République Algérienne Démocratique Populaire
Université Abou Baker BELKAID Tlemcen
Faculté des sciences

Mémoire De Master

Présenté par **Maissa BARAKA**

Spécialité **Biomathématiques et modélisation**

Le contrôle optimal pour un modèle de cancer du sang

Soutenu le : 06/07/2022
Devant le jury composé de :

Président	Sidi Mohammed BOUGUIMA, Pr à l'Université Abou Baker BELKAID Tlemcen
Examinateur	Mohammed DERHAB, Pr à l'Univesité Abou Baker BELKAID Tlemcen
Examinatrice	Fatima Zahra MOKADDEM, MCA à l'Université Abou Baker BELKAID Tlemcen
Encadrante	Nacéra BOUIZEM, MCB à l'École supérieure des science appliquées Tlemcen

Année universitaire : 2021/2022

Table des matières

1 Partie biologique **6**
- 1.1 Les composantes du sang [5] . . . 6
  - 1.1.1 Les cellules sanguines . . . 7
- 1.2 Cycle cellulaire . . . 13
- 1.3 La leucémie [2] . . . 13
  - 1.3.1 La leucémie myéloide . . . 15
  - 1.3.2 La leucémie lymphoide . . . 16
  - 1.3.3 Les causes de la leucémie [2] . . . 16
  - 1.3.4 Les symptômes de leucémie [2] . . . 16
- 1.4 Les types de traitements [2] . . . 16
  - 1.4.1 Traitement par Imatinib [2] . . . 16
  - 1.4.2 Transplantation des cellules souches [2] . . . 17
  - 1.4.3 Interféron Alpha [2] . . . 17
- 1.5 La résistance à la chimiothérapie [2] . . . 17

2 Préliminaires **19**
- 2.1 Le point d'équilibre [1] . . . 19
- 2.2 La stabilité locale [7] . . . 20
- 2.3 Contrôlabilité [10] . . . 20
- 2.4 Le contrôle optimal . . . 20
- 2.5 Le principe du maximum de Pontryagin . . . 21
  - 2.5.1 Définition de la fonction switching [9] . . . 22
- 2.6 Définition de contrôle bang- bang [4], [6] . . . 23
- 2.7 Définition du contrôle singulier [9] . . . 24

3 Analyse de la stabilité locale du modèle de leucémie **25**
- 3.1 Le modèle sans contrôle . . . 25
  - 3.1.1 L'éxistance des points d'équilibre : . . . 26
  - 3.1.2 La stabilité locale des points d'équilibre . . . 27
- 3.2 Le modèle avec contrôle . . . 29
  - 3.2.1 L'existance des points d'équilibre . . . 29
  - 3.2.2 La stabilité locale des points d'équilibre . . . 31
- 3.3 Conclusion . . . 32

4 Contrôle optimal pour un modèle de leucémie **35**
- 4.1 Problème du contrôle optimal . . . 35
  - 4.1.1 Calcul du système adjoint . . . 36
  - 4.1.2 Les simulations numériques . . . 39

Remerciments

Mes grands remerciments à mes parents et ma petite soeur Ikram.
Un grand merci aussi au mon encadrante Docteur BOUIZEM Nacéra chercheure à l'École supérieure des sciences appliquées Tlemcen, pour sa patience et ses efforts et ses encouragements pour réaliser ce travail.

Merci infiniment au professeur Sidi Mohammed BOUGUIMA c'est un honneur pour moi qu'il prèside le jury.
Tous mes remerciments pour le professeur Mohammed DERHAB et Docteur Fatima Zahra MOKADDEM d'avoir accepter d'examiner mon mémoire.
Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à ma soumission de ce mémoire.

Introduction

En 1978 Mackey et ses collaborateurs [2] furent intéressés à la modélisation de l'hématopiese, en 2005 ils ont analysé un modèle mathématique des cellules sanguines de la moelle osseuse en étudiant la stablité locale des points d'équilibre.
Le sang est composé des cellules souches progénitrices et des précurseurs et des cellules matures qui se distinguent par leur fonction et leurs capacité à ce reproduirent. Ce type d'étude a reçu un grand succés dans la recherche biomédicale.
Tout désiquilibre au niveau cellulaire peut serépercuter sur l'équilibre dans la production du sang au niveau de la moelle osseuse, ce qui conduit à la maladie de la leucémie.
Dans le cas de la leucémie, on le constate dans la production excessive des globules blancs.
Cette prolifération devient plus que la normale [2].
Afin de pouvoir contrôler de manière optimale la propagation des cellules cancéreuses pour la leucémie, nous menons une étude sur un modèle mathématique simple sur des cellules sanguines infectées par la maladie de la leucémie, et ceci suivant des hypothèses biologiques bien précises.
Ce mémoire est constitué de trois chapitre.
Dans le premier chapitre, nous parlons en général sur les éléments du sang, le cycle cellulaire, la leucémie et les traitements admministrés.
Dans le deuxième chapitre, nous rappelonsons quelques résultats mathématiques utilisés dans ce mémoire .
Dans le troisième chapitre, nous analysons la stabilité local du modèle suivant

$$\begin{cases} y_0^{'} = \dfrac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0 \\ y_1^{'} = q y_0 - \left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u} y_1 \right) \end{cases}$$

sans le contrôle u, c'est à dire $u = 0$.

Dans le quatriéme chapitre, nous considérons un modèle mathématique de la maladie de la leucémie myéloode chronique avec traitement sur les cellules souches et différenciées cancéreuses.
Nous étudions l'existence du contrôle optimal du type bang-bang pour minimiser la maladie et nous trouvons les conditons suffisantes pour l'existence du temps de switching, en utilisant deux stratégie du contrôle optimal.

Nous illustrons notre travail par des simulations numériques et nous terminons ce mémoire par des perspectives.

Chapitre 1

Partie biologique

Le corps humain contrôle le taux de production des cellules sanguines en fonction de ses besoins et les cellules normales restent vivantes pendant une période temporaire bien déterminer. En cas de blessure il permet l'augmentation de la production des cellules sanguines.

Toutes les cellules sanguines proviennent de la moelle osseuse et elles sont appelées cellules souches hématopoiètiques.

1.1 Les composantes du sang [5]

Le sang est constitué des **cellules sanguines** en suspension dans le plasma, elles se trouvent dans les vaiseaux sanguins. Le volume total du sang d'un adulte humain est de 5 litres avec 45% de son volume contiennent les cellules sanguines.
Le temps de vie des élements du sang est limité, il existe une équivalence dynamique entre leur production (l'**hématopoièse** et la **lymphoiése**).

L'hématopièse est la production des précurseurs sanguins(prolifération, différenciation, maturation), elle se déroule dans les organes hématopoitètiques.

La lymphoide consiste à la production des précurseurs lymphoides qui

se passe au niveau de la moelle ossesuse, son objectif est la maturation des lymphocytes dans le thymus pour les lymphocytes T, et la prolifération des cellules dans les organes lymphoides secondaires.

Pour le cas d'un adulte normal les seuls composantes qui passent dans le sang sont les éléments matures.

1.1.1 Les cellules sanguines

Les globules rouges [5]

Les globules rouges ou bien hématies sont des cellules anucléées, sa composante fondamentale c'est l'hémoprotéine principal sont liés par l'oxygen, ces cellules ont un rôle très important dans l'assurance du transport de l'oxygéne et du gaz carbonique entre les alvéoles pulmonaires et les tissus.

La durée de vie des globules rouges est de 120 jours, leur production est de 200×109 *nouvelle cellules par jours*.

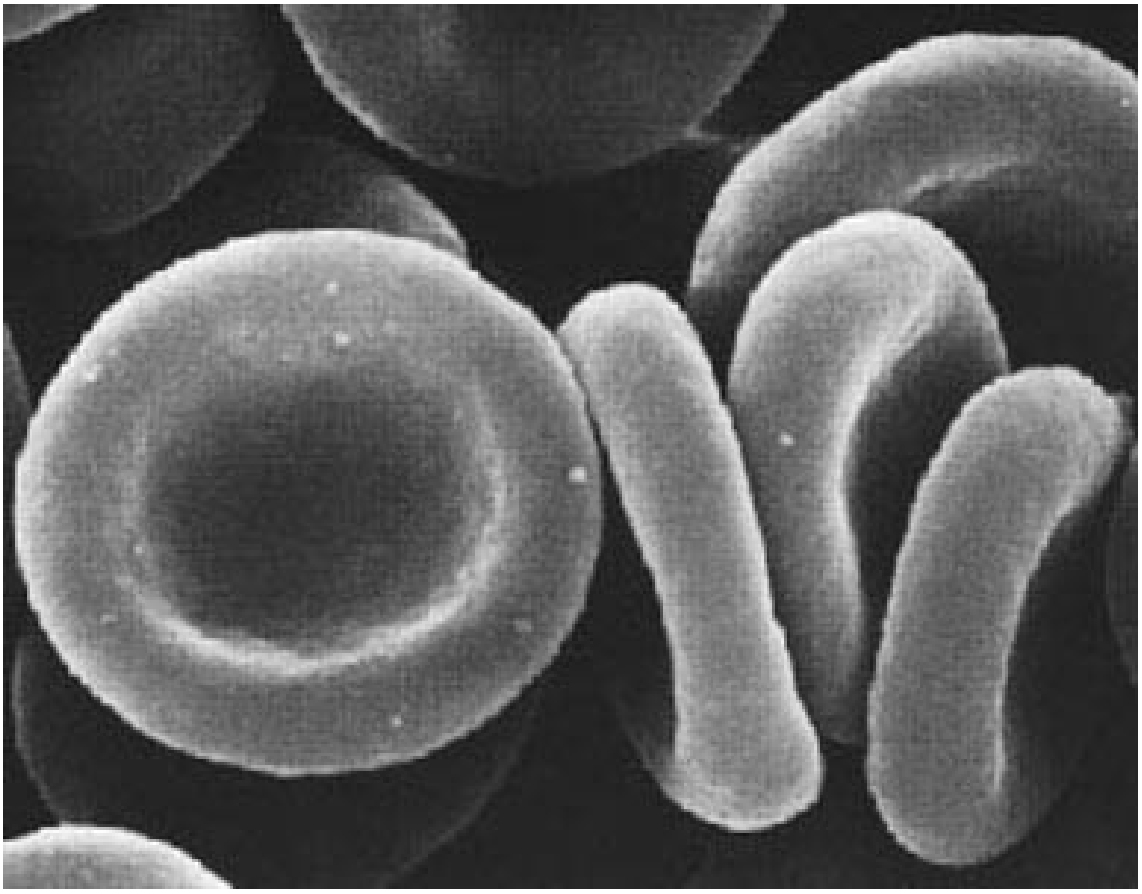

FIGURE 1.1 – Aspect en microscopie (les globules rouges) [5]

Les globules blancs [5]

Ces cellules contribuent à la défense spécifique du corps et ceci se fait par les éléments suivants (monocytes, lymphocites,polynucléaires).

a) Les monocytes [5]

Elles passent dans les tissus ou elles se diffèrencient en macrophages, elles apppartiennent au systéme mononuclée phagocytaire, leur durée de vie est très courte environ 24 heures.

