

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

---

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID – TLEMCCEN

Faculté des Sciences

Département de Mathématiques



## MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : BIOMATHÉMATIQUES ET MODÉLISATION

Présenté par :

**ZEDDOUNE Fatma**

Soutenu le : **25 Juin 2025**

---

**Contrôle Optimal D'un Modèle Mathématique Pour Le Cancer**

---

**Devant le jury :**

- Président : Pr. DERHAB Mohammed (Université Abou Bekr Belkaid tlemcen)  
Examinatrice : Dr. BOUYAD AGHA-SARI Zakya (Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen)  
Encadrante : Dr .SEBBAGH Hafidha (Ecole supérieure en sciences appliquées de Tlemcen)

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2024–2025



# Dédicace

À mon père source de mon inspiration et piliers de ma réussite.

À ma petite famille sans exception pour leur amour et leur soutien et leurs sacrifices.

À mon encadrante (Sebbagh Hafidha) et mes enseignants en biomathématique pour leurs patiences et leurs accompagnement précieux.

À mes collègues : ZaouiaNaima (khanchla) ; Zaid Nora (Setif) ; Medjaji Ammaria (Ain temouchent) .

À tous ceux qui m'ont encouragé.

# Remerciements

Avec la grâce de Dieu, j'ai eu la force et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail, et je Lui en suis infiniment reconnaissante.

Je tiens avant tout à exprimer ma plus vive gratitude à Madame SEBBAGH HAFIDHA pour son encadrement exceptionnel, marqué par des conseils pertinents, une disponibilité constante et une capacité à toujours stimuler ma réflexion. Sa patience et ses encouragements ont rendu la réalisation de ce mémoire possible.

Mes remerciements vont également aux membres du jury, le président M. DERHAB Mohammed et Mme. BOUAYAD AGHA-SARI Zakia qui ont bien voulu évaluer ce modeste travail et me faire bénéficier de leurs précieuses remarques. J'adresse aussi ma reconnaissance aux enseignants du département de mathématiques pour la qualité de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué.

Enfin, je ne saurais oublier ma famille et mes amis. Leur soutien inconditionnel, leur patience et leurs encouragements constants ont été une source de motivation inestimable durant toute cette période.

À vous toutes et à vous tous, je suis profondément reconnaissante pour votre contribution, sous toutes ses formes, à la réussite de ce travail.

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Préliminaire</b>	<b>3</b>
1.1	Partie biologique . . . . .	3
1.1.1	Le cancer . . . . .	3
1.1.2	Rôle du système immunitaire dans la surveillance et l'élimination des cellules cancéreuses . . . . .	4
1.1.3	Traitement du cancer . . . . .	5
1.2	Outils mathématiques . . . . .	6
1.2.1	Existence et unicité de la solution . . . . .	6
1.2.2	Système dynamique . . . . .	6
1.2.3	Théorie du contrôle optimal non linéaire . . . . .	8
1.2.4	Caractérisation du contrôle optimal . . . . .	10
<b>2</b>	<b>Modèle d'évolution d'un cancer sans traitement</b>	<b>11</b>
2.1	Le modèle mathématique . . . . .	12
2.2	Étude du modèle mathématique . . . . .	13
2.2.1	Recherche des équilibres . . . . .	13
2.2.2	Etude de la stabilité locale . . . . .	15
2.3	simulation numérique . . . . .	17
<b>3</b>	<b>Modèle d'évolution d'un cancer avec traitement</b>	<b>19</b>
3.1	Le modèle mathématique . . . . .	20
3.2	Étude du modèle mathématique . . . . .	21
3.2.1	Recherche des équilibres . . . . .	21
3.2.2	Etude de la stabilité locale . . . . .	24
3.3	Simulation numérique . . . . .	27

<b>4</b>	<b>Modèle d'évolution d'un cancer avec un contrôle optimal quadratique</b>	<b>30</b>
4.1	Formulation mathématique : . . . . .	30
4.1.1	Fonctionnelle Objectif . . . . .	30
4.1.2	Application du Principe du Maximum de Pontryagin . . . . .	34
4.2	Méthode Numérique de Résolution . . . . .	36
4.3	Simulation numérique . . . . .	37

# Table des figures

1.1	Principe d'évolution d'une tumeur [1] . . . . .	4
2.1	Dynamique des cellules tumorales et immunitaires normales pour $a \in [0, c_f^\alpha[$	17
2.2	Dynamique des cellules tumorales et immunitaires normales pour $a \in ]c_f^\alpha, +\infty[$ . . . . .	18
3.1	Dynamique des cellules tumorales, immunitaires normales, lymphocytes circulants et traitement par chimiothérapie pour $a < \tilde{a}$ . . . . .	28
3.2	Dynamique des cellules tumorales, immunitaires normales, lymphocytes circulants et traitement par chimiothérapie pour $a > \tilde{a}$ . . . . .	29
4.1	Dynamique des cellules tumorales, immunitaires normales, lymphocytes circulants et concentration du médicament . . . . .	38
4.2	Dynamique du contrôle optimal $V_M^*(t)$ . . . . .	38

# Liste des tableaux

2.1	Valeurs numériques des paramètres pour le système 2.1 . . . . .	17
3.1	Valeurs numériques des paramètres pour le système 3.1 . . . . .	27
4.1	Valeurs numériques des paramètres pour le contrôle optimal . . . . .	37

# Introduction

Le cancer est un problème de santé global majeur, étant la deuxième cause de décès dans les pays développés. Malgré les progrès réalisés, le traitement des tumeurs solides reste un défi persistant. La chimiothérapie, pierre angulaire du traitement, présente deux inconvénients majeurs :

- Sa toxicité pour les cellules saines, qui provoque de graves effets secondaires.
- Le développement de résistances par les cellules cancéreuses, réduisant son efficacité.

Afin d'améliorer la chimiothérapie, la recherche se concentre sur des modes d'administration plus efficaces et moins nocifs. Cependant, les approches conventionnelles basées sur l'ajustement des doses ne permettent pas de comprendre pleinement les interactions complexes entre le traitement et l'organisme. Les mathématiques offrent une solution précieuse. Elles modélisent la dynamique de la maladie et l'action des médicaments, permettant d'évaluer théoriquement des stratégies de traitement avant leur mise en œuvre clinique. Dans ce contexte, la théorie du contrôle optimal est particulièrement pertinente. Elle permet de définir le protocole d'administration médicamenteuse le plus efficace pour réduire une tumeur tout en limitant les effets indésirables, rendant ainsi la chimiothérapie plus efficace et mieux tolérée. Dans ce mémoire, nous étudions un modèle mathématique créé par [9]. Ce modèle décrit comment les cellules tumorales, le système immunitaire (les cellules effectrices et les lymphocytes) et un traitement chimiothérapeutique interagissent. En utilisant des équations pour représenter la croissance de la tumeur, la réaction du système immunitaire et l'effet du traitement. Ce modèle est assez complet et facile à utiliser avec la théorie du contrôle optimal pour trouver les meilleures façons d'administrer le traitement. Tout d'abord, nous analyserons en détail la dynamique du modèle [de Pillis] en identifiant ses points d'équilibre et en étudiant leur stabilité, afin de comprendre le comportement du système en l'absence de traitement ou sous traitement constant. En-

suite nous allons administrer un médicament où la dose peut varier avec une pénalisation quadratique du contrôle. Ce mémoire s'articule autour de quatre chapitres

Le premier présente le contexte biologique et les outils mathématiques (les bases de la modélisation mathématique en cancérologie, ainsi que la théorie du contrôle optimal.)

Le deuxième et troisième chapitre détaille respectivement le modèle mathématique de de Pillis et al sans traitement et avec traitement constant. On analyse la dynamique du modèle, en recherchant les points d'équilibre et en étudiant leur stabilité. Enfin la simulation numérique permet de visualiser les résultats obtenus.

Le quatrième chapitre traite le contrôle optimal quadratique, en établissant les conditions d'optimalité puis nous illustrons notre étude avec des simulations numériques. Avec cette étude, nous espérons mieux comprendre comment utiliser les maths pour rendre la chimiothérapie plus efficace et moins nocive pour les patients atteints de cancer.

# Chapitre 1

## Préliminaire

### 1.1 Partie biologique

#### 1.1.1 Le cancer

Le cancer est caractérisé par une prolifération cellulaire incontrôlée résultant d'altérations génétiques qui perturbent les mécanismes normaux de régulation du cycle cellulaire, de l'apoptose et de la différenciation. Cette prolifération anormale conduit à la formation de masses tumorales qui, en l'absence d'intervention thérapeutique, peuvent envahir les tissus environnants et former des métastases à distance, compromettant ainsi le fonctionnement des organes vitaux.

La croissance tumorale est un processus complexe qui implique plusieurs phases distinctes. Initialement, les cellules cancéreuses se multiplient de manière exponentielle, profitant d'un apport nutritif et d'oxygène suffisant via la diffusion passive depuis les vaisseaux sanguins environnants. Cependant, lorsque la tumeur atteint une taille d'environ 1-2 mm de diamètre, cette diffusion devient insuffisante pour maintenir la croissance, créant un environnement hypoxique et pauvre en nutriments au centre de la tumeur.

Face à cette contrainte, les cellules tumorales sécrètent des facteurs pro-angiogéniques, notamment le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), qui stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir du réseau vasculaire existant. Ce processus, appelé angiogenèse tumorale, permet à la tumeur de poursuivre sa croissance en assurant un apport adéquat en oxygène et nutriments, tout en facilitant l'élimination des déchets métaboliques (voir la figure 1.1).

Mathématiquement, la croissance tumorale est souvent modélisée par une fonction exponentielle dans les phases précoces, puis par une fonction logistique ou de Gompertz lorsque des contraintes spatiales ou nutritionnelles commencent à limiter l'expansion. Ces modèles intègrent généralement un taux de croissance intrinsèque et une capacité de charge, qui représente la taille maximale que la tumeur peut atteindre dans un environnement donné.

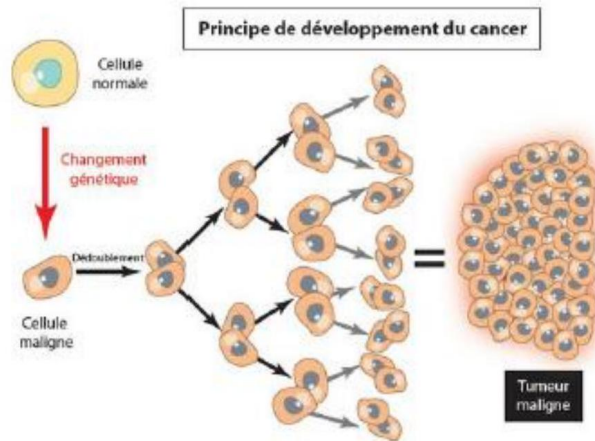


FIG. 1.1 : Principe d'évolution d'une tumeur [1]

### 1.1.2 Rôle du système immunitaire dans la surveillance et l'élimination des cellules cancéreuses

Le système immunitaire joue un rôle crucial dans la reconnaissance et l'élimination des cellules cancéreuses, un processus connu sous le nom d'immunosurveillance. Cette fonction repose sur la capacité du système immunitaire à distinguer les cellules normales des cellules transformées, grâce à la reconnaissance d'antigènes tumoraux spécifiques ou d'antigènes associés aux tumeurs.

L'immunosurveillance antitumorale implique plusieurs types de cellules immunitaires :

1. **Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+)** : Ces cellules reconnaissent spécifiquement les antigènes tumoraux présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) à la surface des cellules cancéreuses. Une fois activés, les lymphocytes T CD8+ peuvent induire l'apoptose des cellules tumorales via la sécrétion de perforine et de granzymes, ou par l'interaction Fas-FasL.

2. **Les cellules Natural Killer (NK)** : Contrairement aux lymphocytes T, les cellules NK peuvent éliminer les cellules tumorales sans reconnaissance antigénique préalable. Elles détectent plutôt l'absence ou la diminution d'expression des molécules du CMH-I (fréquente dans les cellules cancéreuses) et la présence de ligands de stress. Les cellules NK exercent leur cytotoxicité par des mécanismes similaires à ceux des lymphocytes T CD8+.

### 1.1.3 Traitement du cancer

Les méthodes de traitement du cancer sont nombreuses et les progrès sont réels, qu'il s'agisse de guérison totale ou de ralentissement de la maladie. Les chances de guérison varient grandement selon le type de cancer. Il faut également garder à l'esprit que plus le diagnostic est précoce, plus le traitement est efficace.

- Chirurgie ablative : C'est la solution la plus directe qui consiste à retirer la tumeur et éventuellement une partie des tissus environnants. La chirurgie n'est pas toujours possible. Dans certains cas.
- Radiothérapie : La radiothérapie est une méthode locale de traitement des cancers utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier.
- La chimiothérapie constitue l'une des modalités thérapeutiques fondamentales dans le traitement du cancer. Elle repose sur l'utilisation d'agents pharmacologiques qui interfèrent avec les processus de division cellulaire, affectant ainsi préférentiellement les cellules à prolifération rapide, caractéristique commune à de nombreuses cellules cancéreuses. Le principal inconvénient de ce type de traitement est qu'il n'agit pas uniquement sur les cellules cancéreuses, il a donc de nombreux effets secondaires .

