

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ÉCOLE NATIONALE POLYTECHNIQUE



Département d'Automatique
Laboratoire de Commande des Processus

Mémoire de projet de fin d'études pour l'obtention du diplôme
d'ingénieur d'état en Automatique

Thérapies de la leucémie myéloïde aigüe : approches optimales

Réalisé par :

KAMEL Ilyes Faycel
KAOUA Lyes

Présenté et soutenu publiquement le 04/07/2020

Composition du Jury :

Président	Mr M.S. BOUCHERIT	Professeur	École Nationale Polytechnique
Promoteurs	Mr M. TADJINE	Professeur	École Nationale Polytechnique
	Mr M. CHAKIR	MCA	École Nationale Polytechnique
Examineur	Mr R. ILLOUL	MCA	École Nationale Polytechnique

ENP 2020

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ÉCOLE NATIONALE POLYTECHNIQUE



Département d'Automatique
Laboratoire de Commande des Processus

Mémoire de projet de fin d'études pour l'obtention du diplôme
d'ingénieur d'état en Automatique

Thérapies de la leucémie myéloïde aigüe : approches optimales

Réalisé par :

KAMEL Ilyes Faycel
KAOUA Lyes

Présenté et soutenu publiquement le 04/07/2020

Composition du Jury :

Président	Mr M.S. BOUCHERIT	Professeur	École Nationale Polytechnique
Promoteurs	Mr M. TADJINE	Professeur	École Nationale Polytechnique
	Mr M. CHAKIR	MCA	École Nationale Polytechnique
Examineur	Mr R. ILLOUL	MCA	École Nationale Polytechnique

ENP 2020

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents, qui m'ont toujours soutenu dans ce que j'entreprends et dans les périodes difficiles, ainsi qu'à mon oncle Mr. Abderrahmane Kamel pour son soutien moral inébranlable.

KAMEL Lyes Fayçal

Je dédie ce travail à :

Mes parents, source d'amour, d'affection et d'encouragement. Que Dieu leur procure bonheur et santé.

Mon cher frère Abdelmalek et ma chère sœur Amina.

Ainsi qu'à l'ensemble de mes amis.

KAOUA Lyes

Remerciements

À la mémoire de notre enseignant Mr. Lahcene Abdelouel, professeur à l'École Nationale Polytechnique.

Nous tenons à remercier chaleureusement nos deux encadrants, **Pr. Mohamed Tadjine** et **Dr. Messaoud Chakir** pour leur suivi, leur soutien et leur encadrement exemplaire.

Nous remercions l'ensemble de nos enseignants du **département d'automatique** pour avoir fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui.

Nous remercions les membres du jury pour nous avoir fait l'honneur d'évaluer notre travail.

Nous remercions aussi **Dr. R.Kanoun**, spécialiste en pathologie et en chirurgie buccale pour ses conseils et ses remarques pertinentes, ainsi que tous ceux qui ont contribué à l'avancement de ce travail de près ou de loin.

"If I can impress upon you only one idea... Let it be that the people who make this world run, whose lives can be termed successful, whose names will go down in the history books, are not the cynics, the critics, or the armchair quarterbacks.

They are the adventurers, the explorers, and doers of this world. When they see a wrong or problem, they do something about it. When they see a vacant place in our knowledge, they work to fill that void.

Rather than leaning back and criticizing how things are, they work to make things the way they should be. They are the aggressive, the self-starters, the innovative, and the imaginative of this world.

Every generation has the obligation to free men's minds for a look at new worlds... to look out from a higher plateau than the last generation.

Your vision is not limited by what your eye can see, but by what your mind can imagine. Many things that you take for granted were considered unrealistic dreams by previous generations. If you accept these past accomplishments as commonplace then think of the new horizons that you can explore.

From your vantage point, your education and imagination will carry you to places which we won't believe possible.

Make your life count – and the world will be a better place because you tried."