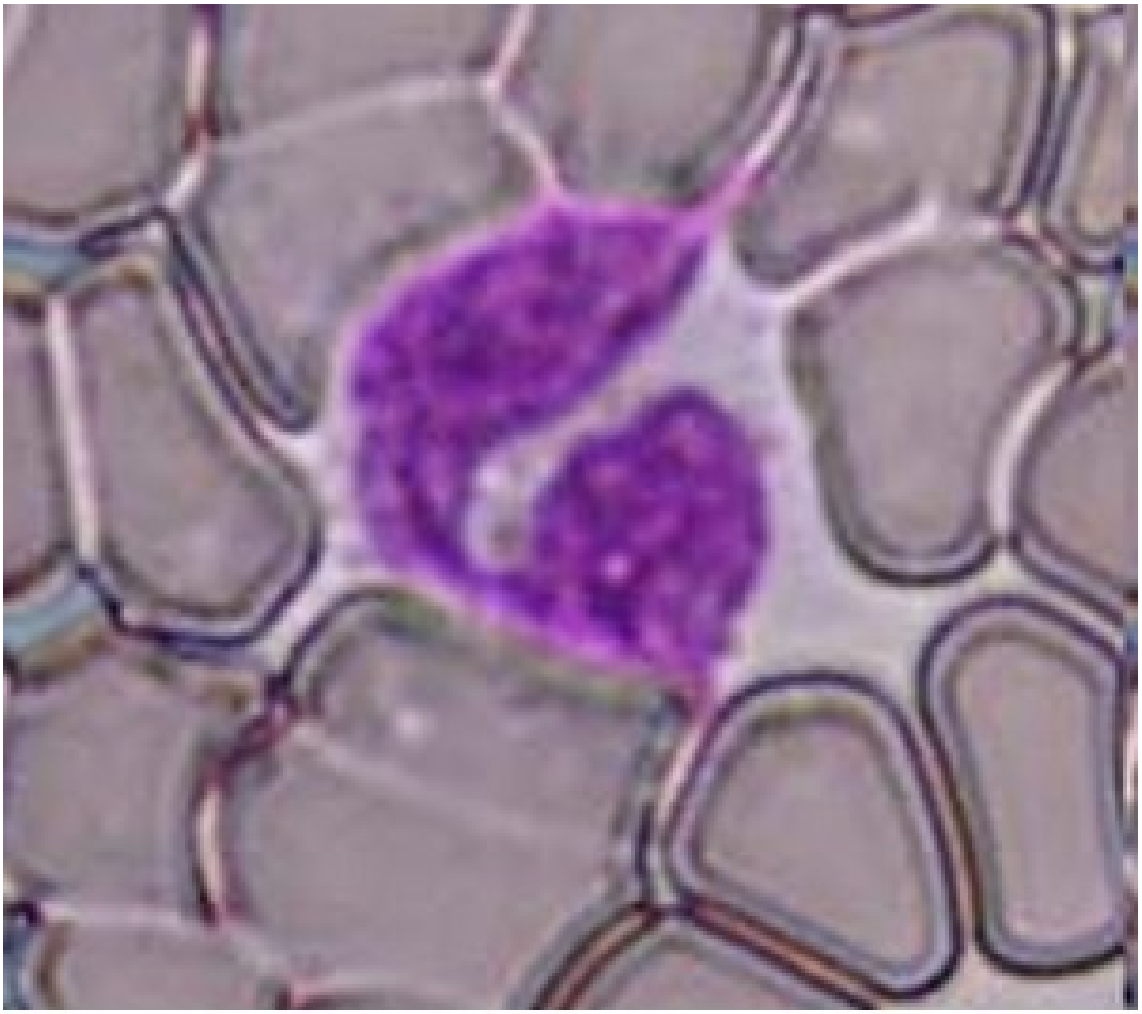

FIGURE 1.2 – Les monocytes : microscopie optique [5]

b) Les lymphocytes [5]
Ce sont des cellules mononuclées, responsables des réponses spécifiques immunitaires, on distingue deux type de lymphocytes.

Les lymphocytes B [5]
Dans la moelle osseuse, les lymphocytes B effectuent leur différenciation (organe lymphoide primaire), elles sont responsables de l'immunité humorale et peuvent construire les anticorps aprés présentation de l'antigène par une cellule présentatrice d'antigène (macrophages, cellules folliculaires, cellules dentritiques).

Les lymphocytes T [5]
Elles jouent un rôle dans la réponse immunitaire humorale en stimulant la production d'anticorps par les lymphocytes B et aussi dans l'immunité cellulaire, la durée de vie des lymphocytes mèmoire est très longue.

c) Les polynucléaires [5]
L'ensemble de ces cellules possédent des propriétés communes, elles comportent un noyeau plurilobé, et ces élements sont reliés par des ponts fins de chromatine, ces cellules se décomposent en :

***)Les neutrophiles [5]** : elles représentent 40 à 75% des globules blancs, leur durée de vie est de 24 heures.

***)Les eosinophiles [5]** : elles forment 1 à 3% des globules blancs, elles ont un lien en synergie avec d'autres cellules aux réactions d'hypersensibilité immédiate et retardé, leur durée de vie est de 4 à 5 heures, puis elles se déplacent dans les tissus (peau, poumon, tractus digestif).

***)Les basophiles [5]** : ce sont des cellules des manifestations allergiques de type immédiate, elles représentent 0 à 1% de l'ensemble des globules blancs, leur durée de vie est de 3 à 4 jours.

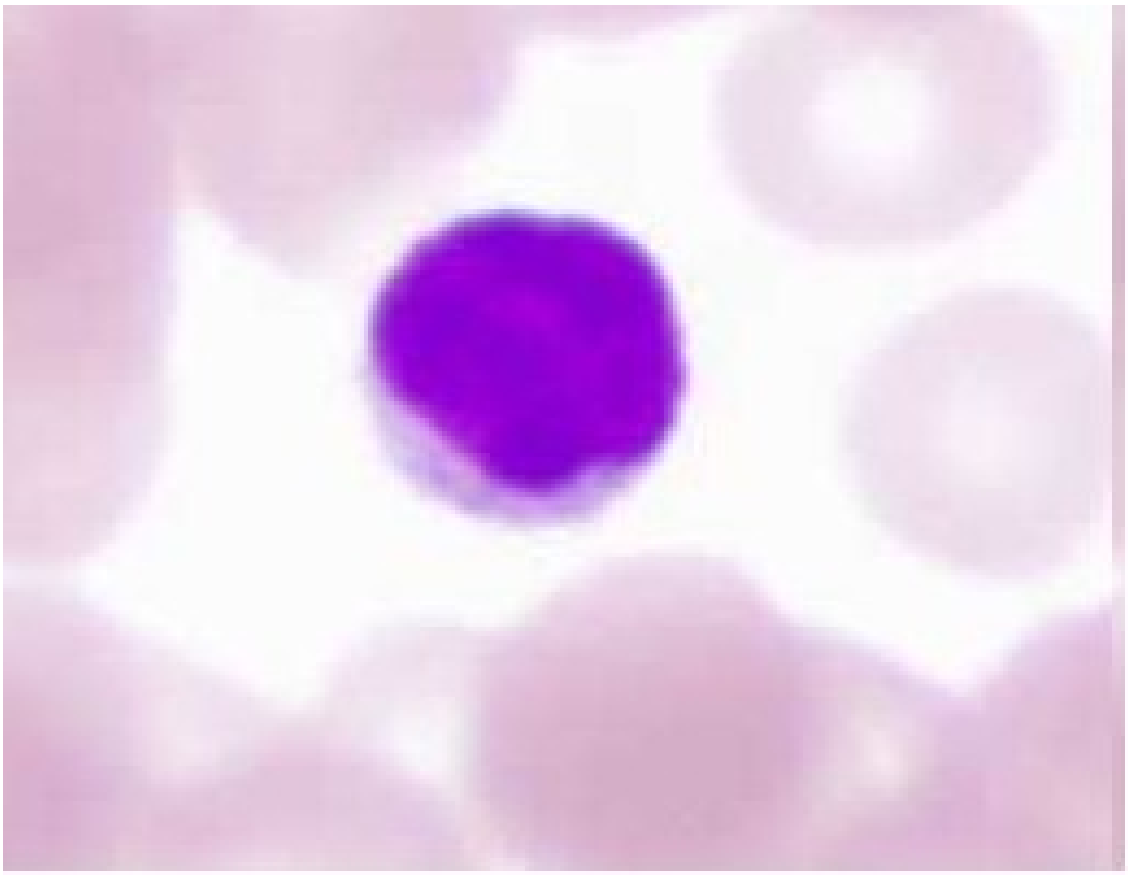

FIGURE 1.3 – Les lymphocytes : microscopie optique [5]

