de K existe (éventuellement vide) et est égal au sous-ensemble d'états initiaux à partir desquels au moins une trajectoire soit viable dans K .*

En effet, la résolution d'un problème de théorie de viabilité est une proposition différente du calcul d'un contrôle optimal. Une différence cruciale entre ces deux approches est que la solution d'un problème de théorie de viabilité définit explicitement l'ensemble des états admissibles dans K , alors que dans l'approche d'optimisation, les contraintes qui définissent K sont généralement implicites dans la fonction objectif. Par conséquent, les problèmes modélisés à l'aide d'une approche de viabilité n'ont pas besoin de déterminer les fonctions d'utilité pour formuler des règles de politique, et qu'il n'est donc pas nécessaire de calibrer ces fonctions. Au lieu de cela, il est nécessaire de déterminer les limites de l'ensemble K , une tâche potentiellement plus simple, étant donné que de telles limites sont souvent trivialement observables.

La viabilité est donc une généralisation du concept de la stabilité plutôt que de l'optimalité. Il en est ainsi, car le noyau est un ensemble fermé et il peut être caractérisé par une certaine mesure, que la distance entre deux états dans le noyau ne sera jamais dépassée.

La section suivante présente une application développée pour générer des noyaux de viabilité approximative à l'aide de méthodes numériques, ce qui permet de contourner la complexité de la résolution analytique du noyau de viabilité.

2.3.3 Approximation du noyau de viabilité

La résolution d'un problème de viabilité nécessite le calcul du noyau de viabilité du problème. Le calcul du noyau de viabilité peut être un exercice très complexe, et le niveau de difficulté augmente avec la dimension du problème. Dans la plupart des cas, les méthodes numériques ont été le moyen privilégié pour surmonter la complexité du calcul des noyaux de viabilité.

Plusieurs algorithmes ont été développés pour approcher le noyau de viabilité dans les cas complexes : l'algorithme de Saint-Pierre [80] utilise une discrétisation de l'espace des états sur une grille régulière. Il permet d'obtenir une approximation numérique de cet ensemble en calculant les noyaux discrets finis exacts pour des systèmes dynamiques discrets en temps et en espace associés au problème initial posé sous forme d'inclusion différentielle. Kaviar, l'algorithme de Deffuant et al. [26] utilise des Support Vector Machines. Ils ont proposé une approche utilisant des méthodes de discrimination. Leur idée est de ne pas conserver les labels de tous les points de la grille en mémoire, seulement les labels d'une petite partie d'entre eux sélectionnés par la méthode de discrimination pour construire la fonction de discrimination. L'avantage est de gagner de l'espace de mémoire. Coquelin et al. [16] proposent une approche de programmation dynamique qui ne permet pas de gain en espace mémoire mais en temps de calcul. Ils ont défini le noyau comme l'ensemble des états pour lesquels la fonction valeur est en dessous d'un certain seuil. Mais la valeur de ce seuil n'est pas évidente à définir.

Pour l'approximation du noyau de viabilité calculé dans les chapitres suivants, nous proposons d'utiliser l'algorithme de Deffuant, un algorithme qui, compte tenu de la dynamique du système et des contraintes de viabilité, fournit une approximation d'un noyau de viabilité avec un effort de calcul raisonnable, en utilisant une procédure de classification. Cette méthode s'appuie sur l'algorithme de Saint-Pierre [80] qui calcule le noyau de

viabilité discret exact du problème discret approché défini sur une grille. La procédure de classification considérée est les machines à vecteurs de support (SVM) [26, 11]. Leur intérêt principal est qu'ils fournissent directement une sorte de fonction barrière, qui peut être utilisée pour rechercher des contrôles viables avec une procédure d'optimisation de gradient. De telles procédures prennent beaucoup moins de temps que la recherche systématique effectuée par Saint-Pierre, qui ne peut être limitée qu'à des espaces de contrôle de très petite dimension. De plus, il donne la possibilité d'optimiser sur plusieurs pas de temps, sans croissance exponentielle du temps de calcul.

Nous proposons de présenter, dans ce qui suit, l'algorithme de calcul d'une approximation du noyau de viabilité à l'aide d'une procédure de classification et les conditions de sa convergence.

L'algorithme de classification

Nous considérons un système dynamique discret en temps défini par la correspondance $G : X \mapsto X$:

$$x^{n+1} \in G(x^n). \quad (2.23)$$

Nous supposons que G est une correspondance μ -Lipschitz à images fermées, c'est à dire que les images de deux points quelconques ne peuvent pas être éloignées de manière arbitraire, mais au contraire restent dans un voisinage l'une de l'autre proportionnel à la distance des points de départ. Notre objectif est d'approcher $\mathcal{V}_G(K)$ qui est le noyau de viabilité de la dynamique discrète (2.23). D'après les théorèmes de viabilité [4], $\mathcal{V}_G(K)$ est le plus grand sous-ensemble E de K tel que :

$$\forall x \in E, G(x) \cap E \neq \emptyset \quad (2.24)$$

L'algorithme utilisant des fonctions de classification décrit dans [Deffuant et al., 2007] est le suivant. Soit une grille, K_h , telle que :

$$\forall x \in K, \exists x_h \in K_h, \text{ tel que } \|x - x_h\| \leq \beta(h) \quad (2.25)$$

avec $\beta(h) \rightarrow 0$ quand $h \rightarrow 0$. Une telle grille existe si K est compact.

De plus,

- l est une procédure d'apprentissage qui associe à un ensemble S de paires $(x_i, e_i) \in K \times \{-1, 1\}$, une fonction de classification $l_S(x) : K \rightarrow \{-1, 1\}$.
- $d(E, F)$, la distance entre deux sous-ensembles E et F .
- $E \setminus F$, l'ensemble complémentaire de F dans E lorsque $F \subset E$.

A chaque étape, sont définis un ensemble discret $K_h^n \subset K_h^{n-1} \subset K_h$, et un ensemble continu, noté $L(K_h^n)$, qui est une généralisation de cet ensemble discret, et qui constitue l'approximation courante du noyau de viabilité :

1. Initialisation : $K_h^0 := K_h$ et $L(K_h^0) := K$.

2. Récurrence :

— Définition de l'ensemble discret K_h^{n+1} à partir de K_h^n et $L(K_h^n)$:

$$K_h^{n+1} = \{x \in K_h^n \mid d(G(x), L(K_h^n)) \leq \mu\beta(h)\}$$

— si $K_h^{n+1} \neq K_h^n$, utiliser la procédure d'apprentissage l avec les points x_h de la grille K_h , avec l'étiquette $+1$ si $x_h \in K_h^{n+1}$ et l'étiquette -1 sinon. Soit l_h^{n+1} la fonction de classification obtenue de K dans $\{-1, 1\}$, $L(K_h^{n+1})$ est défini ainsi :

$$L(K_h^{n+1}) = \{x \in K, \mid l_h^{n+1}(x) = +1\} \quad (2.26)$$

— sinon, arrêt et retourner $L(K_h^n)$.

Le théorème de convergence de l'algorithme

La convergence de l'algorithme vers le noyau de viabilité réelle, lorsque la résolution h tend vers 0, est garantie lorsque la procédure de classification satisfait certaines conditions qui sont spécifiées dans le théorème suivant. Ces conditions expriment que tout point de $L(K_h^n)$ doit être proche d'un point de K_h avec une étiquette positive, et tout point de $K \setminus L(K_h^n)$ doit être proche d'un point de K_h avec une étiquette négative. La démonstration de ce théorème est donnée dans [26].

Théorème 4. *S'il existe un réel $\lambda \geq 1$ tel que, pour toutes les itérations n , l'approximation $L(K_h^n)$ satisfait les conditions suivantes :*

$$\forall x \in L(K_h^n) \quad d(x, K_h^n) \leq \lambda\beta(h) \quad (2.27)$$

$$\forall x \in K \setminus L(K_h^n) \quad d(x, K \setminus L(K_h^n)) \leq \lambda\beta(h) \quad (2.28)$$

alors, l'algorithme d'approximation du noyau de viabilité fournit un résultat qui converge vers le noyau de viabilité exact lorsque le pas de la grille h tend vers 0.

La limite des algorithmes d'approximation du noyau de viabilité est : pour approcher les noyaux de viabilité de systèmes continus, ils calculent les noyaux exacts de systèmes discrets définis sur une grille finie. La taille de cette grille croît exponentiellement avec la dimension, ce qui pose des problèmes soit en mémoire, soit en temps de calcul. Et donc limite l'utilisation pratique aux petites dimensions. D'autre part, les algorithmes utilisent souvent des approximations par l'extérieur qui entraînent une surestimation des noyaux réels.

La résolution d'un problème de viabilité consiste à étudier l'existence des stratégies de contrôle permettant à une évolution d'un système de respecter des contraintes prédéterminées. Il est donc nécessaire de proposer un outil d'optimisation qui permet d'aider le décideur à choisir un seul scénario parmi un panel de solutions tout en réalisant un compromis entre les différents critères d'optimisation. La section suivante est consacré à l'optimisation multiobjectif.

2.4 Optimisation multiobjectif

Les problèmes d'optimisation classiques consistent à optimiser un seul objectif, par exemple trouver les stratégies thérapeutiques optimales et efficaces pour réduire la taille d'une tumeur est l'un des problèmes d'optimisation les plus classiques en cancérologie et en biologie. Cependant, de nombreux problèmes du monde réel nécessitent souvent de satisfaire plusieurs critères en même temps. Ces problèmes sont appelés problèmes d'optimisation multi-objectifs dans lesquels plusieurs objectifs sont présentés et doivent être optimisés simultanément. Nous pourrions trouver ce genre de problèmes partout dans le monde et à tout moment dans notre vie ordinaire. Les problèmes d'optimisation multi-objectifs traitent de multiples objectifs et peuvent être soumis à de nombreuses contraintes. Ainsi, il est trop coûteux en calcul de trouver une solution optimale exacte s'il en existe une. Et la plupart du temps dans des applications réelles, il est assez difficile pour le décideur de disposer de toutes les informations pour les formuler correctement et complètement. Par conséquent, dans de telles situations, trouver une solution presque optimale est une approche pratique qui s'intègre dans des problèmes d'optimisation multi-objectifs.

L'ensemble de toutes les solutions réalisables est appelé courbe de Pareto, en référence à son créateur Vilfredo Pareto [70], qui représente l'espace de solution du problème d'optimisation multi-objectif. En raison d'objectifs et de contraintes multiples, les problèmes d'optimisation multi-objectifs ne conduisent pas à une seule solution optimale, mais à un ensemble de solutions non dominées qui est appelé front de Pareto.

Cette section couvre les principaux concepts, définitions et notations liés à l'optimisation multiobjectif, tels que la relation de dominance Pareto, l'optimalité Pareto, l'ensemble Pareto optimal, et le front Pareto. De nombreuses définitions sont tirées du livre de Ehrgott [37].

2.4.1 Formulation générale

La résolution d'un problème d'optimisation multiobjectif consiste à déterminer la solution correspondant au mieux aux préférences du décideur parmi les solutions de bon compromis. L'une des questions les plus difficiles est donc liée à l'identification de l'ensemble Pareto optimal, ou d'une approximation de celui-ci pour des problèmes complexes. Un problème d'optimisation uni-objectif cherche à minimiser une fonction objectif f dans un espace de recherche S et sous certaines contraintes. Cette fonction associe à chaque solution réalisable, c'est-à-dire qui respecte les contraintes, une valeur de fonction objectif qui est généralement un réel. En outre, résoudre un problème de minimisation uni-objectif revient à chercher l'optimum global de la fonction objectif, c'est-à-dire trouver une solution s^* qui a la plus petite valeur de fonction objectif. Autrement dit, trouver s^* , tel que $\forall s \in S, f(s^*) \leq f(s)$. Cette recherche est possible, car il existe une relation d'ordre clairement définie dans l'ensemble \mathbb{R} . Dans un problème multi-objectifs, contrairement à un problème uni-objectif, plusieurs fonctions objectif sont à minimiser. La formulation mathématique est présentée à la définition suivante.

Définition 4. (*Problème d'optimisation multiobjectif*) *Un problème d'optimisation multiobjectif peut être défini comme suit :*

$$\begin{aligned} \min F(x) &= (f_1(x), f_2(x), \dots, f_n(x)) \\ \text{s.c } x &\in X \end{aligned} \tag{2.29}$$

avec $n \geq 2$ le nombre de fonctions objectif à minimiser et X l'ensemble des solutions réalisables sous les contraintes du problème. À chaque vecteur de décision est associé un vecteur objectif $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)$ où $y_i = f_i(x)$.

Le but de la résolution d'un problème multi-objectifs est de minimiser ce vecteur objectif y . L'idéal serait de trouver le vecteur qui optimise chacune des fonctions objectif. Or, dans la plupart des problèmes de la vie réelle, ce vecteur n'existe pas, car les objectifs sont conflictuels. Par la suite, l'espace contenant les vecteurs objectif sera appelé espace objectif. Il est donc nécessaire d'introduire différents concepts qui permettent tout de même de comparer des vecteurs objectif.

2.4.2 Notions de dominance Pareto et d'optimalité

Dans la résolution d'un problème multi-objectifs, la notion d'optimalité de l'optimisation uni-objectif est modifiée. En effet, le décideur évalue généralement une solution par rapport à chacun des critères, et se positionne donc naturellement dans l'espace objectif. Néanmoins, contrairement au cas mono-objectif où il existe un ordre total parmi les solutions réalisables, il n'existe généralement pas de solution qui serait à la fois optimale pour chaque objectif, étant donnée la nature conflictuelle de ces derniers. Pour expliquer ce nouveau concept, il convient tout d'abord d'introduire la relation de dominance qui a été proposée par l'économiste italien Pareto [70] et qui permet de comparer deux vecteurs objectif pour un problème de minimisation.

Définition 5. (Dominance au sens Pareto) *On dit qu'un vecteur objectif $u = (u_1, u_2, \dots, u_n)$ domine, au sens Pareto, un vecteur $v = (v_1, v_2, \dots, v_n)$ si et seulement si $\forall i \in \{1, \dots, n\}, u_i \leq v_i$ et $\exists j \in \{1, \dots, n\}$ tel que $u_j < v_j$. Cela se traduit par $\vec{u} \prec \vec{v}$.*

En effet, deux vecteurs objectif n'ont pas forcément une relation de dominance établie entre eux. On parle alors d'indifférence entre les deux solutions. Elles ne pourront être différenciées que par les préférences du décideur. À partir de la relation de dominance, il est alors possible de définir ce qu'est un ensemble de solutions Pareto optimales.

Définition 6. (Ensemble de solutions Pareto optimales) *Une solution associée au vecteur objectif $\vec{u} = \{u_1, u_2, \dots, u_n\}$ est dite non-dominée ou Pareto optimale s'il n'existe aucune autre solution dans l'espace de recherche qui la domine. La totalité des solutions non-dominées forme l'ensemble Pareto optimal, noté X_E , appelé également front Pareto.*

Maintenant, supposons que l'optimum soit connu pour chaque fonction objectif, alors nous pouvons définir la notion de point idéal, de point utopique et de point nadir.

Définition 7. *Le vecteur objectif Idéal (ou point Idéal) z^* est un vecteur utopique qui minimise chacune des fonctions objectif. $z^* = \{f_1^*, f_2^*, \dots, f_n^*\}$ où f_i^* est le minimum de la fonction objectif f_i .*

Bien sûr, ce vecteur idéal est rarement réalisable en pratique car les objectifs sont souvent en conflit les uns avec les autres. Au contraire, le vecteur Nadir z^N (ou point Nadir) est le vecteur objectif qui contient les limites supérieures de chaque objectif pour les solutions du front Pareto ou pour un ensemble de solutions non-dominées.

Définition 8. *Le point nadir $z^N = (z_1^N, z_2^N, \dots, z_n^N)$ est le vecteur qui correspond au maximum de chaque fonction objectif parmi les solutions de l'ensemble Pareto optimal, $z_i^N = \max_{x \in X_E} f_i(x)$ pour $i \in \{1, 2, \dots, n\}$.*

Des exemples de point Nadir et de point Idéal sont présentés dans la figure 10. Les solutions représentées par un disque noir forment le front Pareto et sont des solutions non-dominées alors que les solutions représentées par un losange sont des solutions dominées. Le point Idéal et le point Nadir sont également exposés et sont symbolisés par des disques gris.

Généralement, plusieurs algorithmes de résolution utilisent le vecteur Idéal et le vecteur Nadir afin de normaliser chaque objectif. La normalisation est alors donnée par la formule suivante :

$$f_i^{norm} = \frac{f_i - z_i^*}{z_i^N - z_i^*} \quad (2.30)$$

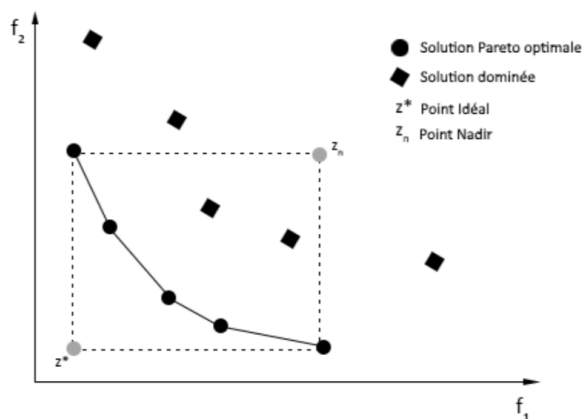


FIGURE 10: Exemple d'un espace objectif avec le point idéal et le point nadir

En effet, la structure du front de Pareto peut être convexe ou non-convexe et continue ou discontinue. Pour un problème à deux objectifs, un front Pareto est dit convexe si, dans l'espace objectif, tout segment qui lie deux solutions Pareto optimales est inclus dans la région des solutions réalisables. Cette définition peut être étendue à plus de deux objectifs en augmentant le nombre de dimensions. La figure 11 présente un exemple de front convexe et un exemple de front non convexe pour un problème de minimisation bi-objectif

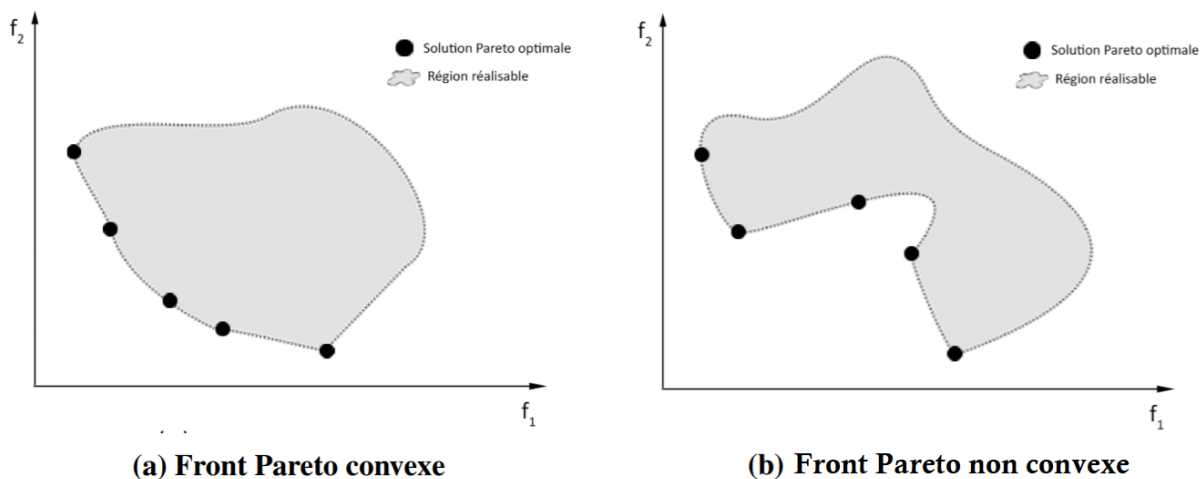


FIGURE 11: Exemple d'un front convexe et non convexe d'un problème bi-objectif

La structure d'un front Pareto peut être également continue ou discontinue. Les algorithmes qui ne prennent pas assez en compte la diversité dans leur résolution auront plus de difficulté à trouver un ensemble de solutions Pareto optimales acceptable quand le front Pareto est discontinu. En 2000, Zitzler et al. [100] ont proposé un générateur de tests bi-objectif permettant de modéliser diverses situations typiques dans lesquelles les algorithmes évolutionnaires rencontrent des difficultés soit à converger vers le front de Pareto, soit à assurer une bonne distribution des solutions obtenues. Par exemple, en cas de

surface de Pareto optimale discontinue, ou si les solutions nondominées ne sont pas uniformément distribuées le long de cette surface, il y a un risque de « dérive génétique » qui peut empêcher certains algorithmes évolutionnaires de retrouver toutes les régions de la surface optimale. La figure 12 présente respectivement les fronts Pareto pour les problèmes

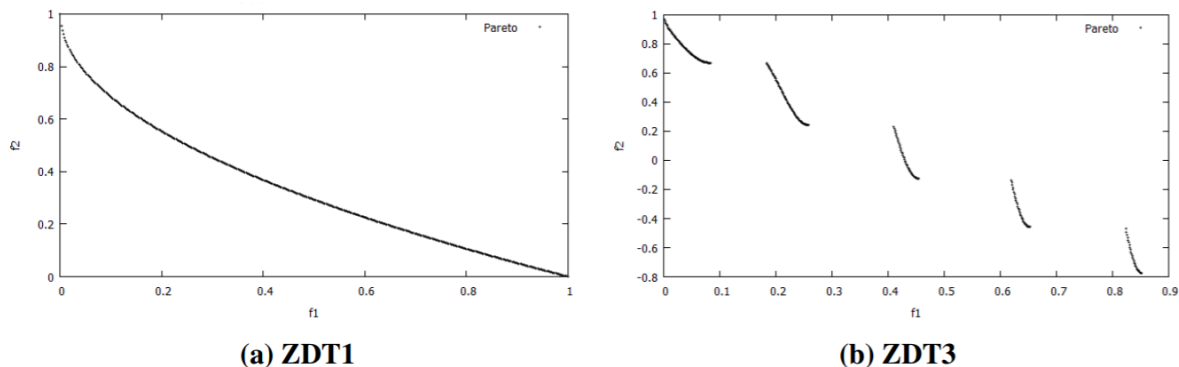


FIGURE 12: Front Pareto des problèmes ZDT1 et ZDT3

continus ZDT1 et ZTD3 [100]. Le problème ZDT1 engendre un front Pareto continu alors que le problème ZDT3 engendre un front Pareto discontinu.

2.4.3 Approches de résolution

Un grand nombre d'approches existe pour résoudre les problèmes multi-objectifs. La distinction majeure qui peut être faite entre ces approches réside dans leur aspect non-Pareto ou Pareto. Les premières traitent le problème de base comme un ou plusieurs problèmes mono-objectif en tirant profit ou non d'une connaissance à priori du problème. Elles aboutissent le plus souvent à une solution unique de la surface Pareto. Les secondes tendent à localiser le front de Pareto dans sa globalité sans faire d'hypothèse sur l'importance relative des fonctions objectifs.

Résoudre un problème d'optimisation multiobjectif consiste à trouver la solution Pareto optimale qui correspond le mieux aux préférences du décideur. L'une des questions fondamentales lors de la résolution d'un tel problème est donc étroitement liée à la coopération entre le décideur et la méthode de résolution. Plusieurs scénarios existent à propos du rôle que peut jouer le décideur dans un processus de prise de décision.

- **A priori** : Dans ce cas, le décideur fournit des connaissances ou des préférences sur le problème à résoudre avant le processus d'optimisation, ceci en vue d'aider la méthode de résolution dans sa recherche. En pratique, ceci se traduit fréquemment par la transformation du problème d'optimisation multiobjectif original en un problème monoobjectif, et peut donc être résolu par une méthode classique dont une seule exécution fournira la solution recherchée. Cependant, la modélisation des préférences du décideur n'est pas une tâche facile et doit être prise en compte durant l'étape de résolution. Par ailleurs, il se peut que le décideur ne soit pas satisfait de la solution trouvée et qu'il doive donc relancer le processus par le biais d'une autre formulation de ses préférences.
- **A posteriori** : Ici la méthode de résolution vise à trouver la totalité des solutions Pareto optimales, ou une bonne approximation de cet ensemble. Ceci permet au décideur d'avoir une connaissance complète du front Pareto. Il peut alors choisir, parmi cet ensemble de solutions, celle qui lui semble la plus appropriée au vue de ses préférences. Ainsi, il n'est plus nécessaire de modéliser les préférences du décideur,

mais il faut désormais fournir un ensemble de solutions, ce qui peut s'avérer coûteux en pratique. Par ailleurs, le nombre de solutions obtenues peut rendre l'ensemble Pareto optimale difficile à analyser pour le décideur.

- **Interactive** : Lors d'une approche interactive, il existe une coopération directe et progressive entre le décideur et la méthode de résolution (Fig. 1.5). Ainsi, à partir de connaissances acquises lors de la résolution, le décideur peut définir ses préférences de façon compréhensible. Ce processus est itéré plusieurs fois jusqu'à la satisfaction du décideur. Toutefois, cette approche nécessite la présence du décideur tout au long du processus de recherche.

Chacune de ces approche a ses propres forces et faiblesses. Le choix d'un type de méthode dépend des propriétés du problème à résoudre et des habilités du décideur. Au cours de cette thèse, nous nous placerons dans le cadre des méthodes non-interactives, et principalement des méthodes à posteriori. Dans ce dernier type d'approche, nous considérons la phase d'optimisation et la phase d'aide à la décision. Toutefois, il faut noter que les méthodes non-interactives peuvent également être utiles lors de la conception d'une approche interactive. Par exemple, lorsque cela est possible, la visualisation du front Pareto offre une connaissance précieuse au décideur en vue de l'aider à formuler ses préférences.