Ellison S. Onizuka, 1980

ملخص: اللوكيميا النخاعية الحادة هو نوع من سرطان الدم يجذب انتباه الباحثين والعلماء، حيث تتمثل المشكلة الرئيسية في تحديد الجرعات المثلى من العلاج الذي يهدف إلى القضاء على الخلايا السرطانية. من خلال عملنا، سنحاول تقديم توضيحات جديدة في هذا الموضوع، بدءاً من النمذجة الرياضية لتكون الدم الموصوف بواسطة نظامين من معادلات الحالة. هذان النموذجان، حسب خصوصيتهما، سيكونان موضوع دراسة في إطار تطبيق مزيجين علاجيين. سيتم تحديد أول مزيج الذي يعتمد على العلاج الكيميائي والعلاج المناعي من خلال تطبيق نظرية التحكم الأمثل بناءً على مبدأ بونترياغين الأقصى. يتمثل المزيج الثاني في تطبيق العلاج الكيميائي باستخدام مبدأ بونترياغين الأقصى، متبوعاً بزراعة الخلايا الجذعية المصحوب بحقن عوامل النمو من أجل التحكم في إنتاج الخلايا وتجنب تكرار السرطان، باستخدام طريقة التحكم بالدفع العكسي. أخيراً، سنشرع في دراسة نهج علاجي آخر يعتمد على الأدلة العليا، وتحديداً بتطبيق طريقة استمثال عناصر السرب، بهدف تعيين الجرعات المثلى للعلاج الكيميائي.

الكلمات المفتاحية: تكون الدم، اللوكيميا النخاعية الحادة، النمذجة، العلاج الأمثل، الجهاز المناعي، النحو الأمثل، استمثال عناصر السرب

Abstract : Acute myeloid leukemia is a blood cancer that is attracting the attention of researchers and scientists, where the main problem is determining the optimal doses of treatment aimed at eliminating cancer cells. Through our work, we try to bring new clarifications on this subject, starting with a mathematical modeling of hematopoiesis described by two state-space systems. Owing to their particularity, we propose a study of these two models as part of the application of two therapeutic combinations. A first combination based on chemotherapy and immunotherapy is determined by applying optimal control theory, based on Pontryagin's maximum principle. A second combination consists in applying chemotherapy using Pontryagin's maximum principle, followed by a stem cell transplant accompanied by an injection of growth factors using the backstepping method in order to control stem cell production and relapse. Finally, we introduce another therapeutic approach based on particle swarm optimization, which is a metaheuristic algorithm, in order to determine the optimal doses of chemotherapy treatment.

Keywords : hematopoiesis, AML, modelization, optimal therapy, immune system, optimization, PSO.

Résumé : La leucémie myéloïde aigüe est un cancer du sang qui suscite l'attention des chercheurs et des scientifiques, où la problématique principale est la détermination des doses optimales du traitement visant à éliminer les cellules cancéreuses. À travers notre travail, nous essayerons d'apporter de nouveaux éclaircissements dans ce sujet, en commençant par une modélisation mathématique de l'hématopoïèse décrite par deux systèmes à équations d'état. Ces deux modèles de par leur particularité, feront l'objet d'une étude dans le cadre de l'application de deux combinaisons thérapeutiques. Une première combinaison à base de chimiothérapie et immunothérapie sera déterminée par l'application de la théorie de la commande optimale à partir du principe du maximum de Pontryagin. Une deuxième combinaison consiste à appliquer la chimiothérapie par le principe du maximum de Pontryagin, suivie d'une greffe de cellules souches accompagnée d'une injection de facteurs de croissances afin de contrôler la production cellulaire et cerner la récurrence, par la méthode du Backstepping. Nous aborderons enfin une autre approche thérapeutique basée sur l'algorithme métaheuristique des essaims de particules, dans le but de déterminer les doses optimales du traitement par chimiothérapie.

Mots-clés : hématopoïèse, LMA, modélisation, thérapie optimale, système immunitaire, optimisation, PSO.

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des symboles

Liste des abréviations

Introduction générale	16
1 Hématopoïèse, leucémie et système immunitaire	18
1.1 Introduction	18
1.2 Hématopoïèse	19
1.2.1 Qu'est-ce que c'est ?	19
1.2.2 Cellules souches, progéniteurs, prolifération et différenciation	19
1.2.3 Processus de l'hématopoïèse	21
1.2.4 Régulation de l'hématopoïèse	22
1.3 Leucémie	24
1.3.1 Qu'est-ce que la leucémie ?	24
1.3.2 Classification de la leucémie	25