## 1.2 Outils mathématiques

### 1.2.1 Existence et unicité de la solution

On appelle problème de Cauchy le système différentiel suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = F(x(t)) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (1.1)$$

avec  $F$  défini sur un ouvert  $U \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^m$ .

On dit que le système différentiel (1.1) est autonome car  $F$  ne dépend pas explicitement du temps.

**Théorème 1.1.** [22] *Si  $F$  est continue et localement lipschitzienne et  $(t_0, x_0)$  un point de  $U$ , alors il existe une unique solution maximale  $x_0 \in u$  qui est définie sur un intervalle ouvert contenant  $t_0$ .*

*Si  $F$  est de classe  $\mathcal{C}_1$ , alors elle est localement lipschitzienne.*

### 1.2.2 Système dynamique

**Définition 1.2.** [3]

- *Un système dynamique modélise l'évolution d'un état dans le temps. Il peut être :  
En temps continu s'il est décrit par un système différentiel du type (1.1).  
En temps discret s'il est décrit par des équations aux différences.*
- *Un système dynamique continue est linéaire si  $F(x) = Ax(t)$  avec  $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$ .  
Dans le cas contraire, on dit que le système (1.1) est non linéaire.*

#### 1.2.2.1 Point d'équilibre

**Définition 1.3.** [3] *Un point  $x^*$  est un point d'équilibre si  $F(x^*) = 0$ .*

*Un point d'équilibre (ou état stationnaire) est une solution constante d'un système dynamique où toutes les variables restent inchangées au cours du temps.*

**Définition 1.4.** [3] *Un point d'équilibre  $x^*$  du système (1.1) est dit stable si pour tout voisinage  $V$  de  $x^*$ , il existe un voisinage  $U \subset V$  tel que toute trajectoire pénétrant dans  $U$  reste dans  $V$  pour tout  $t$  suivant. (livre auger)*

### 1.2.2.2 Stabilité du point d'équilibre

**Méthode de linéarisation** Soit le système dynamique non linéaire

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = F(x(t)) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}$$

La linéarisation au tour du point d'équilibre  $x^*$  revient à poser :

$$x = x^* + \delta x$$

Alors

$$\dot{x} = \dot{x}^* + \delta \dot{x}$$

On obtient donc :

$$\dot{x}^* + \delta \dot{x} = F(\dot{x}^* + \delta \dot{x})$$

Par le développement de Taylor du premier ordre de  $F(x)$ , on obtient

$$F(\dot{x}^* + \delta \dot{x}) = F(\dot{x}^*) + F'(\dot{x}^*)(\dot{x} - \dot{x}^*)$$

D'où

$$\delta \dot{x} = J_F(\dot{x}^*) \delta x, \quad \delta x(0) = \delta x_0$$

$J_F(x)$  représente la matrice jacobienne de  $F(x)$  définie par :

$$\mathbf{J}_f(x^*) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial f_p}{\partial x_1} & \frac{\partial f_p}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_p}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

**Théorème 1.5.** [3] *L'équilibre  $x^*$  est :*

1. *Localement asymptotiquement stable si et seulement si toutes les valeurs propres de*

la matrice jacobienne sont de parties réelles strictement négatives.

2. Instable si la matrice jacobienne admet au moins une valeur propre de partie réelle strictement positive
3. On ne peut pas conclure la stabilité locale du point fixe si certaines valeurs propres de la matrice jacobienne sont nulles

### 1.2.3 Théorie du contrôle optimal non linéaire

[29]

Le contrôle optimal s'intéresse à la détermination d'une stratégie de contrôle qui optimise un critère donné pour un système dynamique, tout en respectant certaines contraintes. Formellement, un problème de contrôle optimal comprend généralement :

- Un **système dynamique**, décrit par un ensemble d'équations différentielles :

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = F(x(t), u(t), t), & t \in [t_0, t_1] \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (1.2)$$

où  $x(t) \in \mathbb{R}^n$  est le vecteur d'état du système,  $u(t) \in \mathbf{U} \subset \mathbb{R}^m$  est le vecteur de contrôle (ou commande), et  $F$  est une fonction qui décrit la dynamique du système.

- Une **fonctionnelle objectif** à minimiser :

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_f} L(x(t), u(t), t) dt \quad (1.3)$$

où  $L$  est une fonction de coût instantané qui dépend de l'état et du contrôle à chaque instant.

L'objectif est de déterminer la fonction de contrôle  $u^*(t)$  qui minimise  $J$  tout en satisfaisant les contraintes.

**Definition 1.6.** [15]

1.  $\mathbf{U}$  est fermé si la limite de toute suite convergente de  $\mathbf{U}$  appartient à  $\mathbf{U}$ .
2.  $\mathbf{U}$  est convexe si  $\forall V_{M1}, V_{M2} \in \mathbf{U}, \forall \lambda \in [0, 1], [\lambda V_{M1} + (1 - \lambda)V_{M2}] \in \mathbf{U}$

3.  $J$  est dite convexe si et seulement si pour tout deux contrôles  $u_1$  et  $u_2$  dans  $L^2(0, T, \Omega)$  et tout  $\lambda \in [0, 1]$ , on a

$$J(\lambda u_1 + (1 - \lambda)u_2) \leq \lambda J(u_1) + (1 - \lambda)J(u_2)$$

Si l'inégalité précédente est stricte alors  $J$  est dite strictement convexe.

4. On note par  $\mathcal{F}'$  la classe de toutes les conditions initiales tel que pour tout  $u \in U$  le système (1.2) admet une solution.

### 1.2.3.1 Existence du contrôle optimal

**Théorème 1.7.** [19]

Soit  $R_{a,b} = \{(t, x) : \|t - \tau\| \leq a, \|x - \xi\| \leq b, a > 0, b > 0\}$

Le problème de Cauchy (1.1) admet une solution si pour un certain  $R_{a,b} \subset U$  centré en  $(\tau, \xi)$  la restriction de  $f$  à  $R_{a,b}$  est continue en  $x$  pour  $t$  fixé, mesurable en  $t$  pour  $x$  fixé et vérifie

$$\|f(t, x)\| \leq m(t) \text{ pour tout } (t, x) \in R_{a,b}$$

Pour une fonction  $m$  intégrable sur l'intervalle  $[\tau - a, \tau + a]$

**Théorème 1.8.** [13] Le théorème suivant fournit des conditions suffisantes pour l'existence des contrôles optimaux dans les problèmes de contrôles déterministe, Il s'applique aux systèmes d'équations différentielles ordinaires.

Considérons le problème de contrôle (1.2)-(1.3). Si les hypothèses suivantes sont vérifiées

(H1) -  $\mathcal{F}'$  est non vide.

(H2) - L'ensemble de contrôle  $U$  est fermé et convexe.

(H3)-  $F(x, t, u) = \alpha(x, t) + \beta(x, t)u(t)$

(H4)-  $L(x, t, u)$  est convexe sur  $U$ .

(H5)-  $L(x, t, u) \geq c_1|u|^\beta - c_2, c_1 > 0, \beta > 1$

alors il existe au moins un contrôle admissible  $u^*$  qui minimise le coût  $J(u)$  parmi tous les contrôles admissibles.

## 1.2.4 Caractérisation du contrôle optimal

**Théorème 1.9** (Principe du minimum de pontryaguin[18]).

Si  $u^*(t)$  et  $x^*(t)$  sont optimales pour le problème (1.2), alors il existe une variable adjointe différentiable par morceau  $\lambda(t)$  telle que

$$H(x^*(t), u(t), \lambda(t), t) \geq H(x^*(t), u^*(t), \lambda(t), t)$$

pour tout contrôl  $u$  et pour tout temps  $t$ , avec le Hamiltonien  $H$  est

$$H = L(t, x(t), u(t), t) + \langle \lambda(t), F(t, x(t), u(t), t) \rangle$$

et

$$\lambda'(t) = - \frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x} \quad (\text{système adjoint})$$

$$\lambda(t_1) = 0 \quad (\text{condition de transversalité})$$

On obtient le contrôle optimal en résolvant l'équation suivante

$$\frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial u} = 0$$

# Chapitre 2

## Modèle d'évolution d'un cancer sans traitement

Le modèle présenté dans ce chapitre vise à décrire les interactions dynamiques entre une population de cellules tumorales notée  $T(t)$  et le système immunitaire de l'hôte noté  $N(t)$ . Il est formulé comme un système de deux équations différentielles ordinaires couplées.

Le modèle considère les deux variables d'état suivantes :

- **T(t) : Population de cellules tumorales** Cette variable représente le nombre total de cellules cancéreuses présentes dans l'organisme au temps  $t$ . La dynamique de cette population est influencée par sa croissance intrinsèque et l'action inhibitrice du système immunitaire.
- **N(t) : Population de cellules immunitaires** Cette variable représente le nombre de cellules immunitaires actives capables de reconnaître et de détruire les cellules tumorales. Dans le contexte du modèle, il s'agit principalement des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) et des cellules Natural Killer (NK). Leur dynamique dépend de leur recrutement stimulé par la présence de la tumeur, de leur inactivation au contact des cellules tumorales et de leur mort naturelle.

## 2.1 Le modèle mathématique

Le modèle est défini comme suit :

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT \\ \frac{dN}{dt} = \alpha - fN + g\frac{T}{h+T}N - pNT \end{cases}$$

### 1. Équation pour les cellules tumorales (T) :

$$\frac{dT}{dt} = \underbrace{aT(1 - bT)}_{\text{Croissance logistique}} - \underbrace{cNT}_{\text{Élimination par cellules immunitaires}} \quad (2.1)$$

- Le premier terme représente la croissance logistique intrinsèque des cellules tumorales, avec un taux de croissance  $a$  et une capacité de charge  $\frac{1}{b}$ . Cette formulation suppose que la croissance est initialement exponentielle mais ralentit à mesure que la population tumorale approche de sa taille maximale supportable par l'environnement.
- Le deuxième terme modélise l'élimination des cellules tumorales par les cellules immunitaires (N), suivant une loi d'action de masse avec un taux  $c$ . Cela signifie que le taux d'élimination est proportionnel à la fois au nombre de cellules tumorales et au nombre de cellules immunitaires.

### 2. Équation pour les cellules immunitaires (N) :

$$\frac{dN}{dt} = \underbrace{\alpha}_{\text{Source constante}} + \underbrace{g\frac{T}{h+T}N}_{\text{Recrutement par la tumeur}} - \underbrace{pNT}_{\text{Inactivation par contact tumoral}} - \underbrace{fN}_{\text{Mort naturelle}} \quad (2.2)$$

- Le premier terme  $\alpha$ , représente une source constante de production de cellules immunitaires.
- Le deuxième terme modélise le recrutement et la prolifération des cellules immunitaires stimulés par la présence de la tumeur. Ce terme suit une loi de type Michaelis-Menten, où le recrutement est proportionnel au produit  $NT$  mais sature lorsque la population tumorale  $T$  devient grande par rapport à la constante de demi-saturation  $h$ . Le paramètre  $g$  représente le taux maximal de

recrutement des cellules immunitaires provoquées par la tumeur.

- Le troisième terme représente l'inactivation ou la mort des cellules immunitaires suite à leur interaction avec les cellules tumorales, avec un taux  $p$ . Ce terme reflète l'épuisement des cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral.
- Le quatrième terme modélise la mort naturelle des cellules immunitaires, avec un taux  $f$ .

## 2.2 Étude du modèle mathématique

### 2.2.1 Recherche des équilibres

Le système d'équations pour les points d'équilibre est donné par :

$$aT^*(1 - bT^*) - cN^*T^* = 0 \quad (2.3)$$

$$\alpha - fN^* + g\frac{T^*}{h + T^*}N^* - pN^*T^* = 0 \quad (2.4)$$

Le système peut être réécrit sous la forme :

$$T^*[a - abT^* - cN^*] = 0 \quad (2.5)$$

$$\alpha + N^*[-f + g\frac{T^*}{h + T^*} - pT^*] = 0 \quad (2.6)$$

**Cas 1** : Si  $T^* = 0$ , l'équation(2.6) devient  $\alpha - fN^* = 0$ , d'où  $N^* = \frac{\alpha}{f}$ . Donc il existe un unique point d'équilibre non pathogène  $E_1 \left(0, \frac{\alpha}{f}\right)$ .

**Cas 2** : Si  $T^* \neq 0$ , l'équation (2.5) implique  $a - abT^* - cN^* = 0$ , d'où  $N^* = \frac{a}{c}(1 - bT^*)$ .

On remarque que  $N^* > 0$  si et seulement si  $T^* < \frac{1}{b}$ .

En remplaçant  $N^*$  par sa valeur dans l'équation (2.6), on obtient :

$$\begin{aligned}
& \alpha + \left( -f + g \frac{T^*}{h + T^*} - pT^* \right) \frac{a}{c} (1 - bT^*) = 0 \\
\Rightarrow & \alpha c(h + T^*) + [-f(h + T^*) + gT^* - pT^*(h + T^*)]a(1 - bT^*) = 0 \\
\Rightarrow & \alpha ch + \alpha cT^* + [-fh - fT^* + gT^* - phT^* - pT^{*2}]a(1 - bT^*) = 0 \\
\Rightarrow & \alpha ch + \alpha cT^* + [-fha + fh abT^*] + [-fT^*a + fT^{*2}ab] \\
& \quad + [gT^*a - gT^{*2}ab] + [-phT^*a + phT^{*2}ab] + [-pT^{*2}a + pT^{*3}ab] = 0 \\
\Rightarrow & abpT^{*3} + [abf - abg + abhp - ap]T^{*2} + [\alpha c + abfh - af + ag - aph]T^* \\
& \quad + \alpha ch - afh = 0
\end{aligned}$$

Posons  $H(T^*) = abpT^{*3} + [abf - abg + abhp - ap]T^{*2} + [\alpha c + abfh - af + ag - aph]T^* + \alpha ch - afh$ .