Dynamique des cellules tumorales et effectrices

Ce chapitre est consacré à la construction d'un modèle d'évolution temporelle, inspiré des modèles de Kuznetsov, reproduisant l'évolution de deux populations cellulaires : les cellules cancéreuses et les cellules effectrices. Ce modèle sera représenté par un système d'équations différentielles ordinaires décrivant la croissance des cellules cancéreuses et des cellules effectrices, les différentes interactions existantes entre les deux populations considérées ainsi que les effets d'une thérapie combinée : chimiothérapie et immunothérapie.

3.1 Présentation générale du modèle

Il est très important de décrire et comprendre comment le cancer évolue au cours du temps afin d'essayer d'optimiser les différents traitements. Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre précédent, le système immunitaire détecte et détruit tout ce qui ne devrait pas se trouver dans notre organisme, notamment les cellules normales devenues cancéreuses. Cependant, certaines cellules cancéreuses développent des mécanismes pour échapper au système immunitaire. De nombreuses recherches tentent de comprendre comment le système immunitaire réagit lorsqu'il est confronté à une cellule tumorale.

Dans le même contexte, nous proposons de développer un modèle mathématique simple décrivant l'interaction entre les cellules tumorales et les cellules du système immunitaires. Le développement d'un tel modèle nécessite la compréhension de l'interaction entre ces deux types de cellules ainsi que les différents mécanismes de croissance de chaque population cellulaire. Pour la construction de ce modèle, on s'inspire du travail de Kuznetsov et. al. qui décrit la dynamique des populations de cellules effectrices et de cellules tumorales à travers un système d'équations différentielles ordinaires. Ce modèle a été validé par des études expérimentales publiées sur les souris et les humains.

3.1.1 Description du modèle

Afin de mettre en évidence l'interaction des cellules cancéreuses avec le système immunitaire, nous allons modéliser la dynamique de croissance de deux populations cellulaires : les cellules tumorales et les cellules effectrices du système immunitaire composées des cellules tueuses naturelles (NK) ou les cellules spécifiques T. Pour la construction du modèle, il est nécessaire de considérer les hypothèses suivantes :

- De nombreuses études ont montré que la croissance d'une population de cellules tumorales est exponentielle pour de petites densités de cellules, mais la croissance est ralentie lorsque la population augmente en taille. L'inhibition de la croissance peut

être provoquée par la compétition des cellules par des facteurs de croissance comme l'oxygène et les nutriments, ou par des facteurs inhibiteurs de croissance produits par les cellules tumorales. Dans le cas d'une croissance tumorale non exponentielle, la dynamique est souvent décrite par l'équation logistique. Cependant, les cellules effectrices sont toujours présentes dans le corps et meurent par apoptose.

- Le développement d'une tumeur dépend de l'équilibre entre une réponse immunitaire antitumorale capable d'éliminer les cellules cancéreuses dès leur formation et les mécanismes d'échappement au système immunitaire. Ces mécanismes d'échappement comprennent des mécanismes d'immunosuppression actifs, c'est-à-dire la capacité de modifier la réponse immunitaire en elle-même et d'induire des cellules immunitaires immunosuppressives bloquant les cellules effectrices. Nous considérons dans ce modèle que les cellules tumorales éliminent les cellules effectrices en libérant des immunosuppresseurs. Nous considérons aussi que les cellules tumorales stimulent la prolifération des cellules effectrices qui à leur tour exercent des fonctions de cytotoxicité pour éliminer les cellules cancéreuses.

A partir de ces hypothèses biologiques évoquées, nous allons construire un modèle mathématique déterministe en temps continu puisque les processus physiologiques évoluent en permanence et les réactions inter-cellulaires sont décrites en utilisant des taux empiriques. Comme nous l'avons indiqué précédemment, nous nous sommes inspirés du modèle mathématique de Kuznetsov et al. qui décrit la réponse immunitaire anti-tumorale sans traitement. Pour la construction du modèle général, nous allons présenter les différentes étapes de modélisation de deux populations cellulaires constituées d'une population des cellules tumorales et d'une population des cellules effectrices. Pour cela, on pose :

- $T(t)$: la densité des cellules tumorales à l'instant t .
- $E(t)$: la densité des cellules effectrices à l'instant t .

Le modèle que nous avons considéré prend en compte les processus de croissance naturelle et l'interaction entre les deux populations cellulaires. Pour la modélisation de la croissance des deux populations, nous considérons deux fonctions f_T et f_E . La fonction f_T est une fonction logistique qui illustre la croissance des cellules tumorales T . Alors que la croissance naturelle des cellules effectrices est modélisée par la fonction affine f_E .

$$f_T(T) = aT(1 - bT),$$

avec a le taux constant de croissance intrinsèque des cellules tumorales et b l'inverse de la capacité limite de l'environnement et des ressources.

$$f_E(E) = s - dE,$$

où s est le flux constant des cellules effectrices du système immunitaire et d leur taux de mortalité par apoptose.

Les interactions se produisant entre les deux populations cellulaires sont primordiales et les modèles mathématiques de prédiction de l'évolution cancéreuse se doivent alors de les considérer s'ils veulent être réalistes. Ainsi nous avons fait le choix d'utiliser la fonction F de Michaelis-Menten pour modéliser la stimulation des cellules effectrices par la présence des cellules tumorales et caractériser le taux d'accumulation de cellules effectrices cytotoxiques dans la région de localisation des cellules tumorales. La fonction F dépend des densités T et E des deux populations cellulaires, d'un taux de croissance maximal ρ des cellules effectrices prédateurs et d'une constante de mi-saturation g :

$$F(T, E) = \frac{\rho TE}{g + T}.$$

En tenant compte des hypothèses concernant les effets négatifs des interactions, on suppose que chaque cellule effectrice tue n cellules tumorales et que chaque cellule tumorale tue m cellules effectrices E . Les fonctions d_T et d_E décrivent la mortalité des cellules tumorales et des cellules effectrices respectivement, due à l'interaction :

$$d_T(T, E) = nTE,$$

et

$$d_E(T, E) = mTE.$$

A ce stade, nous allons transformer les hypothèses biologiques tel que présentées auparavant en un modèle mathématique à l'aide des différentes fonctions définies précédemment. Par conséquent, la dynamique des populations de cellules tumorales et effectrices est donnée par le système d'équations différentielles ordinaires non autonome suivant :

$$\begin{cases} \dot{T} = a(1 - bT)T - nET \\ \dot{E} = s - dE + \frac{\rho TE}{g+T} - mTE \end{cases} \quad (3.1)$$

Dans cette section, nous avons présenté le modèle mathématique de Kuznetsov, ce modèle repose sur l'utilisation de systèmes d'équations différentielles ordinaires pour modéliser la croissance des cellules tumorales et leur interaction avec les cellules effectrices du système immunitaire. Ce type de modèle permet de décrire et d'étudier l'évolution de la croissance tumorale à grande échelle, lorsque la taille de la tumeur dépasse plusieurs millimètres, ainsi il pourrait être utilisé en clinique pour aider à prédire la croissance tumorale.

3.1.2 Premières simulations numériques

Le calcul différentiel, et par conséquent les équations différentielles, sont aujourd'hui extrêmement présents dans de nombreux domaines scientifiques, et ont donné lieu à une abondante bibliographie. Malheureusement, nombre de ces équations, si présentes dans la plupart des problèmes de modélisation, ne sont pas toujours résolubles de façon analytique, ou encore numériquement dans un temps raisonnable. Une alternative est apparue et avec l'avènement du calcul scientifique, qui consiste à utiliser des méthodes de résolution numériques. La simulation numérique est devenue partie intégrante du processus de développement et de mise au point des systèmes dynamique complexes. La description d'un système dans sa globalité conduit à une modélisation 1D (temporelle) ou modélisation système. MATLAB contient de nombreuses méthodes pour résoudre les équations différentielles ordinaires. Comme leur nombre croît avec les nouvelles versions de MATLAB, il nous est impossible d'en donner une liste exhaustive mais les fonctions disponibles les plus utilisées sont : *ode23*, *oder45*, *ode15s*, *ode23s* and *ode113*. Chacune de ces méthodes est en principe, capable de résoudre n'importe quel système d'équations différentielles, mais la performance et la précision sont différentes pour chacune d'entre elles. Il est souvent difficile de choisir la méthode appropriée ; pour cela il faut une bonne connaissance des théories mathématiques sous-jacentes. Nous proposons d'utiliser la méthode de résolution d'équation différentielle avec la fonction *ode45* basée sur des formules explicites de Runge-Kutta. Pour les paramètres du modèle (3.1) présenté ci-dessus, nous allons utiliser les valeurs du tableau suivant :

Figure 13 illustre l'évolution des deux populations cellulaires sous les différentes hypothèses biologiques prises en compte dans la construction du modèle (3.1). Les résultats des simulations numériques montrent que chez un patient imaginaire, en utilisant les valeurs

TABLE 1: Paramètres du modèle mathématique (3.1)

Paramètre	Description et Unité	Valeur
a	Taux de croissance de la tumeur (day^{-1})	0.18
b	b^{-1} est la capacité limite de la tumeur ($cells^{-1}$)	2×10^9
n	Taux de mortalité des cellules tumorales par les cellules effectrices ($day^{-1}cells^{-1}$)	1.101×10^{-7}
s	Flux constant des cellules effectrices ($cells day^{-1}$)	1.3×10^4
d	Taux de mortalité des cellules effectrices (day^{-1})	4.12×10^{-2}
ρ	Taux de croissance maximum des cellules effectrices (day^{-1})	0.1245
g	Constante de demi-saturation ($cells$)	2.019×10^7
m	Taux de mortalité des cellules effectrices par les cellules tumorales ($day^{-1}cells^{-1}$)	3.422×10^{-10}

des paramètres de la table 1, avec une concentration de cellules effectrices de 10^6 , lorsqu'on utilise une valeur initiale des cellules tumorales égale à 10^6 , le modèle prédit que la croissance tumorale résultante ne peut pas être contrôlée par le système immunitaire. En effet, plusieurs études suggèrent que des mécanismes immunologiques induisent la formation d'un état de dormance des cellules tumorales chez des patients. Dans cet état, les cellules tumorales potentiellement mortelles persistent chez le patient avec peu ou pas d'augmentation de leur population. Le modèle prédit l'existence de cet état de dormance de la tumeur, l'état stationnaire sur la figure 3.1.

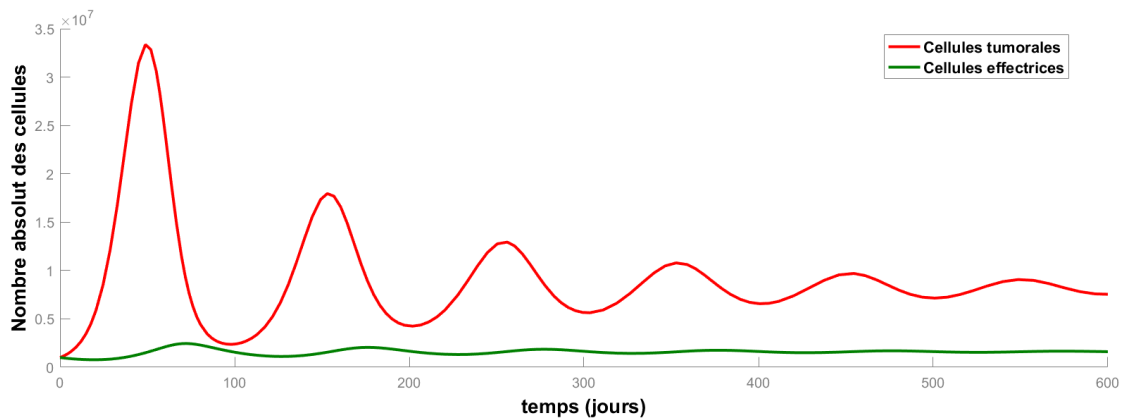


FIGURE 13: L'évolution dans le temps de la dynamique des cellules tumorales et des cellules effectrices, illustrant une oscillation en décomposition vers l'état de dormance de la tumeur. Le nombre initial des cellules cancéreuses et des cellules effectrices est $T_0 = E_0 = 10^6$. Les valeurs des paramètres sont celles présentées dans la table 1.

Les résultats dans la figure 14 montrent que même une seule cellule tumorale peut se développer en une petite tumeur «dormante». C'est ce qu'on appelle le phénomène d'immunostimulation dans lequel de faibles quantités de cellules tumorales peuvent échapper aux défenses immunitaires et se transformer en une grosse tumeur ce qui conduit à l'échappement de la tumeur. Nous remarquons aussi qu'après 100 jours les cellules tumorales atteignent une valeur maximale égale à 9×10^7 . En effet, le nombre initial des cellules tumorales augmente au cours du temps jusqu'à ce qu'un événement stochastique provoque une modification du taux de croissance tumorale et une croissance tumorale incontrôlée commence.

Le modèle mathématique présenté est un modèle générique qui montre les phénomènes d'immunostimulation et de présence de tumeurs dormantes et repose sur des propriétés que toute population de cellules effectrices devrait présenter. Le terme cellules effectrices peut être utilisé pour désigner des lymphocytes T cytotoxiques (CTL), des cellules tueuses natu-

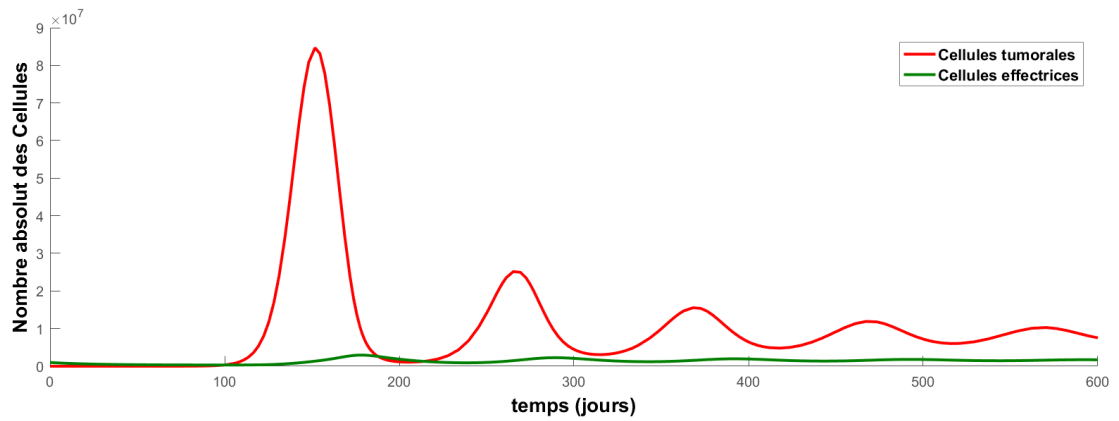


FIGURE 14: L'évolution dans le temps de la dynamique des cellules tumorales et des cellules effectrices, illustrant une oscillation en décomposition vers l'état de dormance de la tumeur. Le nombre initial des cellules effectrices est $E_0 = 10^6$ et la valeur initiale des cellules tumorales est $T_0 = 1$. Les valeurs des paramètres sont celles présentées dans la table 1.

relles (NK), des macrophages, les cellules effectrices de réactions de cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps, ou toute autre cellule impliquée dans la surveillance immunitaire contre les tumeurs.

Les cellules cancéreuses sont attaquées et tuées par les cellules du système immunitaire et donc la surveillance immunitaire des tumeurs spontanées peut être efficace et importante pour maintenir l'incidence du cancer à un faible niveau. Par conséquent, le développement de l'immunothérapie dans le traitement de certains cancers est devenu un nouvel objectif en cancérologie. Dans des études préliminaires, l'immunothérapie s'est avérée plus efficace quand elle est administrée en association avec une chimiothérapie. Dans la section suivante, on propose d'étudier le modèle 3.1 sous l'effet des thérapies combinées : la chimiothérapie et l'immunothérapie.

3.2 Prise en compte de l'effet d'une thérapie combinée

3.2.1 Combinaison d'une chimiothérapie et une immunothérapie

Les tumeurs peuvent être bénignes ou malignes. En effet, les tumeurs bénignes ne sont pas cancéreuses, elles peuvent souvent être supprimées et dans la plupart des cas, elles ne reviennent pas et elles ne se propagent pas à d'autres parties du corps. Alors que les tumeurs malignes ont la capacité d'envahir et de détruire les tissus sains, ainsi de se propager avec succès à d'autres parties du corps et se développer. Certains cancers ne forment pas de tumeurs, comme par exemple, la leucémie qui est un cancer de la moelle osseuse et du sang. Généralement, il existe plus de 100 types de cancers différents et chacun est classé selon le type de cellule initialement affectée.

Notre système immunitaire joue un rôle majeur dans la limitation du développement de ces cellules cancéreuses. Les cellules T auxiliaires $CD4$, qui aident normalement d'autres cellules du système immunitaire lors d'une infection, et les cellules T tueuses $CD8$, qui attaquent et éliminent directement les cellules infectées, sont les cellules immunitaires les plus importantes du corps pour se défendre contre les cellules cancéreuses. Dans le cas du cancer, le système immunitaire seul ne parvient souvent pas à combattre efficacement la tumeur pour les raisons suivantes :

- Le système immunitaire normal est «aveugle» aux cellules tumorales parce qu'elles

sont dérivées des propres cellules du corps. Le système immunitaire «pense» donc à la tumeur comme «soi» et ne peut pas la reconnaître comme «étrangère», ce qui crée un phénomène connu sous le nom de **«tolérance immunitaire»**.

- Le système immunitaire peut reconnaître certaines cellules cancéreuses, mais la réponse n'est pas suffisamment forte pour détruire le cancer.
- La tumeur a la capacité de se défendre.

Le système immunitaire peut donc avoir besoin d'un coup de pouce pour être potentiellement en mesure de devenir plus efficace dans la lutte contre le cancer. Le cancer peut être traité par chimiothérapie, immunothérapie, radiothérapie, chirurgie, thérapie par anticorps monoclonaux, etc. Le choix de la thérapie dépend de l'emplacement, du grade de la tumeur, du stade de la maladie, de l'état médical et de l'âge des patients. L'élimination complète du cancer sans endommager le reste du corps est l'objectif du traitement. Mais malheureusement, la plupart des traitements contre le cancer ont un effet négatif sur les cellules normales du corps. A titre d'exemple, la chimiothérapie, qui est un traitement agissant en tuant les cellules qui se divisent rapidement, l'une des principales propriétés de la plupart des cellules cancéreuses. Cela signifie que la chimiothérapie nuit également aux cellules qui se divisent rapidement dans des circonstances normales comme les cellules de la moelle osseuse. Il en résulte les effets secondaires les plus courants de la chimiothérapie : myélosuppression, diminution de la production de cellules sanguines, donc également immunosuppression.

L'immunothérapie est l'une des approches les plus récentes de la thérapie anticancéreuse. Elle repose sur l'hypothèse suivante : «le système immunitaire est le meilleur outil dont disposent les humains pour lutter contre le cancer». L'immunothérapie agit sur les globules blancs, la première ligne de défense du corps contre les cellules cancéreuses, qui peuvent être stimulés de diverses manières pour renforcer la réponse immunitaire du corps au cancer avec peu ou pas d'effet sur les tissus sains. L'immunothérapie peut également être utilisée pour atténuer les effets secondaires d'autres traitements contre le cancer. Dans ce genre de traitement, on applique un stimulant externe au système immunitaire pour le faire agir avec plus de force, ou on fournit au système immunitaire des protéines, artificielles ou d'origine naturelle, spécifiques aux tumeurs fabriquées à l'extérieur du corps afin que le système immunitaire peut reconnaître la tumeur comme une entité étrangère et la détruire.

Les développements récents en immunologie tumorale et en immunothérapie ont conduit à se demander comment combiner le plus efficacement l'immunothérapie anticancéreuse et la chimiothérapie. L'immunothérapie associée à la chimiothérapie peut être importante d'au moins deux manières : lutter contre le cancer et protéger le patient contre une infection. En effet, la chimiothérapie épuise le système immunitaire d'un patient, ce qui le rend vulnérable à des infections dangereuses. Pour cette seule raison, il est souhaitable de renforcer le système immunitaire après un cours de chimiothérapie à déficit immunitaire. De plus, cependant, la capacité de mobiliser les propres défenses du corps pour combattre le cancer peut être une stratégie de traitement puissante. Le maintien d'un système immunitaire fort, même pendant la chimiothérapie, peut être essentiel pour lutter contre le cancer.

3.2.2 Présentation du modèle en présence de traitement

L'étude théorique du cancer par la modélisation mathématique est une approche très utile pour façonner notre compréhension de la dynamique tumeur-immunitaire. Dans la section précédente nous avons présenté un modèle déterministe qui décrit l'interaction des cellules cancéreuses et des cellules effectrices, bien qu'il n'ait considéré qu'une seule population de cellules immunitaires, il décrit efficacement des mécanismes de croissance,

de suppression et de réapparition éventuelle des tumeurs. Dans ce qui suit, nous proposons de développer un modèle mathématique sur l'interaction entre le cancer et le système immunitaire sous l'effet des thérapies combinées : la chimiothérapie et l'immunothérapie. Pour le développement d'un tel modèle, il est nécessaire de considérer l'hypothèse suivante :

- L'immunothérapie stimule directement les cellules effectrices. Par contre, la mort des cellules tumorales et des cellules effectrices est induite par la chimiothérapie.

Pour décrire les effets de la thérapie combinée, on considère les fonctions suivantes : la fonction $i(t)$ qui décrit l'effet positif et direct de l'immunothérapie sur les cellules effectrices et $c(t)$ la concentration de chimiothérapie qui élimine μ cellules tumorales T et h cellules effectrices E . Ainsi les fonctions v_T et v_E de mortalité des cellules cancéreuses et des cellules effectrices par la chimiothérapie sont définies comme suit :

$$v_T(t, T) = \mu c(t)T,$$

et

$$v_E(t, E) = hc(t)E.$$

Ainsi, la dynamique des populations des cellules tumorales et des cellules effectrices sous l'effet des traitements de chimiothérapie et d'immunothérapie est donnée par le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{T}(t) = a(1 - bT(t))T(t) - \mu c(t)T(t) - nE(t)T(t) \\ \dot{E}(t) = s - dE(t) + \frac{\rho T(t)E(t)}{g+T(t)} - mT(t)E(t) - hc(t)E(t) + i(t) \end{cases} \quad (3.2)$$

Nous obtenons donc un système dynamique contrôlé, dont les variables de contrôle correspondent aux doses des traitements de chimiothérapie et d'immunothérapie.

3.2.3 Positivité et bornitude des trajectoires

Pour être biologiquement significatives, les trajectoires du système (3.2) doivent être positivement invariantes et bornées.

Proposition 1. *Toutes les trajectoires du système (3.2), commençant dans \mathbb{R}_+^2 , sont positivement invariantes.*

Démonstration. Pour prouver l'invariance positive des trajectoires, il suffit d'étudier le comportement du champ vectoriel (\dot{T}, \dot{E}) sur la frontière de \mathbb{R}_+^2 .

Si T tend vers 0 alors $\dot{T} = 0$.

Si E tend vers 0 alors $\dot{E} = s + i > 0$, puisque $i \geq 0$ et $s > 0$.

Par conséquent, le champ vectoriel (\dot{T}, \dot{E}) est pointé à l'intérieur de \mathbb{R}_+^2 puis les trajectoires T et E du système dynamique (3.2) sont positivement invariants. \square

Montrons que le système dynamique (3.2) fournit des trajectoires bornées même si $t_f = +\infty$.

Proposition 2. *Supposons que*

$$d - \rho > mg - \sqrt{\frac{\rho g}{m}}. \quad (3.3)$$

Alors les trajectoires positives du système (3.2) sont uniformément bornées.

Démonstration. Rappelons que

$$\dot{T} = a(1 - bT)T - \mu cT - nET.$$

Notez que la fonction logistique $a(1 - bT)T$ est concave et nous avons

$$a(1 - bT)T \leq \frac{a}{4b},$$

puis,

$$\dot{T}(t) \leq \frac{a}{4b} - \mu cT(t).$$

On en déduit par les calculs standards des équations différentielles linéaires que

$$T(t) \leq (T(0) - \frac{a}{4b\mu c}) \exp^{-\mu ct} + \frac{a}{4b\mu c}, \forall t \geq 0.$$

L'état T qui correspond à la densité des cellules tumorales est donc bien borné.

Pour la bornitude de E , on a

$$\begin{aligned} \dot{E} &\leq s + i - dE + \frac{\rho TE}{g+T} - mTE, \\ \dot{E} &\leq s + i - E(d + mT - \frac{\rho T}{g+T}). \end{aligned}$$

Supposons que i_{max} est la borne supérieure de i .

On obtient alors l'inégalité suivante

$$\dot{E}(t) \leq s + i_{max} - E(t)(d + mT - \frac{\rho T}{g+T}). \quad (3.4)$$

L'objectif est de prouver qu'il existe $Q_m > 0$ tel que

$$d + mT - \frac{\rho T}{g+T} \geq Q_m.$$

Considérons la fonction

$$Q(T) := d + mT - \frac{\rho T}{g+T},$$

L'analyse de Q montre qu'elle admet un minimum à $\sqrt{\frac{\rho g}{m}} - g$ et

$$Q_m := Q(\sqrt{\frac{\rho g}{m}} - g) = d + (1 + \frac{1}{m})\sqrt{m\rho g} - mg - \rho$$

Par contre, selon la condition (3.3) nous avons

$$\begin{aligned} mg - \sqrt{\frac{\rho g}{m}} &< d - \rho, \\ -\frac{1}{m}\sqrt{m\rho g} &< d - \rho - mg, \end{aligned}$$

ce qui implique que

$$-(1 + \frac{1}{m})\sqrt{m\rho g} < d - \rho - mg,$$

et alors

$$Q_m > 0.$$

Ainsi, l'inégalité (3.4) devient

$$\dot{E}(t) \leq s + i_{max} - E(t)Q_m.$$

Nous concluons alors que

$$E(t) \leq (E(0) - \frac{B_1}{Q_m})e^{-Q_m t} + \frac{B_1}{Q_m}.$$

Où $B_1 = s + i_{max}$. □

L'introduction des variables de contrôle dans le système permet d'avoir une action sur le système, cela permet de réaliser des objectifs divers comme par exemple trouver les doses optimales qui minimisent la densité des cellules tumorales. Les outils d'analyse d'un tel modèle puisent dans des théories mathématiques de plus en plus sophistiquées, offrant de grandes perspectives de recherche, ainsi qu'ils permettent le développement d'une plateforme d'aide à la décision pour le staff médical, afin de définir des protocoles thérapeutiques efficaces.