1.4	La leucémie myéloïde aigüe	25
1.4.1	Traitements de la LMA	26
1.5	Système immunitaire	28
1.5.1	Système immunitaire et cancer	29
1.6	Conclusion	30
2	Modélisation mathématique de l'hématopoïèse	31
2.1	Introduction et bref historique	31
2.2	Première approche de modélisation	32
2.2.1	Cycle cellulaire et populations de cellules	32
2.2.2	Hypothèses et modélisation mathématique	33
2.2.3	Introduction du système immunitaire	38
2.3	Seconde approche de modélisation	40
2.3.1	Introduction	40
2.3.2	Modélisation mathématique	41
2.4	Points d'équilibre et stabilité	43
2.4.1	Situations biologiques et points d'équilibre	43
2.5	Stabilité des points d'équilibre	44
2.5.1	Linéarisation autour d'un point d'équilibre	44
2.5.2	Premier théorème de Lyapunov	45
2.5.3	Linéarisation des modèles mathématiques	45
2.6	Approche comparative entre les deux modèles	46
2.7	Simulation des situations biologiques	48
2.8	Conclusion	54
3	Approche thérapeutique basée sur la commande optimale	55
3.1	Introduction	55
3.2	Théorie de la commande optimale	56
3.2.1	Principe du maximum de Pontryagin	57
3.3	Approche thérapeutique	57
3.3.1	Traitement par chimiothérapie	58
3.3.2	Traitement par immunothérapie	61

3.4	Simulation	63
3.5	Conclusion	68
4	Approche thérapeutique basée sur la greffe de CSH	70
4.1	Introduction	70
4.2	Stratégie de traitement	71
4.3	Traitement par chimiothérapie	71
4.3.1	Introduction des effets de la chimiothérapie	72
4.3.2	Calcul de la commande optimale	73
4.4	Greffe de cellules souches	74
4.4.1	Objectif	74
4.4.2	Quelques rappels sur le backstepping	75
4.4.3	Formulation du problème	75
4.5	Résultats et simulations	79
4.6	Conclusion	84
5	Approche par métaheuristiques, application de la PSO	85
5.1	Introduction	85
5.2	Qu'est-ce qu'un algorithme métaheuristique?	86
5.2.1	Quelques définitions	86
5.2.2	Classification	86
5.3	Pourquoi choisir un algorithme métaheuristique?	89
5.4	Particle Swarm Optimization	89
5.4.1	Fonctionnement	89
5.4.2	Convergence	90
5.5	Algorithme du PSO	91
5.6	Implémentation du PSO	94
5.6.1	Adaptation de l'algorithme au problème	94
5.6.2	Paramètres	95
5.7	Simulations et résultats	95
5.8	Conclusion	98

Conclusion générale	100
Annexe	102
Références bibliographiques	103

Liste des figures

1.1	Cellule souche au microscope électronique	20
1.2	Modèle simplifié de l'hématopoïèse	21
1.3	Contrôle de l'hématopoïèse par les GF au niveau de la cellule [26]	24
1.4	Classification de la leucémie	25
1.5	Différents types de suppression de l'activation et de la prolifération des T_{eff} par les T_{reg} [62]	30
2.1	Différentes étapes du cycle cellulaire	33
2.2	Schéma du modèle interconnecté - évolution des cellules saines à droite, évolution des cellules cancéreuses à gauche.	35
2.3	Schéma illustrant le modèle B	41
2.4	Décomposition du modèle A en sous-populations - évolution des cellules saines à gauche, évolution des cellules cancéreuses à droite	47
2.5	Simulation de l'évolution des cellules saines et cancéreuses dans le cas d'une situation saine (premier modèle à gauche et second modèle à droite)	49
2.6	Évolution des cellules immunitaires dans le cas d'une situation saine (premier modèle à gauche et second modèle à droite)	50
2.7	Simulation de l'évolution des cellules saines, cancéreuses et immunitaires dans le cas d'une situation composée (modèle A à gauche et modèle B à droite)	51

2.8	Simulation de l'évolution des cellules saines, cancéreuses et immunitaires dans le cas d'une situation purement leucémique (modèle A à gauche et modèle B à droite)	53
3.1	La situation cancéreuse prise comme cas d'étude	64
3.2	Application des deux commandes optimales u_1^* et u_2^*	65
3.3	Évolution des cellules du système immunitaire pendant l'application du traitement	66
3.4	Apparition d'une récurrence après l'application de l'immunothérapie pour une période réduite	68
4.1	Situation cancéreuse	79
4.2	Application d'un traitement par chimiothérapie sur la situation cancéreuse	80
4.3	Application de la chimiothérapie et de la greffe de CSH sur la situation cancéreuse	81
4.4	Application de la chimiothérapie et de la greffe de CSH sur une situation cancéreuse plus aigüe	83
5.1	Une classification proposée des métaheuristiques	87
5.2	Une autre classification des métaheuristiques	88
5.3	Situation cancéreuse	96
5.4	Application de la commande par PSO à la situation cancéreuse	97
5.5	Evolution des valeurs de gbest en fonction des itérations	98