Pour que l'équilibre de coexistence  $E_2(T_2, N_2)$  existe et ait un sens biologique il faut que  $N^* \geq 0$  c'est-à-dire  $T^* \leq \frac{1}{b}$  et  $H$  admet au moins une racine positive, pour cela étudions  $H$  sur  $[0, \frac{1}{b}]$ .

$$\begin{aligned}
H\left(\frac{1}{b}\right) &= abp\frac{1}{b^3} + (abf + abph - ap - abg)\frac{1}{b^2} + (\alpha c - af + abfh - aph + ag)\frac{1}{b} + \alpha ch - afh \\
&= \frac{ap}{b^2} + \frac{af}{b} + \frac{aph}{b} - \frac{ap}{b^2} - \frac{ag}{b^2} + \frac{\alpha c}{b} - \frac{af}{b} + afh - \frac{aph}{b} + \frac{ag}{b} + \alpha ch - afh \\
&= -\frac{ag}{b^2} + \frac{\alpha c}{b} + \frac{ag}{b} + \alpha_1 C_1 h \\
&= \frac{\alpha c}{b} + \alpha ch > 0
\end{aligned}$$

$$H(0) = \alpha ch - afh = h(\alpha c - af)$$

Si  $\alpha c - af < 0$ , alors  $H(0) < 0$  et  $H(0) \times H\left(\frac{1}{b}\right) < 0$ . Alors l'équation  $H(T) = 0$  admet au moins une solution  $T_2$  dans l'intervalle  $[0, \frac{1}{b}]$ .

Dans le cas contraire, on ne peut rien conclure.

## 2.2.2 Etude de la stabilité locale

La matrice Jacobienne  $J(E)$  est donnée par :

$$J(E) = \begin{pmatrix} a - 2abT^* - cN^* & -cT^* \\ \left(g\frac{h}{(h+T^*)^2} - p\right) N^* & -f + g\frac{T^*}{h+T^*} - pT^* \end{pmatrix}$$

Soit  $P_J(X)$  le polynôme caractéristique de  $J$  :

$$P_J(X) = X^2 - \text{tr}(J)X + \det(J)$$

Un point d'équilibre est stable si et seulement si :

$$\begin{cases} \text{tr}(J) < 0 \\ \det(J) > 0 \end{cases}$$

### 2.2.2.1 La stabilité locale pour l'équilibre $E_1$

Pour  $E_1\left(0, \frac{\alpha}{f}\right)$ , la matrice jacobienne devient :

$$J(E_1) = \begin{pmatrix} a - c\frac{\alpha}{f} & 0 \\ \left(\frac{g}{h} - p\right) \frac{\alpha}{f} & -f \end{pmatrix}$$

$$\text{tr}(J) = a - c\frac{\alpha}{f} - f$$

Si  $a > c\frac{\alpha}{f} + f$ , alors  $E_1$  est instable car  $\text{tr}(J) > 0$ .

Si  $a < c\frac{\alpha}{f} + f$ , alors on étudie le signe de  $\det(J)$ .

$$\det(J) = -f \left(a - c\frac{\alpha}{f}\right) = c\alpha - af.$$

Si  $a < \frac{c\alpha}{f}$ , alors  $\det(J) > 0$  et  $\text{tr}(J) < 0$ , donc  $E_1$  est stable.

Si  $a > \frac{c\alpha}{f}$ , alors  $\det(J) < 0$ , donc  $E_1$  est instable.

**Lemme 1.**

1. Si  $a \in \left[0, c\frac{\alpha}{f}\right]$ , alors  $E_1$  est asymptotiquement localement stable.
2. Si  $a \in \left]c\frac{\alpha}{f}, +\infty\right[$ , alors  $E_1$  est instable.

### 2.2.2.2 La stabilité locale pour l'équilibre $E_2$

Pour  $E_2(T_2, N_2)$ , la matrice jacobienne devient :

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} J_{11} & J_{12} \\ J_{21} & J_{22} \end{pmatrix}$$

L'équation(2.6) implique

$$\alpha = \left( f - g \frac{T_2}{h + T_2} + pT_2 \right) N_2$$

$$\Rightarrow \frac{-\alpha}{N_2} = -f + g \frac{T_2}{h + T_2} - pT_2 = J_{22}$$

L'équation (2.5) implique  $a(1 - 2bT_2) - cN_2 = -abT_2 = J_{11}$

$$\text{tr}(J) = J_{11} + J_{22} = -abT_2 - \frac{\alpha}{N_2} < 0$$

$$\det(J) = \frac{abT_2\alpha}{N_2} + cT_2N_2 \left( g \frac{h}{(h + T_2)^2} - p \right)$$

Si  $g \frac{h}{(h+T_2)^2} - p > 0$ , alors  $\det(J) > 0$ .

Etudions le signe de  $\left( g \frac{h}{(h+T_2)^2} - p \right)$

$$(h + T_2)^2 \left( g \frac{h}{(h + T_2)^2} - p \right) = gh - p(h + T_2)^2 = -pT_2^2 - 2phT_2 + gh - ph^2$$

Posons  $\phi(T) = pT^2 + 2phT + h(ph - g)$

Etudions la fonction  $\phi$  sur l'intervalle  $\left[0, \frac{1}{b}\right]$ .

Si  $g > ph$ , alors  $ph - g < 0$  et le discriminant  $\Delta > 0$  donc  $\phi$  admet 2 racines réelles

$T_+ > 0$  et  $T_- < 0$ .

$T$	0	$T_+$	$+\infty$
$\phi(T)$	-	0	+

$$\phi\left(\frac{1}{b}\right) = \frac{p}{b^2} + \frac{2ph}{b} - gh + ph^2$$

Supposons que  $\phi\left(\frac{1}{b}\right) < 0$ , c-à-d.  $g > \frac{p}{b^2h} + \frac{2p}{b} + ph$

Comme  $\phi\left(\frac{1}{b}\right) < 0$ , alors  $\phi(T) < 0$  sur l'intervalle  $\left[0, \frac{1}{b}\right]$ .

D'où,  $\phi(T_2) < 0$

Donc  $\det(J) > 0$  et  $E_2$  est stable.

**Lemme 2.** Si  $g > \frac{p}{b^2h} + \frac{2p}{b} + ph$ , alors  $E_2$  est asymptotiquement localement stable.

## 2.3 simulation numérique

Le tableau suivant représente les valeurs numériques utilisées lors de la simulation numérique.

Paramètres	Unité	Valeur estimé	Source
a	Jour <sup>-1</sup>		
b	Cellule <sup>-1</sup>	1,02.10-14	Estimé
c	Cellule <sup>-1</sup> Jour <sup>-1</sup>	3,41.10-10	Estimé
f	Jour <sup>-1</sup>	4,12.10-2	[16]
g	Jour <sup>-1</sup>	1,5.10-2	[16, 11]
h	Cellule	2,02.10 <sup>-1</sup>	Estimé
p	Cellule <sup>-1</sup> Jour <sup>-1</sup>	8,00.10-1	Estimé
$\alpha$	Journée de cellule	2,00.10-11	[16]

TAB. 2.1 : Valeurs numériques des paramètres pour le système 2.1

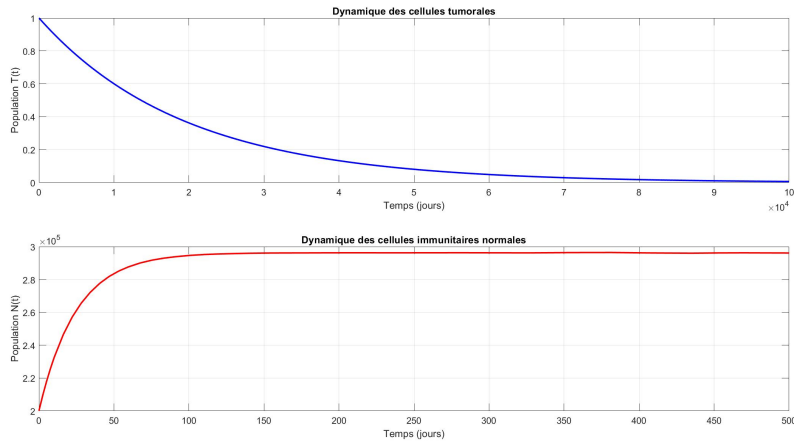


FIG. 2.1 : Dynamique des cellules tumorales et immunitaires normales pour  $a \in \left[0, c\frac{\alpha}{f}\right]$

Dans le premier scénario illustré dans la figure 2.1 le taux de croissance tumorale est faible ce qui entraîne la suppression des cellules tumorales par les cellules immunitaires qui finissent par atteindre une concentration normale.

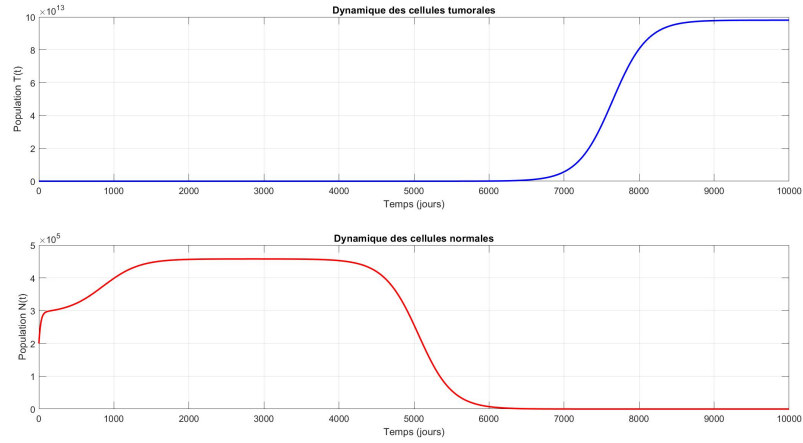


FIG. 2.2 : Dynamique des cellules tumorales et immunitaires normales pour  $a \in \left] c_{\frac{\alpha}{f}}, +\infty \right[$

Dans le deuxième scénario illustré par la figure 2.2 le taux de croissance tumorale est élevé ce qui provoque la prolifération des cellules tumorales et l'extinction des cellules immunitaires normales.

# Chapitre 3

## Modèle d'évolution d'un cancer avec traitement

le modèle présenté dans le chapitre précédent est enrichi en y incorporant les effets du traitement par chimiothérapie sur la tumeur et les cellules normales. On définit deux nouvelles variables d'états :

- **C(t) : Population de lymphocytes circulants**

Cette variable représente le nombre total de lymphocytes circulant dans le sang. Elle est utilisée comme un indicateur global de l'état du système immunitaire de l'hôte et de sa capacité à répondre aux agressions. Sa dynamique est influencée par sa production endogène, sa mort naturelle et, surtout, par la toxicité de la chimiothérapie qui peut entraîner une lymphopénie (diminution du nombre de lymphocytes).

- **M(t) : Concentration du médicament chimiothérapeutique**

Cette variable représente la concentration active de l'agent chimiothérapeutique dans l'organisme au temps  $t$ . Sa dynamique dépend du taux d'administration externe (le contrôle  $V_M(t)$ ) et de son taux d'élimination naturelle par l'organisme (clairance).

### 3.1 Le modèle mathématique

Le modèle décrit [9] est défini par le système suivant de quatre équations différentielles ordinaires couplées :

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - K_T MT \\ \frac{dN}{dt} = \alpha_1 - fN + g \frac{T}{h+T} N - pNT - K_N MN \\ \frac{dC}{dt} = \alpha_2 - \beta C - K_C MC \\ \frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_M(t) \end{cases}$$

Avec des conditions initiales positives

$$T(0) = T_0 \quad ; \quad N(0) = N_0; \quad C(0) = C_0; \quad M(0) = M_0.$$

#### 1. Équation pour les cellules tumorales (T) :

$$\frac{dT}{dt} = \underbrace{aT \left(1 - \frac{T}{K}\right)}_{\text{Croissance logistique}} - \underbrace{cNT}_{\text{Élimination par cellules effectrices}} - \underbrace{K_T MT}_{\text{Effet de la chimiothérapie}} \quad (3.1)$$

- Le troisième terme représente l'effet cytotoxique de la chimiothérapie sur les cellules tumorales. Il est supposé proportionnel à la concentration du médicament (M) et au nombre de cellules tumorales (T), avec une constante de proportionnalité  $K_T$  reflétant la sensibilité des cellules tumorales au médicament.

#### 2. Équation pour les cellules immunitaires effectrices (N) :

$$\frac{dN}{dt} = \underbrace{\alpha_1}_{\text{Source constante}} + \underbrace{g \frac{T}{h+T} N}_{\text{Recrutement par la tumeur}} - \underbrace{pNT}_{\text{Inactivation par contact tumoral}} - \underbrace{fN}_{\text{Mort naturelle}} - \underbrace{K_N MN}_{\text{Effet de la chimiothérapie}} \quad (3.2)$$

- Le cinquième terme représente l'effet inhibiteur ou cytotoxique de la chimiothérapie sur les cellules effectrices, supposé proportionnel à la concentration du médicament (M) et au nombre de cellules effectrices (N), avec une constante  $K_N$ .