Dans le chapitre suivant nous allons nous intéresser à la dynamique des cellules et leur viabilité; soit en les maintenant en dessous d'un seuil critique donné. Pour ce faire, il est nécessaire de construire un noyau de viabilité qui permet de mesurer la pertinence de la thérapie combinée en fonction de l'état des cellules lors du premier diagnostic.

Evolutions du cancer et viabilité

Les méthodes d'optimisation nécessitent une connaissance du futur, les hypothèses sont donc faites une fois pour toute. Or les évolutions des variables décrivant des systèmes en biologie n'évoluent pas de façon déterministe, elles s'adaptent à leur environnement au cours du temps. Nous nous intéressons dans ce chapitre à la théorie mathématique de la viabilité qui permet cette adaptation d'une évolution à son environnement en ne faisant qu'un nombre réduit d'hypothèses sur le futur.

4.1 Contraintes de viabilité

Comme nous l'avons défini dans la section 2.3, la théorie de la viabilité est l'étude de systèmes dynamiques contrôlés soumis à un ensemble de contraintes de viabilité. Pour chaque état du système, il existe un certain nombre d'évolutions gouvernées par le système dynamique contrôlé. Dans ce chapitre, nous cherchons à déterminer les suites de contrôles qui permettent à une évolution du système (3.2) de satisfaire pour toujours les contraintes de viabilité que nous allons déterminer par la suite. Les évolutions qui restent dans l'ensemble de contraintes pour toujours sont dites viables. L'ensemble de tous les états du système à partir desquels part au moins une évolution viable est appelé le noyau de viabilité.

4.1.1 Evolutions du système contrôlé

Soit $X = \mathbb{R}^2$ l'espace des états du système (3.2). Une évolution $t \in [0, +\infty[\rightarrow x(t) \in X$ décrit l'état du système pour tout $t \in [0, +\infty[$. Elle peut être influencée par les contrôles qui correspondent aux actions extérieures agissant sur les doses des traitements de chimiothérapie et d'immunothérapie.

L'évolution de l'état du système est gouvernée par le système dynamique contrôlé (3.1), et les conditions suivantes sont donc remplies :

$$\mathcal{S} \begin{cases} \dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \\ u(t) \in U(x(t)) \text{ pour presque tout } t \geq 0, \end{cases} \quad (4.1)$$

où $x = (T, E)$, $u = (c, i)$ et la fonction $f : \mathbb{R}_+^2 \times U \rightarrow \mathbb{R}^2$ qui est définie par :

$$f(x, u) := (f_1(x, u), f_2(x, u)),$$

avec

$$f_1(x, u) = a(1 - bT)T - \mu c(t)T - nET, \quad (4.2)$$

$$f_2(x, u) = s - dE + \frac{\rho TE}{g + T} - mTE - hc(t)E + i(t). \quad (4.3)$$

Les contrôles $u(t)$ appartiennent à un ensemble $U(x(t)) \subset \mathbb{R}^2$ qui dépend de l'état du système au temps t . A partir d'un état initial x_0 , il peut exister plusieurs évolutions possibles, en fonction des différents choix de contrôles au cours du temps $t \rightarrow u(t)$. Une solution du système (4.1) est une évolution $t \rightarrow x(t)$ telle qu'il existe une fonction de contrôle mesurable $t \rightarrow u(t)$ telle que les conditions de (4.1) soient vérifiées presque partout. On note $\mathcal{S}(x)$ l'ensemble des évolutions issues de x gouvernées par le système contrôlé \mathcal{S} , i.e. :

$$\mathcal{S}(x) = \left\{ x(\cdot) \mid x(0) = x_0 \text{ et } \begin{cases} \dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \\ u(t) \in U(x(t)) \text{ pour presque tout } t \geq 0 \end{cases} \right\}$$

4.1.2 Ensembles de contraintes

L'originalité de la théorie de la viabilité est de s'intéresser à des systèmes contrôlés soumis à des contraintes de viabilité. Soit $K \subset \mathbb{R}^n$ un ensemble de contraintes de viabilité. Une évolution est viable dans K si sa trajectoire reste toujours dans l'ensemble de contraintes K :

$$\forall t \geq 0, x(t) \in K.$$

Un ensemble K est viable pour le système contrôlé (4.1), si pour tout $x \in K$, il existe une solution de (4.1) partant de x et viable dans K .

La chimiothérapie et l'immunothérapie ayant des effets secondaires indésirables, la dose de ces traitements est très sensible et ne doit pas dépasser un seuil maximal qui dépend de plusieurs critères liés à chaque patient. Nous supposons donc que la concentration de chimiothérapie c et d'immunothérapie i est limitée comme suit :

$$0 \leq c \leq c_{max}$$

et

$$0 \leq i \leq i_{max}.$$

L'ensemble des contraintes U pour le contrôle est défini comme suit :

$$U = [0, c_{max}] \times [0, i_{max}]$$

Le corps humain est constitué d'un grand nombre de cellules, organisées en tissus et organes, ayant chacune sa propre fonction. L'organisme est naturellement automatisé pour maintenir son équilibre global et dans chacune de ses fonctions. Ainsi, la mort cellulaire est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire pour assurer un bon fonctionnement du corps humain. Par conséquent, l'état de survie d'un patient est lié aux densités des cellules tumorales et des cellules effectrices dans le traitement d'un cancer. Ceci s'exprime par les contraintes suivantes sur les états :

$$0 \leq T \leq T_{max}$$

et

$$E_{min} \leq E \leq E_{max}$$

Donc, l'ensemble de contraintes de viabilité K sur les états du système (4.1) est défini par :

$$K = [0, T_{max}] \times [E_{min}, E_{max}]$$

Nous devons faire face à un système contrôlé avec des contraintes sur les états. L'analyse de ce modèle par les outils de la théorie de viabilité nous permet de définir **le noyau de la viabilité**. Dans le cas du modèle étudié (4.1), la détermination du noyau de viabilité correspond à l'identification des chances de survie d'un patient sous traitement en fonction de l'état de ses cellules au premier diagnostic, c'est l'objet de la section suivante.

4.2 Noyau de viabilité

La théorie de la viabilité apparaît tout à fait pertinente dans le cadre d'applications dans le domaine de la biologie. En effet, un problème biologique, notamment le cancer, peut s'exprimer sous la forme d'un système dynamique qui doit être maîtrisé par un traitement, et doit répondre à un certain nombre de contraintes. Le concept essentiel est le noyau de viabilité, qui est l'ensemble des situations initiales à partir desquelles au moins une évolution viable commence. Le noyau de viabilité associé au système contrôlé (3.2) est défini comme suit :

$$Viab(K) = \{(T_0, E_0) \in K | \exists (c(\cdot), i(\cdot))_{\text{tel}} \text{ que } \forall t \geq 0, (T(t), E(t)) \in K\}$$

4.2.1 Existence du noyau de viabilité

Au coeur de cette théorie, le concept de noyau de viabilité est fondamental. Le modèle de l'étude correspond à l'évolution :

$$\begin{cases} x' = f(x, u) \\ x(0) = x_0, \text{ et } u(t) \in U \\ \text{contrainte à } x(t) \in K, \forall t \geq 0 \end{cases} \quad (4.4)$$

Pour ce système contrôlé, le noyau de viabilité existe si la fonction f satisfait les conditions suivantes :

- f est continue et convexe par rapport à u .
- U est convexe.
- f est à croissance linéaire par rapport aux états.

Dans ce cas, le noyau de viabilité peut être identifié comme l'ensemble des conditions initiales $x_0 \in K$ pour lesquelles une trajectoire viable existe ($x(t) \in K, \forall t \geq 0$), où K est l'ensemble des contraintes.

Dans le cas de notre système (4.1), il est clair que la multifonction f est continue car elle a été construite sur une sommation de fonctions continues incluant la fonction $\frac{\rho T E}{g + T}$ qui est continue sur K puisque le dénominateur $g + T$ ne s'annule jamais sur K .

L'ensemble $U = [0, c_{max}] \times [0, i_{max}]$ est compact puis convexe. Quant à la convexité de la multifonction f , cela peut être fait par différentes méthodes, il suffit de prouver que le *Graph* de f est convexe ou simplement de voir que f est composé de deux fonctions convexes.

De plus, f est à croissance linéaire et satisfait l'inégalité suivante :

$$\text{Si } \exists b > 0 \text{ tel que } \forall x \in K : \sup \| f(x, u) \| \leq b(\| X \| + 1)$$

Après avoir vérifié les conditions suffisantes pour l'existence du noyau de viabilité (éventuellement vide) correspondant à notre système, nous prouverons dans le paragraphe suivant la non-vacuité du noyau de viabilité. Pour ce faire, nous démontrerons l'existence d'au moins un point d'équilibre viable et stable. Généralement, l'équilibre est dit viable s'il satisfait les contraintes de viabilité.

Nous nous intéressons à l'équilibre d'annihilation où la densité des cellules tumorales est nulle, $(0, \frac{\sigma+i}{d+hc})$ est viable si :

$$E_{min} \leq \frac{\sigma + i}{d + hc} \leq E_{max}$$

Ainsi, nous pouvons définir les valeurs minimum et maximum i_{min} et i_{max} de l'immunothérapie comme suit :

- $i_{min} = E_{min}(d + hc_{min}) - \sigma$
- $i_{max} = E_{max}(d + hc_{max}) - \sigma$

A partir de ces résultats, on peut définir le nouvel ensemble de contraintes U^* pour le contrôle, pour lequel l'équilibre d'annihilation est viable :

$$U^* = [0, c_{max}] \times [i_{min}, i_{max}]$$

4.2.2 Calcul analytique du noyau de viabilité

L'objectif de cette partie est de calculer analytiquement le noyau de viabilité pour le modèle bidimensionnel (4.4) décrivant la compétition entre les cellules tumorales et les cellules effectrices. Pour ce faire, nous proposons de calculer les trajectoire limites du noyau de viabilité correspondant au système dynamique (4.4).

On définit la courbe C_1 comme l'ensemble des points (T, E) satisfaisant :

$$\begin{cases} T' = -(a(1 - bT)T - \mu cT - ET) \\ E' = -(\sigma - dE + \frac{\rho TE}{g+T} - \beta TE - hcE + i) \\ E(0) = E_1 = E_{min} \text{ et } T(0) = T_1 \end{cases}$$

où T_1 est choisi tel que $E'(0) = 0$.

Il s'agit d'une évolution satisfaisant le système inverse du système étudié (4.4) avec le choix de la commande $(c, i) = (c_{max}, i_{max})$ et partant de l'état initial (T_1, E_1) . Donc T_1 est la solution des équations suivantes :

$$\sigma - dE_{min} + \frac{\rho T_1 E_{min}}{g + T_1} - \beta T E_{min} - hc_{max} E_{min} + i_{max} = 0$$

$$(\sigma - dE_{min} - hc_{max} E_{min} + i_{max})(g + T_1) + \rho T_1 E_{min} - \beta T_1 E_{min}(g + T_1) = 0$$

On aboutit à cette équation du second degré où T_1 est la vraie solution positive :

$$-\beta E_{min} T^2 + (\sigma - dE_{min} - hc_{max} E_{min} + i_{max} - \beta E_{min} + \rho E_{min}) T + (\sigma - dE_{min} - hc_{max} E_{min} + i_{max}) g = 0$$

Ensuite, nous définissons C_1 par :

$$C_1 = \{(T, E) | E = f_1(T), 0 \leq T \leq T_{max}\}$$

Autrement dit, C_1 est la solution de l'équation différentielle ci-dessous, la courbe de cette solution rencontre les limites de K en un point (T_1^*, E_1^*) :

$$f_1'(T) = \frac{E'}{T}$$
 avec la condition initiale T_1 .

Nous définissons maintenant la deuxième courbe C_2 comme l'ensemble des points (T, E) satisfaisant :

$$\begin{cases} T' = -(a(1 - bT)T - \mu cT - ET) \\ E' = -(\sigma - dE + \frac{\rho TE}{g+T} - \beta TE - hcE + i) \\ E(0) = E_2 = E_{max} \text{ et } T(0) = T_2 \end{cases}$$

Où T_2 est choisi tel que $E'(0) = 0$.

Il s'agit d'une évolution satisfaisant le système inverse du système étudié avec le choix de la commande $(c, i) = (c_{min}, i_{min})$ et partant de l'état initial (T_2, E_2) .

Nous définissons C_2 par :

$$C_2 = \{(T, E) | E = f_2(T), 0 \leq T \leq T_{max}\}$$

Donc C_2 est la solution de l'équation différentielle :

$$f_2'(T) = \frac{E'}{T'} \text{ avec la condition initiale } T_2.$$

Ainsi, le noyau de viabilité de notre système dynamique est défini par :

$$Viab(K) = \{(T, E) | E \leq f_2(T) \text{ si } T \geq T_2\}$$

Figure 15 illustre le noyau de viabilité en bleu et représente la trajectoire limite C_2 qui rencontre les bords de l'ensemble K aux points (T_2^*, E_2^*) et (T_2, E_2) avec les valeurs des paramètres de la table. Cependant, la solution C_1 n'est pas représentée sur cette figure car, pour ces valeurs, C_1 ne rencontre à aucun moment l'ensemble K .

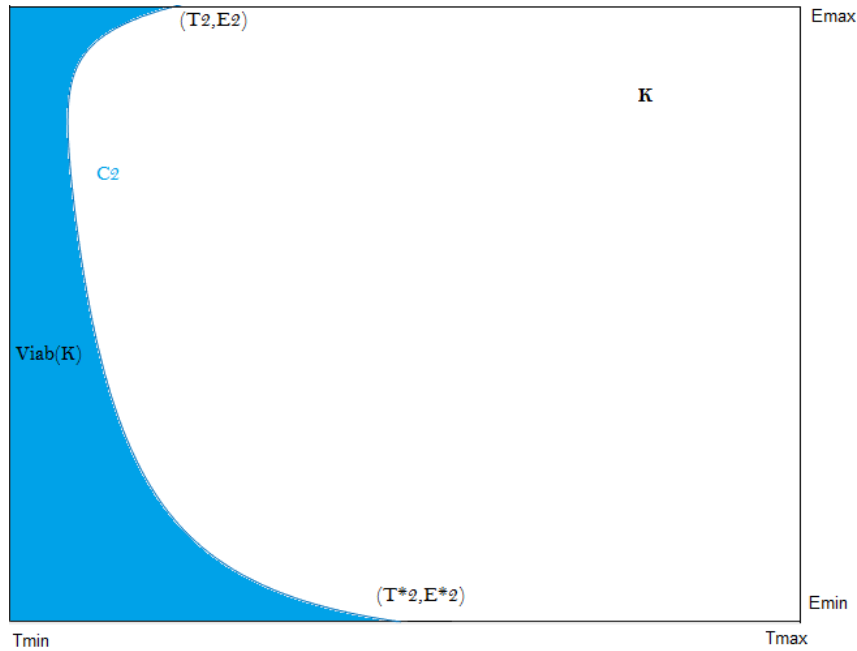


FIGURE 15: La courbe C_1 ne rencontre en aucun point l'ensemble des contraintes, donc la courbe limite C_2 définit le noyau de viabilité correspondant au système étudié dans le cas où $E_{min} = 4 \times 10^5$, $E_{max} = 10^8$, $c_{min} = 0$ et $i_{min} = 0,03$

La courbe C_2 caractérise le noyau de viabilité qui correspond aux états des cellules lors du premier diagnostic à partir duquel on peut définir un protocole d'une thérapie combinée : chimiothérapie et immunothérapie, pour garantir les restes dans l'ensemble des contraintes et évaluer les chances de rémission d'un patient. Cependant, la définition ou le calcul analytique du noyau de viabilité reste difficile, c'est pourquoi des algorithmes spécifiques ont été développés pour aborder le noyau de viabilité et c'est le but de la section suivante.

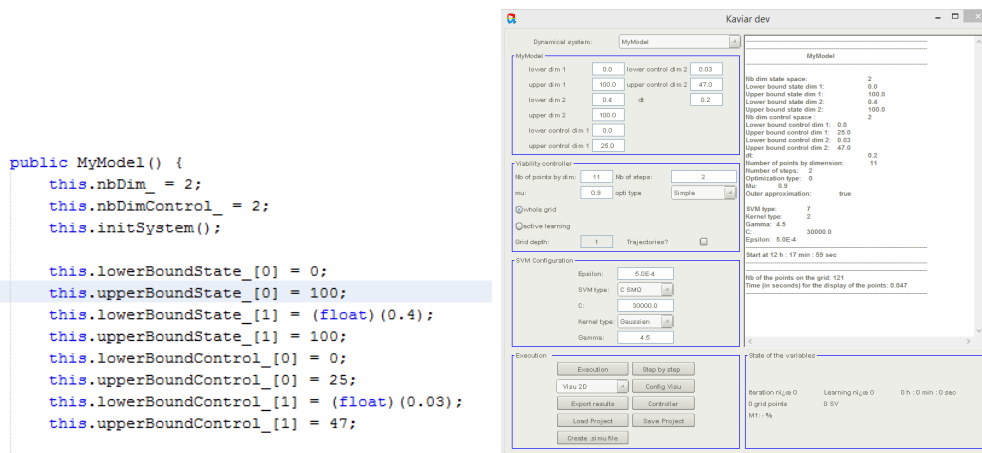
4.2.3 Approximation du noyau de viabilité

Compte tenu de la complexité des preuves analytiques pour calculer les trajectoires limites exactes d'un noyau de viabilité, de nombreux algorithmes ont été développés pour donner une approximation du noyau de viabilité. Bien que ces algorithmes d'approximation nécessitent de la mémoire et de l'espace de stockage et qu'ils donnent parfois des résultats difficiles à gérer, leur application fournit des informations intéressantes sur le noyau de viabilité. Parmi les différents algorithmes d'approximation d'un noyau de viabilité on trouve :

- L'algorithme de **Patrick Saint-Pierre** qui utilise une discrétisation de l'espace d'états sur une grille régulière.

- **Kaviar**, l’algorithme de Guillaume Deffuant et al. utilise des machines à vecteurs de support.
- **Coquelin et al.** proposent une approche de programmation dynamique qui ne permet pas un gain en espace mémoire mais en temps de calcul.

Nous avons également utilisé **Kernel Approximation for Viability and Resilience** ou **Kaviar** [55] qui est un logiciel gratuit, programmé en Java, utilisant les machines à vecteurs de support, et est largement utilisé pour donner des approximations des noyaux de viabilité, bassins d’attraction et valeurs de résilience. Pour approcher le noyau de viabilité, il faut d’abord écrire le système avec toutes les conditions initiales nécessaires sur Java tout en définissant l’ensemble des contraintes sur les états et les contrôles. Donc, pour l’approximation, nous utilisons les valeurs indiquées dans la figure 16a suivante :



(a) Code source du programme écrit dans Java. (b) Interface graphique du logiciel Kaviar

FIGURE 16: Logiciel Kaviar

La figure 16b illustre l’interface de Kaviar qui offre plus d’options concernant la configuration SVM [11] (support vector machines) qui sont des modèles d’apprentissage supervisé avec des algorithmes d’apprentissage associés qui analysent les données utilisées pour l’analyse de classification et de régression.

Dans la version 1.0 du logiciel Kaviar que nous avons utilisée, nous pouvons définir des contrôleurs lourds pour l’approximation du noyau de viabilité ou des contrôleurs optimaux pour les bassins de capture et les approximations des valeurs de résilience. Après l’exécution du programme, nous obtenons l’approximation suivante du noyau de viabilité correspondant au système (4.1), le résultat peut être visualisé en 2D ou 3D.

La figure 17 montre l’approximation du noyau de viabilité, par le logiciel Kaviar, en couleur bleue. Les points rouges sont les points qui n’appartiennent pas au noyau de viabilité alors que les points jaunes lui appartiennent. Nous remarquons donc que l’approximation du noyau donnée par le logiciel Kaviar convient au résultat du calcul analytique du noyau de viabilité correspondant au système contrôlé (4.4) étudié, ce qui prouve l’efficacité du logiciel pour les systèmes dynamiques à deux dimensions.

Le noyau de viabilité calculé précédemment, permet de déterminer les états initiaux à partir desquels un protocole de thérapie combinée peut être défini pour rester dans l’ensemble des contraintes d’état. Cela correspond à fournir des doses du traitement : chimiothérapie et immunothérapie avec lesquelles on peut déterminer les chances de rémission du patient par rapport à son état de santé lors du premier dépistage. Cependant, à partir de la figure 17, Nous remarquons que le traitement par thérapie combinée : chimiothérapie et

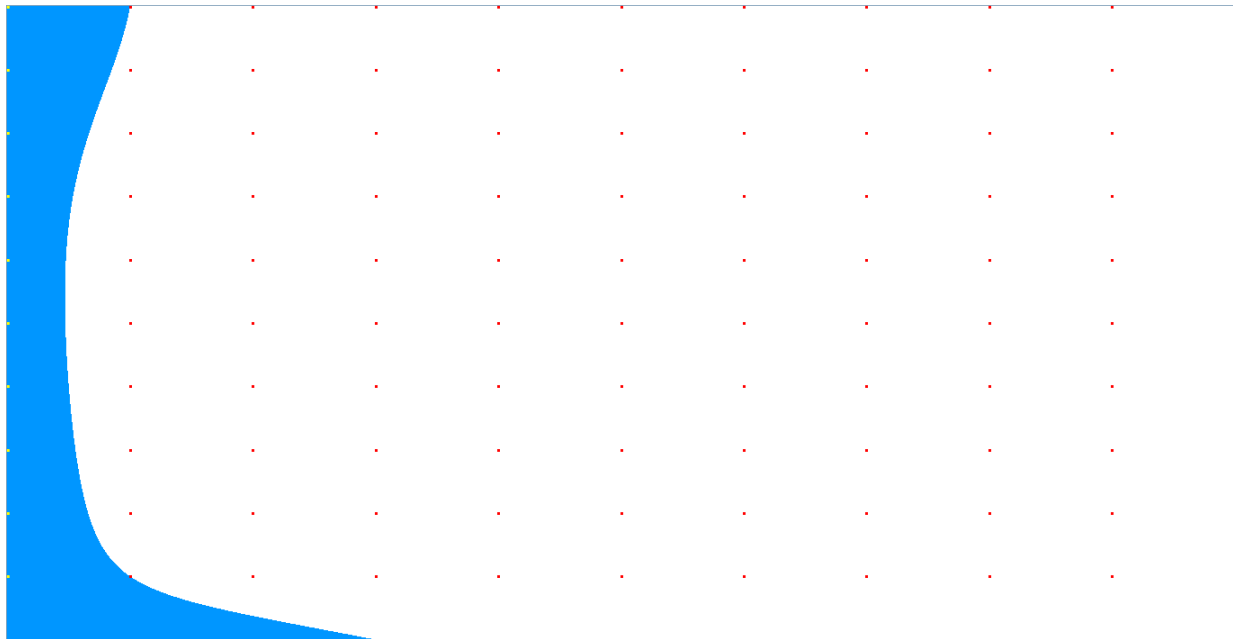


FIGURE 17: Approximation du noyau de viabilité par le logiciel Kaviar

immunothérapie donne des résultats efficaces qu'avec une forte densité de cellules effectrices et une faible densité de cellules tumorales au premier diagnostic.

Dans le chapitre suivant, nous cherchons à trouver la thérapie combinée qui minimise les doses du traitement tout en assurant la survie du patient. Le principe du maximum de Pontryagin nous permet d'identifier les niveaux d'équilibre réalisables en fonction des conditions initiales et des paramètres du modèle.

Optimisation des traitements de cancers

Il est bien connu que le système immunitaire a un impact sur le succès de la chimiothérapie, par conséquent, la combinaison de protocoles de chimiothérapie et d'immunothérapie suscite un grand intérêt en oncologie. Cependant, cette combinaison est difficile pour les patients, alors il conviendrait de minimiser la quantité totale de médicaments tout en préservant leur efficacité. Dans ce qui précède, nous avons inséré dans le modèle de Kuznetsov, deux contrôles correspondant à deux types de traitement : la chimiothérapie et l'immunothérapie. Ainsi, nous avons étudié la viabilité de ce modèle sous contraintes d'états. Ce résultat permet d'évaluer les chances de rémission d'un patient en fonction de son état au premier diagnostic. Néanmoins, cette étude ne prend pas en compte les effets secondaires des traitements, qui sont présentés dans ce chapitre sous la forme d'un problème de contrôle optimal.

5.1 Chimiothérapie et immunothérapie : un problème du contrôle optimal quadratique

La théorie du contrôle fournit un cadre conceptuel adéquat pour l'analyse des systèmes évolutionnaires en fonction des variables de décision. Le système abordé dans notre cas est d'origine biologique : il décrit l'interaction entre deux populations cellulaires (cellules tumorales et cellules effectrices) en présence de deux types de traitement (chimiothérapie et immunothérapie).