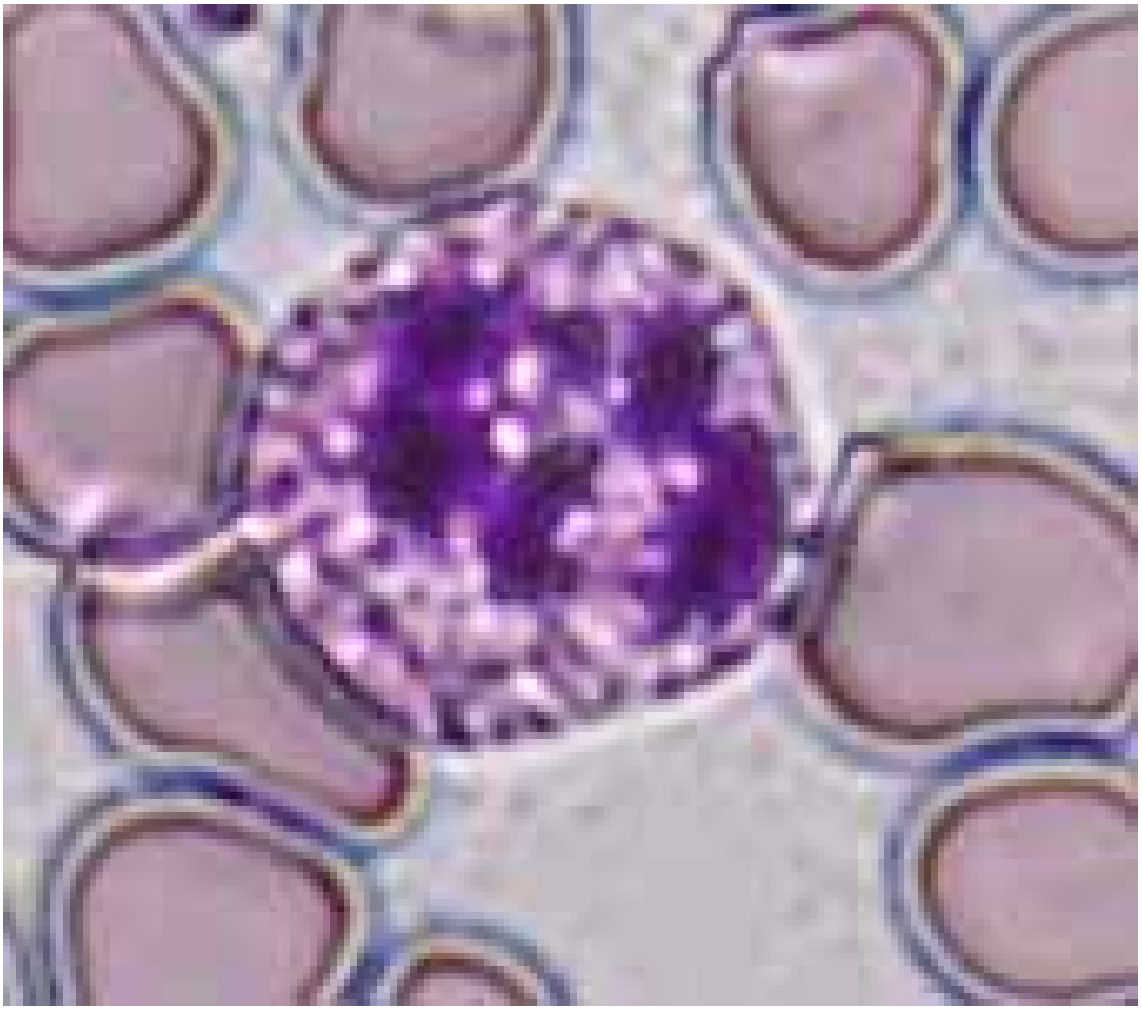

FIGURE 1.4 – Les polynucléaires [5]

Les plaquettes [5]

Les plaquettes sanguines ou thrombocytes participent prinicpalement dans les phénoménes initiaux de coagulation se basant sur l'arrêt des saignements, leur durée de vie est de 8 à 12 jours.

1.2 Cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est l'ensemble des processus qui conduisent à la réplication cellulaire, et ce cycle passe par les deux phases suivantes la reproduction, le repos.
L'efficacitté du bon déroulement des fonctions de l'organisme est lié à la reproduction des cellules car la reproduction anormale entraine un déficit dans la production des autres cellules normales, ce qui conduit à la leucémie.

1.3 La leucémie [2]

Le mot **leucémie** signifie sang blanc, il est de la même famille des maladies des globules blancs élevés.
Elles se déclanche en général par anomalie dans la formation des cellules sanguines de la moelle osseuse, donc cette maladie est un cancer de la moelle osseuse et du sang, à cause de ça on peut utiliser le terme **"cancer du sang"**.
La leucémie est une sécrétion anormle des protéines et un excè de précurseurs des globules blancs au stade de la différenciation pour envahir la moelle osseuse puis le sang, ce qui entraîne l'incapacité de produire des globules rouges, une prolifération cellulaire anormale empêche les cellules normales de fonctionner correctement. Il existe plusieurs types

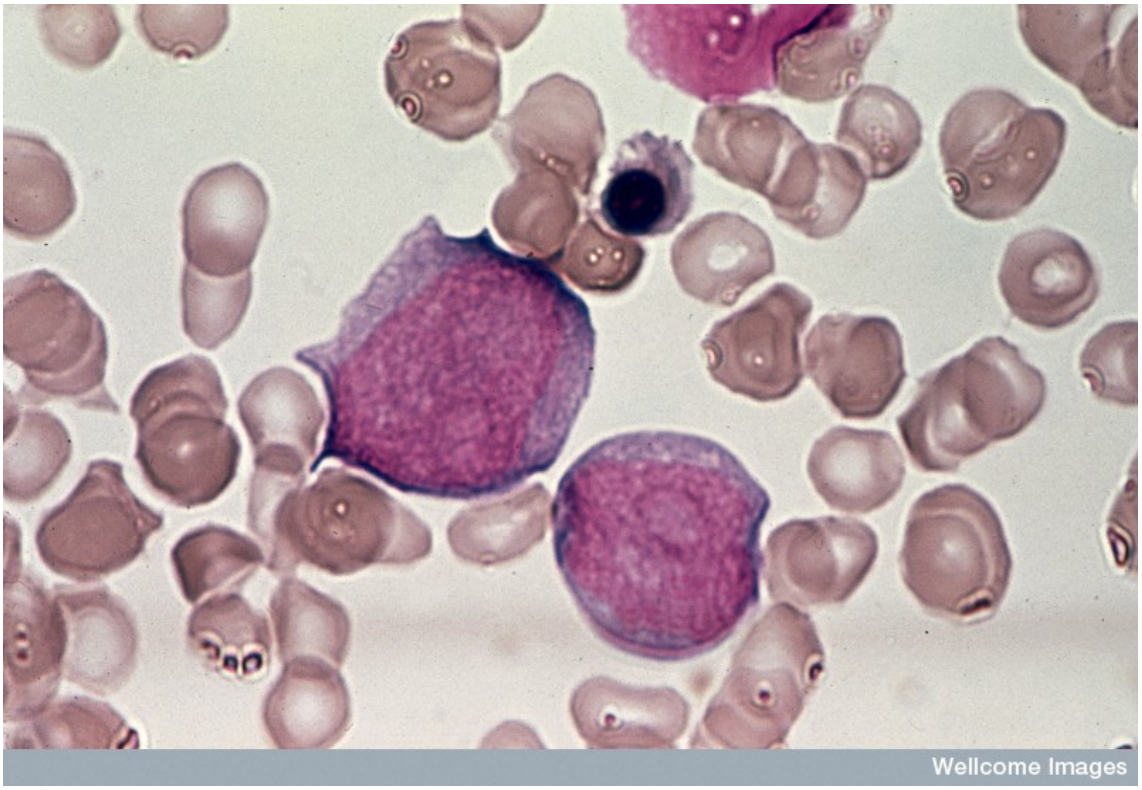

FIGURE 1.5 – La leucèmie : comment les cellules souches peuvent elles aider [13]

de leucémie, elles peuvent être classées selon la vitesse de son développement en **aigue** ou **chronique**.

*) **La leucémie aigue [2]** elle est une prolifération des cellules sanguines anormales qui se développent rapidement, rendant la moelle osseuse incapable de produire des cellules sanguines normales.

*) **La leucémie chronique [2]** La leucémie chronique est l'accumulation excessive des globules blancs, c'est à dire le nombre des globules blancs est beacoup plus élevé par rapport à la normale.

1.3.1 La leucémie myéloide

Elle donne naissance à la production des globules blancs anormaux dans le sang et affecte les cellules souches de la moelle osseuse.

***) La leucémie myéloide aigue**

Elle touche les adolescents ou les jeunes adultes et peut évoluer à tout moment ce type de maladie débute pendant quelques jours ou quelques semaines.

***) La leucémie myéloide chronique [2]**

Il s'agit d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22, qui entraine l'apparition d'un chromosome anormal appelé chromosome de philadelphie, la translocation génére une protéine provenant de la fusion entre les gènes bcr du chromosome 22 et Abl du chromosome 9 qui donne une tyrosine kynase. Cette derniére possède un rôle clé dans la phospharylation des protéines par des kinases, car c'est un mécanisme fondamental dans les signaux de communication dans une cellules en particulier la division cellulaire.

1.3.2 La leucémie lymphoide

a) La leucémie lymphoide chronique [3]

Le lymphome lymphocytique est défini par la présence de plus de $5 \times 10^9/L$ lymphocytes B circulant dans le sang.

b) La leucémie lymphoide aigue [12]

Elle est diagnostiquée grâce à des programmes de chimiothérapie et cette maladie se distingue par la présence d'analyse cytogénétique.

1.3.3 Les causes de la leucémie [2]

Les causes sous jacentes de la leucémie ne sont pas encore connues mais les scientifiques et les chercheurs soupçonnent qu'il existe des facteurs viraux, génitiques (mutatiogénitique), environnement aux (produits chimiques toxiques) ou immunitaires impliquant cette maladie.

1.3.4 Les symptômes de leucémie [2]

L'insuffisance des plaquettes empêche le système immunitaire de fonctionner correctement, ce qui entraîne la fatigue, la fièvre, les douleurs osseuses,...

1.4 Les types de traitements [2]

1.4.1 Traitement par Imatinib [2]

L'Imatinib ou glivec est un inhibiteur compétitif de l'activité de la tyrosine kinase qui contribue à la production incontrôlable des cellules et les empêche de subir un programme de mort cellulaire. Il a été approuvé par la FDA, l'imatinib est un médicament qui traite certains

types de leucémie (leucémie myéloide chronique) et d'autres types des cancers et troubles des cellules sanguines.

L'Imatinib se présente sous la forme d'un comprimé qui peut être pris par voie orale à la maison, la diminution ou l'augmentation de la dose dépend de son efficacité. La fonction de ce médicament est d'empêcher la protéine de fonctionner normalement car elle se lie au site de liasion de l'adénosine triphosphate et empêche la propagation des commandes cancéreuses et par ce type de traitement de nombreux patients ont pu vivre avec la maladie pendant 5 ans.
l'imatinib n'est pas utilisé pendant la grossesse, et le but de ce traitement est la continuité de vie des patients infectés.

1.4.2 Transplantation des cellules souches [2]

Il est utilisé dans les cas suivantes : la phase accélérée (ap) ou la phase d'explosion de la maladie, la solution la plus appropriée est donc d'obtenir des cellules souches saines du donneur appelée greffe allogénique de cellules sanguines saines (globules rouges, globules blanc, les plaquettes), il a la capacité de traiter les patients mais il peut être fatal lorsque le corps ne neut pas le tolérer.

1.4.3 Interféron Alpha [2]

Il conduit à la mort des cellules leucémiques administrés à fortes doses, là où des réponses satisfaisantes sont obtenues en monothéraphies.

1.5 La résistance à la chimiothérapie [2]

La résistance à la chimiothérapie a été récemment découverte et cela est dû à plusieurs raisons, notamment :

- La surexpression des protéines transmembranaires, ce qui entraîne un flux cytotoxique, ce qui fait perdre au médicament son efficacité.