### 3. Équation pour les lymphocytes circulants (C) :

$$\frac{dC}{dt} = \underbrace{\alpha_2}_{\text{Source endogène}} - \underbrace{\beta C}_{\text{Mort naturelle}} - \underbrace{K_C M C}_{\text{Effet de la chimiothérapie}} \quad (3.3)$$

- Le premier terme  $\alpha_2$ , représente la production endogène constante de lymphocytes circulants (par exemple, par la moelle osseuse et le thymus).
- Le deuxième terme modélise la mort naturelle des lymphocytes circulants, avec un taux  $\beta$ .
- Le troisième terme représente l'effet toxique de la chimiothérapie sur les lymphocytes circulants (lymphopénie), proportionnel à la concentration du médicament (M) et au nombre de lymphocytes (C), avec une constante  $K_C$ .

### 4. Équation pour la concentration du médicament (M) :

$$\frac{dM}{dt} = \underbrace{V_M(t)}_{\text{Administration externe (contrôle)}} - \underbrace{\gamma M}_{\text{Clairance naturelle}} \quad (3.4)$$

- Le premier terme,  $V_M(t)$ , représente le taux d'administration externe du médicament au temps  $t$ . C'est la variable de contrôle que l'on cherche à optimiser. Elle est supposée être bornée :  $0 \leq V_M(t) \leq V_{max}$ .
- Le deuxième terme modélise l'élimination naturelle du médicament par l'organisme (métabolisme, excrétion), supposée suivre une cinétique de premier ordre avec un taux de clairance  $\gamma$ .

## 3.2 Étude du modèle mathématique

### 3.2.1 Recherche des équilibres

Le système d'équations pour les points d'équilibre est donné par :

$$aT^*(1 - bT^*) - cN^*T - K_T M^* T^* = 0 \quad (3.5)$$

$$\alpha_1 - fN^* + g \frac{T^*}{h + T^*} N^* - pN^* T^* - K_N M^* N^* = 0 \quad (3.6)$$

$$\alpha_2 - \beta C^* - K_C M^* C^* = 0 \quad (3.7)$$

$$-\gamma M^* + V_M = 0 \quad (3.8)$$

Le système peut être réécrit sous la forme :

$$T^*[a - abT^* - cN^* - K_T M^*] = 0 \quad (3.9)$$

$$\alpha_1 + N^*[-f + g \frac{T^*}{h + T^*} - pT^* - K_M M^*] = 0 \quad (3.10)$$

$$\alpha_2 - C^*[\beta - K_C M^*] = 0 \quad (3.11)$$

$$-\gamma M^* + V_M = 0 \quad (3.12)$$

L'équation (3.11) implique

$$C^* = \frac{\alpha_2}{\beta - K_C M^*}$$

L'équation (3.12) implique

$$M^* = \frac{V_M}{\gamma}$$

**Cas 1** : Si  $T^* = 0$ , l'équation(3.10) devient  $\alpha_1 - fN^* - K_M N^* \frac{V_M}{\gamma} = 0$ ,

d'où  $N^* = \frac{\alpha_1}{f + K_N \frac{V_M}{\gamma}}$ . Donc il existe un unique point d'équilibre non pathogène,

$$E_1(0, N_1, C_1, M_1) \text{ avec } \begin{cases} N_1 = \frac{\alpha_1}{f + K_N \frac{V_M}{\gamma}} \\ C_1 = \frac{\alpha_2}{\beta - K_C \frac{V_M}{\gamma}} \\ M_1 = \frac{V_M}{\gamma} \end{cases}$$

. **Cas 2** : Si  $T^* \neq 0$ , l'équation (3.9) implique  $a - abT^* - cN^* - K_T \frac{V_M}{\gamma} = 0$ ,

d'où  $N^* = \frac{1}{c}(a - K_T \frac{V_M}{\gamma} - abT^*)$ .

Pour que  $N^*$  ait un sens biologique, il faudrait que  $N^* > 0$ .

Pour celà, supposons que  $a - K_T \frac{V_M}{\gamma} - abT^* > 0$

De plus,  $T^*$  doit satisfaire :  $T^* < \tilde{T}$  avec  $\tilde{T} = \frac{a\gamma - K_T V_M}{ab\gamma}$ .

En multipliant les deux cotés de l'équation (3.10) par  $(h + T^*)$ , on obtient :

$$\alpha_1(h + T^*) + [-f(h + T^*) + gT^* - pT^*(h + T^*) - K_N M^*(h + T^*)] N^* = 0$$

Remplaçons  $N^*$  par sa valeur, on obtient :

$$\alpha_1(h + T^*) + \frac{1}{c} [-f(h + T^*) + gT^* - pT^*(h + T^*) - K_N M^*(h + T^*)] [a(1 - bT^*) - K_T M^*] = 0$$

Multiplions par  $c$

$$c\alpha_1(h + T^*) + [-f(h + T^*) + gT^* - pT^*(h + T^*) - K_N M^*(h + T^*)] [a(1 - bT^*) - K_T M^*] = 0$$

En regroupant suivant les puissances décroissantes en  $T^*$ , on obtient le polynôme suivant :

$$P(T^*) = AT^{*3} + BT^{*2} + CT^* + D = 0$$

où :

$$A = pab,$$

$$B = fab - gab - pa + pabh + pK_T M^* + K_N abM^*,$$

$$C = c\alpha_1 + (a - K_T M^*)(g - f - ph - K_N M^*) + abh(f + K_N M^*)$$

$$D = c\alpha_1 h - fah + fK_T hM^* - K_N ahM^* + K_N K_T hM^{*2}.$$

On calcul  $P(\tilde{T})$ , on obtient

$$\begin{aligned} P(\tilde{T}) &= a^3\gamma^2 p - 3a^2\gamma p K_T V_M + 3apK_T^2 V_M^2 - \frac{p}{\gamma} K_T^3 V_M^3 + (a^2\gamma^2 + K_T^2 V_M^2 - 2a\gamma K_T V_M)(abf - \\ &abg - apt + abph + pK_T M + abK_N M) + \frac{a\gamma - K_T V_M}{ab\gamma} [\alpha_1 c + (a - K_T M)(g - f - ph - K_N M) + \\ &abh(f + K_N M) + \frac{ha^2 b^2 \gamma^2}{a^2 b^2 \gamma^2} [\alpha_1 c_1 - (a - K_T M)(f + K_N M)]] \\ &= \frac{1}{a^2 b^2 \gamma^2} \left[ a^3\gamma^2 p - 3a^2\gamma p K_T V_M + 3apK_T^2 V_M^2 - \frac{p}{\gamma} K_T^3 V_M^3 + a^3 b \gamma^2 f - a^3 \gamma^2 b g - a^3 \gamma^2 p + a^3 \gamma b p h \right. \\ &+ a^2 \gamma p K_T V_M + a^3 \gamma b K_N V_M + abf K_T^2 V_M^2 - abg K_T^2 V_M^2 - apK_T^2 V_M^2 + abph K_T^2 V_M^2 + \frac{p}{\gamma} K_T^3 V_M^3 \\ &+ K_T^2 V_M^3 ab \frac{K_N}{\gamma} - 2a^2 b \gamma f K_T V_M + 2a^2 b g \gamma K_T V_M + 2a^2 p \gamma K_T V_M - 2a^2 b p h \gamma K_T V_M - 2apK_T^2 V_M^2 \\ &\left. - 2a^2 K_T K_N V_M^2 + (a^2 \gamma^2 b - ab\gamma K_T V_M + ha^2 b^2 \gamma^2) \alpha_1 c + a^3 \gamma^2 b g - a^3 \gamma^2 b f - a^3 \gamma^2 b p h \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& -a^3\gamma bK_NV_M - 2a^2\gamma bgK_TV_M + 2a^2\gamma bfK_TV_M + 2a^2\gamma bphK_TV_M + 2a^2bK_TV_M^2 + a^3b^2\gamma^2hf \\
& + a^3b^2\gamma hK_NV_M - a^2b^2\gamma hfK_TV_M - a^2b^2hK_NV_M^2 - a^3b^2\gamma^2hf - a^3b^2\gamma hK_NV_M + ha^2b^2\gamma fK_TV_M \\
& \quad + a^2b^2hK_TK_NV_M^2] \\
& = \frac{1}{a^2b^2\gamma^2} [ab\gamma\alpha_1c(a\gamma - K_TV_M + ab\gamma h) + a^3b\gamma K_NV_M(1 + bh) + abK_T^2V_M^2(f + p + K_NV_M - g)]
\end{aligned}$$

On suppose que  $a\gamma - K_TV_M + ab\gamma h > 0$ , alors

$$a > \frac{K_TV_M}{\gamma - b\gamma h}$$

On a  $P(0) = D$ , si  $p(0) < 0$ , alors

$$a > \frac{c\alpha_1 + fK_TM^* + K_NK_TM^{*2}}{f + K_NM^*}$$

Donc on a,  $P(0) \times P(\tilde{T}) < 0$ , alors l'équation  $P(T) = 0$  admet au moins une solution  $T_2$  dans l'intervalle  $[0, \tilde{T}]$ .

### 3.2.2 Etude de la stabilité locale

La matrice Jacobienne  $J(E)$  est donnée par :

$$J = \begin{pmatrix} a - 2abT^* - cN^* - K_TM^* & -cT^* & 0 & -K_TT^* \\ \left(g\frac{h}{(h+T^*)^2} - p\right)N^* & -f + g\frac{T^*}{h+T^*} - pT^* - K_NM^* & 0 & -K_NN^* \\ 0 & 0 & -\beta - K_CM^* & -K_CC^* \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{pmatrix}$$

Comme  $J$  est triangulaire par blocs et que

$$\lambda_3 = -\beta - K_CM^* < 0$$

$$\lambda_4 = -\gamma < 0$$

Alors, la stabilité est déterminée par le bloc

$$J_{bloc} = \begin{pmatrix} a - 2abT^* - cN^* - K_T M^* & -cT^* \\ \left(g \frac{h}{(h+T^*)^2} - p\right) N^* & -f + g \frac{T^*}{h+T^*} - pT^* - K_N M^* \end{pmatrix}$$

### 3.2.2.1 La stabilité locale pour l'équilibre $E_1$

Pour  $E_1 \left(0, \frac{\alpha_1}{f + K_N \frac{V_M}{\gamma}}, \frac{\alpha_2}{\beta + K_C \frac{V_M}{\gamma}}, M_1\right)$ , la matrice jacobienne devient :

$$J_{bloc}(E_1) = \begin{pmatrix} a - c \frac{\alpha_1}{f + K_N \frac{V_M}{\gamma}} - K_T \frac{V_M}{\gamma} & 0 \\ \left(\frac{g}{h} - p\right) \frac{\alpha_1}{f + K_N \frac{V_M}{\gamma}} & -f - K_N M_1 \end{pmatrix}$$

On a

$$\lambda_2 = -f - K_N M_1 < 0$$

$$\lambda_1 = a - c \frac{\alpha_1 \gamma}{\gamma f + K_N V_M} - K_T \frac{V_M}{\gamma}$$

Pour que  $E_1$  soit stable il faut que

$$a < \tilde{a}$$

avec

$$\tilde{a} = c \frac{\alpha_1 \gamma}{\gamma f + K_N V_M} + K_T \frac{V_M}{\gamma}$$

Dans le cas contraire  $E_1$  est instable.

### 3.2.2.2 La stabilité locale pour l'équilibre $E_2$

Pour  $E_2(T_2, N_2, M_2, C_2)$ ,  $J_{bloc}$  devient :

$$J_{bloc}(E_2) = \begin{pmatrix} J_{11} & J_{12} \\ J_{21} & J_{22} \end{pmatrix}$$

L'équation(3.9) implique

$$-abT_2 = a - 2abT_2 - cN_2 - K_T M_2 = J_{11}$$

L'équation(3.10) implique :

$$\alpha_1 + \left[ -f + g \left( \frac{T_2}{h + T_2} \right) - pT_2 - K_N M_2 \right] N_2 = 0$$

$$\Rightarrow \frac{-\alpha_1}{N_2} = -f + g \frac{T_2}{h + T_2} - pT_2 - K_N M_2 = J_{22}$$

Le bloc devient alors

$$J_{bloc}(E_2) = \begin{pmatrix} -abT_2 & -cT_2 \\ -pN_2 + gN_2 \left( \frac{h}{(h + T_2)^2} \right) & \frac{-\alpha_1}{N_2} \end{pmatrix}$$

Soit  $P_{J_{bloc}}(X)$  le polynôme caractéristique de  $J_{bloc}$  :

$$P_{J_{bloc}}(X) = X^2 - \text{tr}(J_{bloc})X + \det(J_{bloc})$$

Un point d'équilibre est stable si et seulement si :

$$\begin{cases} \text{tr}(J_{bloc}) < 0 \\ \det(J_{bloc}) > 0 \end{cases}$$

$$\text{tr}(J_{bloc}) = -abT_2 - \frac{-\alpha_1}{N_2} < 0$$

La stabilité de  $E_2$  est donc déterminée par le signe de  $\det J_{bloc}$ .

$$\det J_{bloc} = \alpha_1 ab \left( \frac{T_2}{N_2} \right) + cT_2 \left[ -pN_2 + gN_2 \left( \frac{h}{(h + T_2)^2} \right) \right]$$

Si  $g \frac{h}{(h + T_2)^2} - p > 0$ , alors  $\det J_{bloc} > 0$  et  $E_2$  est stable.