5.1.1 Problématique

La résolution du problème de contrôle optimal consiste à définir une fonction objective qui dépend de la densité des cellules tumorales et de la quantité totale de médicaments soumis au système dynamique (3.2). L'objectif est d'explorer des stratégies optimales combinant des traitements de chimiothérapie et d'immunothérapie permettant de minimiser la densité des cellules tumorales avec une toxicité minimale dans le corps du patient. La fonction objective implique un contrôle quadratique tel qu'il est utilisé dans plusieurs travaux, pour modéliser la gravité des effets secondaires du traitement.

Nous associons alors au système (3.2), une fonction objectif avec un contrôle quadratique, minimisant la densité des cellules tumorales et la quantité totale de médicaments comme suite :

Pour $u(\cdot) = (c(\cdot), i(\cdot)) \in L^\infty([0, t_f], U)$, on définit

$$J(u) = \int_0^{t_f} L(x(t), u(t)) dt, \quad (5.1)$$

Avec

$$L(x, u) := T + w_1 \frac{\epsilon_1}{2} c^2 + w_2 \frac{\epsilon_2}{2} i^2.$$

T est la densité des cellules tumorales, $c(t)$ décrit la quantité de doses de chimiothérapie et $i(t)$ l'injection d'immunothérapie. Les poids w_1 et w_2 , prennent des valeurs comprises entre 0 et 1, sont considérés pour favoriser un traitement par rapport à un autre. Par contre, comme la densité des cellules tumorales et les doses de traitement n'ont pas le même ordre de grandeur, il faut introduire ϵ_1 et ϵ_2 qui sont des facteurs de mise en échelle. Cela nous permet de déployer plus clairement la dynamique de la population avec une fonction objectif.

Le problème est de minimiser la fonction objectif J sur $\mathcal{U} := L^\infty([0, t_f], U)$. Ces considérations conduisent au problème de contrôle optimal suivant :

$$\begin{cases} \text{Minimiser } J(u) = \int_0^{t_f} L(x(t), u(t)) dt \\ \text{s.t.} \\ \dot{x} = f(x(t), u(t)), \text{ pour } t \in [0, t_f] \\ x(0) = x_0. \end{cases} \quad (5.2)$$

5.1.2 Existence du contrôle optimal

Maintenant, en plus d'un problème de contrôle, on se donne un problème de minimisation qui consiste à trouver une trajectoire qui minimise la fonction coût (5.1) parmi toutes les solutions du système (3.2). Une telle trajectoire, si elle existe, est dite optimale pour ce coût. L'existence de trajectoires optimales dépend des hypothèses de régularité du système étudié et du coût. Il se peut aussi qu'un contrôle optimal n'existe pas dans la classe de contrôles considérés, mais existe dans un espace plus gros.

Théorème 5. *Pour chaque contrôle $u \in \mathcal{U}$ il existe une solution unique $x = (T, E)$ du système (3.2) défini sur $[0, t_f]$.*

De plus, le problème (5.2) admet un contrôle optimal $u^ \in \mathcal{U}$ tel que :*

$$\min_{u \in \mathcal{U}} J(u) = J(u^*).$$

Démonstration. Pour prouver ce théorème, nous devons prouver le lemme suivant

Lemme 1. *La fonction $f(\cdot, U)$ est continue pour tout $u \in U$ et il existe des constantes positives C_1 et C_2 telles que pour tout $(x, x', u) \in (\mathbb{R}_+^2)^2 \times U$*

$$|f(x, u)| \leq C_1(1 + |x| + |u|), \quad (5.3)$$

$$|f(x', u) - f(x, u)| \leq C_2 |x' - x| (1 + |u|). \quad (5.4)$$

de plus

1. U est compact et convexe.
2. f est linéaire par rapport au contrôle u .
3. L'intégrande L de J est continue, convexe par rapport à la deuxième variable, sur U et bornée par $A_1 u^2$ où $A_1 > 0$.

Preuve du Lemme 1 :

Pour la continuité de f et en tenant compte de l'expression (4.2), la partie droite du système (3.2) doit être continue. Nous voyons que seul le côté droit de \dot{E} a une chance d'être discontinu. Puisque g et T sont tous les deux positifs, cela élimine la possibilité que $\frac{\rho TE}{g+T}$ soit indéfini. Par conséquent, le système entier est continu, et donc la fonction f est continue.

De plus, nous avons

$$\begin{aligned} |f(x, u)| &\leq |a(1-bT)T - \mu cT - nET| + |s - dE + \frac{\rho TE}{g+T} - mTE - hcE + i|, \\ &\leq \frac{a}{4b} + \mu c |T| + |nET| + s + d |E| + \rho |E| + m |ET| + hc |E| + |i|, \\ &\leq \frac{a}{4b} + s + (d + \rho) |E| + (nE_{max} + mE_{max}) |T| + (\mu T_{max} + hT_{max}) |c| + |i|, \\ &\leq C_1(1 + |x| + |u|). \end{aligned}$$

où $C_1 = \max(\frac{a}{4b} + s, d + \rho, E_{max} + mE_{max}, \mu T_{max} + hT_{max}, 1)$.

Pour la lipschitzienité de f par rapport à la deuxième variable, on a :

$$\begin{aligned} |f(x', u) - f(x, u)| &\leq |a(1-bT)T - \mu cT - nET - a(1-bT')T' + \mu cT' - nE'T'| \\ &\quad + | -dE + \frac{\rho TE}{g+T} - mTE - hcE + dE' - \frac{\rho T'E'}{g+T'} + mT'E' + hcE' |, \\ &\leq a |T - T'| + ab |T - T'| |T + T'| + \mu c |T - T'| + nE' |T - T'| \\ &\quad + nT |E - E'| + d |E - E'| + \rho | \frac{gT(E - E') + TT'(E - E')}{(g+T)(g+T')} | \\ &\quad + mT |E - E'| + mE' |T - T'| + hc |E - E'|, \\ &\leq (a + 2abT_{max} + (m+n)E_{max}) |T - T'| \\ &\quad + |E - E'| (d + (m+n)T_{max} + 2\rho) + |c| (|T - T'| + |E - E'|), \\ &\leq C_2 |x' - x| (1 + |u|), \end{aligned}$$

avec $C_2 = \max(k_1, k_2, 1)$, $k_1 = a + 2abT_{max} + (m+n)E_{max}$ et $k_2 = d + (m+n)T_{max} + 2\rho$. A ce stade, il faut mentionner que la continuité de la fonction f et les conditions (5.3) et (5.4) assurent l'existence d'une solution du système dynamique (3.2).

Maintenant, pour la deuxième condition du lemme 1, nous remarquons que l'ensemble U est fermé et convexe par définition. Tandis que pour la convexité de l'intégrande L de $J(u)$ par rapport à la variable de contrôle $u = (c, i)$, nous avons besoin de montrer que

$$L(T, E, (1-p)c_1 + pc_2, (1-p)i_1 + pi_2) \leq (1-p)L(T, E, c_1, i_1) + pL(T, E, c_2, i_2).$$

Ainsi, la différence suivante doit être négative

$$L(T, E, (1-p)c_1 + pc_2, (1-p)i_1 + pi_2) - (1-p)L(T, E, c_1, i_1) - pL(T, E, c_2, i_2) \leq 0.$$

Nous avons $L(T, E, (1-p)c_1 + pc_2, (1-p)i_1 + pi_2) - (1-p)L(T, E, c_1, i_1) - pL(T, E, c_2, i_2) = w_1 \frac{\epsilon_1}{2} p(p-1)(c_1 - c_2)^2 + w_2 \frac{\epsilon_2}{2} p(p-1)(i_1 - i_2)^2$,
 $= p(p-1)[w_1 \frac{\epsilon_1}{2} (c_1 - c_2)^2 + w_2 \frac{\epsilon_2}{2} (i_1 - i_2)^2]$.

Puisque $0 \leq p \leq 1$, alors

$$p(p-1) \leq 0,$$

et

$$w_1 \frac{\epsilon_1}{2} (c_1 - c_2)^2 + w_2 \frac{\epsilon_2}{2} (i_1 - i_2)^2 \geq 0.$$

Ceci implique

$$L(T, E, (1-p)c_1 + pc_2, (1-p)i_1 + pi_2) - (1-p)L(T, E, c_1, i_1) - pL(T, E, c_2, i_2) \leq 0.$$

De plus, pour la quatrième condition, nous avons

$$T(t) + w_1 \frac{\epsilon_1}{2} c^2 + w_2 \frac{\epsilon_2}{2} i^2 \geq w_1 \frac{\epsilon_1}{2} c^2 + w_2 \frac{\epsilon_2}{2} i^2,$$

si $\epsilon_1 w_1 \leq \epsilon_2 w_2$ alors nous obtenons

$$w_1 \frac{\epsilon_1}{2} c^2 + w_2 \frac{\epsilon_2}{2} i^2 \geq \frac{\epsilon_1 w_1}{2} (c^2 + i^2).$$

ce qui implique que

$$T(t) + w_1 \frac{\epsilon_1}{2} c^2 + w_2 \frac{\epsilon_2}{2} i^2 \geq A_1 | (c, i) |^2,$$

où $A_1 = \frac{\epsilon_1 w_1}{2}$. Sinon si $\epsilon_2 w_2 < \epsilon_1 w_1$, nous obtenons $A_1 = \frac{\epsilon_2 w_2}{2}$ par le même raisonnement. Par conséquent

$$L(x, u) \geq A_1 | u |^2,$$

avec $x = (T, E)$ et $u = (c, i)$. □

5.1.3 Caractérisation du contrôle optimal

Après avoir justifié l'existence d'un contrôle optimal pour le système (3.2), nous allons dans ce qui suit le caractériser à l'aide des conditions nécessaires d'optimalité données par le principe du Maximum de Pontryagin.

Une trajectoire peut être paramétrée comme la projection d'une solution d'un système hamiltonien contraint. Considérons à nouveau le système contrôlé :

$$\dot{x} = f(t, x(t), u(t)),$$

$$x(t_0) = x_0.$$

Où $x = (T, E)$, $u = (c, i) \in U = [0, c_{max}] \times [0, i_{max}]$ et f est définie par (4.2). Soit (x^*, u^*) un processus optimal pour le problème (5.2), il existe donc une application absolument continue λ telle que $\lambda : [0, t_f] \rightarrow R^2$, appelé vecteur adjoint. Les équations suivantes sont satisfaites pour presque tous les $t \in [0, t_f]$:

$$\dot{x}(t) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(t, x(t), \lambda(t), u(t)), \quad (5.5)$$

$$\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}(t, x(t), \lambda(t), u(t)), \quad (5.6)$$

$$\max_{u \in U} H(x(t), \lambda(t), u(t)) = H(x^*(t), \lambda(t), u^*(t)) = C^{te}, \quad (5.7)$$

$$\lambda_1(t_f) = \lambda_2(t_f) = 0. \quad (5.8)$$

La condition (5.8) est appelée condition de transversalité sur le vecteur adjoint. La condition (5.7) est appelée condition de transversalité sur le Hamiltonien.

le Hamiltonien H associé au problème 5.2 est défini par :

$$H = T + w_1 \frac{\epsilon_1}{2} c^2 + w_2 \frac{\epsilon_2}{2} i^2 + \lambda_1 (a(1-bT)T - \mu cT - nET) + \lambda_2 (s - dE + \frac{\rho TE}{g+T} - mTE - hcE + i),$$

et $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2)$ tel que :

$$\begin{cases} \dot{\lambda}_1 = \lambda_1 (2abT + \mu c + nE - a) + \lambda_2 (mE - \frac{\rho g E}{(g+T)^2}) - 1. \\ \dot{\lambda}_2 = n\lambda_1 T + \lambda_2 (d + mT + hc - \frac{\rho T}{(g+T)}) \\ \lambda_1(t_f) = \lambda_2(t_f) = 0. \end{cases}$$

Puisque les contrôles sont bornés, nous définissons le lagrangien comme suit :

$$L = H - W_1(t)c(t) - W_2(t)(1 - c(t)) - W_3(t)i(t) - W_4(t)(1 - i(t)). \quad (5.9)$$

La fonction Lagrangienne (5.9) est une fonction mathématique qui peut être définie une fois le problème d'optimisation sous contraintes posé; elle est égale à la somme de la fonction objectif (5.1) et d'une combinaison linéaire des contraintes. Les coefficients de cette combinaison linéaire sont appelés multiplicateurs de Lagrange $W_i(t) \geq 0$ tels que :

- $W_1(t)c(t) = 0$ et $W_2(t)(1 - c(t)) = 0$ à l'optimum c^* .
- $W_3(t)i(t) = 0$ et $W_4(t)(1 - i(t)) = 0$ à l'optimum i^* .

Pour caractériser (c^*, i^*) , nous analysons la condition d'optimalité nécessaire

$$\frac{\partial L}{\partial c} = 0 \text{ et } \frac{\partial L}{\partial i} = 0.$$

Nous avons,

$$\frac{\partial L}{\partial c} = \frac{\partial H}{\partial c} - W_1 + W_2 \quad \text{ou} \quad \epsilon_1 w_1 c - \lambda_1 \mu T - \lambda_2 h E - W_1 + W_2 = 0,$$

et

$$\frac{\partial L}{\partial i} = \frac{\partial H}{\partial i} - W_3 + W_4 \quad \text{ou} \quad \epsilon_2 w_2 i + \lambda_2 - W_3 + W_4 = 0.$$

En utilisant des arguments standards d'optimalité, nous caractérisons le contrôle optimal comme :

$$c^* = \min\left(1, \left(\frac{\lambda_1 \mu T + \lambda_2 h E}{\epsilon_1 w_1}\right)^+\right),$$

$$i^* = \min\left(1, \left(\frac{-\lambda_2}{\epsilon_2 w_2}\right)^+\right).$$

Avec :

$$r^+ = \begin{cases} r & \text{si } r \geq 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Puisque la dérivée seconde du lagrangien par rapport à c et i est positive, un minimum se produit à (c^*, i^*) .

A ce stade, nous avons exprimé le contrôle en terme d'états (T, E) et d'états adjoints (λ_1, λ_2) , en appliquant le principe du maximum de Pontryagin. En réinjectant cette expression de contrôle dans la dynamique des états et co-états, on obtient un système hamiltonien. Dans ce qui suit, nous donnons quelques simulations numériques illustrant les résultats théoriques.

5.1.4 Simulations numériques

Le modèle général conduit à des propriétés qualitatives de l'évolution du cancer. Cependant, il serait pertinent d'étudier des types particuliers de cancer avec des ensembles spécifiques de paramètres. Dans cette section, nous utilisons les données mises à disposition dans la table 1. Parmi les nombreuses méthodes numériques, nous utilisons la méthode de tir présentée dans le chapitre 1, pour calculer la solution optimale du problème (5.2) en résolvant le système hamiltonien dérivé du principe du maximum de Pontryagin et correspondant aux conditions initiales (T_0, E_0) , ainsi que les conditions finales sur les états adjoints $(\lambda_1(t_f), \lambda_2(t_f)) = (0, 0)$.

Les doses de traitement c et i sont normalisées entre zéro et un, leur ordre de grandeur est donc 0. Cependant, l'ordre de grandeur des cellules tumorales est 6. Dans ces simulations numériques, la dynamique du système a été adimensionnée à l'aide d'une échelle de concentration d'ordre de grandeur $E_0 = 10^6$ pour les cellules effectrices et $T_0 = 10^6$ pour cellules tumorales. Alors que le temps est mis à l'échelle par rapport au taux de désactivation des cellules tumorales $\tau = nT_0t$. Ensuite, le système dynamique (3.2) devient :

$$\begin{cases} \dot{z} = \alpha(1 - \beta z)z - \theta_1 c(\tau)z - yz \\ \dot{y} = \sigma - \delta y + \frac{pzy}{\eta + z} - rzy - \theta_2 c(\tau)y + i(\tau) \\ z(0) = 1 \text{ et } y(0) = 1 \end{cases} \quad (5.10)$$

Avec $z = \frac{T}{T_0}$ et $y = \frac{E}{E_0}$. Nous utilisons les valeurs des paramètres dans le tableau 1 pour définir les nouvelles valeurs des paramètres du système adimensionné (5.10), comme suit :

$$\begin{aligned} \alpha &= \frac{a}{nT_0} = 1.636 & \beta &= bT_0 = 2 \times 10^{-3} & \theta_1 &= \frac{\mu}{nT_0} = 0.8 \\ \sigma &= \frac{s}{nE_0T_0} = 0.1181 & \delta &= \frac{d}{nT_0} = 0.3743 & p &= \frac{\rho}{nT_0} = 1.131 \\ r &= \frac{m}{n} = 0.00311 & \theta_2 &= \frac{h}{nT_0} = 0.6 & \eta &= \frac{g}{T_0} = 20.19 \end{aligned}$$

On retrouve numériquement le contrôle optimal minimisant la fonction objectif suivante :

$$J(c, i) = \int_0^{\tau_f} (z(\tau) + w_1 \frac{\epsilon_1}{2} c^2(\tau) + w_2 \frac{\epsilon_2}{2} i^2(\tau)) d\tau,$$

Où les facteurs d'échelle ϵ_1 et ϵ_2 sont égaux à 1 car l'ordre de grandeur de z est 0. Par conséquent, à des fins numériques, nous discutons les résultats obtenus selon les valeurs de w_1 et w_2 . Dans un premier temps, nous utilisons un w_1 inférieur à w_2 ce qui signifie que nous privilégions la chimiothérapie comme traitement. La figure 18 ci-dessous montre le comportement des cellules tumorales et des cellules effectrices avec une forte dose de chimiothérapie et une faible dose d'immunothérapie.

Dans la figure 18 nous privilégions le traitement de chimiothérapie, nous pouvons remarquer que la dose maximale de chimiothérapie (normalisée) est administrée tout au long de la période de traitement, tandis que l'immunothérapie (normalisée) est administrée pendant une courte durée. Une fois la tumeur éradiquée, le traitement est arrêté, ce qui empêche la croissance des cellules immunitaires en raison de l'absence d'immunothérapie qui stimule les cellules effectrices. La densité des cellules tumorales est amenée près de zéro mais les cellules cancéreuses reprennent leur croissance à la fin du protocole thérapeutique.

Maintenant, on privilégie l'immunothérapie et on obtient les résultats illustrés dans la figure 19. Avec une valeur élevée de w_1 , la dose maximale de chimiothérapie ne peut pas être utilisée pendant une longue période mais l'immunothérapie est administrée pendant une durée plus longue que celle de la figure 18. Ceci influe sur la dynamique des cellules tumorales qui disparaissent à la fin du traitement, tandis que les cellules effectrices gardent leur croissance.

On remarque donc que les résultats diffèrent selon les valeurs de w_1 et w_2 . Nous obtenons de bons résultats quand on favorise l'immunothérapie ce qui signifie choisir w_1 supérieur à w_2 , dans ce cas, les cellules tumorales diminuent définitivement et tendent vers zéro alors que la densité des cellules effectrices reste élevée jusqu'à la fin du traitement. Pour les valeurs des paramètres de la table 1 que nous avons utilisées, nous avons trouver un protocole thérapeutique qui minimise la densité des cellules tumorales en fin de traitement

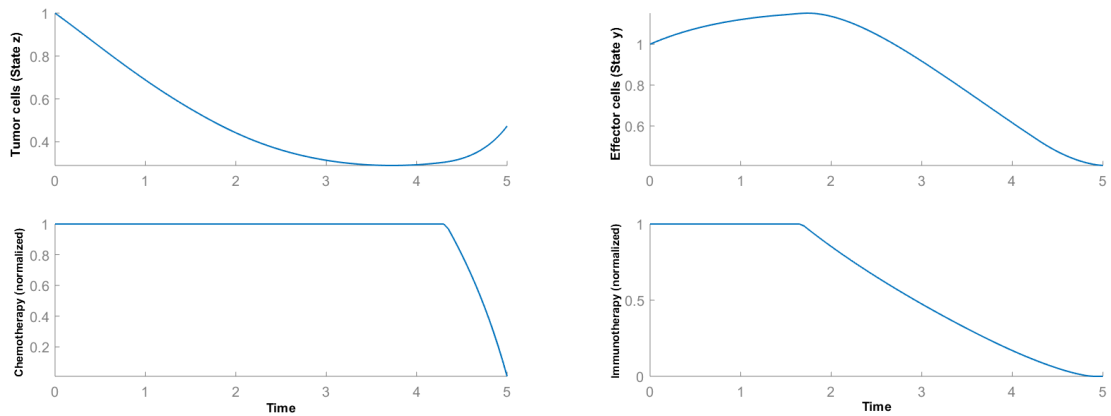


FIGURE 18: Evolution des cellules tumorales (T), des cellules effectrices (E), de la chimiothérapie normalisée c et de l'immunothérapie normalisée i pour $\tau_f = 5$, ce qui correspond à une durée de traitement égale à 50 jours. On a choisit la même valeur initiale pour les cellules tumorales et les cellules effectrices $z(0) = y(0) = 1$ ce qui correspond à 10^6 cellules. La chimiothérapie est privilégiée en choisissant les valeurs des paramètres de poids $w_1 = 0,2$ et $w_2 = 0,8$.

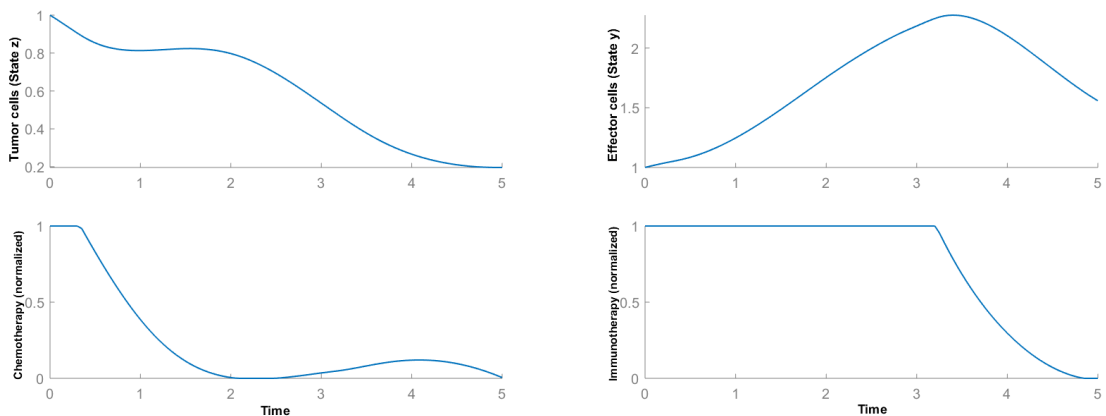


FIGURE 19: Ces représentations graphiques illustrent les états et les contrôles du système (5.10) en utilisant $w_1 = 0,7$ et $w_2 = 0,3$. La valeur initiale des cellules tumorales et des cellules effectrices est $z(0) = y(0) = 1$. Au début du traitement, une dose maximale de chimiothérapie est administrée et ensuite les doses diminuent. Alors qu'on utilise une dose maximale d'immunothérapie pendant, presque, un mois pour réduire la taille de la tumeur à la fin du traitement.

pendant 50 jours. Si on augmente la durée du traitement, les cellules tumorales peuvent reprendre leur croissance, à ce moment on peut changer le protocole thérapeutique ou le répéter.

Afin de déterminer les thérapies optimales qui minimisent la densité des cellules tumorales et la dose du traitement, nous avons pris en compte les paramètres de poids w_1 et w_2 , dans la fonction objectif (5.1), qui reflètent un compromis d'efficacité dans les protocoles de thérapie mixte (chimiothérapie / immunothérapie). Dans la section suivante, nous allons considérer le coût du traitement et le confort du patient et nous allons aborder ces questions dans le cadre d'un problème multi-objectif.

5.2 Approche multiobjective

Dans les problèmes de contrôle optimal, le but est de contrôler l'évolution des systèmes dynamiques sur une certaine période de temps de manière à ce que le couple contrôle-état soit optimal par rapport à un certain critère, donné dans la fonction objectif. Cette notion de solution optimale unique dans l'optimisation uni-objective disparaît pour les problèmes d'optimisation multiobjectif au profit de la notion d'ensemble de solutions Pareto optimales, voir section 2.4.

L'optimisation multiobjectif est un domaine fondamental de l'aide à la décision multicritère. La résolution d'un problème d'optimisation multiobjectif consiste à déterminer la solution correspondant au mieux aux préférences du décideur parmi les solutions de bon compromis. Dans les problèmes de cancer, par exemple, il faut le plus souvent trouver un compromis entre des doses du traitement et des densités des cellules. L'optimisation multiobjectif consiste donc à optimiser simultanément plusieurs fonctions. Pour ces problèmes multiobjectif, il n'y a pas, généralement, une meilleure solution, mais plutôt, un ensemble de solutions qui sont supérieures à d'autres en considérant tous les critères. Cet ensemble constitue toutes les solutions Pareto-optimales qui forment le front de Pareto.

5.2.1 Problème de contrôle linéaire multiobjectif

Dans cette section, nous étudions un problème de contrôle optimal du cancer en utilisant le modèle mathématique (3.1) qui décrit la dynamique des cellules tumorales et des cellules effectrices et l'interaction entre ces deux populations cellulaires. Dans ce modèle le contrôle représente la dose du traitement par chimiothérapie dont le but est d'attaquer les facteurs de croissance des cellules cancéreuses et d'arrêter leur prolifération. La chimiothérapie attaque également les cellules proliférantes saines, y compris les cellules progénitrices qui produisent des cellules effectrices. Le système immunitaire est donc également affecté. On obtient alors le système dynamique contrôlé suivant où le contrôle concerne le traitement de chimiothérapie :

$$\begin{cases} \dot{T} = a(1 - bT)T - \mu u(t)T - nET \\ \dot{E} = s - dE + \frac{\rho TE}{g + T} - mTE - hu(t)E \\ E(0) = E_0 \text{ et } T(0) = T_0. \end{cases} \quad (5.11)$$

La variable de contrôle u désigne la concentration de chimiothérapie. Les variables μ et h correspondent respectivement aux taux de mortalité des cellules tumorales et des cellules effectrices par chimiothérapie.