- La réduction de la cytotoxicité grâce à la possibilité d'éditer le phénomène de réparation de l'ADN.

- Le médicament perd son efficacité en raison de son incapacité à reconnaître sa cible.

Chapitre 2

Préliminaires

Dans ce chapitre, nous donnons certaines définitions et résultats classiques utiles pour la suite de ce mémoire.
Pour plus de détaille vous pouvez voir les références [1], [2], [4], [6]-[11]

2.1 Le point d'équilibre [1]

Définition : Le point d'équilibre, le point stationnaire ou le point fixe du problème

$$z^{'}(t) = g(t, z(t)) \qquad (2.1)$$

noté par z^* vérifie $g(t, z^*) = 0$, c'est à dire :

$$\frac{dz}{dt}_{z=z^*} = 0. \qquad (2.2)$$

L'équation (2.2) peut avoir un ou plusieurs points d'équilibre qui sont donnés par z_j^* avec $j \in [1, K]$, j c'est le nombre de points d'équilibre, mais l'équation (2.2) peut ne pas admettre aucun point d'équilibre.

2.2 La stabilité locale [7]

Définition : Le point d'équilibre z^* du systéme (2.1) est localement stable au sens de Lyapunov(ou tout simplement stable) si pour tout choix de $\varepsilon > 0$ il existe au moins un $\Delta > 0$ telle que chaque solution $t \mapsto \gamma(t)$ du système (2.1) qui en $t = t_0$ satisfait $\|\gamma(t_0) - z^*\| < \Delta$ existe pour tout $t \geqslant t_0$ et satisfait :

$$\|\gamma(t) - z^*\| < \varepsilon \ , \ \forall t \geqslant t_0. \qquad (2.3)$$

La stabilité locale signifie que toutes les solutions qui commencent suffisament près du point d'équilibre z^* restent près de z^*.

2.3 Contrôlabilité [10]

Définition : L'ensemble accessible en temps T pour le sustéme $z^{'}(t) = g(t, z(t), q(t)), z(t_0) = z_0$, noté $Acc(z_0, T)$, est l'ensemble des extrémités au temps T des solutions du systéme partant de z_0 au temps $t = 0$. Autrement dit, c'est l'image de l'application entrée-sortie en temps T.

2.4 Le contrôle optimal

Définition [2] : le contrôle optimal est un moyen qui relie l'ensemble initial avec le but de déterminer la trajectoire optimale, mais est ce qu'il y-a la possibilité d' atteindre ce but ?. Pour cela on étudie la controlabilité de la trajectoire.
Le rôle de la théorie du contrôle optimal est l'étude des systèmes pour améliorer une fonction spécifique par exemple l'énergie, dans ce mémoire on étudie les problèmes du côntrole sous la forme suivante :

$$Z^{'} = g(Z, q)$$

avec la minimisation de la fonction coût $\mathcal{A}$ par rapport au côntrole q ,où

$$\mathcal{A}(q) = \int_0^T X(z(t), q(t))dt.$$

2.5 Le principe du maximum de Pontryagin

Le principe du maximum du contrôle optimal a été développé au milieu des années 1950 dans l'union soviétique [2], le rôle de ce principe est d'écrire les conditions d'optimalité associées à un problème de contrôle optimal [8].

Définition (Hamiltonien) [9]
L'Hamiltonien est défini par :

$$H : [0, \infty) \times \mathbb{R}^{*n} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \to \mathbb{R}$$
$$(\Theta_0, \Theta, z, q) \to H(\Theta_0, \Theta, z, q)$$
$$H(\Theta_0, \Theta, z, q) = \Theta_0 X(z, q) + \Theta g(z, q)$$

***)Ennoncé général du théorème de principe du maximum de Pontryagin [9] [10]**
On considére l'équation [11]

$$z^{'} = g(z(t), q(t)) \qquad (2.4)$$

[10]On définie la trajectoire controlée (z_*, q_*) sur [0,T], si (z_*, q_*) est optimal, donc $\exists \Theta_0 \geqslant 0$ avec Θ_0 est une constante, et un covecteur $\Theta : [0, T] \to \mathbb{R}^{*n}$ qui s'appelle le variable adjoint, tel que :
1)Les multiplicateurs $(\Theta_0, \Theta(t)) \neq 0$, $\forall t \in [0, T]$.

2)L'équation adjointe [9] :

$$\Theta^{'}(t) = -\Theta_0 \frac{\partial X}{\partial z}(z_*(t), q_*(t)) - \Theta(t) \frac{\partial g}{\partial z}(z_*(t), q_*(t)), \qquad (2.5)$$

avec : Θ est la variable adjointe qui vérifie la solution de l'équation différentielle linéaire (2.5)
X : est Lagrangien qui est noté par $X : M \times Q \to \mathbb{R},\ (z, q) \to X(z, q)$. Soit $z^{'} = g(z, q)$ et $g : M \times Q \to \mathbb{R}^n, (t, z) \to g(z, q)$ avec M un sous ensemble ouvert de $\mathbb{R}^n$, Q est un sous ensemble de $\mathbb{R}^m$, le but est donné par la fonctionnelle coût suivante :

$$\mathcal{A}(q) = \int_0^T X(z(s), q(s))ds + \zeta(T, z(T)),$$

z(.) est la trajectoire solution de (2.5) assoicié au contrôle q [11], et ζ est le terme de pénalité défini par $\zeta : \mathbb{R} \times M \to \mathbb{R}$. [10]

3) Condition minimale : presque partout dans [0,T] [9]

$$H(\Theta_0, \Theta(t), z_*(t), q_*(t)) = \min_{v \in Q} H(\Theta_0, \Theta(t), z_*(t), v) = const.$$

4)Condition de transversalité [9] : au point final de la trajectoire contrôlée le covecteur $(H + \Theta_0 \dfrac{\partial \zeta}{\partial t}, -\Theta + \Theta_0 \dfrac{\partial \zeta}{\partial z}) \in \mathbb{R}^{*(n+1)}$ est orthogonal à N, et $N = [(t, z) \in \mathbb{R} \times M : \eta(t, z) = 0]$, il y'a un équivalence entre l'équation précédente et l'éxistence du multiplicateur $v \in \mathbb{R}^{*(n+1-k)}$ avec :

$$H + \Theta_0 \frac{\partial \zeta}{\partial t} + v \frac{\partial \eta}{\partial t} = 0$$
$$\Theta = \Theta_0 \frac{\partial \zeta}{\partial z} + v \frac{\partial \eta}{\partial z} \text{ à } (T, z_*(T)),$$

tel que $(t, z) \to \eta(t, z) = (\eta_0(t, z), ..., \eta_{n-k}(t, z))^T$ sont des fonctions continumment différentiables.

2.5.1 Définition de la fonction switching [9]

La fonction de switching est définie par :

$$\rho : [0, T] \to \mathbb{R}$$
$$t \to \rho(t) = \frac{\partial H}{\partial q}(\Theta_0, \Theta(t), z_*(t), q_*(t)).$$

L'élément du contrôle ne peut pas être déterminé par les conditions minimales à $\rho(\tau) = 0$, dans ce cas toutes les valeures du contrôle associées aux conditions minimales sont annulées, par conséquent en principe tous se conviennent à l'optimisation, car les fonctions de changement sont dans un état de continuité compléte, mais lorsque les dérivées de $\rho^{'}(t)$ ne disparaissent pas, alors le côntrole switch d'après le signe de $\rho^{'}(\tau)$:

*)Si $\rho^{'}(\tau) < 0$ donc le contrôle switch de $q = 0$ à $q = q^{max}$ à l'instant τ.

*)Si $\rho^{'}(\tau) > 0$ alors le contrôle switch de $q = q^{max}$ à $q = 0$.

Avec τest appelé le temps de switch bang- bang et les contrôles constantes $q = 0$, $q = q^{max}$ sont appelés les contrôles bang - bang.

Dans le cas où $\rho^{'}(\tau)$ va disparaitre sur ω avec ω est un intervalle ouvert alors la propriété de minimisation ne joue aucun rôle pour donner des informations sur le contrôle ainsi que toutes les dérivées de $\rho(\tau)$ s'annule et cette condition met de fortes limites sur les contrôles qui sont appelés les contrôles extrêmes ce qui entraine l'annulation de la fonction switching sur ω c'est à dire $\frac{\partial H}{\partial q} = 0$ avec $\frac{\partial H}{\partial q} = 0$ est le contrôle singulier.

2.6 Définition de contrôle bang- bang [4], [6]

Un modéle de contrôle optimal bang-bang est utilisé pour un système inconssistant à plusieurs étage, qui est balancé par une variable incertaine à chaque étage [4].

D'après le principe d'optimalité de Bellman en programmation dynamique, le contrôle optimal bang- bang est obtenu avec une fonction linéaire objective associée à un systéme inconssistant [4].
La solution de type bang-bang est le déplacement de la trajectoire ou la norme du contrôle entre les valeures des bornes du controle avec cette trajectoire est discontinue [6].

2.7 Définition du contrôle singulier [9]

Le changement extrême (z_*, q_*, Θ) sur un intervalle ouvert $\omega \subset [0, T]$ est appelé singulier avec z_* est la trajectoire contrôlée extrémale et Θ est le vecteur adjoint.
Si $\rho(t)_{t\in\omega}$ disparait, le contrôle q_* est singulier et la partie correspondante à la trajectoire contrôlée est appelée un arc singulier, la fonction de switching peut être notée sous la forme suivante :

$$\rho(t) = \frac{\partial H}{\partial q}(\Theta(t), z_*(t), q_*(t)),$$

$\rho(t) = \dfrac{\partial H}{\partial q}(\Theta(t), z_*(t), q_*(t)) = 0$ est une condition nécessaire pour avoir la singularité du contrôle optimal en général et pour que l'Hamiltonien ait un minimum à l'intérieur.

Chapitre 3

Analyse de la stabilité locale du modèle de leucémie

Dans ce chapitre, nous présentons un modéle mathématique de la leucémie pour suivre le développement des cellules souches et différenciées cancéreuses. Nous déterminons les équilibres du système d'équations différentielles et nous étudions leurs stabilités locales.
Nous distinguons les deux modéles suivants :

3.1 Le modèle sans contrôle

On considère le système suivant

$$\begin{cases} \mathrm{y}_0^{'} = \frac{my_0}{1+c_y(\lambda+\alpha y_0)} - g_0 y_0 \\ \mathrm{y}_1^{'} = qy_0 - (g - g_2)y_1 \end{cases} \qquad (3.1)$$

λ est un reél positif, dépend des cellules saines supposées être en état d'équilibre.
y_0, y_1 resp :le nombre des cellules souches et différenciées cancéreuses resp.
m : le taux de division des cellules souches cancéreuses.
α : le coefficient de competition.
g_0 : le taux de mortalité des cellules souches cancéreuses.

q : le taux de production des cellules différenciées cancéreuses.
g : le taux de mortalité des cellules différenciées cancéreuses.
g_2 : le taux de prolifération des cellules différenciées cancéreuses.