Etudions le signe de  $g \frac{h}{(h + T_2)^2} - p$

$$\begin{aligned} g \frac{h}{(h + T_2)^2} - p &= \frac{1}{(h + T_2)^2} [gh - p(h + T_2)^2] \\ &= \frac{-1}{(h + T_2)^2} [pT_2^2 + 2phT_2 + (ph^2 - gh)] \end{aligned}$$

Posons  $\phi(T) = pT^2 + 2phT + h(ph - g)$

Comme  $T_2 \in [0, \tilde{T}]$ , etudions alors la fonction  $\phi$  sur l'intervalle  $[0, \tilde{T}]$ .

Si  $g > ph$ , alors  $ph - g < 0$  et le discriminant  $\Delta > 0$  donc  $\phi$  admet 2 racines réelles  $T_+ > 0$  et  $T_- < 0$ .

$T$	0	$T_+$	$+\infty$
$\phi(T)$	-	0	+

$$\phi(\tilde{T}) = p \left( \frac{a\gamma - k_T VM}{ab\gamma} \right)^2 + 2ph \left( \frac{a\gamma - k_T VM}{ab\gamma} \right) - gh + ph^2$$

Supposons que  $\phi(\tilde{T}) < 0$ , c-à-d.  $g > \frac{p}{h} \left( \frac{a\gamma - k_T VM}{ab\gamma} \right)^2 + 2p \left( \frac{a\gamma - k_T VM}{ab\gamma} \right) + ph$   
alors  $\phi(T) < 0$  sur l'intervalle  $[0, \tilde{T}]$ .

D'où,  $\phi(T_2) < 0$

Donc  $\det(J_{bloc}) > 0$  et  $E_2$  est stable.

**Lemme 3.** *Si  $g > \frac{p}{h} \left( \frac{a\gamma - k_T VM}{ab\gamma} \right)^2 + 2p \left( \frac{a\gamma - k_T VM}{ab\gamma} \right) + ph$ , alors  $E_2$  est asymptotiquement localement stable.*

### 3.3 Simulation numérique

Le tableau suivant représente les valeurs numériques utilisées lors de la simulation numérique.

Paramètres	Unité	Description	Valeur estimé	Source
a	Jour <sup>-1</sup>	Taux de croissance tumorale		
b	Cellule <sup>-1</sup>	1/b est la capacité de charge tumorale	1,02.10 <sup>-14</sup>	Estimé
c	Cellule <sup>-1</sup> Jour <sup>-1</sup>	Destruction fractionnaires des cellules tumorales par les cellules immunitaires	3,41.10 <sup>-10</sup>	Estimé
f	Jour <sup>-1</sup>	Taux de mortalité des cellules immunitaires	4,12.10 <sup>-2</sup>	[16]
g	Jour <sup>-1</sup>	Taux de recrutement des cellules immunitaires provoquées par la tumeur	1,5.10 <sup>-2</sup>	[16, 11]
h	Cellule	Constante de demi-saturation pour le recrutement de N	2,02.10 <sup>-1</sup>	Estimé
K	Jour <sup>-1</sup>	Taux des cellules éliminées par la chimiothérapie	6,00.10 <sup>-1</sup>	[24]
p	Cellule <sup>-1</sup> Jour <sup>-1</sup>	Taux des cellules immunitaires éliminées par la tumeur	8,00.10 <sup>-1</sup>	Estimé
$\alpha_1$	Journée de cellule	Source constant de production des cellules immunitaires	2,00.10 <sup>-11</sup>	[16]
$\alpha_2$	Journée de cellule	Taux de production (source constant) des cellules lymphatiques (normales)	1,2.10 <sup>-4</sup>	Estimé
$\beta$	Jour <sup>-1</sup>	Taux de mortalité	7,5.10 <sup>-8</sup>	[[17],[?]]
$\gamma$	Jour <sup>-1</sup>	Taux de dégradation de médicament dans le corps	9,00.10 <sup>-1</sup>	[?]

TAB. 3.1 : Valeurs numériques des paramètres pour le système 3.1

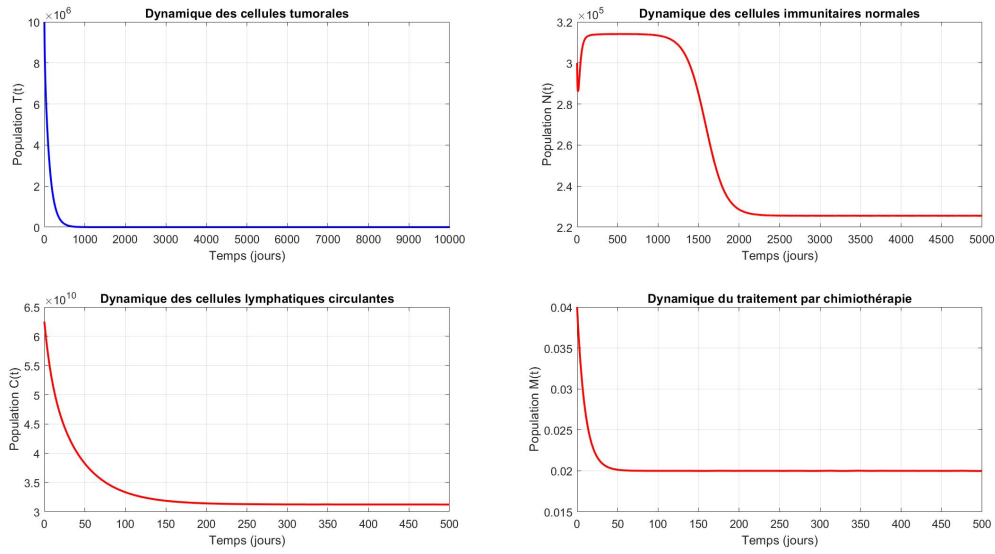


FIG. 3.1 : Dynamique des cellules tumorales, immunitaires normales, lymphocytes circulants et traitement par chimiothérapie pour  $a < \tilde{a}$

Dans le premier scénario illustré dans la figure 3.1 le taux de croissance tumorale est en dessous d'un certain seuil  $\tilde{a}$  ce qui entraîne la suppression des cellules tumorales sous l'effet conjugué de la chimiothérapie et des cellules immunitaires. Le maintien du traitement par chimiothérapie a pour effet secondaire de baisser le nombre de cellules immunitaire et lymphatiques.

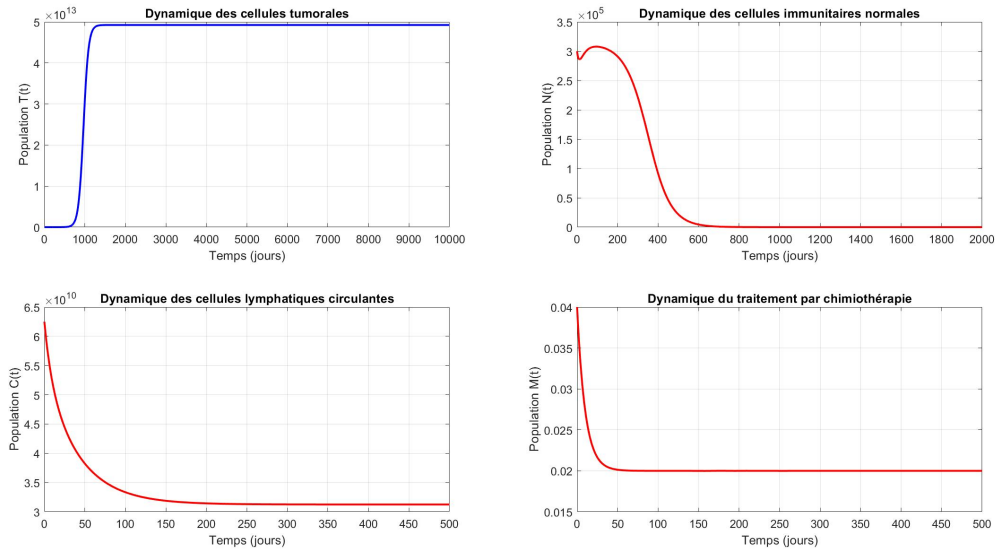


FIG. 3.2 : Dynamique des cellules tumorales, immunitaires normales, lymphocytes circulants et traitement par chimiothérapie pour  $a > \tilde{a}$

Dans le deuxième scénario illustré par la figure 3.2 le taux de croissance tumorale est en dessus d'un certain seuil  $\tilde{a}$ . ce qui ne permet pas aux cellules immunitaires et au traitement par chimiothérapie de lutter contre la tumeur. On constate que les cellules tumorales atteignent un niveau élevé, le nombre des cellules immunitaire et lymphatiques est très réduit. Ceci est du à l'effet de la chimiothérapie ainsi que celui des cellules tumorales.

Dans le chapitre suivant, on essaie de trouver la dose idéale du traitement pour éliminer la tumeur tout en minimisant l'effet de la chimiothérapie sur les cellules saines.

# Chapitre 4

## Modèle d'évolution d'un cancer avec un contrôle optimal quadratique

Après avoir analysé la dynamique intrinsèque du modèle, nous abordons maintenant l'optimisation du traitement chimiothérapeutique à l'aide de la théorie du contrôle optimal. Ce chapitre se concentre sur la formulation et la résolution du problème de contrôle optimal avec une fonctionnelle objectif quadratique. Cette approche vise à minimiser à la fois la taille de la tumeur à la fin du traitement et le coût associé à l'administration du médicament, où le coût du médicament est pénalisé de manière quadratique.

### 4.1 Formulation mathématique :

L'objectif du contrôle optimal quadratique est de déterminer la stratégie d'administration du médicament  $V_M(t)$  qui minimise une fonctionnelle objectif  $J$ , tout en respectant la dynamique du système et les contraintes sur le contrôle.

#### 4.1.1 Fonctionnelle Objectif

La fonctionnelle objectif  $J(V_M)$  pour le contrôle quadratique est définie comme suit :

$$J(V_M) = \int_0^{t_f} (T(t) + \frac{\epsilon}{2} V_M(t)^2) dt \quad (4.1)$$

Le taux d'administration du médicament  $V_M(t)$  doit rester dans des limites physiologiquement et cliniquement réalistes. Il est supposé borné. Donc l'ensemble des contrôles

admissibles est définie comme :

$$U = \{V_M(t) \text{ continues par morceaux}, 0 \leq V_M(t) \leq 1; \forall t \in [0, t_f]\} \quad (4.2)$$

**Théorème 4.1.** *Soit le système dynamique suivant :*

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - K_T MT \quad (4.3)$$

$$\frac{dN}{dt} = \alpha_1 - fN + g \frac{T}{h+T} N - pNT - K_N MN \quad (4.4)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_2 - \beta C - K_C MC \quad (4.5)$$

$$\frac{dM}{dT} = -\gamma M + V_M(t) \quad (4.6)$$

Avec

$$J(V_M) = \int_0^{t_f} (T(t) + \frac{\epsilon}{2} V_M(t)^2) dt \quad (4.7)$$

Le problème (4.3-4.6) admet un contrôle optimal  $V_M^*(t)$  parmi tous les contrôles admissibles.

condition initiales  $T(0) = T_0, N(0) = N_0, C(0) = C_0, M(0) = M_0$

*Démonstration.* Pour démontrer l'existence d'un contrôle optimale  $V_M^*(t)$ , on vérifie que les hypothèses du théorème 1.8 sont vérifiées.

(H1)- On note par  $\mathcal{F}'$  la classe de toutes les conditions initiales tel que pour tout  $u \in U$  le système (1.2) admet une solution.

Montrons que  $\mathcal{F}'$  est non vide. Pour cela on vérifie les conditions du théorème de Carathéodory (1.7).

Montrons que le système (4.3) - (4.6) est continue. On pose  $G = (G_1, G_2, G_3, G_4)$  avec

$$G_1(T, N, C, M) = aT(1 - bT) - cNT - K_T MT$$

$$G_3(T, N, C, M) = \alpha_2 - \beta C - K_C MC$$

$$G_4(T, N, C, M) = -\gamma M + V_M(t)$$

sont des fonctions polynomiales donc elles sont continues

$$G_2(T, N, C, M) = \alpha_1 - fN + g \frac{T}{h+T} N - K_N MN$$

Comme  $h > 0$  et  $T \geq 0$  alors  $h + T \neq 0$  et  $G_2$  est bien définie et continue.