Réécrivons ce système dynamique contrôlé comme :

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(x(t), u(t)), \text{ p.p. } t \in [0, t_f], \\ x(0) &= x_0. \end{aligned} \quad (5.12)$$

Avec $x = (T, E) \in W^1([0, t_f], \mathbb{R}^2)$ l'espace des fonctions absolument continues, $u \in \mathcal{U} := \{u : [0, t_f] \rightarrow U, \text{ mesurable}\}$, $U = [0, u_{max}]$, t_f est le temps final du traitement de chimiothérapie $x_0 = (T_0, E_0)$. En outre, f est définie par :

$$f(x, u) = (a(1 - bT)T - \mu u(t)T - nET, s - dE + \frac{\rho TE}{g + T} - mTE - hu(t)E).$$

A ce stade, on peut se demander si le système dynamique (5.11) admet une solution unique $x(t)$ associée à un contrôle $u \in \mathcal{U}$. La réponse est affirmative puisque la fonction f satisfait

les hypothèses standards pour l'existence d'une solution unique. En effet, comme indiqué dans la section précédente, les hypothèses suivantes sont remplies par f :

- $x \mapsto f(\cdot, u)$ est continue, pour tout $u \in U$.
- Il existe des constantes $C_1 > 0$ et $C_2 > 0$ telles que, pour tout $(x, x', u) \in (\mathbb{R}^2)^2 \times U$

$$|f(x, u)| \leq C_1(1 + |x| + |u|), \quad (5.13)$$

$$|f(x', u) - f(x, u)| \leq C_2 |x' - x| (1 + |u|). \quad (5.14)$$

La fonction objectif intègre trois fonctions J_1 , J_2 et J_3 , définies comme suite :

$$\inf J_1(x, u) = \inf \int_0^{t_f} T(t) dt,$$

$$\inf J_2(x, u) = \inf \int_0^{t_f} c(t) dt,$$

et

$$\inf J_3(x, u) = \inf \int_0^{t_f} -E(t) dt.$$

La première fonction J_1 consiste à la minimisation de la densité des cellules cancéreuses tuées par le traitement, la seconde J_2 maintient une toxicité acceptable pour les tissus normaux en minimisant la quantité totale de médicaments de chimiothérapie et la troisième fonction objectif J_3 maximise la densité de cellules effectrices. On obtient alors un problème d'optimisation multi-objectifs comprenant trois critères simultanément. Puisqu'une solution classique d'un problème multicritères qui minimise tous les critères en même temps, n'existe pas toujours, l'approche multi-objectifs a pour intérêt de trouver une sorte de solutions donnant un compromis entre les fonctions objectifs, c'est-à-dire la solution de Pareto. Notre objectif, en plus de caractériser les solutions de Pareto, consiste à déterminer, parmi elles, la plus intéressante pour notre problème.

Par conséquent, nous étudions un problème de contrôle optimal multiobjectif :

$$\inf_{W^1([0, t_f], \mathbb{R}^2) \times \mathcal{U}} J(x, u) := (J_1(x, u), J_2(x, u), J_3(x, u)) \quad (5.15)$$

soumis à la dynamique (5.11).

Contrairement à l'optimisation uni-objectif, dans l'optimisation multiobjectif, un optimum qui minimise toutes les fonctions objectifs, n'existe généralement pas. La manière naturelle d'éviter cet inconvénient est de rechercher ce qu'on appelle "Optimum de Pareto" et "front de Pareto".

Un optimum de Pareto est un état pour lequel nous ne pouvons pas améliorer un objectif sans aggraver l'autre objectif. Dans la plupart des cas, il existe plusieurs optimums de Pareto. Nous définissons rigoureusement

Définition 9. $(x^*, u^*) \in W^1([0, t_f], \mathbb{R}^2) \times \mathcal{U}$ est un optimum de Pareto du problème (5.11)-(5.15), si et seulement s'il n'existe pas un autre $(x, u) \in W^1([0, t_f], \mathbb{R}^2) \times \mathcal{U}$ tel que, nous avons, simultanément pour $i = 1, 2, 3$

$$J_i(x, u) < J_i(x^*, u^*),$$

L'ensemble de tous les optimums de Pareto du problème (5.11)-(5.15) est noté $\mathcal{P}(0, x_0)$.

L'objet principal de l'optimisation multiobjective est de déterminer le front de Pareto ou quelques points qui lui appartiennent. En effet, si la fonction J est convexe alors le front de Pareto est convexe et donc la méthode de scalarisation est utile pour déterminer le front de Pareto.

Puisque les fonctions objectifs J_1 , J_2 et J_3 que nous avons choisies sont linéaires donc on a le lemme suivant :

Lemme 2. *La fonction vectorielle objectif J est linéaire.*

Ainsi, le front de Pareto du problème de contrôle multiobjectifs (5.11)-(5.15) peut être déterminé en minimisant la fonction objectif scalarisée, où $w = (w_1, w_2, w_3)$:

$$J_w(x, u) = w_1 J_1(x, u) + w_2 \epsilon_1 J_2(x, u) + w_3 \epsilon_2 J_3(x, u), \quad 0 < w_i < 1, \quad \text{for } i = 1, 2, 3. \quad (5.16)$$

Puisque la densité des cellules tumorales, la densité des cellules effectrices et la dose de traitement chimiothérapeutique n'ont pas le même ordre de grandeur, il faut introduire ϵ_1 et ϵ_2 qui sont des facteurs de mise en échelle. Cela nous permet d'étudier plus clairement la dynamique du système (5.11) avec une fonction objectif (5.16).

Le paramètre de poids w_i peut être choisi pour modéliser les préférences entre les coûts objectifs. En effet, si la réduction de la densité des cellules tumorales est privilégiée dans le protocole thérapeutique alors w_1 doit être supérieur à w_2 et w_3 , à l'inverse si la minimisation de la quantité de médicaments est choisie pour que le patient reste en bonne santé, alors w_2 et w_3 doivent être supérieurs à w_1 .

Le problème consiste à minimiser la fonction objectif J_w , qui permet de minimiser les cellules tumorales et la quantité totale de médicament donnée dans un intervalle de temps $[0, t_f]$. Ces considérations conduisent au problème de contrôle optimal suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Minimiser } \int_0^{t_f} (w_1 T(t) + w_2 \epsilon_1 c(t) - w_3 \epsilon_2 E(t)) dt, \quad w_i \in]0, 1[\text{ pour } i = 1, 2, 3. \\ \text{s.t.} \\ \dot{T} = a(1 - bT)T - \mu c(t)T - nET, \\ \dot{E} = s - dE + \frac{\rho TE}{g + T} - mTE - hc(t)E, \\ c(t) \in [0, c_{max}], \\ E(0) = E_0 \text{ et } T(0) = T_0. \end{array} \right. \quad (5.17)$$

Pour chaque choix de w_i la solution de ce problème est un optimum de Pareto du problème à trois objectifs (5.11)-(5.15) et en faisant varier w_i on peut déterminer le front de Pareto. Le problème (5.17) est affine par rapport à la variable de contrôle c . Généralement, les coûts de contrôle quadratique conduisent à des fonctions de contrôle continu qui sont difficiles à administrer dans la pratique. Pour cette raison, nous nous intéressons aux coûts avec contrôle linéaire. Le cas linéaire nous donne des concaténations de contrôles bang-bang et singuliers. Les commandes bang-bang constantes par morceaux sont faciles à administrer. Ainsi, dans de nombreux cas, même des contrôles singuliers peuvent être approchés par des contrôles constants par morceaux. Cette structure de contrôle sera confirmée par nos calculs dans suite.

5.2.2 Existence et Caractérisation du contrôle optimal

Pour prouver l'existence d'un contrôle optimal, nous utilisons des arguments basés sur un résultat de [40].

Proposition 3. *Le problème (5.17) admet un contrôle optimal $u^* \in U$ tel que*

$$\min_{u \in \mathcal{U}} J(u) = J(u^*).$$

Démonstration. D'après (5.13), (5.14), nous prouvons que pour chaque contrôle $u \in \mathcal{U}$ il existe une solution unique (T, E) du système (5.11) définie sur $[0, t_f]$. Or, pour prouver que le problème de contrôle optimal (5.17) admet une solution, il suffit de prouver, d'après [40], que les conditions suivantes sont vérifiées :

A1- Le champ dynamique f est continu, et Lipschitzienne à la première variable x uniformément borné par rapport au second argument u : La continuité de f est évidente, la propriété de Lipschitz est prouvée par (5.14) et la majoration dérive de (5.13) en prenant le supremum sur u dans U

$$\sup_{u \in U} |f(x, u)| \leq C(x),$$

où $C(x) := C_1(1 + |x| + u_{max})$ et C_1 est donné dans (5.13).

A2- L'intégrande $L(x, u) := w_1T + w_2\epsilon_1u - w_3\epsilon_2E$, $\forall x = (T, E) \in \mathbb{R}^2$, $u \in U$ de J est continue, et Lipschitzienne à la première variable x uniformément borné par rapport au second argument u : Ces propriétés proviennent de la linéarité de L par rapport à toutes les variables. De plus, nous obtenons

$$\sup_{u \in U} L(x, u) \leq w_1T + w_3\epsilon_2E + w_2\epsilon_1u_{max}.$$

A3- La fonction $\tilde{f}(x, u) := [L(x, u); f(x, u)]$ est telle que l'ensemble $\tilde{f}(x, U)$ est convexe pour tout x : Ce fait dérive de la linéarité de f et L par rapport à l'argument u .

Nous pouvons donc conclure que le problème (5.2) admet un contrôle optimal. \square \square

Nous développons maintenant la caractérisation de ce contrôle optimal par le principe du maximum de Pontryagin.

Considérons à nouveau le système dynamique contrôlé (5.11) et

$$L(x, u) = w_1T + w_2\epsilon_1u - w_3\epsilon_2E, \quad \forall x = (T, E) \in \mathbb{R}^2, \quad u \in U. \quad (5.18)$$

L'hamiltonien de ce système est donné par :

$$\begin{aligned} H : \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^2 \times U &\rightarrow \mathbb{R} \\ (x, \lambda, u) &\mapsto H(x, \lambda, u) = \langle \lambda, f(t, x, u) \rangle + L(x, u), \end{aligned}$$

où $\langle \cdot, \cdot \rangle$ est le produit scalaire de \mathbb{R}^2 , $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2) : [0, t_f] \rightarrow \mathbb{R}^2$ est une fonction absolument continue, appelée vecteur adjoint.

Le principe du maximum de Pontryagin affirme ce qui suit

Proposition 4. *Si (u^*, x^*) est optimal alors il existe $\lambda(t)$ une fonction absolument continue telle que les équations suivantes sont satisfaites pour presque tout $t \in [0, t_f]$*

$$\begin{cases} \dot{\lambda}_1 = \lambda_1(2abT + \mu u + nE - a) + \lambda_2(mE - \frac{\rho g E}{(g+T)^2}) - w_1, \\ \dot{\lambda}_2 = \lambda_1 nT + \lambda_2(d + mT + hu - \frac{\rho T}{(g+T)}) + w_3\epsilon_2, \\ \lambda_1(t_f) = \lambda_2(t_f) = 0. \end{cases}$$

Ainsi, sur un sous intervalle de $[0, t_f]$, le contrôle optimal est donné par :

$$u^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{if } \Phi(t) > 0 \\ u_{sin} & \text{if } \Phi(t) = 0 \\ 1 & \text{if } \Phi(t) < 0, \end{cases}$$

où la fonction switch est définie par :

$$\Phi = \frac{\partial H}{\partial u} = w_2\epsilon_1 - \lambda_1\mu T - \lambda_2 h E.$$

Démonstration. D'après le principe de maximum de Pontryagin :

$$\dot{x}^*(t) = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(x^*(t), \lambda(t), u^*(t)), \quad (5.19)$$

$$\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}(x^*(t), \lambda(t), u^*(t)), \quad (5.20)$$

$$\begin{aligned} \max_{u \in U} H(x^*(t), \lambda(t), u(t)) &= H(x^*(t), \lambda(t), u^*(t)) = C^{te}, \\ \lambda_1(t_f) &= \lambda_2(t_f) = 0. \end{aligned} \quad (5.21)$$

Où H est donné par

$$\begin{aligned} H &= w_1 T + w_2 \epsilon_1 u - w_3 \epsilon_2 E + \lambda_1 (a(1 - bT)T - \mu u T - nET) + \\ &\quad \lambda_2 (s - dE + \frac{\rho T E}{g + T} - mTE - huE). \end{aligned} \quad (5.22)$$

En remplaçant H dans (5.19), (5.20) et (5.21) par son expression, nous obtenons

$$\begin{cases} \dot{\lambda}_1 = \lambda_1 (2abT + \mu u + nE - a) + \lambda_2 (mE - \frac{\rho g E}{(g+T)^2}) - w_1, \\ \dot{\lambda}_2 = \lambda_1 nT + \lambda_2 (d + mT + hu - \frac{\rho T}{(g+T)}) + w_3 \epsilon_2, \\ \lambda_1(t_f) = \lambda_2(t_f) = 0. \end{cases}$$

Compte tenu de la linéarité de H par rapport à u , la fonction switch est donnée par

$$\Phi = \frac{\partial H}{\partial u} = w_2 \epsilon_1 - \lambda_1 \mu T - \lambda_2 h E.$$

Dans cette fonction switch, nous remarquons qu'il n'y a pas de dépendance par rapport au contrôle u^* , alors il y a possibilité de contrôle singulier. Ainsi, le contrôle optimal est donné par :

$$u^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{if } \Phi(t) > 0 \\ u_{sin} & \text{if } \Phi(t) = 0 \\ 1 & \text{if } \Phi(t) < 0 \end{cases}$$

Des commandes singulières apparaissent si la fonction switch s'annule sur un intervalle de temps. Supposons que $u^*(t)$ est singulier sur un intervalle $[t_1, t_2]$, ce qui signifie que $\Phi(t)$ s'annule sur $[t_1, t_2]$. En mettant la première dérivée de la fonction de commutation Φ égale à zéro, on obtient

$$\dot{\Phi} = -\mu(\dot{\lambda}_1 T + \dot{T} \lambda_1) - h(\dot{\lambda}_2 E + \dot{E} \lambda_2) = 0.$$

En remplaçant les dérivés par leurs expressions, on obtient

$$\dot{\Phi} = \mu ab T^2 \lambda_1 + \mu \lambda_2 ET (m - \frac{\rho g}{(g+T)^2}) - \mu w T + h n \lambda_1 T E + h \lambda_2 s + h w_3 \epsilon_2 E.$$

A partir de $\Phi = 0$ et $\dot{\Phi} = 0$, nous pouvons obtenir λ_1 et λ_2 en termes de variables d'état. Premièrement, nous avons

$$\lambda_2 = \frac{-\mu w_1 T + w_2 \epsilon_1 (abT + \frac{hEn}{\mu}) + h w_3 \epsilon_2 E}{-\mu T E (m - \frac{\rho g}{(g+T)^2}) + h E (abT + \frac{hEn}{\mu}) - h s}.$$

λ_1 est donné par

$$\lambda_1 = \frac{w_2 \epsilon_1 - \lambda_2 h E}{\mu T}.$$

En remplaçant λ_2 par son expression, on obtient donc λ_1 en fonction des états T et E

$$\lambda_1 = \frac{w_2 \epsilon_1}{\mu T} - \frac{hE}{\mu T} \times \frac{-\mu w_1 T + \epsilon_1 w_2 (abT + \frac{hEn}{\mu})}{-\mu T E (m - \frac{\rho g}{(g+T)^2}) + hE (abT + \frac{hEn}{\mu}) - hs}.$$

Après avoir dérivé une seconde fois Φ , on obtient

$$\ddot{\Phi} = (R_1 R_2 + S_1 S_2 + P_1 P_2 + Q_1 Q_2) + u(\mu \lambda_1 P_2 + h \lambda_2 Q_2 - \mu T R_2 - h E S_2), \quad (5.23)$$

avec

$$\begin{aligned} P_1 &= \lambda_1 (2abT + nE - a) + \lambda_2 (mE - \frac{\rho g E}{(g+T)^2}) - w_1, \\ Q_1 &= n \lambda_1 T + \lambda_2 (d + mT - \frac{\rho T}{(g+T)}), \\ R_1 &= aT(1 - bT) - nET, \\ S_1 &= s - dE + \frac{\rho ET}{(g+T)} - mTE, \\ R_2 &= \mu \lambda_2 E (m - \frac{\rho g}{(g+T)^2}) - \mu w_1 + 2\mu T \lambda_1 ab + nhE \lambda_1 + \mu \lambda_2 ET \frac{2\rho g}{(g+T)^3}, \\ S_2 &= \mu T \lambda_2 (m - \frac{\rho g}{(g+T)^2}) + nh \lambda_1 T + hw_3 \epsilon_2, \\ P_2 &= \mu abT^2 + nhET, \\ Q_2 &= \mu TE (m - \frac{\rho g}{(g+T)^2}) + hs. \end{aligned}$$

De plus, une autre condition d'optimalité nécessaire est la condition généralisée de Legendre Clebsch :

$$(-1)^q \frac{\partial}{\partial u} \left(\frac{d^{2q} \Phi(t)}{dt^{2q}} \right) \geq 0. \quad (5.24)$$

Où q est l'ordre de la singularité du contrôle u . Ainsi, pour notre problème, la condition stricte de Legendre-Clebsch est satisfaite si

$$-\frac{\partial}{\partial u} \left(\frac{d^2 \Phi(t)}{dt^2} \right) = -(\mu \lambda_1 P_2 + h \lambda_2 Q_2 - \mu T R_2 - h E S_2) > 0 \quad (5.25)$$

Sous cette condition, l'équation $\ddot{\Phi}(t) = 0$ donne une formule pour le contrôle singulier en termes des variables d'état T et E . Ensuite, nous obtenons un contrôle feedback défini comme suit :

$$u_{sin} = -\frac{R_1 R_2 + S_1 S_2 + P_1 P_2 + Q_1 Q_2}{\mu \lambda_1 P_2 + h \lambda_2 Q_2 - \mu T R_2 - h E S_2}$$

□

5.2.3 Simulations numériques

Après la caractérisation du contrôle optimal u , nous faisons des simulations numériques pour illustrer les résultats théoriques obtenus dans la section précédente. Pour ce faire, nous nous intéressons à la méthode indirecte qui consiste à résoudre numériquement, par une méthode de tir, un problème de valeurs limites obtenu en appliquant le principe du maximum. L'application du principe maximum de Pontryagin nous a permis d'exprimer le contrôle extrémal en fonction des états (T, E) et des états adjoints (λ_1, λ_2) . Le système extrémal devient alors un système différentiel de la forme suivante :

$$\dot{Z}(t) = F(t, Z(t)), \quad (5.26)$$

où $Z(t) = (T(t), E(t), \lambda_1(t), \lambda_2(t))$, avec des conditions initiales sur les états (T_0, E_0) et des conditions finales sur les états adjoints $\lambda_1(t_f), \lambda_2(t_f) = (0, 0)$. La méthode de tir consiste à résoudre la dynamique couplée (5.26), où les valeurs de $\lambda_1(0)$ et $\lambda_2(0)$ sont fournies. Cela signifie qu'il faut résoudre un problème de valeur limite avec des conditions initiales sur les états et des conditions finales sur les états adjoints ce qui nous amène à un système d'équations différentielles de type mixte. Il s'ensuit que, pour initialiser avec succès une méthode de tir pour (5.26), une estimation de la valeur initiale du vecteur adjoint est nécessaire.

Par contre, l'ordre de grandeur du contrôle u est 0, tandis que la densité des cellules tumorales a un ordre de grandeur 7. Par conséquent, pour les simulations numériques, nous adimensionnons les équations du système (5.11) en choisissant une échelle de concentration d'ordre de grandeur pour les populations cellulaires E et T , E_0 et T_0 , respectivement. Le système dynamique (5.11) devient :

$$\begin{cases} \dot{z} = a(1 - \beta z)z - \mu u(t)z - r_1 y z \\ \dot{y} = \sigma - dy + \frac{\rho z y}{\eta + z} - r_2 z y - hu(t)y \\ z(0) = z_0 \text{ et } y(0) = y_0 \end{cases} \quad (5.27)$$

Avec

$$\begin{aligned} z &= \frac{T}{T_0} & y &= \frac{E}{E_0} \\ \beta &= bT_0 & r_1 &= nE_0 \\ \sigma &= \frac{s}{E_0} & \eta &= \frac{g}{T_0} \\ \text{and} & & r_2 &= mT_0 \end{aligned}$$

Nous avons utilisé $E_0 = 10^5$, $T_0 = 10^7$ et les valeurs des paramètres dans la table 1 pour définir les nouvelles valeurs des paramètres du système non dimensionnel (5.27) comme suit :

$$\begin{aligned} \beta &= 0.02 & r_1 &= 0.35 \\ \sigma &= 0.13 & \eta &= 2.019 \\ r_2 &= 0.003422 \end{aligned}$$

Nous trouvons numériquement un contrôle optimal minimisant la fonction objectif mise en échelle

$$J(u) = \int_0^{t_f} (w_1 z(t) + w_2 \tilde{\epsilon}_1 u(t) - (1 - (w_1 + w_2)) \tilde{\epsilon}_2 E(t)) dt$$

Dans ce qui suit, nous simulons des résultats théoriques en fonction des différentes valeurs de w_1 et w_2 . Nous simulons deux types de scénarios : le premier dans lequel la minimisation de la population de cellules tumorales est privilégiée, ce qui signifie que la valeur de w_1 est plus élevée que w_2 et la seconde dans laquelle on donne plus d'importance pour minimiser la dose de chimiothérapie. Avec les poids $\tilde{\epsilon}$ spécifiés comme suit :

$$\tilde{\epsilon}_1 = \frac{10^7}{T_0} = 1 \text{ et } \tilde{\epsilon}_2 = \frac{10^2 E_0}{T_0} = 1.$$

La figure 20, illustre la variation de la population cellulaire et le niveau de concentration du médicament, nous choisissons $w_1 = 0.6$ et $w_2 = 0.2$.

Dans ces simulations numériques, le nombre de jours de traitement a été limité à 30 jours. Dans ce cas, une dose maximale de chimiothérapie est administrée au début du traitement pour réduire la densité des cellules tumorales. Après presque deux jours de période

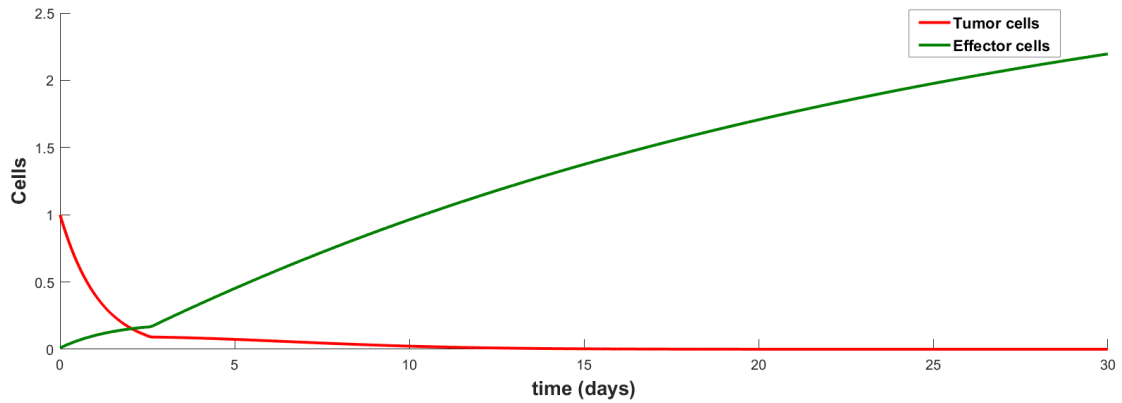
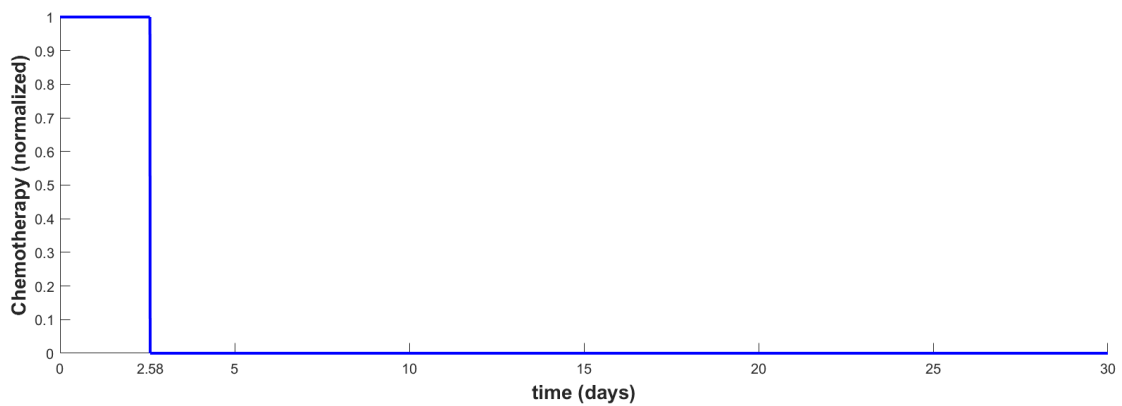
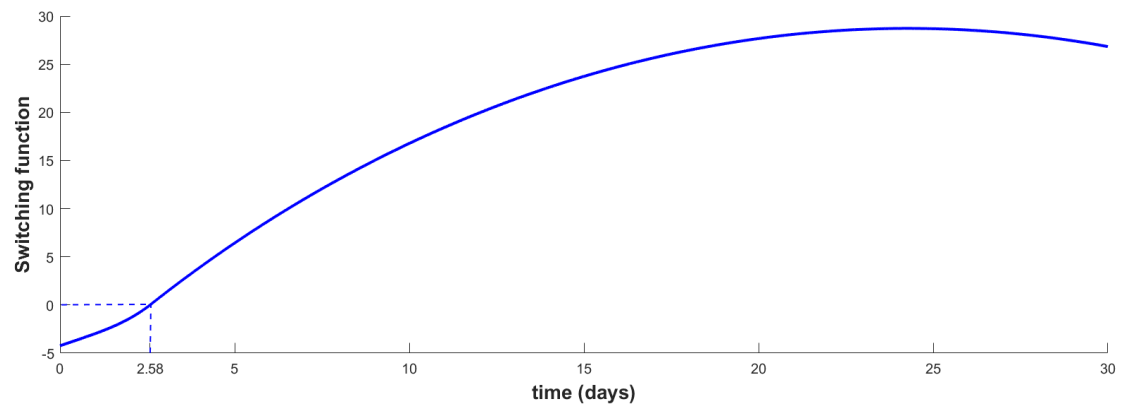


FIGURE 20: Trajectoires optimales des populations cellulaires : cellules tumorales et cellules effectrices, avec $w_1 = 0.6$, $w_2 = 0.2$. Les conditions initiales utilisées sont $z_0 = 1$ et $y_0 = 0.01$.