3.1.1 L'éxistance des points d'équilibre :

Théorème 1. *Le système (3.1) admet les deux points d'équilibre suivants*

1)Le point d'équilibre trivial $E_0 = (0,0)$*existe toujours.*

2)*Le point d'quilibre blast* $E_1 = \left(\dfrac{m - g_0 - \lambda c_y g_0}{\alpha c_y g_0}, \dfrac{q(m - g_0 - g_0\lambda c_y)}{\alpha c_y g_0 (g - g_2)}\right)$,
existe si $g_0 < \dfrac{m}{1 + \lambda c_y}$ et $g_2 < g$.

preuve. On cherche les points d'équilibre, on a

$$\begin{cases} \dfrac{my_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0 = 0 \\ \mathrm{q}y_0 - (g - g_2)y_1 = 0, \end{cases}$$

ce qui implique le systéme suivant

$$\begin{cases} \left(\dfrac{m}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0\right) y_0 = 0 \\ \mathrm{q}y_0 = (g - g_2)y_1. \end{cases}$$

Ce qui donne

$$\begin{cases} \mathrm{y}_0 = 0 \text{ ou } \dfrac{m}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 = 0 \\ \mathrm{y}_1 = \dfrac{q}{(g - g_2)} y_0. \text{ avec } g - g_2 > 0 \end{cases}$$

Si $y_0 = 0 \implies y_1 = 0$, alors l'équilibre trivial est $E_0 = (0,0)$.

Si $\dfrac{m}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 = 0 \implies \dfrac{m}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} = g_0 \implies m = g_0[1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)]$,
alors $m = g_0 + \lambda c_y g_0 + \alpha y_0 g_0 c_y \implies \alpha y_0 g_0 c_y = m - g_0 - \lambda c_y g_0$.

Ce qui donne

$$y_0 = \frac{m - g_0 - \lambda c_y g_0}{\alpha c_y g_0} \text{ avec } g_0 < \frac{m}{1 + \lambda c_y}.$$

Or on sait que $y_1 = \frac{q}{(g - g_2)} y_0$, alors

$$y_1 = \frac{q(m - g_0 - g_0 \lambda c_y)}{\alpha c_y g_0 (g - g_2)}.$$

Donc le point d'équilibre blast existe si $g_2 < g$ et $g_0 < \frac{m}{1 + \lambda c_y}$.et est donné par

$$E_1 = \left(\frac{m - g_0 - \lambda c_y g_0}{\alpha c_y g_0}, \frac{q(m - g_0 - g_0 \lambda c_y)}{\alpha c_y g_0 (g - g_2)} \right).$$

■

3.1.2 La stabilité locale des points d'équilibre

La forme générale de la jacobienne par rapport à chaque point d'équilibre est

$$\mathcal{J}_{Ei} = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial y_0} \left(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0 \right) & \frac{\partial}{\partial y_1} \left(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0 \right) \\ \frac{\partial}{\partial y_0} \left(q y_0 - (g - g_2) y_1 \right) & \frac{\partial}{\partial y_1} \left(q y_0 - (g - g_2) y_1 \right) \end{pmatrix}$$

C'est à dire

$$\mathcal{J}_{Ei} = \begin{pmatrix} \frac{m(1 + \lambda c_y)}{[1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)]^2} - g_0 & 0 \\ q & g_2 - g \end{pmatrix}.$$

Donc

$$det(\mathcal{J}_{Ei} - \beta I) = det \begin{pmatrix} \left(\frac{m(1 + \lambda c_y)}{[1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)]^2} - g_0 \right) - \beta & 0 \\ q & (g_2 - g) - \beta \end{pmatrix}.$$

Théorème 2. *1)Le point d'équilibre trivial $E_0 = (0, 0)$ est localement asymptotiquement stable si et seulement si $\frac{m}{1 + \lambda c_y} < g_0$ et $g_2 < g$ et instable si $g_2 > g$ ou $g_0 < \frac{m}{1 + \lambda c_y}$.*

2)Le point d'quilibre blast $E_1 = \left(\frac{m - g_0 - \lambda c_y g_0}{\alpha c_y g_0}, \frac{q(m - g_0 - g_0 \lambda c_y)}{\alpha c_y g_0 (g - g_2)} \right)$ est localement asymptotiquement stable si et seulement si $g_0 < \frac{m}{1 + \lambda c_y}$ et $g_2 < g$ et instable si $g_2 > g$ ou $g_0 > \frac{m}{1 + \lambda c_y}$.

preuve. Pour le point d'équilibre trivial $E_0 = (0, 0)$, on a

$$det(\mathcal{J}_{E0} - \beta I) = det \begin{pmatrix} \left(\frac{m(1 + \lambda c_y)}{[1 + c_y]^2} - g_0 \right) - \beta & 0 \\ q & (g_2 - g) - \beta \end{pmatrix},$$

ce qui donne

$$det(\mathcal{J}_{E0} - \beta I) = 0 \implies \left(\frac{m}{1+\lambda c_y} - g_0 - \beta\right)(g_2 - g - \beta) = 0,$$

ainsi

$$\beta_1 = \frac{m}{1+\lambda c_y} - g_0 \text{ et } \beta_2 = g_2 - g.$$

Alors le point d'équilibre trivial E_0 *est localement asymptotiquement stable si* :

$$\frac{m}{1+\lambda c_y} < g_0 \text{ et } g_2 < g,$$

et instable si

$$g_2 > g \text{ ou } \ g_0 < \frac{m}{1+\lambda c_y}.$$

Si $g_2 = g$ et $g_0 < \dfrac{m}{1+\lambda c_y}$ on ne peut rien dire de même si $g_2 < g$ et$g_0 = \dfrac{m}{1+\lambda c_y}$ car dans ce cas on a une point celle.

Pour le point d'équilibre blast $E_1 = \left(\dfrac{m - g_0 - g_0 c_y \lambda}{\alpha c_y g_0}, \dfrac{q(m - g_0 - g_0 \lambda c_y)}{(g - g_2)\alpha c_y g_0}\right)$

$$\begin{aligned}
det(\mathcal{J}_1 - \beta I) &= \left[\frac{m(1+\lambda c_y)}{\left(1 + c_y\left(\lambda + \alpha\left(\dfrac{m - g_0 - g_0\lambda c_y}{\alpha c_y g_0}\right)\right)\right)^2} - g_0 - \beta\right](g_2 - g - \beta) \\
&= \left[\frac{m(1+\lambda c_y)}{\left(1 + \lambda c_y + \alpha c_y\left(\dfrac{m - g_0 - g_0 c_y \lambda}{\alpha c_y g_0}\right)\right)^2} - g_0 - \beta\right](g_2 - g - \beta) \\
&= \left[\frac{m(1+\lambda c_y)}{\left(1 + \lambda c_y + \dfrac{m - g_0 - g_0 c_y \lambda}{g_0}\right)^2} - g_0 - \beta\right](g_2 - g - \beta) \\
&= \left[\frac{m(1+\lambda c_y)}{\left(\dfrac{g_0 + \lambda g_0 c_y + m - g_0 - g_0 c_y \lambda}{g_0}\right)^2} - g_0 - \beta\right](g_2 - g - \beta) \\
&= \left(\frac{m(1+\lambda c_y)}{\dfrac{m^2}{g_0^2}} - g_0 - \beta\right)(g_2 - g - \beta) \\
&= \left(\frac{g_0^2(1+\lambda c_y)}{m} - g_0 - \beta\right)(g_2 - g - \beta)
\end{aligned}$$

Par suite

$$det(\mathcal{J}_1 - \beta I) = 0 \implies \left(\frac{g_0^2(1+\lambda c_y)}{m} - g_0 - \beta\right) = 0 \text{ ou } (g_2 - g - \beta) = 0,$$

$$\beta_1 = \frac{g_0^2(1+\lambda c_y)}{m} - g_0 \text{ et } \beta_2 = g_2 - g.$$

Alors le point d'équilibre blast E_1*est localement asymptotiquement stable si etseulement si* $\frac{g_0^2(1+\lambda c_y)}{m} - g_0 < 0$ et $g_2 < g$, c'est à dire $\frac{g_0^2(1+\lambda c_y)}{m} < g_0 \implies \frac{g_0(1+\lambda c_y)}{m} < 1 \implies g_0 < \frac{m}{1+\lambda c_y}$,
et instable si $g_2 > g$ ou $g_0 > \frac{m}{1+\lambda c_y}$.
Si $g_2 = g$ et $g_0 < \frac{m}{1+\lambda c_y}$ on ne peut rien dire de même si $g_2 < g$ et $g_0 = \frac{m}{1+\lambda c_y}$.
■

3.2 Le modèle avec contrôle

On considère le système suivant

$$\begin{cases} y_0' = \dfrac{my_0}{1+c_y(\lambda+\alpha y_0)} - g_0 y_0 \\ y_1' = qy_0 - \left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u}\right) y_1, \end{cases} \tag{3.2}$$

avec
u :dose du médicament.

3.2.1 L'existance des points d'équilibre

Théorème 3. *le système (3.2) admet les deux points d'équilibre suivants*

1)Le point d'équilibre trivial $E_0 = (0,0)$ *existe toujours.*

2)*Le point d'quilibre blast* $E_1 = \left(\dfrac{m - g_0 - \lambda c_y g_0}{\alpha c_y g_0}, \dfrac{q(m - g_0 - g_0\lambda c_y)}{\alpha c_y g_0 \left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u}\right)}\right)$, *existe si* $g_2 < g$ *et* $g_0 < \dfrac{m}{1+\lambda c_y}$

preuve. On cherche les points d'équilibres du systéme (3.2)

$$\begin{cases} \dfrac{my_0}{1+c_y(\lambda+\alpha y_0)} - g_0 y_0 = 0 \\ qy_0 - \left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u}\right) y_1 = 0, \end{cases}$$

ce qui implique le système suivant

$$\begin{cases} \left(\dfrac{m}{1+c_y(\lambda+\alpha y_0)} - g_0\right) y_0 = 0 \\ qy_0 = \left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u}\right) y_1. \end{cases}$$

Ce qui donne

$$\begin{cases} \text{y}_0 = 0 \text{ ou } \dfrac{m}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 = 0 \\ \text{y}_1 = \dfrac{qy_0}{\left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u}\right)}. \end{cases}$$

Si $y_0 = 0 \implies y_1 = 0 \implies$ l'équilibre trivial $E_0 = (0, 0)$.

si $\dfrac{m}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 = 0 \implies \dfrac{m}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} = g_0 \implies m = g_0[1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)]$
alors $m = g_0 + \lambda c_y g_0 + \alpha y_0 g_0 c_y \implies \alpha y_0 g_0 c_y = m - g_0 - \lambda c_y g_0$.