Liste des tableaux

1.1	Facteurs de croissance hématopoïétiques (<i>IL : interleukine, TNF : facteur de nécrose tumorale, M-CSF : facteur stimulant la formation de colonies de monocytes</i>)	23
2.1	Paramètres du premier modèle mathématique ainsi que leur interprétation biologique	40
2.2	Paramètres du modèle B ainsi que leur interprétation biologique	43
2.3	Points d'équilibre correspondants des deux modèles	44
2.4	Paramètres de simulation de la situation saine	50
2.5	Paramètres de simulation de la situation composée	52
2.6	Paramètres de simulation de la situation purement leucémique	54

Liste des symboles

a	Âge d'une population de cellules
τ	Durée de la phase de prolifération des cellules cancéreuses
$\bar{\tau}$	Durée de la phase de prolifération des cellules saines
s_i	Génération constante de cellules immunitaires
σ	Probabilité d'apparition de cellules cancéreuses à renouvellement rapide
K	Probabilité de différenciation des cellules cancéreuses
\bar{K}	Probabilité de différenciation des cellules saines
μ	Taux d'engagement d'une cellule immunitaire à attaquer une cellule cancéreuse
ϕ_A	Taux de différenciation des progéniteurs sains en cellules saines différenciées
ϕ_L	Taux de différenciation des cellules souches leucémiques en cellules leucémiques matures
$g(a)$	Taux de division des cellules cancéreuses en phase de prolifération
$\bar{g}(a)$	Taux de division des cellules saines en phase de prolifération
$\beta(.)$	Taux de déplacement des cellules cancéreuses quiescentes de la phase de repos à la phase de prolifération
$\tilde{\beta}(.)$	Taux de déplacement des cellules cancéreuses à renouvellement rapide de la phase de repos à la phase de prolifération
$\bar{\beta}(.)$	Taux de déplacement des cellules saines de la phase de repos à la phase de prolifération
ϵ	Taux de l'immunosuppression par une cellule cancéreuse
μ_D	Taux de migration des cellules souches leucémiques dans le sang
μ_T	Taux de migration des cellules leucémiques matures dans le sang
δ_A	Taux de mortalité des cellules progénitrices saines A

δ_D	Taux de mortalité des cellules saines différenciées D
δ_L	Taux de mortalité des cellules souches leucémiques L
δ_S	Taux de mortalité des cellules souches hématopoïétiques S
δ_T	Taux de mortalité des cellules leucémiques matures T
δ_{im}	Taux de mortalité de cellules immunitaires
γ	Taux de mortalité des cellules leucémiques dans la phase de prolifération
δ	Taux de mortalité des cellules leucémiques dans la phase de repos
$\bar{\delta}$	Taux de mortalité des cellules saines dans la phase de repos
$\bar{\gamma}$	Taux de mortalité des cellules saines dans la phase de prolifération
ρ_A	Taux de prolifération et régénération de A
ρ_L	Taux de prolifération et régénération de L
ρ_S	Taux de prolifération et régénération des CSH
ν	Taux de stimulus du système immunitaire par une cellule cancéreuse
t	Temps (en jours)

Liste des abréviations

CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
ES	Exponentiellement Stable
GF	Growth Factor, Facteur de croissance
IS	Instable
LAS	Localement Asymptotiquement Stable
LCR	Liquide Céphalorachidien
LLA	Leucémie Lymphoïde Aigüe
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LMA	Leucémie Myéloïde Aigüe
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
PSO	Particle Swarm Optimization
SI	Système Immunitaire
SNC	Système Nerveux Central

Introduction générale

La physiologie humaine a toujours été un domaine d'étude primordial pour l'homme dans le cadre de l'assimilation et la compréhension de nombreux phénomènes biologiques. Depuis son existence, l'être humain fait face à des maladies qui sont justement décrites par des phénomènes biologiques. Parmi toutes les maladies que l'homme a connu, le cancer qui se traduit par une prolifération excessive des cellules, est une maladie mortelle et qui suscite l'intérêt des chercheurs depuis plusieurs années. La leucémie myéloïde aigüe (LMA) est une forme de cancer affectant les cellules sanguines. Elle suscite l'intérêt de la communauté scientifique (médecins, biologistes, mathématiciens...) à cause de l'augmentation des cas de LMA dans le monde et de son taux de mortalité très élevé.[49]