(a) Control



(b) Switching function

FIGURE 21: Fig 21a. Contrôle bang-bang u . Fig 21b. Fonction switch ϕ où le temps de switch est $t^* = 2.58$. Les valeurs des paramètres de poids sont choisies telles que : $w_1 = 0.6$ et $w_2 = 0.2$. Les conditions initiales sont $z_0 = 1$ et $y_0 = 0.01$.

de traitement, on arrête complètement le médicament pendant un mois. Alors que la population de cellules immunitaires a une chance de se rétablir. La figure 23 montre les résultats du second cas dans lequel nous privilégions la réduction de la dose de chimiothérapie en choisissant $w_1 = 0,2$ et $w_2 = 0,6$. La chimiothérapie est introduite au niveau maximum pendant une courte période. Par conséquent, les cellules tumorales diminuent lentement pour atteindre la même valeur minimale que le cas précédent à la fin du traitement où aucune

chimiothérapie n'est administrée, tandis que les cellules effectrices continuent d'augmenter avec le temps. Dans les deux cas étudiés, une dose maximale de chimiothérapie au début

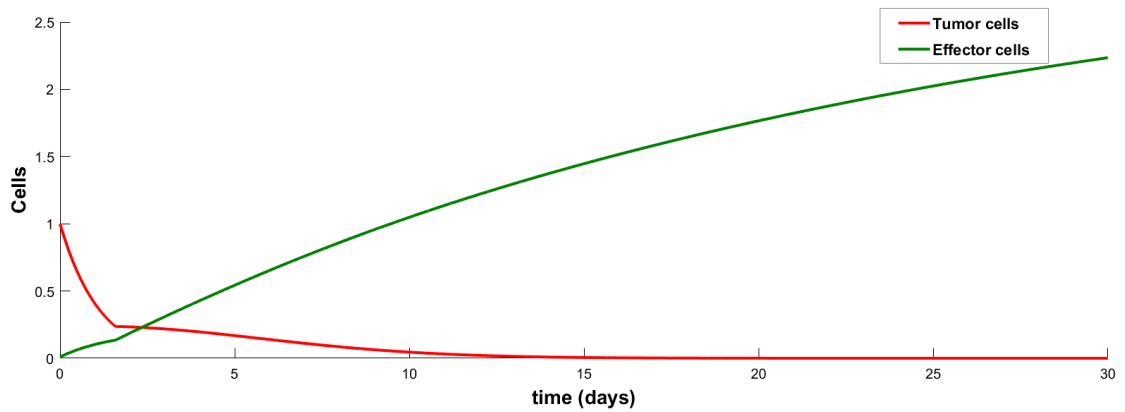
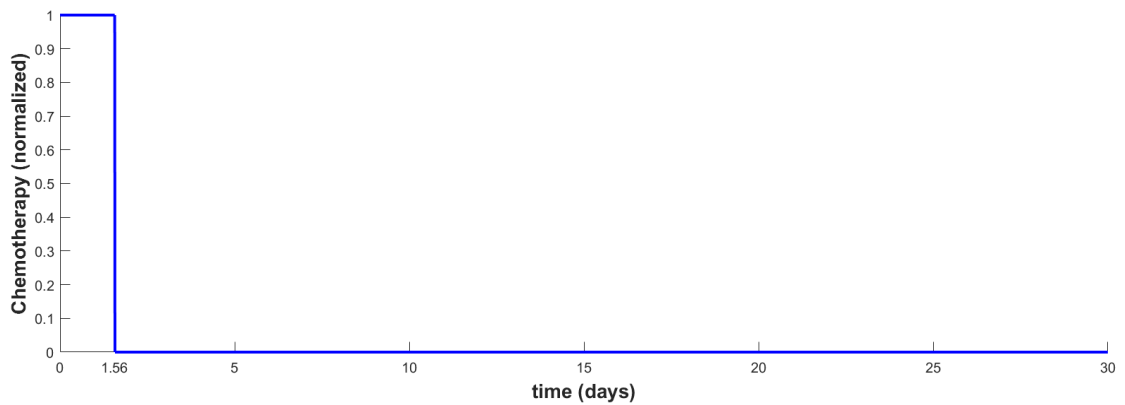
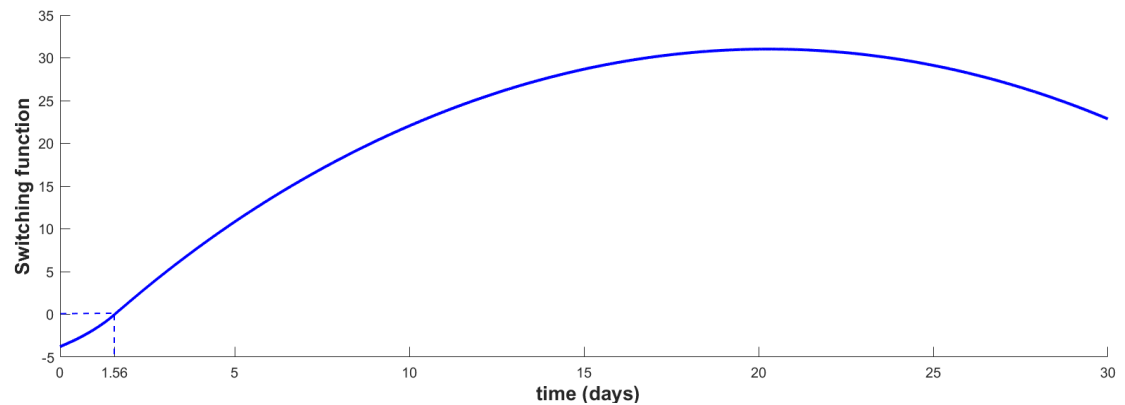


FIGURE 22: Trajectoires optimales des cellules tumorales et des cellules effectrices avec $w_1 = 0.2$, $w_2 = 0.6$ et les conditions initiales $z_0 = 1$ et $y_0 = 0.01$.



(a) Contrôle



(b) Fonction switch

FIGURE 23: Fig 23a. Contrôle bang-bang u . Fig 23b. Fonction switch ϕ avec un temps de switch égal à $t^* = 1.56$.

de traitement est suffisante pour contrôler les cellules tumorales. Puisque la chimiothérapie ne reste pas dans le corps du patient et se dégrade avec le temps, les cellules effectrices ont la chance de reprendre leur croissance pour atteindre une densité maximale en fin de

traitement, ce système immunitaire fort maintient le taux de croissance des cellules tumorales bas. Le contrôle optimal dans les résultats des simulations numériques est bang-bang, nous ne rencontrons pas de contrôle singulier en exécutant la dynamique du système pour 30 jours. On note que les paramètres du problème sont tels que les fonctions switch 23b et 21b ne s'annulent pas dans un intervalle de temps ainsi que la commande singulière ne satisfait pas la condition nécessaire du second ordre (5.25).

Dans le cas général, la courbe représentée sur la figure 24 illustre les solutions du problème (5.17) en utilisant différentes valeurs des variables w_1 et w_2 . Cette courbe correspond au Front de Pareto qui fournit un outil très utile pour trouver des compromis possibles entre les différentes fonctions de coût J_1 , J_2 et J_3 . La signification intuitive de cette courbe est que les éléments qui ne sont pas sur le front de Pareto ne représentent jamais le meilleur choix. En revanche, les solutions qui appartiennent au front de Pareto sont des solutions de Pareto et pourraient être le meilleur choix, en fonction de la manière dont l'utilisateur décide de faire un compromis entre les poids des différentes variables.

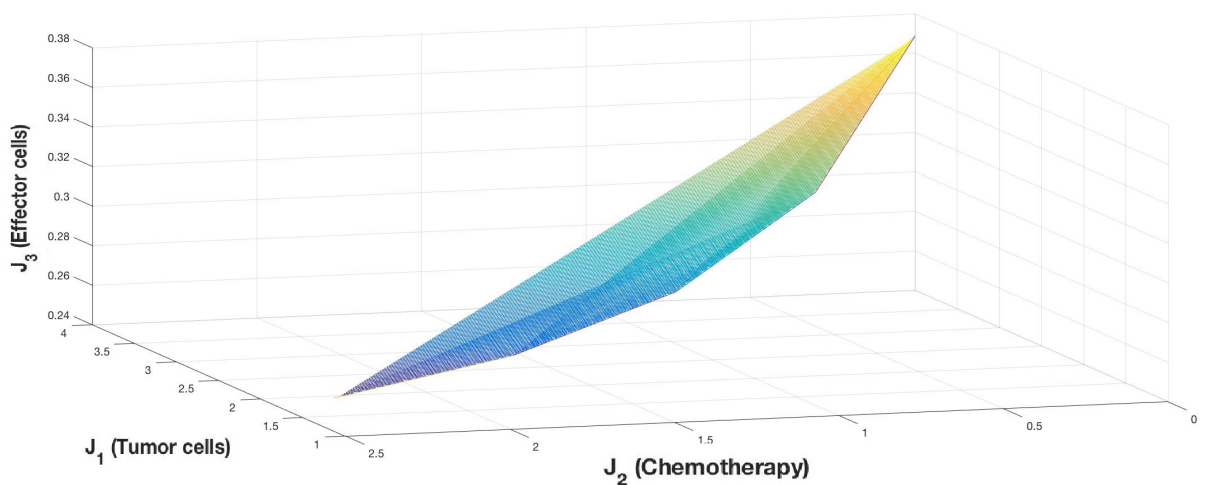


FIGURE 24: Représentation de J_3 en fonction de J_1 et J_2 en utilisant différentes valeurs de w_1 et w_2 .

À partir des résultats obtenus dans les différents cas étudiés, nous pouvons affirmer que, dans chaque cas, nous avons des solutions optimales de Pareto qui peuvent aider le personnel médical à faire le meilleur choix pour le traitement d'un patient atteint d'un cancer. Les cas, dans lesquels on privilégie la densité de cellules tumorales, donnent de meilleurs résultats concernant la densité des populations cellulaires et les doses de chimiothérapie administrées qui peuvent offrir des informations qui aideront les médecins à choisir le meilleur protocole thérapeutique pour minimiser les cellules tumorales tout en minimisant les doses du traitement.

Nous avons étudié un problème de contrôle optimal linéaire basé sur le modèle mathématique (3.1) intégrant l'interaction des populations de cellules tumorales et effectrices et leurs réponses au traitement de chimiothérapie. Nous avons invoqué l'optimisation multi-objectifs afin de minimiser la densité des cellules tumorales ainsi que la quantité de médicaments chimiothérapeutiques et de maximiser la densité des cellules du système immunitaire. Pour les trois types de fonctions objectifs analysées, nous avons caractérisé une solution de Pareto optimale en utilisant la méthode de scalarisation. Ensuite, un contrôle optimal a été explicitement caractérisé et a réussi à réduire la densité tumorale. Les simulations des

résultats théoriques en fonction de différentes valeurs des paramètres de poids w_1 et w_2 , ont montré que dans tous les cas étudiés, les contrôles linéaires ont un comportement similaire dans l'administration des doses de chimiothérapie. Une dose maximale de chimiothérapie au début du traitement est le meilleur moyen de lutter contre le cancer. Si une dose maximale de traitement de chimiothérapie peut être administrée pour tuer rapidement la tumeur, les cellules effectrices ont la chance de reprendre leur croissance et de stimuler le système immunitaire, alors le cancer peut être efficacement contrôlé.

Thérapies à cellules CAR-T pour les leucémies lymphoblastiques aiguës B : aperçus à partir de modèles mathématiques

Les immunothérapies sont basées sur des approches très différentes telles que les inhibiteurs de point de contrôle, le transfert adoptif des cellules T et les anticorps bivalents. La thérapie par cellules T avec les récepteurs antigéniques chimériques (CAR) représente une avancée majeure dans le traitement personnalisé du cancer.

6.1 Traitement par cellules CAR T

Ce type de thérapie repose sur la modification génétique des propres lymphocytes T d'un patient afin que ceux-ci soient en mesure de reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Le principe de cette immunothérapie consiste dans un premier temps à prélever chez un patient des lymphocytes T, des globules blancs qui jouent un rôle majeur au sein du système immunitaire, le système de défense de l'organisme. Ce sont les lymphocytes T qui identifient et détruisent toutes les cellules reconnues étrangères à l'organisme, que ce soient des bactéries, des virus ou des cellules cancéreuses. Les lymphocytes T prélevés sont ensuite modifiés génétiquement pour qu'ils expriment à leur surface une protéine chimérique (c'est-à-dire créée artificiellement) spécifique. Celle-ci leur permet alors de reconnaître les cellules cancéreuses, d'une part, et de s'activer pour détruire ces mêmes cellules cancéreuses. Une fois modifiés, les lymphocytes T sont expansées et réinjectés au patient.

6.1.1 Antigène cible : le CD19

La cible idéale pour une cellule CAR-T serait un antigène exprimé exclusivement à la surface des cellules tumorales, mais de tels antigènes sont difficiles à trouver. Le CD19 est une protéine exprimée uniquement à la surface des lymphocytes B, et ce tout au long de leur développement. De plus, l'aplasie des cellules B est une toxicité qui peut être corrigée par l'administration intraveineuse ou sous-cutanée d'immunoglobulines polyvalentes. Il représente de ce fait une cible d'intérêt dans le traitement des cancers hématologiques à cellules B comme la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie aigüe lymphoblastique, les Lymphomes Non-Hodgkiniens (LNH) etc.

Il s'agit de l'antigène cible le plus étudié, en particulier avec les nouvelles thérapies par cellules CAR-T. A ce jour deux hémopathies à cellules B peuvent être prises en charge par des cellules CAR-T : la Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) de type B et le Lymphome

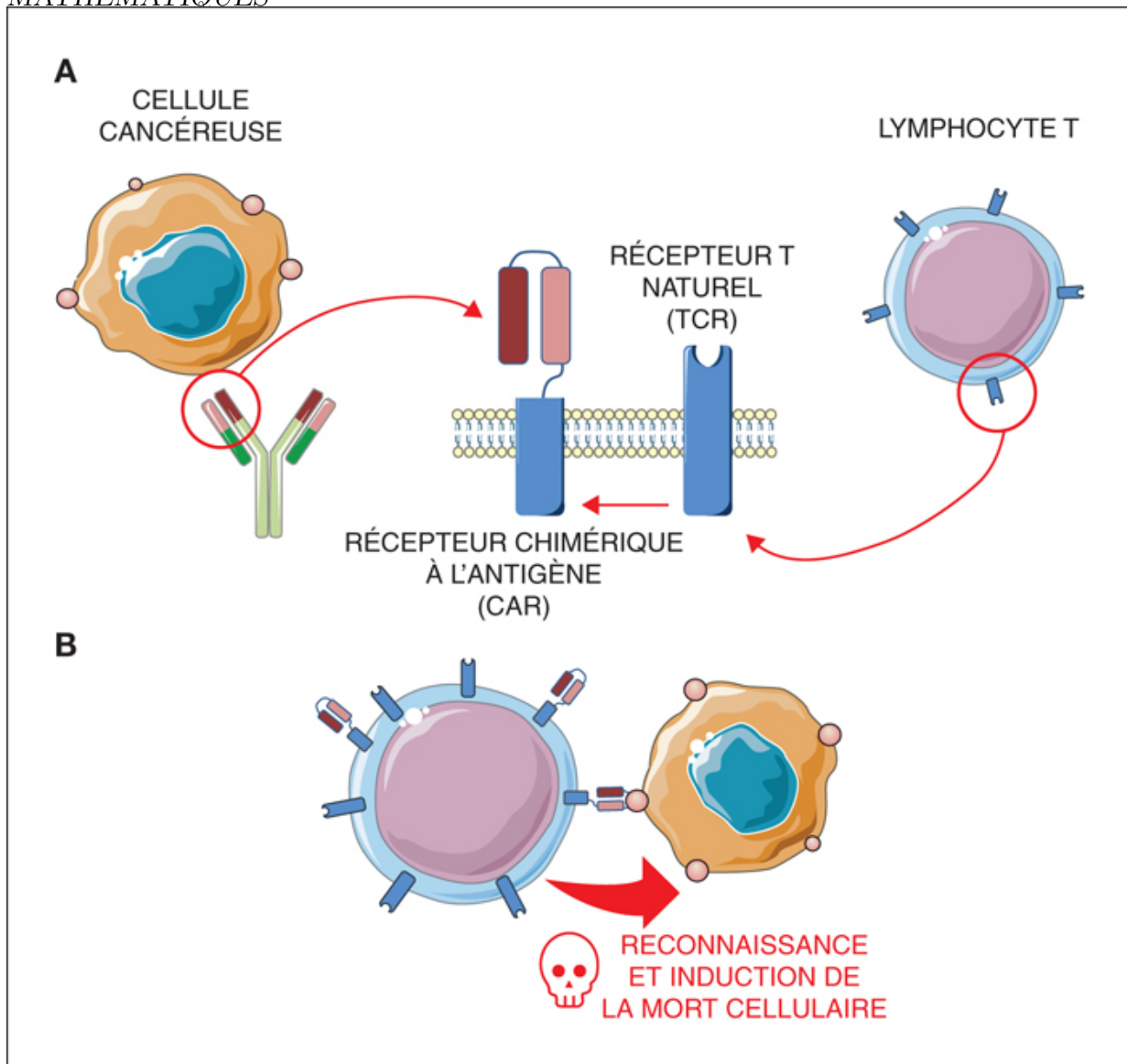


FIGURE 25: Reconnaissance d'une cellule cancéreuse par un CAR.

Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB).

6.1.2 Leucémie aigue lymphoblastique à cellules B

La LAL est une hémopathie maligne qui se caractérise par la prolifération clonale d'un précurseur d'une cellule B ou d'une cellule T, bloqué à un stade précoce de différenciation. Ces cellules clonales, appelées blastes, envahissent peu à peu la moelle osseuse et entraînent une insuffisance médullaire. Il s'agit d'une maladie rare, principalement retrouvée chez l'enfant et chez l'adulte âgé de plus de 50 ans. Elle représente néanmoins le cancer le plus fréquent chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. On distingue deux types de LAL, selon la lignée d'appartenance des blastes : - les LAL de type B, qui représentent environ 85% des cas, - les LAL de type T, environ 15% des cas.

Les essais cliniques ont montré des résultats très prometteurs chez des patients en phase terminale avec une guérison complète allant jusqu'à 92% dans les leucémies lymphoblastiques aiguës [87, 63, 66]. De très bons résultats ont été rapportés pour d'autres tumeurs malignes à cellules B telles que le lymphome à grandes cellules B [?, ?] ou le myélome multiple [18]. Cela a abouti à l'approbation récente de thérapies à cellules CAR T dirigées

contre la protéine CD19 pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë et du lymphome diffus à grandes cellules B.

6.1.3 Effets secondaires

Syndrome de libération de cytokines.

L'un des effets toxiques graves associés à l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T est le syndrome de libération de cytokines. Ce syndrome est le résultat de l'activation des cellules T ; sa présence indique donc une réponse positive à la thérapie. Les cellules CAR-T réinjectées qui entrent en contact avec leurs cibles sont rapidement activées et des cytokines (messagers chimiques qui aident les cellules T à accomplir leurs tâches) sont sécrétées. Les symptômes associés à une forme bénigne de libération de cytokines s'apparentent souvent à ceux d'infections virales, comme la grippe. Avec l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T, de grandes quantités de cytokines sont produites par le système immunitaire activé. Dans ce contexte, le syndrome de libération de cytokines peut causer une forte fièvre, une baisse de la tension artérielle ou une mauvaise oxygénation des poumons (une condition qui exige une oxygénothérapie temporaire). Certains patients souffrent de délire, de confusion et de convulsions pendant le traitement. Ces symptômes apparaissent généralement dans les premières semaines de la thérapie. On ne comprend pas tout à fait ce qui cause les symptômes du syndrome de libération de cytokines. L'une des explications possibles est que les cellules CAR-T sécrètent des cytokines. Ces symptômes sont toutefois réversibles. Bien que le SRC soit maintenant mieux contrôlé à l'aide du tocilizumab approuvé par la FDA, il a entraîné une inversion rapide du SRC mettant la vie en danger tout en maintenant l'efficacité du traitement des cellules CAR T [68].

Aplasia des cellules B

L'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T qui cible les antigènes se trouvant à la surface des cellules B détruit les cellules B cancéreuses, mais aussi les cellules B saines. Par conséquent, l'aplasie des cellules B (nombre peu élevé ou absence de cellules B) est un effet indésirable auquel on peut s'attendre. Une absence de cellules B peut nuire à la capacité de l'organisme de produire les anticorps qui le protègent contre les infections. La thérapie de substitution par immunoglobuline intraveineuse est utilisée pour prévenir les infections. On ignore pendant combien de temps la diminution du nombre de cellules B persiste, mais on sait qu'aucun effet secondaire à long terme n'a été observé.

Effets indésirables neurologiques

Des effets indésirables neurologiques, transitoires mais parfois gênants, peuvent également se produire dans les huit premières semaines après l'administration des cellules CAR-T.

Il s'agit, par exemple, de convulsions, de tremblements, d'états de confusion, de difficultés d'élocution ou de pertes de connaissance. La plupart de ces symptômes régressent complètement grâce à des soins adaptés.

6.2 Modèles mathématiques

Malgré l'efficacité de la thérapie par cellules CAR-T, entre 30% et 60% des patients rechute après le traitement, probablement en raison de la persistance des cellules CAR T

et de l'échappement ou de la régulation négative de l'antigène CD19, qui est un grand défi pour la lutte contre la maladie [99].

Les modèles mathématiques ont le potentiel d'aider à fournir une compréhension des mécanismes des différents processus impliqués dans les traitements oncologiques et à trouver des protocoles ou combinaisons optimisés améliorant la survie et / ou réduisant la toxicité [1, 71]. Les traitements des cellules CAR T ont récemment suscité l'intérêt des mathématiques appliqués, principalement dans le cas des gliomes [45, 79], des mélanomes [6] et des tumeurs malignes des cellules B [56, 33, 67].

Dans ce qui suit, nous décrivons un modèle mathématique comprenant à la fois des cellules B progénitrices, immatures et matures, des cellules leucémiques et des cellules CAR T, ainsi que des variables surveillant différentes toxicités liées au traitement. Nous utilisons ce modèle pour répondre à plusieurs questions de pertinence liées à la thérapie.

6.2.1 Modèle mathématique de base

Notre premier modèle de base tenant compte de la dynamique des populations cellulaires concernées en réponse à l'injection de cellules CAR T est composé de cinq compartiments cellulaires : Cellules CAR T $C(t)$, cellules souches hématopoïétiques CD19⁻ $P(t)$, un compartiment contenant les cellules B de la moelle osseuse pré-B, Pro-B et immatures $I(t)$, les cellules B saines matures $B(t)$, des clones de tumeurs leucémique $L(t)$. Nous surveillons également les toxicités liées aux cytokines ($Y(t)$) et la toxicité neurologique due aux lymphocytes T injectées ($N(t)$).

$$\frac{dC}{dt} = \rho_C (L + B) C + \rho_\beta IC - \frac{1}{\tau_C} C, \quad (6.1a)$$

$$\frac{dL}{dt} = \rho_L L - \alpha LC, \quad (6.1b)$$

$$\frac{dB}{dt} = \frac{1}{\tau_I} I - \alpha BC - \frac{1}{\tau_B} B, \quad (6.1c)$$

$$\frac{dP}{dt} = \rho_P (2a_{PS}(t) - 1) P - \frac{1}{\tau_P} P, \quad (6.1d)$$

$$\frac{dI}{dt} = \rho_I (2a_{IS}(t) - 1) I - \frac{1}{\tau_I} I + \frac{1}{\tau_P} P - \alpha\beta IC, \quad (6.1e)$$

$$\frac{dY}{dt} = \rho_Y C (L + B) - \frac{1}{\tau_Y} Y, \quad (6.1f)$$

$$\frac{dN}{dt} = \rho_N C - \frac{1}{\tau_N} N. \quad (6.1g)$$

L'équation (6.1a) décrit la dynamique des cellules CAR T ($C(t)$). Ces cellules ont une durée de vie finie τ_C et sont stimulées par leur interaction avec les cellules présentant l'antigène CD19, notamment, les cellules $B(t)$ matures, tumorales $L(t)$ ou immatures $I(t)$. Le paramètre ρ_C est le taux d'expansion des cellules CAR T après chaque rencontre avec des cellules CD19⁺. Le paramètre $\rho_\beta < \rho_C$ tient compte du fait que les cellules B immatures ne sont localisées que dans la moelle osseuse et donc les rencontres entre les cellules CAR T et ces cellules seront moins fréquentes, c'est-à-dire $\rho_\beta = \beta\rho_C$, où β est la fraction de cellules CAR T dans la moelle osseuse. Nous supposons qu'il s'agit d'une fraction fixe de la charge totale des cellules CAR T.