Comme

$$G_1 \leq aT$$

$$G_2 \leq \alpha_1 + gN$$

$$G_3 \leq \alpha_2$$

$$G_4 \leq V_M$$

Alors  $G(T, N, C, M) \leq m(T, N, C, M)$  avec  $m(T, N, C, M) = (aT, \alpha_1 + gN, \alpha_2, V_M)$

**(H2)**- Montrons que  $U$  est fermé.

Soit  $(V_{M,n}(t))_{n \geq 1}$  une suite de fonctions de  $U$  converge tel que

$$\lim_{n \rightarrow \infty} V_{M,n}(t) = \bar{V}_M(t)$$

comme  $\forall n \in \mathbb{N}, \forall t \in [0, t_f], 0 \leq V_{M,n}(t) \leq 1$  Alors  $0 \leq \bar{V}_M(t) \leq 1$ .

$$\lim_{m \rightarrow +\infty} \|V_{\eta,m}(t) - V_{\eta}(t)\|_{\infty} = \lim_{m \rightarrow +\infty} \sup |V_{\eta,m}(t) - V_{\eta}(t)| = 0$$

donc  $\bar{V}_M(t) \in U$ .

Montrons que  $U$  est convexe

Soit  $V_{M,1}$  et  $V_{M,2} \in U$

$$0 \leq V_{M,1}(t) \leq 1 \text{ et } 0 \leq V_{M,2}(t) \leq 1$$

$$\Rightarrow 0 \leq \lambda V_{M,1}(t) + (1 - \lambda)V_{M,2}(t) \leq \lambda \times 1 + (1 - \lambda) \times 1 = 1$$

De plus toute combinaison linéaire de fonctions continues par morceaux est aussi continue par morceaux.

Donc  $\lambda V_{M,1} + (1 - \lambda)V_{M,2} \in U$

**(H3)**-Montrons que le second membre  $F$  s'écrit :

$$F(X, t, V_M) = \alpha(X, t) + \beta(X, t)V_M(t)$$

avec  $X = (T, N, C, M)$

$$F(X, t, u) = \begin{pmatrix} aT(1 - bT) - cNT - K_T MT \\ \alpha_1 - fN + g \frac{T}{h+T} N - pNT - K_N MN \\ \alpha_2 - \beta C - K_C MC \\ -\gamma M + V_M \end{pmatrix}$$

$$= \begin{pmatrix} aT(1 - bT) - cNT - K_T MT \\ \alpha_1 - fN + g \frac{T}{h+T} N - pNT - K_N MN \\ \alpha_2 - \beta C - K_C MC \\ -\gamma M \end{pmatrix} + V_M \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

**(H4)**-On pose  $L(X, t, V_M) = T(t) + \frac{\varepsilon}{2} V_M(t)^2$

Montrons que  $L$  est convexe sur  $U$ .

On a  $\forall u, v \in U$

$$\begin{aligned} L(t, T, (1-p)u+pv) - [(1-p)L(t, T, u) + pL(t, T, v)] \\ = T(t) + \frac{\varepsilon}{2} ((1-p)u + pv)^2 - \left[ (1-p) \left( T(t) + \frac{\varepsilon}{2} u^2 \right) + p \left( T(t) + \frac{\varepsilon}{2} v^2 \right) \right] \\ = \frac{\varepsilon}{2} [(1-p)u^2(1-p) + pv^2(p-1) + 2(1-p)puv] \\ = \frac{\varepsilon}{2} (p(p-1)u^2 + p(p-1)v^2 - 2(p-1)puv) \\ = \frac{\varepsilon}{2} p(p-1) [u^2 + v^2 - 2uv] = \frac{\varepsilon}{2} (p^2 - p) (u - v)^2 \end{aligned}$$

Comme  $p \in [0, 1]$  on a

$$p^2 - p \leq 0 \text{ et } (u - v)^2 \geq 0 \Rightarrow \frac{\varepsilon}{2} (p^2 - p) (u - v)^2 \leq 0$$

Alors

$$L(t, T, (1-p)u + pv) \leq (1-p)L(t, T, u) + pL(t, T, v)$$

(H5)- Montrons que  $L(X, t, V_M) \geq C_1|V_M|^\beta - C_2, C_1 > 0, \beta > 1$

$$\begin{aligned} L(X, t, V_M) &= T(t) + \frac{\varepsilon}{2}V_M^2(t) \\ &\geq \frac{\varepsilon}{2}V_M^2(t) \\ &\geq C_1|V_M|^\beta - C_2 \end{aligned}$$

avec  $C_1 = \frac{\varepsilon}{2} > 0, \beta = 2 > 1$  et  $C_2 = 0$ . □

### 4.1.2 Application du Principe du Maximum de Pontryagin

Pour résoudre ce problème de contrôle optimal, nous utilisons le Principe du Maximum de Pontryagin. Cette méthode introduit des variables adjointes (ou costates) associées à chaque variable d'état et fournit des conditions nécessaires d'optimalité.

1. **Calcul de l'Hamiltonien** : L'Hamiltonien  $H$  associé au problème est défini par :

$$H(X, \lambda, V_M, t) = L(X, V_M, t) + \lambda^T f(X, V_M, t) \quad (4.8)$$

avec  $X = (T, N, C, M)$  et  $L = \frac{\varepsilon}{2}V_M^2$  :

$$\begin{aligned} H &= T + \frac{\varepsilon}{2}V_M^2 + \lambda_1 [aT(1 - bT) - cNT - K_T MT] + \lambda_2 \left[ \alpha_1 - fN + g \frac{T}{h + T} N - pNT - K_N MN \right] \\ &\quad + \lambda_3 [\alpha_2 - \beta C - K_C MC] + \lambda_4 [-\gamma M + V_M] \end{aligned}$$

Le Principe du Maximum de Pontryagin énonce que si  $V_M^*(t)$  est un contrôle optimal et  $X^*(t)$  la trajectoire d'état correspondante, alors il existe une fonction vectorielle adjointe  $\lambda^*(t)$  telle que :

2. **Équations d'état** : Les trajectoires  $X^*(t)$  satisfont le système dynamique initial :

$$\frac{dX^*}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \lambda}(X^*, \lambda^*, V_M^*, t) \quad (4.9)$$

Ce qui redonne les équations (4.3)-(4.6) du modèle.

3. **Équations adjointes** : Les trajectoires  $\lambda^*(t)$  satisfont le système différentiel :

$$\frac{d\lambda^*}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial X}(X^*, \lambda^*, V_M^*, t) \quad (4.10)$$

En calculant les dérivées partielles de  $H$  par rapport à  $T, N, C, M$ , nous obtenons le système adjoint :

$$\dot{\lambda}_1(t) = -\frac{\partial H}{\partial T} = \lambda_1 [2abT + cN + K_T M - a] + \lambda_2 \left[ pN - g \frac{h}{(h+T)^2} N \right] - 1 \quad (4.11)$$

$$\dot{\lambda}_2(t) = -\frac{\partial H}{\partial N} = \lambda_1 cT + \lambda_2 \left[ f - g \frac{T}{h+T} + pT + K_N M \right] \quad (4.12)$$

$$\dot{\lambda}_3(t) = -\frac{\partial H}{\partial C} = \lambda_3 [\beta + K_C M] \quad (4.13)$$

$$\dot{\lambda}_4(t) = -\frac{\partial H}{\partial M} = \lambda_1 K_T T + \lambda_2 K_N N + \lambda_3 K_C C + \lambda_4 \gamma \quad (4.14)$$

4. **Conditions de transversalité** : À l'instant final  $t_f$ , les variables adjointes doivent satisfaire :

$$\lambda_i(t_f) = 0 \text{ pour } i = 1, 2, 3, 4$$

5. **Conditions d'optimalité** :

$$\frac{\partial H}{\partial V_M} = \epsilon V_M + \lambda_4 = 0 \quad \Longrightarrow \quad V_M = -\frac{\lambda_4}{\epsilon}$$

Cependant, le contrôle doit rester dans l'intervalle admissible  $[0, 1]$ . Nous devons donc prendre en compte ces bornes. Le contrôle optimal  $V_M^*(t)$  est donné par :

$$V_M^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } -\frac{\lambda_4(t)}{\epsilon} \leq 0 \\ -\frac{\lambda_4(t)}{\epsilon} & \text{si } 0 < -\frac{\lambda_4(t)}{\epsilon} < 1 \\ 1 & \text{si } -\frac{\lambda_4(t)}{\epsilon} \geq 1 \end{cases} \quad (4.15)$$

Ou, de manière plus compacte :

$$V_M^*(t) = \max \left( 0, \min \left( 1, -\frac{\lambda_4(t)}{\epsilon} \right) \right) \quad (4.16)$$

## 4.2 Méthode Numérique de Résolution

Le système d'optimalité résultant du principe du maximum de Pontryagin est un système couplé d'équations différentielles avec des conditions aux limites mixtes : les conditions initiales pour les variables d'état  $X(0)$  et les conditions finales pour les variables adjointes  $\lambda(t_f)$ . Ce type de problème est appelé problème de conditions aux limites en deux points.

Plusieurs méthodes numériques peuvent être utilisées pour résoudre ce problème. L'une des plus courantes est la **méthode de balayage avant-arrière (Forward-Backward Sweep Method - FBSM)**.

L'algorithme itératif est le suivant :

1. **Initialisation** : Choisir une estimation initiale pour le contrôle  $V_M^{(0)}(t)$  sur l'intervalle  $[0, t_f]$  (par exemple,  $V_M^{(0)}(t) = 0$ ). Fixer un critère d'arrêt (par exemple, une tolérance sur la variation relative du contrôle ou de la fonctionnelle objectif entre deux itérations).
2. **Itération  $k$**  :
  - (a) **Balayage avant** : Résoudre le système d'équations d'état (4.2)-(4.5) de 0 à  $t_f$  en utilisant une méthode numérique (la méthode de Runge Kutta d'ordre 4).
  - (b) **Balayage arrière** : Résoudre le système d'équations adjointes (4.10)-(4.13) de  $t_f$  à 0 en utilisant une méthode numérique avec des conditions finales sur  $t_f$  (la méthode de Runge Kutta d'ordre 4 régressive)
  - (c) **Mise à jour du contrôle** : Calculer une nouvelle estimation du contrôle  $V_M^{\text{new}}(t)$  en utilisant la caractérisation du contrôle optimal (4.16) avec les variables adjointes  $\lambda_i^{(k)}(t)$  obtenues à l'étape (b) :

$$V_M^{\text{new}}(t) = \max \left( 0, \min \left( 1, -\frac{\lambda_4^{(k)}(t)}{\epsilon} \right) \right)$$

(d) **Moyennage (Optionnel mais recommandé pour la convergence) :**

Mettre à jour le contrôle pour la prochaine itération en faisant une moyenne pondérée de l'ancien et du nouveau contrôle :

$$V_M^{(k+1)}(t) = (1 - \omega)V_M^{(k)}(t) + \omega V_M^{\text{new}}(t)$$

où  $\omega \in (0, 1]$  est un facteur de relaxation (souvent  $\omega = 0.5$ ).

3. **Test de convergence :** Vérifier si le critère d'arrêt est satisfait (par exemple, si  $\|V_M^{(k+1)} - V_M^{(k)}\| < \text{tolérance}$ ). Si oui, arrêter et considérer  $V_M^{(k+1)}(t)$  comme le contrôle optimal  $V_M^*(t)$ . Sinon, incrémenter  $k$  et retourner à l'étape 2.

### 4.3 Simulation numérique

Le tableau suivant représente les valeurs numérique utilisées pour la simulation numérique.

Paramètres	Unité	Description	Valeur estimé	Source
a	Jour <sup>-1</sup>	Taux de croissance tumorale	4,31.10 <sup>-3</sup>	Estimé
b	Cellule <sup>-1</sup>	1/b est la capacité de charge tumorale	1,02.10 <sup>-14</sup>	Estimé
c	Cellule <sup>-1</sup> Jour <sup>-1</sup>	Destruction fractionnaires des cellules tumorales par les cellules immunitaires	3,41.10 <sup>-10</sup>	Estimé
f	Jour <sup>-1</sup>	Taux de mortalité des cellules immunitaires	4,12.10 <sup>-2</sup>	[16]
g	Jour <sup>-1</sup>	Taux de recrutement des cellules immunitaires provoquées par la tumeur	1,5.10 <sup>-2</sup>	[16, 11]
h	Cellule	Constante de demi-saturation pour le recrutement de N	2,02.10 <sup>-1</sup>	Estimé
K	Jour <sup>-1</sup>	Taux des cellules éliminées par la chimiothérapie	6,00.10 <sup>-1</sup>	[24]
p	Cellule <sup>-1</sup> Jour <sup>-1</sup>	Taux des cellules immunitaires élimines par la tumeur	8,00.10 <sup>-1</sup>	Estimé
$\alpha_1$	Journée de cellule	Source constant de production des cellules immunitaires	2,00.10 <sup>-11</sup>	[16]
$\alpha_2$	Journée de cellule	Taux de production (source constant) des cellules lymphatiques (normales)	1,2.10 <sup>-4</sup>	Estimé
$\beta$	Jour <sup>-1</sup>	Taux de mortalité	7,5.10 <sup>-8</sup>	[17],[?]
$\gamma$	Jour <sup>-1</sup>	Taux de dégradation de médicament dans le corps	9,00.10 <sup>-1</sup>	[?]

TAB. 4.1 : Valeurs numériques des paramètres pour le contrôle optimal

On constate à travers la figure 4.1 que initialement le taux de la chimiothérapie est élevé conduit à une baisse importante des concentrations à la fois des cellules cancéreuses et normales. Cette baisse nous incite à réduire le taux de la chimiothérapie, ce qui conduit à une augmentation des cellules saines immunitaires et lymphatiques parallèlement le taux des cellules tumorales est tenues à un niveau bas.