Ce qui donne

$$y_0 = \frac{m - g_0 - \lambda c_y g_0}{\alpha c_y g_0}.$$

On a $\alpha c_y g_0 > 0$ donc il faut que $m - g_0(1 + \lambda c_y) > 0$

$$\begin{aligned} &\implies m > g_0(1 + \lambda c_y) \\ &\implies g_0 < \frac{m}{1 + \lambda c_y}. \end{aligned}$$

Donc

$$\begin{aligned} y_1 &= \frac{q}{\left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u}\right)} y_0 \\ &= \frac{q}{\left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u}\right)} \left(\frac{m - g_0 - g_0 \lambda c_y}{\alpha c_y g_0}\right) \\ &= \frac{q(m - g_0 - g_0 \lambda c_y)}{\alpha c_y g_0 \left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u}\right)} \text{ avec } g - g_2 + \frac{u}{1+u} > 0 \text{ et } g > g_2. \end{aligned}$$

On sait que $q > 0$ et $\alpha c_y g_0 > 0 \implies g_2 < g$ et $g_0 < \dfrac{m}{1 + \lambda c_y} \implies \dfrac{q(m - g_0 - g_0 \lambda c_y)}{\alpha c_y g_0 (g - g_2)} > 0$ alors le point d'équilibre blast est

$$E_1 = \left(\frac{m - g_0 - \lambda c_y g_0}{\alpha c_y g_0}, \frac{q(m - g_0 - g_0 \lambda c_y)}{\alpha c_y g_0 \left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u}\right)} \right).$$

■

3.2.2 La stabilité locale des points d'équilibre

La forme générale de la jacobienne par rapport à chaque point d'équilibre est

$$\mathcal{J}_{Ei} = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial y_0}\left(\frac{my_0}{1+c_y(\lambda+\alpha y_0)} - g_0 y_0\right) & \frac{\partial}{\partial y_1}\left(\frac{my_0}{1+c_y(\lambda+\alpha y_0)} - g_0 y_0\right) \\ \frac{\partial}{\partial y_0}\left(qy_0 - \left(g - g_2 + \frac{u}{1+u}\right)y_0\right) & \frac{\partial}{\partial y_1}\left(qy_0 - \left(g - g_2 + \frac{u}{1+u}\right)y_1\right) \end{pmatrix}$$

$$\mathcal{J}_{Ei} = \begin{pmatrix} \frac{m(1+\lambda c_y)}{\left[1+c_y(\lambda+\alpha y_0)\right]^2} - g_0 & 0 \\ q & g_2 - g - \frac{u}{1+u} \end{pmatrix}.$$

Donc

$$det(\mathcal{J}_{Ei} - \beta I) = det\begin{pmatrix} \left(\frac{m(1+\lambda c_y)}{\left[1+c_y(\lambda+\alpha y_0)\right]^2} - g_0\right) - \beta & 0 \\ q & \left(g_2 - g - \frac{u}{1+u}\right) - \beta \end{pmatrix}.$$

Théorème 4. *1)Le point d'équilibre $E_0 = (0,0)$ est localement asymptotiquement stable si et seulementsi* : $m < g_0(1+\lambda c_y)$ *et* $g_2 - g < \frac{u}{1+u}$ *sinon il est instable.*

2)*Le point d'quilibre blast*$E_1 = \left(\frac{m - g_0 - g_0\lambda c_y}{\alpha g_0 c_y}, \frac{q(m - g_0 - g_0\lambda c_y)}{\alpha g_0 c_y\left(g - g_2 + \frac{u}{1+u}\right)}\right)$ *est localement asymptotiquement stable si et seulement si* $g_0 < \frac{m}{1+\lambda c_y}$ *et* $g_2 - g < \frac{u}{1+u}$, *sinon il est instable.*

preuve. Pour le point d'équilibre trivial $E_0 = (0,0)$, on a

$\det(\mathrm{J}_{E0} - \beta I) = \left(\frac{m}{1+\lambda c_y} - g_0 - \beta\right)\left(\left(g_2 - g - \frac{u}{1+u}\right) - \beta\right)$.

Donc ce qui donne

$\left(\frac{m}{1+\lambda c_y} - g_0 - \beta\right) = 0$ ou $\left(g_2 - g - \frac{u}{1+u} - \beta\right) = 0$

$\beta_1 = \frac{m}{1+\lambda c_y} - g_0$ et $\beta_2 = g_2 - g - \frac{u}{1+u}$.

Alors le point d'quilibre trivial E_0 est localement asymptotiquement stable si et seulement si :

$$\frac{m}{1+\lambda c_y} - g_0 < 0 \text{ et } g_2 - g - \frac{u}{1+u} < 0,$$

c'est à dire $\frac{m}{1+\lambda c_y} < g_0$ et $g_2 - g < \frac{u}{1+u}$,

ce qui implique que :$m < g_0(1+\lambda c_y)$ et $g_2 - g < \frac{u}{1+u}$, sinon il est instable.

*)Pour le point d'équilibre blast $E_1 = \left(\frac{m - g_0 - g_0\lambda c_y}{\alpha g_0 c_y}, \frac{q(m - g_0 - g_0\lambda c_y)}{\alpha g_0 c_y\left(g - g_2 + \frac{u}{1+u}\right)}\right)$

$$\det(\mathrm{J}_{E1}-\beta I)=\left[\frac{m(1+\lambda c_y)}{\left(1+c_y\left(\lambda+\alpha\left(\frac{m-g_0-g_0c_y\lambda}{\alpha c_y g_0}\right)\right)\right)^2}-g_0-\beta\right]\left(g_2-g-\frac{u}{1+u}-\beta\right)$$

$$=\left[\frac{m(1+\lambda c_y)}{\left(1+\lambda c_y+c_y\alpha\left(\frac{m-g_0-g_0c_y}{\alpha c_y g_0}\right)\right)^2}-g_0-\beta\right]\left(g_2-g-\frac{u}{1+u}-\beta\right)$$

$$=\left[\frac{m(1+\lambda c_y)}{\left(1+\lambda c_y+\frac{m-g_0-g_0c_y\lambda}{g_0}\right)^2}-g_0-\beta\right]\left(g_2-g-\frac{u}{1+u}-\beta\right)$$

$$=\left[\frac{m(1+\lambda c_y)}{\left(\frac{g_0+\lambda g_0c_y+m-g_0-g_0c_y\lambda}{g_0^2}\right)^2}-g_0-\beta\right]\left(g_2-g-\frac{u}{1+u}-\beta\right)$$

$$=\left[\frac{m(1+\lambda c_y)}{\frac{m^2}{g_0^2}}-g_0-\beta\right]\left(g_2-g-\frac{u}{1+u}-\beta\right)$$

$$=\left(\frac{g_0^2(1+\lambda c_y)}{m}-g_0-\beta\right)\left(g_2-g-\frac{u}{1+u}-\beta\right)$$

Donc $\det(\mathrm{J}_1-\beta I)=0$ donne $\left(\frac{g_0^2(1+\lambda c_y)}{m}-g_0-\beta_1\right)=0$ ou $\left(g_2-g-\frac{u}{1+u}-\beta_2\right)=0$,
par suite

$$\beta_1=\frac{g_0^2(1+\lambda c_y)}{m}-g_0 \text{ et } \beta_2=g_2-g-\frac{u}{1+u}.$$

Alors le point d'équilibre blast E_1*est localement asymptotiquement stable si et seulement si* :
$\frac{g_0^2(1+\lambda c_y)}{m}-g_0<0$ et $g_2-g-\frac{u}{1+u}<0$,
c'est à dire $\frac{g_0^2(1+\lambda c_y)}{m}<g_0$ et $g_2-g<\frac{u}{1+u}$,
ce qui implique que :$\frac{g_0(1+\lambda c_y)}{m}<1$ et $g_2-g<\frac{u}{1+u}$,
ce qui donne $g_0<\frac{m}{1+\lambda c_y}$ et $g_2-g<\frac{u}{1+u}$.
Si $g_0>\frac{m}{1+\lambda c_y}$ et $g_2-g>\frac{u}{1+u}$ alors E_1 *est instable.*
■

3.3 Conclusion

On a considéré les cellules normales pour le modèle sans contrôle on a le point d'équilibre trivial qui existe esl localement asymptotiquement stable si et seulement si $\frac{m}{1+\lambda c_y}<g_0$ et $g_2<g$.

Le point d'équilibre blast existe est localement asymptotiquement stable si $g_2 < g$ et $g_0 < \frac{m}{1+\lambda c_y}$.
Pour le modèle avec contrôle on a le point d'équilibre trivial qui existe est localement asymptotiquement stable si $m < g_0(1+\lambda c_y)$ et $g_2 - g < \frac{u}{1+u}$.
Le point d'équilibre blast E_1*existe est localement asymptotiquement stablesi*$g_0 < \frac{m}{1+\lambda c_y}$ et $g_2 - g < \frac{u}{1+u}$.

.

Chapitre 4

Contrôle optimal pour un modèle de leucémie

-

Dans ce chapitre nous étudions le modèle du chapitre trois, avec un contrôle u représentant le médicament, le modéle est donné par

$$\begin{cases} y_0^{'} = \dfrac{my_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0 = f_1 \\ y_1^{'} = qy_0 - \left(g - g_2 + \dfrac{u}{1+u}\right) y_1 = f_2 \end{cases}$$

4.1 Problème du contrôle optimal

D'aprés le contrôle bang-bang le contrôle optimal si il existe est donné par

$$\begin{cases} u^* = 1 \ si \ \dfrac{\partial H}{\partial u} > 0 \\ \\ u^* = 0 \ si \ \dfrac{\partial H}{\partial u} < 0 \end{cases}$$

La fonction coût est $\mathcal{J} = min \displaystyle\int_0^T \varepsilon u y_1(t)dt + \mu \int_0^T y_1(t)dt = \int_0^T f_0 dt$, avec $\varepsilon > 0, \ \mu > 0$.

En utilisant le principe du maximum de pontryagin, on a

$$\begin{aligned} H &= \omega_0 f_0 + \omega_1 f_1 + \omega_2 f_2, \ \text{ avec} \\ &= -f_0 + \omega_1 f_1 + \omega_2 f_2 \end{aligned}$$

$$\omega_i^{'} = -\frac{\partial H}{\partial y_i}$$

ou w_i, tel que i=1,2 sont des fonctions du système adjoint et $f_0 = \varepsilon u y_1(t) + \mu y_1(t)$.