Contrairement aux autres approches de modélisation [56, 33, 67], nous n'incluons pas de terme de mort dû aux rencontres avec les cellules cibles, parce que les cellules CAR T ne meurent pas après avoir tué la cellule cible [23, 22]. Aussi différemment de ces modèles,

il n'y a pas de terme de prolifération standard proportionnel à la population de cellules CAR T car en général les cellules T ne se divisent pas spontanément [93] et leur expansion clonale dépend de la stimulation avec l'antigène CD19.

L'équation (6.1b) modélise la dynamique des cellules tumorales suivant une croissance exponentielle de taux ρ_T . Cette équation inclut aussi un terme de mortalité dû aux rencontres avec les cellules CAR T. En effet, les cellules CAR T détruisent les cellules tumorales après les avoir rencontrées, le paramètre α mesure la probabilité de ces rencontres [7].

Les équations pour les cellules B (6.1c - 6.1e) incluent un compartiment pour les cellules souches hématopoïétiques CD19⁻ ($P(t)$) ayant un taux de division asymétrique a_P et un taux de différenciation $1/\tau_P$ dans un nouveau compartiment tenant compte de tous les autres états de différenciation CD19⁺ des cellules B progénitrices de la moelle osseuse (cellules Pro-B, Pré-B et immatures) ($I(t)$). Ces cellules auront une dynamique similaire et seront la source de cellules B matures. Puisque toutes les cellules du compartiment $I(t)$ expriment déjà l'antigène CD19, elles seront une cible pour la fraction de cellules CAR T dans la moelle osseuse $\beta C(t)$. Enfin, les cellules B matures ($B(t)$) sont le stade terminal de différenciation de ces cellules, circulant principalement dans le sang, la rate et d'autres tissus lymphoïdes secondaires.

La structure des compartiments hématopoïétiques est similaire à celle des autres modèles d'hématopoïèse [60]. La signalisation $s(t)$ peut être supposée être de la forme

$$s(t) = \frac{1}{1 + k_s (P + I)}. \quad (6.2)$$

En ce qui concerne les équations de toxicité, (6.1f), (6.1g), la variable $Y(t)$ prend compte des taux de cytokines pour décrire le syndrome de libération des cytokines. Les cytokines sont libérées lors de la stimulation des cellules CAR T par les antigènes à un taux ρ_Y et sont éliminées à un taux $1/\tau_Y$.

Enfin, la toxicité neurologique est liée au nombre de cellules CAR T infiltrant le système nerveux central (SNC) avec un taux ρ_N , et éliminées à un taux $1/\tau_N$.

Un résumé des différents processus inclus dans le modèle est affiché dans la figure 26.

6.2.2 Modèle mathématique à court terme

La description de la dynamique dans les premières semaines après l'injection des lymphocytes CAR T peut être décrite sous une forme encore plus simple. Au cours de cette période, la contribution principale à la dynamique est l'expansion des cellules CAR T et son effet sur les cellules B saines et les cellules tumorales. Ainsi, on peut négliger la contribution des compartiments hématopoïétiques et la mort naturelle des cellules B pour obtenir le système dynamique suivant :

$$\frac{dC}{dt} = \rho_C (L + B) C - \frac{1}{\tau_C} C, \quad (6.3a)$$

$$\frac{dL}{dt} = \rho_L L - \alpha LC, \quad (6.3b)$$

$$\frac{dB}{dt} = -\alpha BC - \frac{1}{\tau_B} B. \quad (6.3c)$$

Si nous souhaitons ne conserver que les termes dominants pendant les premières semaines (par exemple, quatre) en tenant compte de la dégradation des populations B, T et de la croissance de la population C , nous pouvons négliger le terme de prolifération tumorale

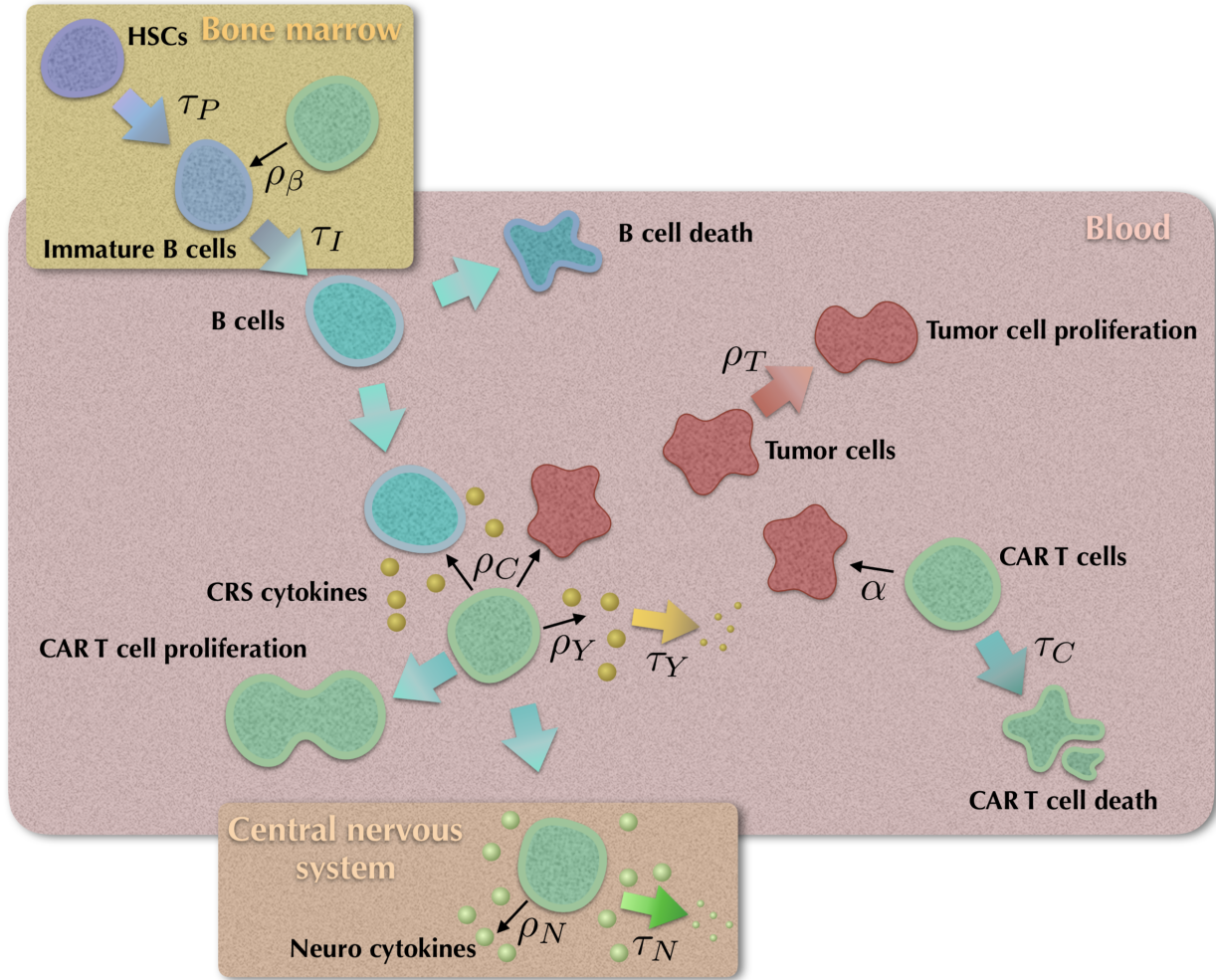


FIGURE 26: Processus inclus dans le modèle mathématique (6.1)

$\rho_L L$, la mortalité naturelle des cellules B B/τ_B et combiner les deux équations (6.3b) et (6.3c) en définissant une nouvelle variable $\Gamma(t) = B(t) + L(t)$ pour obtenir

$$\frac{dC}{dt} = \rho_C \Gamma C - \frac{1}{\tau_C} C, \quad (6.4a)$$

$$\frac{d\Gamma}{dt} = -\alpha \Gamma C. \quad (6.4b)$$

6.3 Résultats

6.3.1 Estimation des paramètres

Il est facile de fournir des estimations approximatives des paramètres de l'équation (6.3c). La durée de vie des cellules B est connue, elle est égale à 5 ou 6 semaines [42]. Les lymphocytes B représentent une fraction variable entre 5% et 20% [24] du nombre total de lymphocytes qui est d'environ 2^{12} [9] ce qui aboutit à une borne inférieure égale à 10^{11} lymphocytes B dans le corps humain.

Le taux de croissance d'une tumeur dépend de son agressivité, mais pour le cas des leucémies lymphoblastiques aiguës, qui sont des tumeurs à croissance rapide, il est de l'ordre de plusieurs semaines [46, 60].

Après leur activation, la plupart des cellules effectrices T CD8⁺ subissent une apoptose après 2 semaines, avec une petite proportion de cellules survivant pour devenir des lymphocytes T CD8⁺ mémoire capables de survivre plus longtemps [82]. D'autres travaux récents ont rapporté des valeurs de survie plus élevées autour d'un mois [43]. Ainsi, nous prendrons la durée de vie moyenne des cellules CAR-T environ 2 à 4 semaines.

Pour estimer le paramètre d'interaction α , nous utiliserons le fait que, les cellules CAR T chez les enfants traités contre la leucémie lymphoblastique aigue ont atteint une expansion *in vivo* maximale en environ 14 jours [47]. Enfin, le taux ρ_C doit être un multiple de α lié à l'effet stimulant de chaque rencontre de cellules T avec les cellules CD19⁺. Nous supposons 3-5 fois α .

Les valeurs des paramètres à utiliser sont résumées dans le tableau suivant 2

Paramètre	Description	Valeur	Unités	Référence
τ_B	durée de vie des lymphocytes B	30-60	jour	[42]
ρ_L	taux de croissance tumorale	1/30-1/60	jour ⁻¹	
τ_C	durée de vie des cellules CAR T activées	14 - 30	jour	[82, 43]
ρ_C	Stimulation mitotique des cellules CAR T par cellules CD19 ⁺	$(2-5) \times \alpha$		
α	l'efficacité de destruction des cellules CAR T	$\sim 10^{-11}$		Estimée de [47] et (6.3)

TABLE 2: Les valeurs des paramètres du modèle (6.3)

6.3.2 Simulations numériques

Nous avons d'abord étudié numériquement la dynamique du système post-injection de cellules CAR T, comme décrit par le modèle (6.3). La figure 27 montre un exemple typique. Au cours des deux premiers mois de la simulation, les cellules CAR T se sont développées, montrant un pic d'environ deux semaines après l'injection, avant que leur nombre ne se stabilise et ne commence à diminuer. Les compartiments des cellules leucémique et des cellules B ont subis une décroissance continue vers des valeurs indétectables représentant la dynamique d'un patient sans maladie résiduelle. L'expansion de la population cellulaire CAR T est exponentielle, augmentant de plusieurs ordres de grandeur (voir la figure 27 (b)), ce qui correspond aux données expérimentales rapportées [43] et aux ensembles de données des patients. Nous avons ensuite étudié la dynamique des équations du modèle (6.1c) en utilisant différents nombres de cellules CAR T injectées. Un exemple typique est présenté dans la figure 28. Le changement de l'ordre de grandeur de la valeur initiale des cellules CAR T a entraîné des changements mineurs dans l'expansion maximale atteinte (d'environ 6%). Une réduction du temps d'expansion maximale d'environ 3 jours a été observée. Cependant, la persistance des cellules CAR T n'a pas été affectée par la valeur initiale. Il a déjà été observé que lorsque le nombre de cellules CAR T injectées est faible, la thérapie peut échouer [36]. Nous avons simulé *in silico*, et avons remarqué que l'effet d'une réduction du taux ρ_C de stimulation des cellules CAR T ainsi que la dynamique des populations cellulaires étaient sensiblement affectés (voir figure 29). Cette réduction

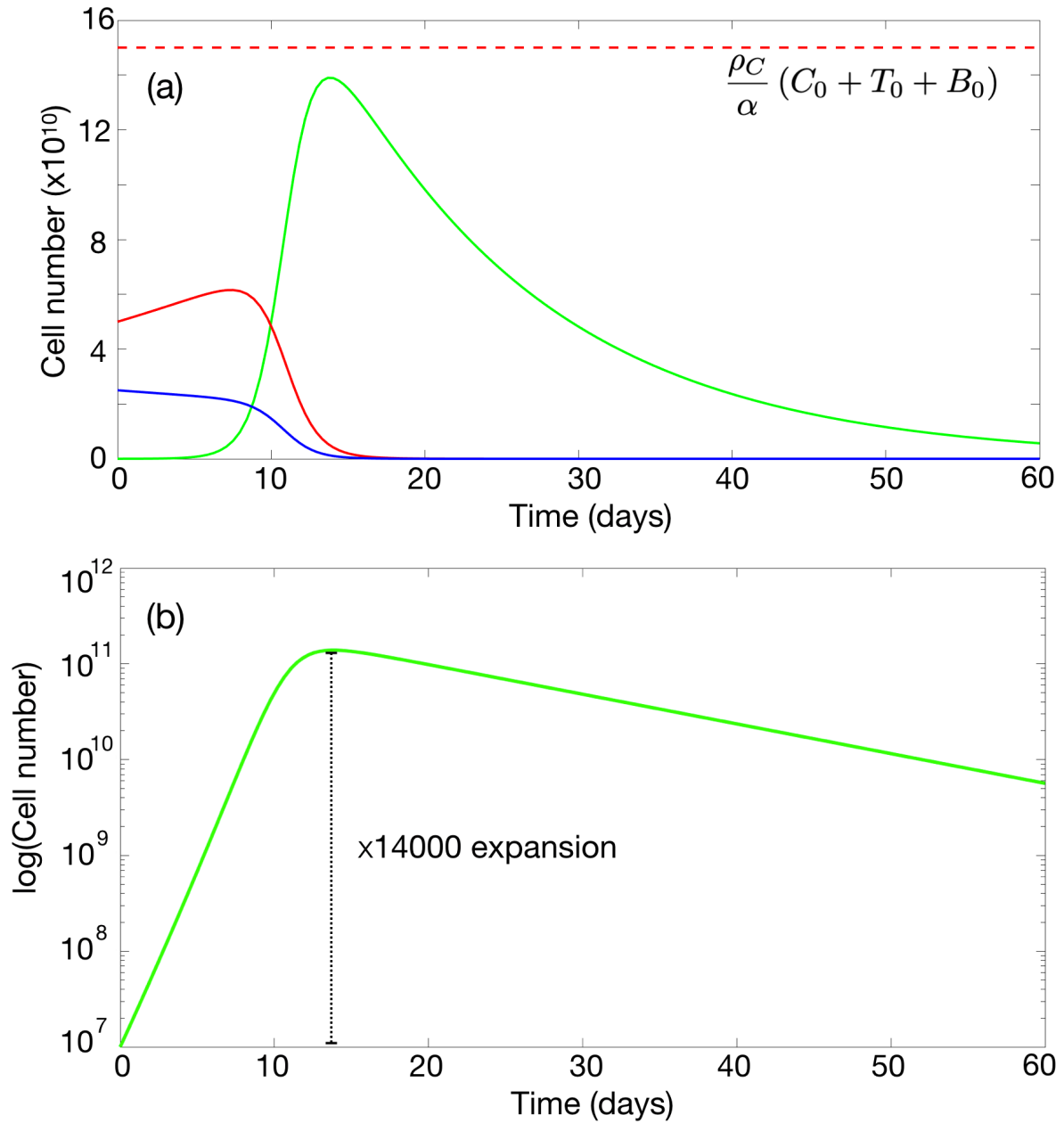


FIGURE 27: Dynamique des cellules tumorales (ligne rouge), des cellules B (ligne bleue) et des cellules CAR T (ligne verte) selon le modèle (6.3). (a) Simulations de la dynamique des paramètres $\alpha = 5.84 \times 10^{-12}$, $\tau_C = 14$ jours, $\rho_L = 1/30$ jour $^{-1}$, $\rho_C = 2\alpha$, $\tau_B = 60$ jours et la valeur initiale des cellules $C_0 = 10^7$ correspondant à 5×10^5 cellules par kg pour un enfant qui pèse 20 kg. Pour les nombres des cellules $L_0 = 5 \times 10^{11}$, $B_0 = 2.5 \times 10^{11}$. (b) Expansion en échelle logarithmique des cellules CAR T.

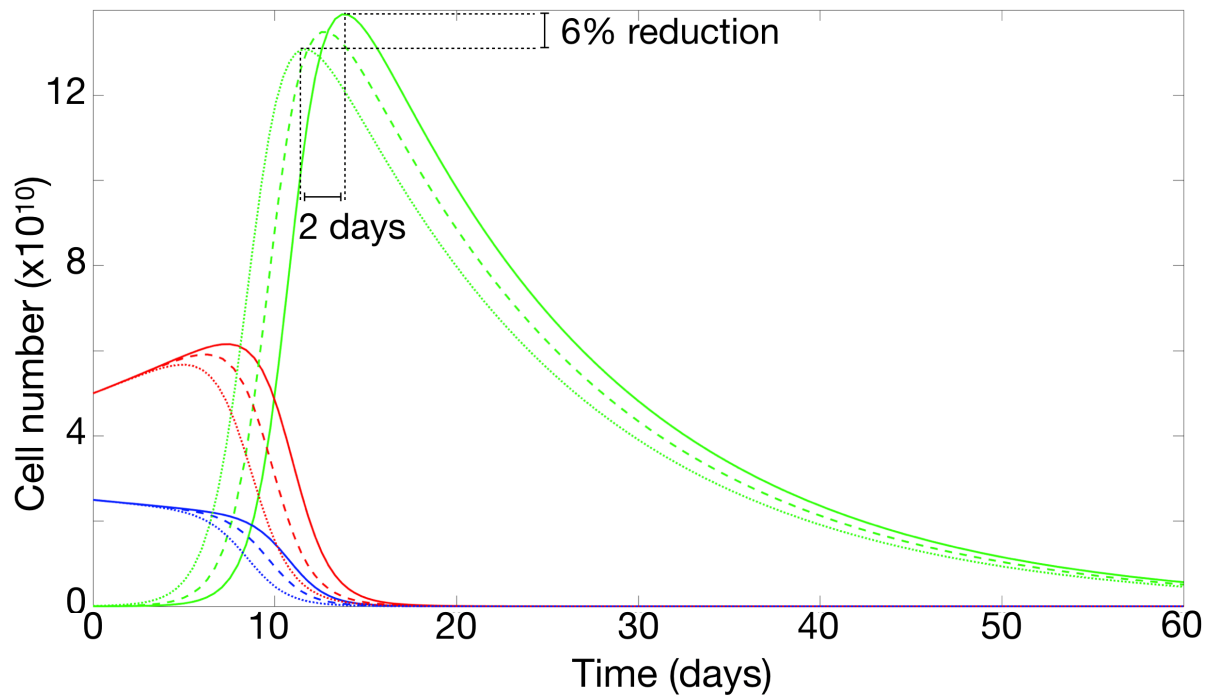


FIGURE 28: Dynamique des cellules leucémiques (ligne rouge), cellules B (ligne bleue) et cellules CAR T (ligne verte) correspondant au modèle (6.3) pour les mêmes valeurs des paramètres du patient virtuel dans la table 21, mais en utilisant les valeurs initiales des cellules CAR T suivantes : 5×10^5 cellules par kg (lignes continues), 15×10^5 cellules par kg (lignes discontinues) et 45×10^5 cellules par kg (lignes pointillées).

de l'efficacité de la stimulation des cellules CAR T a conduit à une croissance plus lente de cette population, ce qui a entraîné des cellules leucémiques atteignant des nombres plus élevés pendant près de deux mois sans aucune réponse clinique.

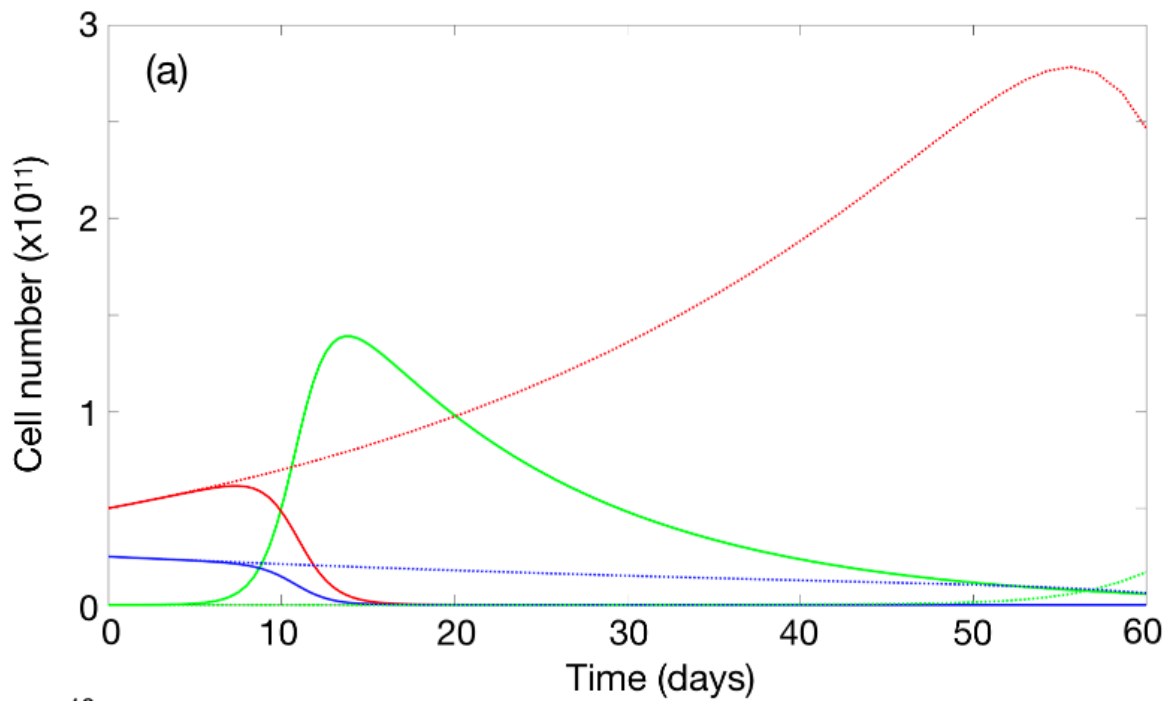


FIGURE 29: Dynamique des cellules leucémiques (ligne rouge), cellules B (ligne bleue) et cellules CAR T (ligne verte) correspondant au modèle (6.3) pour les mêmes valeurs des paramètres du patient virtuel dans la table 21, mais en utilisant des valeurs différentes du taux de stimulation ρ_C : $\rho_C = 2\alpha$ (ligne continue) et $\rho_C = 0.2\alpha$ (ligne pointillée).

Conclusion et Perspectives

Le cancer est un processus très complexe qui implique des connaissances depuis les niveaux moléculaires jusqu'aux niveaux cellulaires et tissulaires. De plus, selon le type de cancer, certains modèles sont plus applicables que d'autres. L'hétérogénéité de la croissance du cancer oblige les chercheurs à réfléchir et à être en mesure de déterminer quels modèles sont les plus efficaces pour modéliser un type spécifique de cancer et pourquoi. Cette thèse porte sur la modélisation du rôle de la réponse du système immunitaire à la croissance tumorale et l'étude des résultats de certaines nouvelles formes de traitement du cancer. Nous avons utilisé des techniques de modélisation mathématique et de théorie de contrôle, qui sont décrites ici. Cependant, les outils développés dans cette thèse ainsi que les résultats obtenus ont amenés de nouvelles questions et de nouvelles perspectives.

7.1 Conclusion générale

Dans cette thèse, la modélisation mathématique de la dynamique des cellules tumorales avec des contrôles optimaux et des algorithmes itératifs pour résoudre des problèmes de contrôle optimal ont été étudiés. Au début du chapitre 3, nous avons étendu le modèle original proposé par Kuznetsov et al. pour étudier les stratégies de contrôle optimale. Nous avons modifié le modèle en ajoutant deux types de contrôle : la chimiothérapie et l'immunothérapie. Nous avons ensuite appliqué la théorie de viabilité afin de définir le noyau de viabilité correspondant au système dynamique contrôlé, ce noyau représente l'ensemble des états initiaux du système à partir desquels commence au moins une évolution qui restera dans l'ensemble des contraintes pour toujours. Ceci a fait l'objectif du chapitre 4 et d'une publication [75].