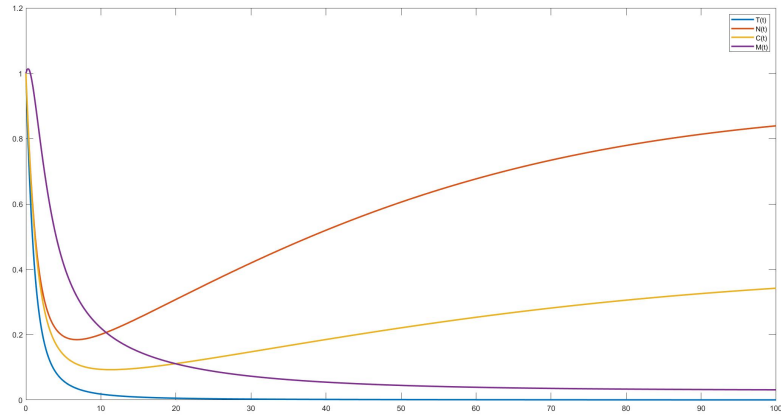


FIG. 4.1 : Dynamique des cellules tumorales, immunitaires normales, lymphocytes circulants et concentration du médicament

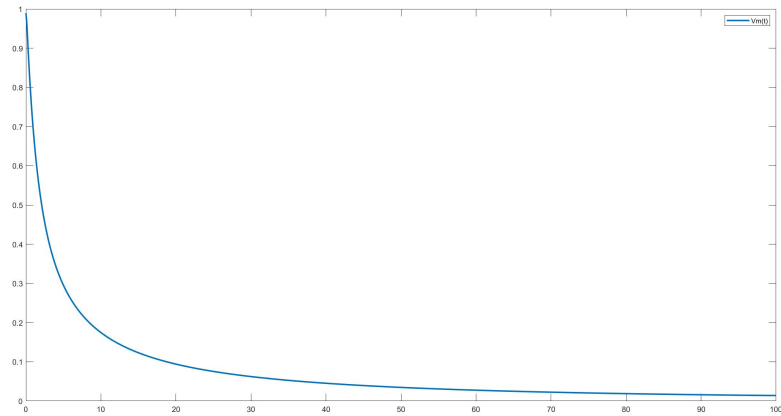


FIG. 4.2 : Dynamique du contrôle optimal  $V_M^*(t)$

La stratégie du traitement consiste à administrer une dose importante au début du traitement et de baisser celle-ci au fur et à mesure que la tumeur diminue ce qui est bien illustré dans la figure 4.2.

# Conclusion

Ce travail de recherche s'est inscrit dans le cadre de l'étude et de l'optimisation du traitement du cancer à l'aide d'outils mathématiques, en particulier la théorie du contrôle optimal. Nous avons tout d'abord présenté le contexte biologique du cancer, en insistant sur le rôle crucial du système immunitaire et les limites des traitements conventionnels comme la chimiothérapie.

Ensuite, nous avons introduit et analysé un modèle mathématique proposé par [9]. Ce modèle permet de simuler la dynamique des cellules tumorales, immunitaires et des effets de la chimiothérapie. L'étude sans traitement, puis avec traitement constant, a permis de mieux comprendre les conditions d'élimination ou de prolifération de la tumeur selon les paramètres biologiques.

Dans un second temps, nous avons formulé un problème de contrôle optimal en intégrant une fonctionnelle objectif quadratique visant à minimiser la charge tumorale tout en limitant la toxicité du médicament. Grâce au principe du maximum de Pontryagin, nous avons pu caractériser le contrôle optimale  $V_{M^*}$  et proposer une stratégie thérapeutique théoriquement efficace.

Les simulations numériques ont illustré l'intérêt de cette approche, montrant qu'un ajustement optimisé du traitement permet non seulement de réduire significativement la taille tumorale, mais également de préserver au mieux les cellules saines, en particulier les cellules immunitaires et les lymphocytes.

En conclusion, cette étude met en évidence la puissance de la modélisation mathématique et du contrôle optimal dans la compréhension et la gestion du cancer.

Comme perspective, il serait intéressant d'examiner des approches de contrôle linéaire, surtout lorsqu'on souhaite une stratégie de traitement plus facile à interpréter et à appliquer cliniquement. En outre, le contrôle linéaire est plus réaliste.

# Annexe

## 1. Système différentiel décrit au chapitre 2

```
function dydt = modele_cellulaire(t, y, p)
    % Extraction des variables
    T = y(1);
    N = y(2);

    % Equations différentielles
    dTdt = p.a*T*(1 - p.b*T) - p.c1*N*T;
    dNdt = p.a1 - p.f*N + p.g*(T/(p.H + T))*N - p.p*N*T;

    % Sortie
    dydt = [dTdt; dNdt];
end
```

## 2. Traçage du graphe du chapitre 2

```
% Initialisation
clear; close all; clc;

% Definition des parametres
%p.a = 4.31e-3;
p.b = 1.02e-14;
p.c1 = 3.41e-10;
p.f = 4.12e-2;
p.g = 1.5e-2;
p.H = 20.2;
```

```

p.p = 2.0e-11;
p.a1 = 1.2e4;
p.a=0.5*(p.c1*p.a1/p.f);

% Conditions initiales
T0 = 0;
N0 = p.a1/p.f;
%Y0 = [T0; N0]; % Vecteur colonne
Y0 = [1; 200000];

% Intervalle temporel
tspan = [0 1.0e5];

% Options de simulation
%options = odeset('RelTol', 1e-6, 'AbsTol', 1e-9);

% Resolution numerique
%[t, Y] = ode45(@(t,y) modele_cellulaire(t,y,p), tspan, Y0, options);
[t, Y] = ode45(@(t,y) modele_cellulaire(t,y,p), tspan, Y0);

% Extraction des solutions
T = Y(:,1);
N = Y(:,2);

% Visualisation
figure('Position', [100 100 900 600])
% Graphique des cellules tumorales
subplot(2,1,1)
plot(t, T, 'b', 'LineWidth', 2)
xlabel('Temps (jours)')
ylabel('Population T(t)')

```

```

title ( 'Dynamique des cellules tumorales ' )
grid on
set ( gca, 'FontSize', 12)

% Graphique des cellules normales
subplot (2,1,2)
plot (t, N, 'r', 'LineWidth', 2)
xlim ([0 500]);
xlabel ( 'Temps (jours) ' )
ylabel ( 'Population N(t) ' )
title ( 'Dynamique des cellules immunitaires normales ' )
grid on
set ( gca, 'FontSize', 12)

```

### 3. Système différentiel décrit au chapitre 3

```

function dydt = modele4(t, y, p)
    % Extraction des variables
    T = y(1);
    N = y(2);
    C = y(3);
    M = y(4);

    % Equations différentielles
    dTdt = p.a*T*(1 - p.b*T) - p.c1*N*T - p.Kt*M*T;
    dNdt = p.a1 - p.f*N + p.g*(T/(p.H + T))*N - p.p*N*T - p.Kn*M*N;
    dCdt = p.a2 - p.bet*C - p.Kc*M*C;
    dMdt = -p.gam*M+p.Vm;

    % Sortie
    dydt = [dTdt; dNdt; dCdt; dMdt ];
end

```

### 4. Traçage du graphe du chapitre 3

```

% Initialisation
clear ; close all ; clc ;

% Definition des parametres
p.b = 1.02e-14 ;
p.c1 = 3.41e-10 ;
p.f = 4.12e-2 ;
p.g = 1.5e-2 ;
p.H = 20.2 ;
p.p = 2.0e-11 ;
p.a1 = 1.2e4 ;
p.a2 = 7.5e8 ;
p.bet = 1.2e-2 ;
p.gam = 0.1 ;
p.Kc = 0.6 ;
p.Kn = 0.6 ;
p.Kt = 0.8 ;
p.Vm = 0.2e-2 ;
aa=(p.c1*p.a1*p.gam/(p.gam*p.f+p.Kn*p.Vm))+p.Kt*p.Vm/p.gam ;

p.a=0.5*aa ; %E0 stable
%p.a=2*aa ; %E0 instable

% Conditions initiales
T0 = 1e7 ;
N0 = 3e5 ;
C0 = 6.25e10 ;
M0 = 2*p.Vm/p.gam ;

```

```

Y0 = [T0; N0; C0 ; M0]; % Vecteur colonne

% Intervalle temporel
tspan = [0 2.0e4];
%tspan = [0 100];

% Resolution numerique

[t, Y] = ode45(@(t,y) modele4(t,y,p), tspan, Y0);

% Extraction des solutions
T = Y(:,1);
N = Y(:,2);
C = Y(:,3);
M = Y(:,4);

% Visualisation
figure('Position', [100 100 900 600])
% Graphique des cellules tumorales
subplot(2,2,1)
plot(t, T, 'b', 'LineWidth', 2)
xlabel('Temps (jours)')
ylabel('Population T(t)')
title('Dynamique des cellules tumorales')
grid on
set(gca, 'FontSize', 12)

% Graphique des cellules normales
subplot(2,2,2)

```

```

plot(t, N, 'r', 'LineWidth', 2)
xlim([0 2000]);
xlabel('Temps_(jours)')
ylabel('Population_N(t)')
title('Dynamique_des_cellules_immunitaires_normales')
grid on
set(gca, 'FontSize', 12)

% Graphique des cellules normales
subplot(2,2,3)
plot(t, C, 'r', 'LineWidth', 2)
xlim([0 500]);
xlabel('Temps_(jours)')
ylabel('Population_C(t)')
title('Dynamique_des_cellules_lymphatiques_circulantes')
grid on
set(gca, 'FontSize', 12)

% Graphique des cellules normales
subplot(2,2,4)
plot(t, M, 'r', 'LineWidth', 2)
xlim([0 500]);
xlabel('Temps_(jours)')
ylabel('Population_M(t)')
title('Dynamique_du_traitement_par_chimiotherapie')
grid on
set(gca, 'FontSize', 12)

```

## 5. Paramètres utilisés lors de la simulation numérique au chapitre 4

```

%control parameters

```

```

ep=10^(7);
alp=10^(-3);

%control bounds
u_min=0; u_max=1;

%parametres du systeme

a=4.31*10^(-3);
b=1.02*10^(-14);
c1=3.41*10^(-10);
f=4.12*10^(-2);
g=1.5*10^(-2);
H=20.2;
Kc=0.6;
Kn=0.6;
Kt=0.8;
p=2.0*10^(-11);
a1=1.2*10^4;
a2=7.5*10^8;

bet=1.2*10^(-2);
gam=0.9;

```

## 6. Méthode numérique pour le calcul du contrôle optimal au chapitre 4

```
clc
```

```
clear all
```

```
%parametres du systeme
```

```

parametres

% Initial conditions

T0= 1*10^7;
N0= 3*10^(5);
C0= 6.25*10^(10);
M0= 1;

% //////////////////////////////////////

tol=0.02;

Tf=100;           %temps final
n = 10^6;         %nombre d'iterations
t=linspace(0,Tf,n+1); %vecteur temps
h=Tf/n;          % pas pour le temps
h2 = h/2;        % moitie du pas h

% //////////////////////////////////////

%Initiation des vecteurs detats :

T=zeros(1,n+1);
N=zeros(1,n+1);
C=zeros(1,n+1);
M=zeros(1,n+1);

T(1)=T0;
N(1)=N0;

```

```

C(1)=C0;
M(1)=M0;

% //////////////////////////////////////

%Initiation des vecteurs adjoints :

w1=zeros(1,n+1);
w2=zeros(1,n+1);
w3=zeros(1,n+1);
w4=zeros(1,n+1);

% //////////////////////////////////////

%Initiation du controle :

oldVm=zeros(1,n+1);
Vm=0.9*ones(1,n+1);

while norm(oldVm-Vm,'inf')> tol

oldVm = Vm;

%methode RK4 forward pour resoudre le systeme detats :

for i = 1:n

k11 = a*T(i)*(1-b*T(i))
      -c1*N(i)*T(i)-Kt*M(i)*T(i);
k12 = a1 -f*N(i) +g*N(i)*T(i)/(H+T(i))-p*N(i)*T(i)-Kn*M(i)*N(i);