4.1.1 Calcul du système adjoint

$$\begin{aligned}
\dot{w}_1 &= -\frac{\partial H}{\partial y_0} \\
\dot{w}_1 &= -\frac{\partial(-f_0 + w_1 f_1 + w_2 f_2)}{\partial y_0} \\
\dot{w}_1 &= -\frac{\partial}{\partial y_0}\Big[-\varepsilon u y_1(t) - \mu y_1(t) + w_1\Big(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0\Big) \\
&\quad + w_2\Big(q y_0 - (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) y_1\Big)\Big] \\
\dot{w}_1 &= \frac{\partial}{\partial y_0}\Big(\varepsilon u y_1(t) + \mu y_1(t)\Big) - \frac{\partial w_1}{\partial y_0}\Big(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0\Big) \\
&\quad - w_1 \frac{\partial}{\partial y_0}\Big(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0\Big) - \frac{\partial w_2}{\partial y_0}\Big(q y_0 - (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) y_1\Big) \\
&\quad - w_2 \frac{\partial}{\partial y_0}\Big(q y_0 - (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) y_1\Big).
\end{aligned}$$

Donc

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial y_0}\Big(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0\Big) &= \frac{m}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - \frac{\alpha m c_y y_0}{(1 + c_y(\lambda + \alpha y_0))^2} - g_0 \\
&= \frac{m(1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)) - \alpha m c_y y_0}{(1 + c_y(\lambda + \alpha y_0))^2} - g_0 \\
&= \frac{m(1 + \lambda c_y)}{(1 + c_y(\lambda + \alpha y_0))^2} - g_0,
\end{aligned}$$

et

$$\frac{\partial}{\partial y_0}\Big(q y_0 - (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) y_1\Big) = q.$$

Ainsi, on obtient

$$\dot{w}_1 = -\Big(\frac{m(1 + \lambda c_y)}{(1 + c_y(\lambda + \alpha y_0))^2} - g_0\Big) w_1 - q w_2.$$

D'autre part, on a

$$\begin{aligned}
\dot{w}_2 &= -\frac{\partial H}{\partial y_1} \\
\dot{w}_2 &= -\frac{\partial(-f_0 + w_1 f_1 + w_2 f_2)}{\partial y_1} \\
\dot{w}_2 &= -\frac{\partial}{\partial y_1}\Big(-\varepsilon u y_1(t) - \mu y_1(t) + w_1\Big(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0\Big) \\
&\quad + w_2\Big(q y_0 - (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) y_1\Big)\Big) \\
\dot{w}_2 &= \varepsilon u + \mu - \frac{\partial w_1}{\partial y_1}\Big(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0\Big) - w_1 \frac{\partial}{\partial y_1}\Big(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0\Big) \\
&- \frac{\partial w_2}{\partial y_1}\Big(q y_0 - (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) y_1\Big) - w_2 \frac{\partial}{\partial y_1}\Big(q y_0 - (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) y_1\Big) \\
\dot{w}_2 &= \varepsilon u + \mu + (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) w_2.
\end{aligned}$$

Alors

$$\dot{w}_2 = \varepsilon u + \mu + \Big(g - g_2 + \frac{u}{1+u}\Big) w_2.$$

La condition d'optimalité est $\dfrac{\partial H}{\partial u} = 0$.

Alors, la fonction switching est $\Phi(t) = \dfrac{\partial H}{\partial u}$. Donc

$$\begin{aligned}
\Phi(t) &= \frac{\partial(-f_0 + w_1 f_1 + w_2 f_2)}{\partial u} \\
\Phi(t) &= \frac{\partial}{\partial u}\Big(-\varepsilon u y_1(t) - \mu y_1(t) + w_1\Big(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0\Big) \\
&\quad + w_2\Big(q y_0 - (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) y_1\Big)\Big) \\
\Phi(t) &= \frac{\partial}{\partial u}\Big(-\varepsilon u y_1 - \mu y_1\Big) + \frac{\partial w_1}{\partial u}\Big(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0\Big) \\
&\quad + w_1 \frac{\partial}{\partial u}\Big(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0)} - g_0 y_0\Big) + \frac{\partial w_2}{\partial u}\Big(q y_0 - (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) y_1\Big) \\
&\quad + w_2 \frac{\partial}{\partial u}\Big(q y_0 - (g - g_2 + \frac{u}{1+u}) y_1\Big), \\
\Phi(t) &= -\varepsilon y_1(t) - w_2(t) y_1(t)\Big(\frac{1}{(1+u)^2}\Big).
\end{aligned}$$

On sait que la condition d'optimalité est

$\dfrac{\partial H}{\partial u} = 0$, ce qui donne, $-\varepsilon y_1 - w_2 y_1\Big(\dfrac{1}{(1+u)^2}\Big) = 0, i.e.\ y_1\Big(-\varepsilon - w_2\dfrac{1}{(1+u)^2}\Big) = 0$, alors $w_2 = -\varepsilon(1+u)^2$.

i.e

La représentation de la fonction ω_2
On a,

$$(A)\begin{cases}\omega_2^{'}(t)=\varepsilon u(t)+\mu+G(u(t))\omega_2(t),\\ \omega_2(T)=0,\end{cases}$$

avec

$$G(u)=g-g_2+\frac{u}{1+u}$$

D'aprés l'équation dans A, on a :
$\left(e^{-\int_0^t G(u(s))ds}\omega_2\right)^{'}=e^{-\int_0^t G(u(s))ds}(\varepsilon u(t)+\mu)$
On intègre entre t et T et en utilisant la condition finale $\omega_2(T)=0$, on obtient

$$\omega_2(t)=-e^{\int_0^t G(u(s))ds}\int_t^T e^{-\int_0^\tau G(u(s))ds}(\varepsilon u(\tau)+\mu)d\tau$$

D'aprés cette représentation, il résulte que $\omega_2(t)<0$, pour tout $t\in[0,T[$ et $\omega_2(T)=0$
Si on note par u^* le contrôle optimal, on a $u(t)=0$, pour tout $t\in[T-\gamma,T]$, avec $\gamma>0$ suffisament petit
On a, $\Phi(t)=-\varepsilon y_1(t)-\dfrac{\omega_2(t)y_1(t)}{(1+u(t))^2}$
Pour $t=T$, on a
$\Phi(T)=-\varepsilon y_1(T)$ car $\omega_2(T)=0$
<0 car $y_1(T)>0$
Par continué de la fonction Φ, on a
$\Phi(t)<0$, pour tout $t\in(T-\gamma,T]$, avec $\gamma>0$ suffisament petit
Ce qui entraine que,
$u(t)=0$ pour tout $t\in(T-\gamma,T]$
Le contrôle optimal u^* est donné par

$$\mathrm{u}^*(t)=\begin{cases}0\ si\sqrt{\dfrac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}}-1\leqslant 0,\\ \sqrt{\dfrac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}}-1 \text{ si } 0<\sqrt{\dfrac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}}-1<1\\ 1si\sqrt{\dfrac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}}-1\geqslant 1\end{cases}$$

On a,

$$\frac{\partial H}{\partial u}=-\varepsilon y_1(t)-\frac{\omega_2(t)y_1(t)}{(1+u)^2} \tag{4.1}$$

$$=-y_1(t)\left(\varepsilon+\frac{\omega_2(t)}{(1+u)^2}\right) \tag{4.2}$$

$$\tag{4.3}$$

Alors

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0$$

$$U = U_{crit}(t) \tag{4.4}$$

$$= \sqrt{\frac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}} - 1 \tag{4.5}$$

$$\tag{4.6}$$

D'autre part,

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} = \frac{2y_1(t)\omega_2(t)}{(1+U)^3} < 0 \text{ si } t \neq T$$

Par suite
i) Si $u_{crit}(t) = \sqrt{\frac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}} - 1 \leqslant 0$, alors $u^*(t) = 0$,
ii)Si $0 < u_{crit}(t) = \sqrt{\frac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}} - 1 < 1$, alors $u^*(t) = \sqrt{\frac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}} - 1$,
iii)Si $u_{crit}(t) = \sqrt{\frac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}} - 1 \geqslant 1$, alors $u^*(t) = 1$
Les contrôles optimaux sont continue
Comme

$$u^*(t) = \begin{cases} 0 si \sqrt{\frac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}} - 1 \leqslant 0 \\ \sqrt{\frac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}} - 1 \\ si 0 < \sqrt{\frac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}} - 1 < 1, \\ 1 si \sqrt{\frac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}} - 1 \geqslant 1, \end{cases}$$

et la fonction $t \mapsto \sqrt{\frac{-\omega_2(t)}{\varepsilon}} - 1$ est continue, alors il résulte que la fonction u^* est continue.
Conclusion
Le contrôle optimal u^* n'est pas bang-bang.

4.1.2 Les simulations numériques

```
clear all;
tmax=50;
y2=700;
global m cy lamda alpha g0
m=0.000032;cy=3.38*10^(-3);lamda=0;alpha=0.1;g0=0.3;
[t v]=ode45(@Modelbangbang,[0 tmax],y2);
y0=v( :,1)
plot(t,y0);
title ('cellules souches cancéreuses');
xlabel('t');
ylabel('y0');
function dv=Modelbangbang(~,v);
dv=zeros(1);
global m cy lamda alpha g0
y0=v(1);
dy0=m*y0/(1+cy*(lamda+alpha *y0))-g0*y0;
dv=[dy0];
end
```

FIGURE 4.1 – Simulations numériques pour le modéle sans contrôle des cellules souches cancéreuses

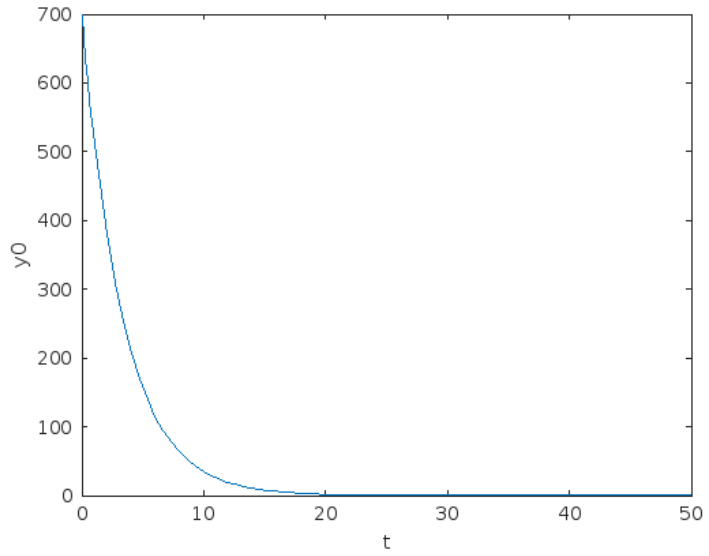

FIGURE 4.2 – **Cellules souches cancéreuses**

```
clear all;
tmax=10;
y2=0;
global q g2 g y0
q=700;g=2.4;g2=0.4;y0=0.00005;
[t w]=ode45(@Modelbangbang,[0 tmax],y2);
y1=w( :,2)
plot(t,y1);
title('cellules  différenciés cancéreuses');
xlabel('t');
ylabel('y1');
function dw=Modelbangbang(t,w);
dw=zeros(2);
global q g2 g y0
dy1=q*y0-(g-g2)*y1;
dw=[dy1];
end
```