Dans le chapitre 5, nous avons poursuivi l'analyse du système dynamique contrôlé. Nous l'avons formulé comme un problème de contrôle optimal avec un objectif approprié qui permet de minimiser la densité des cellules tumorales tout en minimisant les doses du traitement de chimiothérapie et d'immunothérapie [76]. Nous avons prouvé l'existence d'un problème de contrôle optimal et déterminé les conditions nécessaires pour l'optimalité en utilisant le principe du maximum de Pontryagin qui convertit le problème d'optimisation contrainte en fonction hamiltonienne non contrainte par laquelle l'optimalité et les équations adjacentes sont obtenues. Nous avons enfin réalisé des simulations numériques du problème de contrôle résultant pour étudier les effets des stratégies de contrôle considérées et comparer leurs performances. A la fin du chapitre, nous avons traité un problème de contrôle dont l'objectif est de trouver un contrôle optimal minimisant la densité des cellules tumorales ainsi que la quantité de médicaments de chimiothérapie et maximisant la

densité des cellules effectrices. En invoquant l'optimisation multi-objectif [77], nous avons caractérisé les solutions de Pareto optimales et donné une simulation du front de Pareto.

L'immunothérapie anticancéreuse par les cellules CAR T est une option thérapeutique prometteuse déjà disponible pour les cancers hématologiques à cellules B. Dans le chapitre 6, nous avons proposé un modèle mathématique intégrant les principales populations cellulaires impliquées dans la croissance d'une leucémie lymphoblastique aigue [48]. Le modèle incluait non seulement les clones leucémiques et les cellules CAR T, mais également le compartiment hématopoïétique qui serait responsable de la persistance des cellules CAR T par la génération continue de progéniteurs $CD19^+$ à partir de cellules souches $CD19^+$. Une version simplifiée du modèle complet nous a déjà permis de décrire l'évolution clinique de la leucémie lymphoblastique aigue B dans les premiers mois suivant l'injection des cellules CAR T, donnant des formules explicites de valeur ajoutée clinique comme le nombre maximum de cellules CAR T pouvant être atteint. En outre, il a fourni un support rationnel à plusieurs observations cliniques. Fait intéressant, le modèle a prédit la possibilité que les rechutes de $CD19^+$ soient des phénomènes dynamiques ressemblant à des oscillations proie-prédateurs. Les modèles mathématiques les plus complexes ont été utilisés pour confirmer cette dynamique et pour apporter un soutien supplémentaire afin de réengager thérapeutiquement la leucémie avec les cellules CAR T dans les rechutes $CD19^+$.

Les mathématiques continueront à jouer un rôle important dans la compréhension et la pratique oncologiques. Avec une poussée publique vers la médecine personnalisée, les mathématiques peuvent devenir un outil plus important dans la modélisation des options de traitement. Ces modèles peuvent être utilisés par les médecins et les patients, permettant aux patients de reprendre le contrôle de leur traitement. Les modèles peuvent combler le fossé entre le médecin et le patient : si un médecin peut montrer au patient à quoi devrait ressembler sa tumeur dans six mois s'il ne choisit aucun traitement, traitement A ou traitement B, les deux peuvent prendre ensemble une décision efficace.

Bien que ce point soit ambitieux, les travaux réalisés dans cette thèse visent à explorer des nouvelles pistes.

7.2 Perspectives

Dans cette thèse nous avons donc appliqué des outils mathématiques pour l'aide à la décision dans les choix de thérapie. La plus grande difficulté rencontrée provient de l'interdisciplinarité de ce projet. La problématique initiale, purement médicale, est traitée en utilisant différentes théories mathématiques. En effet, les modèles développés, pertinents au niveau de la biologie, ont dû être simplifiés pour rentrer dans le champ d'action des théories mathématiques utilisées, sans pour autant perdre leurs qualités descriptives du phénomène à l'étude.

Le modèle que nous avons choisi d'utiliser pour décrire la dynamique des cellules tumorales et des cellules effectrices est relativement simple. Il peut être intéressant d'en étudier d'autres, qui cette fois ne feront pas juste intervenir une seule population des cellules effectrices. La prise en compte de la différence entre les types des cellules du système immunitaire pourrait être, en effet, une bonne approche pour suivre l'évolution d'une tumeur et mieux comprendre l'interaction entre les cellules tumorales et le système immunitaire.

Vue que la plupart des tumeurs sont résistantes aux médicaments de chimiothérapie, il serait intéressant de considérer l'influence de la résistance aux médicaments sur les résultats thérapeutiques et améliorer un nouveau modèle mathématique. Dans cette thèse, nous avons envisagé un traitement combiné : chimiothérapie et immunothérapie, afin de guérir plus efficacement une tumeur et établir un schéma thérapeutique mixte idéal qui peut

faire en sorte que les cellules tumorales soient toujours à un niveau inférieur ou au mieux complètement éliminées. Mais, avec les cellules tumorales devenant résistantes, l'efficacité de la chimiothérapie de la tumeur devient souvent sévèrement limitée. Par conséquent, le problème de combiner raisonnablement ces modes de traitement et de concevoir un régime thérapeutique mixte optimal mérite une recherche approfondie.

Finalement, nous avons proposé un modèle mathématique décrivant la réponse des leucémies lymphoblastiques aiguës à l'injection de cellules CAR-T. Le cadre théorique a fourni une explication mécaniste des observations rapportées dans différents essais cliniques. De plus, il a également prédit que les rechutes de leucémie $CD19^+$ pourraient être le résultat de la compétition entre les cellules leucémiques et CAR T. Puisque la thérapie des cellules CAR T affecte à la fois les cellules normales et cancéreuses ; Il serait judicieux de proposer et étudier un modèle contrôlé d'immunothérapie à cellules CAR T qui emploie et combine différents traitements. Ainsi, la dose d'optimisation des cellules CAR T jouera un rôle important et pourra être ajoutée au système en tant que contrôle. D'autre part, afin de contrôler le syndrome de libération des cytokines, un autre contrôle comme le tocilizumab, un médicament immunosuppresseur pour le syndrome de libération des cytokines pourra être ajouté au système. En suite, nous pourrons étudier le système dynamique contrôlé obtenu sous forme d'un problème de contrôle optimal dont le but est de minimiser des cellules tumorales et la concentration des cytokines.

Bibliographie

- [1] Altrock, P. M., Liu, L. L., & Michor, F., The mathematics of cancer : integrating quantitative models. *Nature Reviews Cancer*, 15(12), 730–745, 2015.
- [2] Anderson, R.N. Deaths : leading causes for 2001. *National Vital Statistics Reports*, 52(9) :1–88, 2003.
- [3] Anderson, A. R. & Chaplain, M., Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bulletin of mathematical biology*, vol. 60, no. 5, pp. 857–899, 1998.
- [4] Aubin, J. P., Bayen, A. M., & Saint-Pierre, P., *Viability theory : new directions*. Berlin, Germany : Springer-Verlag, 2011.
- [5] Aubin, J. P., *Viability Theory*. Birkhauser Boston, New York, 1991.
- [6] Baar, M., Coquille, L., Mayer, H., Hölzel, M., Rogava, M., Tüting, T., & Bovier, A., A stochastic model for immunotherapy of cancer. *Scientific Reports*, 6(1), 2016.
- [7] Benmebarek, Mohamed-Reda and Karches, Clara Helke and Cadilha, Bruno Loureiro and Lesch, Stefanie and Endres, Stefan and Kobold, Sebastian. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1283, 2019.
- [8] Blattman, J.N. and Greenberg, P.D., Cancer immunotherapy : a treatment for the masses. *Journal of Science*, 305(5681) :200–205, 2004.
- [9] Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York. Garland Science, 2002.
- [10] Burden T, Ernstberger J, Fister KR, Optimal control applied to immunotherapy, *Disc Cont Dyn Syst Ser B* 4(1) :135–146, 2004.
- [11] Chapel, L. and Deffuant, G., Svm viability controller active learning : Application to bike control. In *The 2007 IEEE Symposium on Approximate Dynamic Programming and Reinforcement Learning (ADPRL 2007)*, 2007.
- [12] Chaplain, M. A. J., The mathematical modelling of tumour angiogenesis and invasion. *Acta Biotheoretica*, 43(4), 387–402, 1995.
- [13] Clarke, F. H., *Functional Analysis, Calculus of Variations and Optimal Control*. In *Graduate Texts in Mathematics*. Springer London, 2013.
- [14] Clarke, F. H., *Methods of Dynamic and Nonsmooth Optimization*. SIAM, 1989.

- [15] Clarke, F. H., Optimization and Nonsmooth Analysis. Wiley, New York, 1983. reprinted as vol. 5 of Classics in Applied Mathematics, SIAM, Philadelphia, 1990.
- [16] Coquelin, P.-A., Martin, S. et Munos, R., A dynamic programming approach to viability problems. In Approximate Dynamic Programming and Reinforcement Learning, 2007. ADPRL 2007. IEEE International Symposium on, pages 178–184, 2007.
- [17] Corrie, G.P., Cytotoxic chemotherapy : clinical aspects. Journal of Medicine, 36 (1) :24–28, 2008.
- [18] D’Agostino, M., & Raje, N., Anti-BCMA CAR T-cell therapy in multiple myeloma : can we do better ? Leukemia, 34(1), 21–34, 2019.
- [19] D’Onofrio, A., Tumour-immune system interaction : modeling the tumourstimulated proliferation of effectors and immunotherapy. Journal of Mathematical Models and Methods in Applied Sciences, 16(08) :1375–1401, 2006.
- [20] d’Onofrio, A., & Gandolfi, A., Tumour eradication by antiangiogenic therapy : analysis and extensions of the model by Hahnfeldt et al. (1999). Mathematical Biosciences, 191(2), 159–184, 2004.
- [21] D’Onofrio, A., Ledzewicz, U., Maurer, H., & Schättler, H., On optimal delivery of combination therapy for tumors. Mathematical Biosciences, 222(1), 13–26, 2009.
- [22] Davenport, A. J., Cross, R. S., Watson, K. A., Liao, Y., Shi, W., Prince, H. M., Beavis, P. A., Trapani, J. A., Kershaw, M. H., Ritchie, D. S., Darcy, P. K., Neeson, P. J., & Jenkins, M. R., Chimeric antigen receptor T cells form nonclassical and potent immune synapses driving rapid cytotoxicity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 115(9), E2068–E2076, 2018.
- [23] Davenport, A. J., Jenkins, M. R., Ritchie, D. S., Prince, H. M., Trapani, J. A., Kershaw, M. H., Darcy, P. K., & Neeson, P. J., CAR-T cells are serial killers. OncoImmunology, 4(12), e1053684, 2015.
- [24] David Stollar, in Encyclopedia of Immunology (Second Edition). Academic Press, PJ Delves Ed., 1998.
- [25] Davis, J. and Fang, B., Oncolytic virotherapy for cancer treatment : challenges and solutions. Journal of Gene Medicine, 7(11) :1380–1389, 2005.
- [26] Deffuant, G., Chapel, L., & Martin, S., Approximating viability kernels with support vector machines. IEEE Transactions on Automatic Control, 52 (5), 933–937, 2007.
- [27] De Pillis, L. G., Fidler, K. R., Gu, W., Head, T., Maples, K., Neal, T., Murugan, A., & Kozai, K., Optimal control of mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors. Journal of Biological Systems, 16(01), 51–80, 2008.
- [28] De Pillis, L. G., Gu, W. and Radunskaya, A. E., Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors : modeling, applications and biological interpretations, Journal of theoretical biology, vol. 238, no. 4, pp. 841–862, 2006.
- [29] De Pillis, L. G., Gu, W., Fister, K. R., Head, T., Maples, K., Murugan, A., Neal, T., & Yoshida, K., Chemotherapy for tumors : An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. Mathematical Biosciences, 209(1), 292–315, 2007.
- [30] De Pillis, L. G., & Radunskaya, A., The dynamics of an optimally controlled tumor model : A case study. Mathematical and Computer Modelling, 37(11), 1221–1244, 2003.
- [31] De Pillis, L. G. and Radunskaya, A., A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy : an optimal control approach, Computational and Mathematical Methods in Medicine, vol. 3, no. 2, pp. 79–100, 2001.

- [32] De Pillis, L. G., Radunskaya, A. E. and Wiseman, C. L., A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth, *Cancer Research*, vol. 65, no. 17, pp. 7950–7958, 2005.
- [33] de Jesus Rodrigues, B., Barros, L. R. C., & Almeida, R. C., *Three-Compartment Model of CAR T-cell Immunotherapy*. Cold Spring Harbor Laboratory, 2019.
- [34] De Vladar, H.P. and González, J.A., Dynamic response of cancer under the influence of immunological activity and therapy. *Journal of Theoretical Biology*, 227(3) :335–348, 2004.
- [35] Doyen, L. & Saint-Pierre, P., Scale of viability and minimal time of crisis. *Set-Valued Analysis*, 5 (3), 227–246, 1997.
- [36] Ehrgott, M. et I. Winz., Interactive decision support in radiation therapy treatment-planning. In *OR Spectrum* 30, 2008.
- [37] Ehrgott, M., *Multicriteria optimization* (2nd edition). Springer, 2005.
- [38] Ergun, A., Optimal Scheduling of Radiotherapy and Angiogenic Inhibitors. *Bulletin of Mathematical Biology*, 65(3), 407–424, 2003.
- [39] Feins, S., Kong, W., Williams, E. F., Milone, M. C., & Fraietta, J. A., An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *American Journal of Hematology*, 94(S1), S3–S9, 2019.
- [40] Fleming, W., & Rishel, R., *Deterministic and Stochastic Optimal Control*. Springer New York, 1975.
- [41] Fortner, J. G., Maclean, B. J., Kim, D. K., Howland, W. S., Turnbull, A. D., Goldiner, P., Carlon, G., & Beattie, E. J., The seventies evolution in liver surgery for cancer. *Cancer*, 47(9), 2162–2166, 1981.
- [42] Fulcher DA, Basten A., B cell life span : a review. *Immunol Cell Biol*. 75(5) :446-55, 1997.
- [43] Ghorashian, S., Kramer, A.M., Onuoha, S. et al., Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR. *Nat Med* 25, 1408–1414, 2019.
- [44] Hahnfeldt, P., Panigrahy, D., Folkman, J. and Hlatky, L., Tumor development under angiogenic signaling a dynamical theory of tumor growth, treatment response, and postvascular dormancy, *Cancer research*, vol. 59, no. 19, pp. 4770–4775, 1999.
- [45] Hegde, M., Corder, A., Chow, K. K., Mukherjee, M., Ashoori, A., Kew, Y., Zhang, Y. J., Baskin, D. S., Merchant, F. A., Brawley, V. S., Byrd, T. T., Krebs, S., Wu, M. F., Liu, H., Heslop, H. E., Gottschalk, S., Yvon, E., & Ahmed, N., Combinational Targeting Offsets Antigen Escape and Enhances Effector Functions of Adoptively Transferred T Cells in Glioblastoma. *Molecular Therapy*, 21(11), 2087–2101, 2013.
- [46] Howard E. Skipper and Seymour Perr., Kinetics of Normal and Leukemic Leukocyte Populations and Relevance to Chemotherapy *Cancer Research* 30, 1883-1897, June 1970.
- [47] Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al., T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults : a phase 1 dose-escalation trial., *Lancet* vol. 385 9967(pg. 517-528), 2015.
- [48] León-Triana, O., Sabir, S., Calvo, G. F., Belmonte-Beitia, J., Chulián, S., Martínez-Rubio, Á., Rosa, M., Pérez-Martínez, A., Ramirez-Orellana, M., & Pérez-García, V. M., CAR T cell therapy in B-cell acute lymphoblastic leukaemia : Insights from mathematical models. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 94, 105570, 2021.

- [49] Liu, W. and Freedman, H.I., A mathematical model of vascular tumour treatment by chemotherapy. *Journal of Mathematical and Computer Modelling*, 42(9) : 1089–1112, 2005.
- [50] Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J., Oluwole, O. O., Lin, Y., Braunschweig, I., Hill, B. T., Timmerman, J. M., Deol, A., Reagan, P. M., Stiff, P., Flinn, I. W., Farooq, U., Goy, A., McSweeney, P. A., Munoz, J., Siddiqi, T., . . . Neelapu, S. S., Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1) : a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology*, 20(1), 31–42, 2019.
- [51] López, A.G., Seoane, J.M. and Miguel Sanjuán, A.F., A validated mathematical model of tumour growth including tumour–host interaction, cell-mediated immune response and chemotherapy. *Bulletin of mathematical biology*, 76(11) : 2884–2906, 2014.
- [52] Lorz, A., Lorenzi, T., Clairambault, J., Escargueil, A., Perthame, B., Effects of space structure and combination therapies on phenotypic heterogeneity and drug resistance in solid tumors, *Bulletin of Mathematical Biology*, 77(1) :1-22, 2015.
- [53] Lumley, J., Stitz, R., Stevenson, A., Fielding, G. and Luck, A., Laparoscopic colorectal surgery for cancer. *Journal of Diseases of the Colon & Rectum*, 45(7) : 867–872, 2002.
- [54] Kaufmann, S.H. and Earnshaw, W.C., Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Journal of Experimental Cell Research*, 256(1) :42–49, 2000.
- [55] Kaviar homepage, 2012, <http://http://www.kaviar.prd.fr/>
- [56] Kimmel, G. J., Locke, F. L., & Altrock, P. M., Response to CAR T cell therapy can be explained by ecological cell dynamics and stochastic extinction events. Cold Spring Harbor Laboratory, 2019.
- [57] Kirschner, D. and Panetta, J.C., Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. *Journal of Mathematical Biology*, 37(3) :235–252, 1998.
- [58] Krawczyk, J., Pharo, A., Serea, O. S., & Sinclair, S. D., Computation of viability kernels : a case study of by-catch fisheries. *Computational Management Science*, 10 (4), 365–396, 2013.
- [59] Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A., & Perelson, A. S., Nonlinear dynamics of immunogenic tumors : Parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 56(2), 295–321, 1994.
- [60] Marciniak-Czochra A, Stiehl T, Ho AD, Jager W, Wagner W., Modeling of Asymmetric Cell Division in Hematopoietic Stem Cells—Regulation of Self-Renewal Is Essential for Efficient Repopulation. *Stem Cells and Development*. 18(3) :377–386, 2009.
- [61] Markus, J.E., Vähä-Koskela, M.J., Jari Heikkilä, E. and Hinkkanen, A.E., Oncolytic viruses in cancer therapy. *Cancer Letters*, 254(2) :178–216, 2007.
- [62] Matzavinos, A., Chaplain, M.A.J and Kuznetsov, V.A., Mathematical modelling of the spatio-temporal response of cytotoxic t-lymphocytes to a solid tumour. *Journal of Mathematical Medicine and Biology*, 21(1) :1–34, 2004.
- [63] Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M., Bittencourt, H., Bader, P., Verneris, M. R., Stefanski, H. E., Myers, G. D., Qayed, M., De Moerloose, B., Hiramatsu, H., Schlis, K., Davis, K. L., Martin, P. L., Nemecek, E. R., Yanik, G. A., Peters, C., . . . Grupp, S. A., Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 378(5), 439–448, 2018.
- [64] Méléard, S., Dynamique de population en temps discret. In *Modèles aléatoires en Ecologie et Evolution*. Springer Berlin Heidelberg, (pp. 39–80), 2016.

- [65] Mellman, I., Coukos, G. and Dranoff, G., Cancer immunotherapy comes of age. *Journal of Nature*, 480(7378) :480–489, 2011.
- [66] Miliotou, A. N., & Papadopoulou, L. C., CAR T-cell Therapy : A New Era in Cancer Immunotherapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19(1), 5–18, 2018.
- [67] Mostolizadeh, R., Afsharnezhad, Z., & Marciniak-Czochra, A., Mathematical model of Chimeric Anti-gene Receptor (CAR) T cell therapy with presence of cytokine. *Numerical Algebra, Control & Optimization*, 8(1), 63–80, 2018.
- [68] Neelapu, S., Tummala, S., Kebriaei, P. et al., Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 15, 47–62, 2018. doi :10.1038/nrclinonc.2017.148
- [69] Pan J, Yang JF, Deng BP, Zhao XJ, Zhang X, Lin YH, Wu YN, Deng ZL, Zhang YL, Liu SH, Wu T, Lu PH, Lu DP, Chang AH, Tong CR., High efficacy and safety of low-dose CD19⁻directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia* 12, 2587-2593, 2017.
- [70] Pareto, V. 1876. « Cours d'économie politique », F. Rouge, vol. I et II.
- [71] Pérez-García, V. M., Fitzpatrick, S., Pérez-Romasanta, L. A., Pesic, M., Schucht, P., Arana, E., & Sánchez-Gómez, P., Applied mathematics and nonlinear sciences in the war on cancer. *Applied Mathematics and Nonlinear Sciences*, 1(2), 423–436, 2016.
- [72] Pinho, S.T.R., Freedman, H.I. and Nani, F., A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. *Journal of Mathematical and Computer Modelling*, 36(7) :773–803, 2002.
- [73] Quesada, A.R., Ramón Muñoz-Chápuli, and Medina, M.A., Anti-angiogenic drugs : from bench to clinical trials. *Jornal of Medicinal Research Reviews*, 26(4) : 483–530, 2006.
- [74] Russell, S.J., RNA viruses as virotherapy agents. *Journal of Cancer Gene Therapy*, 9(12) :961–966, 2002.
- [75] Sabir, S. & Raissi, N., Analysis of Tumor/Effector Cell Dynamics and Decision Support in Therapy. In *Trends in Biomathematics : Mathematical Modeling for Health, Harvesting, and Population Dynamics*, 153-164, 2019.
- [76] Sabir, S., Raissi, N. & Serhani, M., Chemotherapy and Immunotherapy for Tumors : A Study of Quadratic Optimal Control. *International Journal of Applied and Computational Mathematics* 6, 81, 2020.
- [77] Sabir, S., Raissi, N., & Serhani, M., Multiobjective approach in the treatment of cancer. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2020.
- [78] Sadelain, M., CD19 CAR T Cells. *Cell*, 171(7), 1471, 2017.
- [79] Sahoo, P., Yang, X., Abler, D., Maestrini, D., Adhikarla, V., Frankhouser, D., Cho, H., Machuca, V., Wang, D., Barish, M., Gutova, M., Branciamore, S., Brown, C. E., & Rockne, R. C., Mathematical deconvolution of CAR T-cell proliferation and exhaustion from real-time killing assay data. Cold Spring Harbor Laboratory, 2019.
- [80] Saint-Pierre, P., Approximation of the viability kernel. *Applied Mathematics and Optimization*, 29 (2), 187–209, 1994.
- [81] Sato, Y., [Anti-angiogenic drugs]. *Journal of Cancer & Chemotherapy*, 36(7) : 1072–1075, 2009.
- [82] Sandeep Nayar, Prokar Dasgupta, and Christine Galustian. Extending the lifespan and efficacies of immune cells used in adoptive transfer for cancer immunotherapies—A review. *OncoImmunology* 4 :4, e1002720, April 2015.

- [83] Schättler, H., & Ledzewicz, U., Optimal Control of Cancer Treatments : Mathematical Models for the Tumor Microenvironment. In Springer INdAM Series (pp. 209–235), 2015.
- [84] Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P., McGuirk, J. P., et al., Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 380(1), 45–56, 2019.
- [85] Serhani, M., Essaadi, H., Kassara, K., & Boutoulout, A., Control by Viability in a Chemotherapy Cancer Model. *Acta Biotheoretica*, 67(3), 177–200, 2019.
- [86] Shepard, D.M., Ferris, M.C., Olivera, G.H. and Mackie, T.R., Optimizing the delivery of radiation therapy to cancer patients. *Journal of SIAM Review*, 41 (4) :721–744, 1999.
- [87] Siegel, R., Ma, J. , Zou, Z. and Jemal, A., Cancer statistics. *CA : Journal for Clinicians*, 64(1) :9–29, 2014.
- [88] Siegel, R., Naishadham, D. and Jemal, A., Cancer statistics. *CA : Journal for Clinicians*, 63(1) :11–30, 2013.
- [89] Stratton, M.R., Campbell, P.J. and Futreal, P.A., The cancer genome. *Journal of Nature*, 458(7239) :719–724, 2009.
- [90] Sussmann, H. J., From the brachystochrone to the maximum principle and back. In *Proceedings of the 35th IEEE Conference on Decision and Control*, pages 1588–1593, Kobe, Japan, December 1996.
- [91] Taramasco, C., Figueroa, K., Lazo, Y., & Demongeot, J., Estimation of life expectancy of patients diagnosed with the most common cancers in the Valparaiso Region, Chile. *Ecancermedicalscience*, 11, 2017.
- [92] Thames, H. D., Bentzen, S. M., Turesson, I., Overgaard, M., & Van den Bogaert, W., Time-dose factors in radiotherapy : a review of the human data. *Radiotherapy and Oncology*, 19(3), 219–235, 1990.
- [93] Tough, D. F., & Sprent, J., Life span of naive and memory t cells. *Stem Cells*, 13(3), 242–249, 1995.
- [94] Trélat, E., *Contrôle optimal : Théorie et applications*, Vuibert, Paris (2005).
- [95] Usher, J.R., Some mathematical models for cancer chemotherapy. *Journal of Computers & Mathematics with Applications*, 28(9) :73–80, 1994.
- [96] Werner, J., Combs, S. E., Springfield, C., Hartwig, W., Hackert, T., & Büchler, M. W., Advanced-stage pancreatic cancer : therapy options. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 10(6), 323–333, 2013.
- [97] World Health Organization. 2018 Cancer Report. URL <http://www.who.int/cancer/en/>.
- [98] World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment, Accessed on 14.03.2016. URL <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>.
- [99] Xu, X., Sun, Q., Liang, X., Chen, Z., Zhang, X., Zhou, X., Li, M., Tu, H., Liu, Y., Tu, S., & Li, Y., Mechanisms of Relapse After CD19 CAR T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Prevention and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology*, 10, 2019.
- [100] Zitzler, E., K. Deb, et L. Thiele., Comparison of multiobjective evolutionary algorithms : Empirical results, *Evolutionary Computation*, vol. 8, no. 2, p. 173–195, 2000.