```

$$k13 = a2 - \text{bet} * C(i) - Kc * M(i) * C(i);$$

$$k14 = -\text{gam} * M(i) + Vm(i);$$

$$k21 = a * (T(i) + h2 * k11) * (1 - b * (T(i) + h2 * k11))$$

$$-c1 * (N(i) + h2 * k12) * (T(i) + h2 * k11) - Kt * (M(i) + h2 * k14) * (T(i) + h2 * k11)$$

$$k22 = a1 - f * (N(i) + h2 * k12) + g * (N(i) + h2 * k12)$$

$$* (T(i) + h2 * k11) / (H + (T(i) + h2 * k11)) - p * (N(i) + h2 * k12) * (T(i) + h2 * k11)$$

$$-Kn * (M(i) + h2 * k14) * (N(i) + h2 * k12);$$

$$k23 = a2 - \text{bet} * (C(i) + h2 * k13) - Kc * (M(i) + h2 * k14) * (C(i) + h2 * k13);$$

$$k24 = -\text{gam} * (M(i) + h2 * k14) + 0.5 * (Vm(i) + Vm(i + 1));$$

$$k31 = a * (T(i) + h2 * k21) * (1 - b * (T(i) + h2 * k21))$$

$$-c1 * (N(i) + h2 * k22) * (T(i) + h2 * k21) - Kt * (M(i) + h2 * k24) * (T(i) + h2 * k21)$$

$$k32 = a1 - f * (N(i) + h2 * k22) + g * (N(i) + h2 * k22)$$

$$* (T(i) + h2 * k21) / (H + (T(i) + h2 * k21)) - p * (N(i) + h2 * k22) * (T(i) + h2 * k21)$$

$$-Kn * (M(i) + h2 * k24) * (N(i) + h2 * k22);$$

$$k33 = a2 - \text{bet} * (C(i) + h2 * k23) - Kc * (M(i) + h2 * k24) * (C(i) + h2 * k23);$$

$$k34 = -\text{gam} * (M(i) + h2 * k24) + 0.5 * (Vm(i) + Vm(i + 1));$$

$$k41 = a * (T(i) + h * k31) * (1 - b * (T(i) + h * k31))$$

$$-c1 * (N(i) + h * k32) * (T(i) + h * k31) - Kt * (M(i) + h * k34) * (T(i) + h * k31);$$

$$k42 = a1 - f * (N(i) + h * k32) + g * (N(i) + h * k32)$$

$$* (T(i) + h * k31) / (H + (T(i) + h * k31)) - p * (N(i) + h * k32) * (T(i) + h * k31)$$

$$-Kn * (M(i) + h * k34) * (N(i) + h * k32);$$

$$k43 = a2 - \text{bet} * (C(i) + h * k33) - Kc * (M(i) + h * k34) * (C(i) + h * k33);$$

$$k44 = -\text{gam} * (M(i) + h * k34) + Vm(i + 1);$$

$$T(i + 1) = T(i) + (h/6) * (k11 + 2 * k21 + 2 * k31 + k41);$$

$$N(i + 1) = N(i) + (h/6) * (k12 + 2 * k22 + 2 * k32 + k42);$$

$$C(i + 1) = C(i) + (h/6) * (k13 + 2 * k23 + 2 * k33 + k43);$$

$$M(i + 1) = M(i) + (h/6) * (k14 + 2 * k24 + 2 * k34 + k44);$$

**end**

*%methode RK4 backward pour resoudre le systeme adjoint :*

**for** i = 1 :n

    j = n + 2 - i ;

k11 = w1(j)\*(2\*a\*b\*T(j)+c1\*N(j)+Kt\*M(j)-a)+w2(j)  
    \*(p\*N(j)-g\*h\*N(j)/(H+T(j))^2)-1 ;

k12 = w1(j)\*c1\*T(j)+w2(j)\*(f-g\*T(j)/(H+T(j))+p\*T(j)+Kn\*M(j)) ;

k13 = w3(j)\*(bet+Kc\*M(j)) ;

k14 = w1(j)\*Kt\*T(j)+w2(j)\*Kn\*N(j)+w3(j)\*Kc\*C(j)+w4(j)\*gam ;

Tm=0.5\*(T(j)+T(j-1)) ;

Nm=0.5\*(N(j)+N(j-1)) ;

Cm=0.5\*(C(j)+C(j-1)) ;

Mm=0.5\*(M(j)+M(j-1)) ;

k21 = (w1(j)-h2\*k11)\*(2\*a\*b\*Tm+c1\*Nm+Kt\*Mm-a)  
    +(w2(j)-h2\*k12)\*(p\*Nm-g\*h\*Nm/(H+Tm)^2)-1 ;

k22 = (w1(j)-h2\*k11)\*c1\*Tm+(w2(j)-h2\*k12)  
    \*(f-g\*Tm/(H+Tm)+p\*Tm+Kn\*Mm) ;

k23 = (w3(j)-h2\*k13)\*(bet+Kc\*Mm) ;

k24 = (w1(j)-h2\*k11)\*Kt\*Tm+(w2(j)-h2\*k12)\*Kn\*Nm  
    +(w3(j)-h2\*k13)\*Kc\*Cm+(w4(j)-h2\*k14)\*gam ;

k31 = (w1(j)-h2\*k21)\*(2\*a\*b\*Tm+c1\*Nm+Kt\*Mm-a)  
    +(w2(j)-h2\*k22)\*(p\*Nm-g\*h\*Nm/(H+Tm)^2)-1 ;

k32 = (w1(j)-h2\*k21)\*c1\*Tm+(w2(j)-h2\*k22)

```

        *(f-g*Tm/(H+Tm)+p*Tm+Kn*Mm);
k33 = (w3(j)-h2*k23)*(bet+Kc*Mm);
k34 = (w1(j)-h2*k21)*Kt*Tm+(w2(j)-h2*k22)*Kn*Nm
      +(w3(j)-h2*k23)*Kc*cm+(w4(j)-h2*k24)*gam;

k41 = (w1(j)-h*k31)*(2*a*b*T(j-1)+c1*N(j-1)+Kt*M(j-1)-a)
      +(w2(j)-h*k32)*(p*N(j-1)-g*h*N(j-1)/(H+T(j-1))^2)-1;
k42 = (w1(j)-h*k31)*c1*T(j-1)+(w2(j)-h*k32)
      *(f-g*T(j-1)/(H+T(j-1))+p*T(j-1)
      +Kn*M(j-1));
k43 = (w3(j)-h*k33)*(bet+Kc*M(j-1));
k44 = (w1(j)-h*k31)*Kt*T(j-1)+(w2(j)-h*k32)*Kn*N(j-1)
      +(w3(j)-h*k33)*Kc*C(j-1)+(w4(j)-h*k34)*gam;

w1(j-1) = w1(j) - (h/6)*(k11 + 2*k21 + 2*k31 + k41);
w2(j-1) = w2(j) - (h/6)*(k12 + 2*k22 + 2*k32 + k42);
w3(j-1) = w3(j) - (h/6)*(k13 + 2*k23 + 2*k33 + k43);
w4(j-1) = w4(j) - (h/6)*(k14 + 2*k24 + 2*k34 + k44);

end

temp=(-1/ep)*w4;
u1 = min(1,max(0,temp));
Vm = 0.5*(u1 + oldVm);

norm(oldVm-Vm,'inf')
end

figure
plot(t,T/T0,t,N/N0,t,C/C0,t,M/M0,'linewidth',2)
legend('T(t)', 'N(t)', 'C(t)', 'M(t)')

```

```
figure  
plot(t,Vm, 'linewidth',2)  
legend('Vm(t)')
```

# Bibliographie

- [1] American Cancer Society. Available from <https://www.ligue-cancer.net/article/33987-grandir-une-operation-gagante>.
- [2] Leonid T Aschepkov, Dmitriy V Dolgy, Taekyun Kim, and Ravi P Agarwal. *Optimal control*, volume 209. Springer, 2016.
- [3] Pierre Auger, Christophe Lett, Jean-Christophe Poggiale, et al. *Modélisation mathématique en écologie : cours et exercices corrigés*. Dunod Paris, 2010.
- [4] N. Bellomo, A. Bellouquid, and M. Delitala. Mathematical topics on the modelling complex multicellular systems and tumor immune cells competition. In *Mathematical Models and Methods for Real World Problems*. World Scientific, 2004.
- [5] M. Bergounioux. Optimisation dans  $\mathbb{R}^n$  et introduction au contrôle optimal des systèmes linéaires – cours et exercices. Course notes, Univ. d’Orléans, Orléans, 2001.
- [6] L. D. Berkovitz. *Optimal control theory*. Springer, 2013.
- [7] C. Butcher. *Numerical Methods for Ordinary Differential Equations*. John Wiley & Sons, 3rd edition, 2016.
- [8] Kamilia Dahmouh. *Analyse mathématique d’un modèle de la croissance des tumeurs sans inhibiteur*. PhD thesis, ummto, 2020.
- [9] L. G. de Pillis, W. Gu, K. R. Fister, T. Head, K. Maples, A. Murugan, T. Neal, and K. Yoshida. Chemotherapy for tumors : An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Math. Biosci.*, 209(2) :292–315, 2007.
- [10] L. G. de Pillis, W. Gu, and A. E. Radunskaya. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors : modeling, applications and biological interpretations. *J. Theor. Biol.*, 238(4) :841–862, 2006.

- [11] Andreas Diefenbach, Eric R Jensen, Amanda M Jamieson, and David H Raulet. Rael and h60 ligands of the nkg2d receptor stimulate tumour immunity. *Nature*, 413(6852) :165–171, 2001.
- [12] K. R. Fister and J. C. Panetta. Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies. *SIAM J. Appl. Math.*, 63(6) :1954–1971, 2003.
- [13] Wendell H Fleming and Raymond W Rishel. *Deterministic and stochastic optimal control*, volume 1. Springer Science & Business Media, 2012.
- [14] HAL Archives Ouvertes. Modélisation et contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorale, 2023.
- [15] D. Kamel. Systèmes dynamiques et introduction au chaos : Cours et exercices corrigés. Polycopié pédagogique, Univ. Larbi Ben M’hidi, n.d.
- [16] V. A. Kuznetsov, I. A. Makalkin, M. A. Taylor, and A. S. Perelson. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors : parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bull. Math. Biol.*, 56(2) :295–321, 1994.
- [17] Bannock L. Nutrition. available from <https://www.doctorbannock.com/nutrition.html>.
- [18] Suzanne Lenhart and John T Workman. *Optimal control applied to biological models*. Chapman and Hall/CRC, 2007.
- [19] Dahlard L Lukes. *Differential equations : classical to controlled*, volume 162. Academic Press, 1982.
- [20] DLS McElwain and LE Morris. Apoptosis as a volume loss mechanism in mathematical models of solid tumor growth. *Mathematical Biosciences*, 39(1-2) :147–157, 1978.
- [21] F. Z. Mokkedem. Introduction à la théorie du contrôle. Notes de cours, Univ. Abou Bekr Belkaid, 2018/2019.
- [22] R. Padmanabhan, N. Meskin, and A.-E. Al Moustafa. *Mathematical Models of Cancer and Different Therapies : Unified Framework*. Series in BioEngineering. Springer, Cham, 2021.

- [23] John Carl Panetta and K Renee Fister. Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 63(6) :1954–1971, 2003.
- [24] Michael Clinton Perry. *The chemotherapy source book*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [25] L. S. Pontryagin. *Mathematical theory of optimal processes*. Taylor & Francis, 2018.
- [26] H. Raad. *Modélisation et contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorale*. PhD thesis, Univ. de La Rochelle, La Rochelle, 2023.
- [27] Sandro Salsa and Annamaria Squellati. *Dynamical Systems and Optimal Control : A Friendly Introduction*. Bocconi University Press, 2018.
- [28] R. F. Stengel, R. Ghigliazza, N. Kulkarni, and O. Laplace. Optimal control of innate immune response. *Optimal Control Appl. Methods*, 2002.
- [29] E. Trélat. *Contrôle optimal : théorie et applications*. Vuibert, Paris, 2nd edition, 2008.

## Résumé :

- Ce mémoire porte sur l'étude d'un modèle mathématique décrivant l'évolution du cancer et ses interactions avec le système immunitaire et un traitement par chimiothérapie. Nous avons d'abord analysé la dynamique tumorale sans traitement, puis avec traitement constant, en identifiant les points d'équilibre et leur stabilité. Ensuite, nous avons appliqué la théorie du contrôle optimal pour déterminer la stratégie de traitement la plus efficace. Une fonctionnelle quadratique a été utilisée pour équilibrer la réduction de la tumeur et la minimisation des effets secondaires. Les simulations numériques ont montré l'intérêt de cette approche pour améliorer l'efficacité thérapeutique tout en préservant les cellules saines.

Mots-clés : Modèle mathématique, cancer, chimiothérapie, contrôle optimal, stabilité, simulation numérique.

## Absract :

- This thesis focuses on the study of a mathematical model describing cancer progression and its interactions with the immune system and chemotherapy treatment. We first analyzed tumor dynamics without treatment, then under constant treatment, identifying equilibrium points and their stability. Next, we applied optimal control theory to determine the most effective treatment strategy. A quadratic cost functional was used to balance tumor reduction with minimizing side effects. Numerical simulations demonstrated the relevance of this approach in improving therapeutic efficacy while preserving healthy cells.

Keywords : Mathematical model, cancer, chemotherapy, optimal control, stability, numerical simulation.

### ملخص :

يتناول هذا البحث دراسة نموذج رياضي يصف تطور السرطان وتفاعله مع الجهاز المناعي ومع العلاج الكيميائي. قننا أول تحليل ديناميكية الورم دون علاج، ثم أضفنا العلاج الثابت، وحددنا نقاط التوازن ودراسة استقرارها. بعد ذلك، استخدمنا نظرية التحكم الأمثل لتحديد أفضل استراتيجية علاجية. تم اعتماد دالة كلفة تربيعية لتحقيق توازن بين تقليص حجم الورم وتقليل الآثار الجانبية. أظهرت المحاكاة العددية فعالية هذه المنهجية في تحسين نتائج العلاج والحفاظ على الخلايا. الكلمات المفتاحية: نموذج رياضي، السرطان، العلاج الكيميائي، التحكم الأمثل، الاستقرار، المحاكاة العددية.