FIGURE 4.3 – Simulations numériques pour le modéle sans contrôle des cellules différenciées cancéreuses

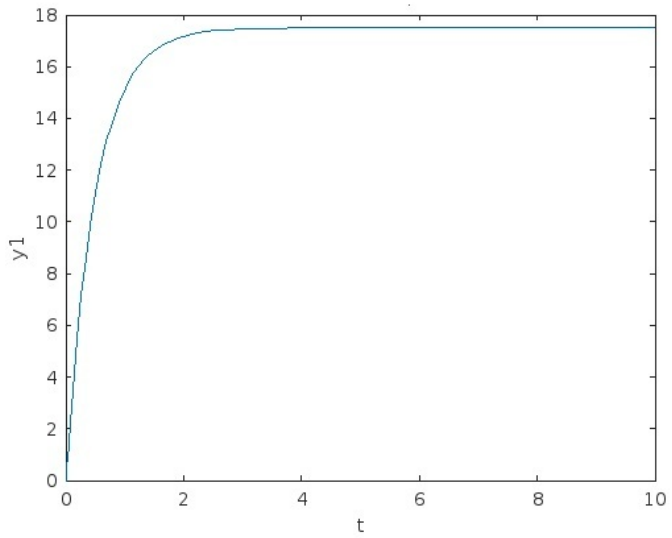

FIGURE 4.4 – **Cellules différenciées cancéreuses**

```
clear all;
tmax=50;
y2=700;
global m cy lamda alpha g0
m=0.000032;cy=3.38*10^(-3);lamda=0;alpha=0.1;g0=0.3;
[t v]=ode45(@Modelbangbang,[0 tmax],y2);
y0=v( :,1)
plot(t,y0);
title ('cellules souches cancéreuses');
xlabel('t');
ylabel('y0');
function dv=Modelbangbang(~,v);
dv=zeros(1);
global m cy lamda alpha g0
y0=v(1);
dy0=m*y0/(1+cy*(lamda+alpha *y0))-g0*y0;
dv=[dy0];
end
```

FIGURE 4.5 – Simulations numériques pour le modéle avec contrôle des cellules souches cancéreuses

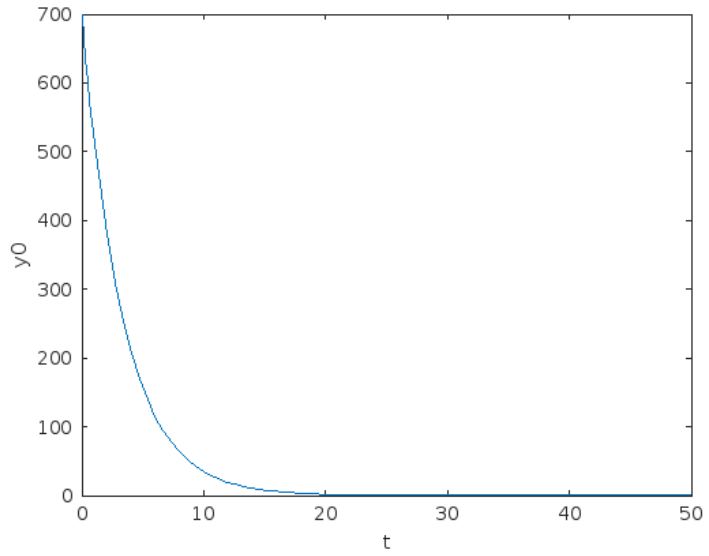

FIGURE 4.6 – **Cellules souches cancéreuses**

```
clear all;
tmax=10;
y2=700;
global q g g2 u y0
q=700;g=2.4;g2=0.4;u=500;y0=0.0001
[t v]=ode45(@Modelbangbang,[0 tmax],y2);
y1=v( :,1)
plot(t,y1,'r')
title('Cellules diférenciées cancéreuses')
xlabel('t')
ylabel('y1')
function dv=Modelbangbang(t,v);
dv=zeros(1);
global q g g2 u y0
y1=v(1);
dy1=q*y0-(g-g2+u/1+u)*y1;
dv=[dy1];
end
```

FIGURE 4.7 – Simulations numériques pour le modéle avec contrôle des cellules différenciées cancéreuses

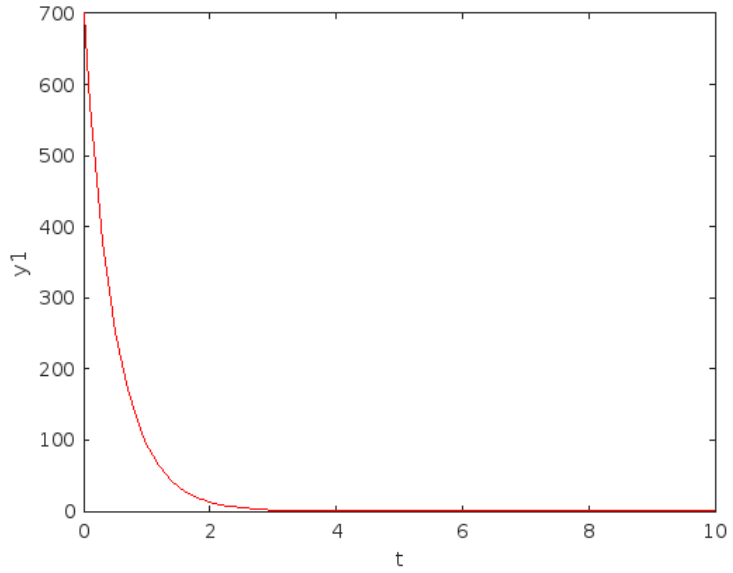

FIGURE 4.8 – **Cellules différenciées cancéreuses**

Interprétation des simulations numériques

1) Pour u=0
-Les cellules souches cancéreuses diminuent.
-Les cellules differenciées cancéreuses augmentent.
2) Pour u>0
-Les cellules souches cancésreuses diminuent.
-Les cellules différenciées cancéreuses diminuent.

5 Perspectives

Dans ce mémoire, nous avons fait le contrôle optimal pour un modèle de cancer du sang.
Nous avons commencé par une partie biologique.
Dans notre étude, nous avons considéré deux modèles mathématiques, c'est un système de deux équations différentielles ordinaires.
Nous terminos ce mémoire par l'étude du problème de contrôle optimal et les simulations numériques qui illustrent notre travail.
Dans le futur, nous voulons faire la modélisation mathématique en biologie à travers les équations différentielles ordinaire, ainsi que le contrôle optimal dans le cas général.

Bibliographie

[1] P.Auger, Ch.Lett, J.Christophe Poggiale, Modélisation mathématique en écologie Cours et exercices corrigés,Dunod,Paris, 2010, ISBN 978-2-10-054829-3.

[2] N. Bouizem , Modéles mathématiques sur le cancer,uiniversité, Djilali liabes Faculté Des sciences Exactes SiDi Bel Abbes, 2020.

[3] A.Delmer, P. Feugier, Leucémie lymphoide Chronique et macroglobulinémie de waldenstrom, Jhon Libbey Eurotext Limited, 2018.

[4] Y.Kang, Y.Zhu, Bang -Bang Optimal control for Multi -Stage uncertain system, Departement of Applied Mathematics, Nanjing university of science and Technology, Volume 15, Number 8, pp.3229-3237.

[5] Ch.Kohler, Les cellules sanguines, Collège universitaire et hospitalier des histologistes embryologistes cytologistes et cytogénéticiens, 2010-2011.

[6] K.Lamri, Résolution d'un probléme de contrôle optimal avec PMP et MA, université AKLI MOHAND OULHADJE-BOUIRA, Faculté des Sciences Appliquées, Département de Mathématiques,

2018/2019.

[7] P.Mullhaupt, Introduction A L'Analyse et A la commande des systèmes non linéaires, Presses Polytechniques Romandes(2009).

[8] Y. Privat, Introduction au contrôle optimal Aspects théoriques et numériques ,Université de strasoung, Master 2 -calcul Scientifique et Mathématiques de l'information, 2021-2022.

[9] H.Schatter and U.Ledzewicz, Optimal Control for Mathematical Models of Cancer Therapies, Springer.

[10] E.Trélat, Contrôle Optimal, Notes de cours, Master de Mathématiques, université d'orléans, 2007/2008.

[11] D.vekmans, C.Brezinski, le problème de Cauchy, Analyse Numérique Discrète, Publications du Laboratoire de Calcul de l'Université des Sciens et Techniques de Lille.

[12] Item 162 :Leucémies aigues, université Méicale Virtuelle Francophone, Date de création du Document 2009-2010.

[13] www.eurostemcell.org/fr/leucemie.

ملخص

في هذه المذكرة قمنا باعطاء فكرة عامة عن الجزء البيولوجي من النموذج الرياضي لسرطان الدم وبعد ذلك درسنا الاستقرار المحلي على نموذجين الاتيين نموذج دون تحكم ونموذج بالتحكم ثم قمنا بدراسة التحكم من نوع بانغ –بانغ وزودنا النتائج المحصل عليها بالمحكاة الرقمية

الكلمات المفتاحية

نموذج لوكيميا بدون تحكم /نموذج لوكيميا بتحكم /علاج ايماتينيب /الحالات التوازن /الاستقرار المحلي/نموذج بانغ –بانغ

Résumé

Dans ce mémoire , on a donnée une idée générale sur la partie biologique d'un modèle mathématique du cancer du sang après on a analysé la stabilité locale de deux modèle suivant, le modèle sans contrôle et avec contrôle puis on a fait l'étude du contrôle bang-bang on a enrichi nos résultats par les simulations numériques.

Mots clés

Le modèle de leucémie sans contrôle ,le modèle de leucémie avec contrôle ,Traitement par l'imatinib,Existence des équilibres ,Stabilité Local ,contrôle bang-bang

Summary

In this memory ,we gave a general idea on the biology part of a mathematical model of blood cancer after we analyzed the local stability of two models without control and with control then we made the study of control bang-bang we also use digital simulations.

Key words

Chronic leukemia model without control ,chronic leukemia with control,Imatinib treatment ,Optimal control ,equilibrium stats existence ,local stability ,bang-bang control.