L'avancée des connaissances et des recherches a permis aux médecins et aux biologistes d'étendre leur champ de vision, en collaborant avec multiples disciplines telles que les mathématiques, la physique ou encore l'automatique. À partir de là, de nombreux chercheurs se sont penchés sur des thérapies basées sur la théorie du contrôle, à travers des modélisations mathématiques des phénomènes biologiques décrivant le cancer.[17], [68]

C'est dans cette optique et dans la mesure du possible que nous proposons, à travers cet humble travail, une contribution dans le cadre de la thérapie optimale de la leucémie myéloïde aigüe (LMA).

Dans le premier chapitre, nous décrivons le phénomène de la production des cellules sanguines au niveau de la moelle osseuse, qui est à l'origine de l'apparition de la LMA, pour ensuite introduire les thérapies utilisées afin de combattre cette forme de leucémie.

Par la suite, dans le second chapitre, nous abordons la modélisation mathématique de l'hématopoïèse. Nous proposons deux modèles distincts décrivant l'hématopoïèse et nous décrivons une démarche pour introduire le système immunitaire dans ces deux modèles.

Le troisième chapitre est consacré au développement de la première approche thérapeutique qui a pour objectif d'éliminer les cellules cancéreuses. Nous traitons dans ce chapitre la théorie de la commande optimale et sa résolution par le principe du maximum de Pontryagin. Cette commande optimale est utilisée pour déterminer les doses optimales du traitement, qui est une combinaison chimiothérapie-immunothérapie.

Une seconde approche thérapeutique est ensuite présentée dans le quatrième chapitre. Nous associons dans ce chapitre la théorie de la commande optimale et la méthode de Backstepping, dans le but de contrôler la production cellulaire.

Le dernier chapitre fait l'objet d'un traitement optimal dont les doses sont déterminées par une méthode métaheuristique : l'optimisation par essais de particules, qui est un algorithme que nous avons adapté à notre étude et qui aboutit à un résultat assez intéressant.

Hématopoïèse, leucémie et système immunitaire

1.1 Introduction

Le corps humain est complexe. Il est composé de plusieurs systèmes, comme le système nerveux ou le système digestif, et est constitué de 206 os et 639 muscles. L'unité de base de ce corps est la cellule, on estime que ce dernier est constitué d'environ $30 \cdot 10^{12}$ cellules, et que l'on peut trouver jusqu'à 300 types de cellules différentes [16]. Le corps humain est donc composé de milliards de cellules différentes. Parmi elles, on peut citer par exemple les cellules immunitaires, impliquées dans le fonctionnement du système immunitaire, ou encore les cellules sanguines qui constituent le sang, liquide biologique vital qui circule continuellement dans les vaisseaux sanguins et qui sert au transport du dioxygène (O_2) et des éléments nutritifs essentiels aux processus vitaux, et donc aux cellules.

Les cellules sanguines jouent un rôle capital dans le maintien de la vie, humaine comme animale. La production des cellules sanguines se fait par le biais d'un processus physiologique que l'on appelle l'hématopoïèse. Ce processus est très important dans l'équilibre biologique de l'être humain, mais il est aussi très fragile. Une maladie en particulier touche considérablement la production des cellules sanguines : il s'agit de la leucémie, aussi appelée *cancer du sang* et que l'on va détailler un peu plus tard.

1.2 Hématopoïèse

1.2.1 Qu'est-ce que c'est ?

L'hématopoïèse est le processus physiologique de fabrication des cellules sanguines et des éléments figurés du sang¹. L'hématopoïèse normale, chez l'adulte, siège **uniquement** au niveau de la moelle osseuse. Cependant, chez le nourrisson, à peu près tous les os contiennent du tissu hématopoïétique, ce qui fait que la production des cellules sanguines chez les nourrissons et les enfants ne se fait pas exclusivement au niveau de la moelle osseuse.[26]

Il est à noter que le foie et la rate peuvent établir une hématopoïèse extramédullaire² dans le cas d'un syndrome myéloprolifératif³ ou lors de besoins excessifs, par exemple en cas d'anémie grave.[26]

1.2.2 Cellules souches, progéniteurs, prolifération et différenciation

Afin de bien comprendre le processus de l'hématopoïèse, il nous faut définir d'abord quelques notions clés concernant les cellules en général.

Cellule souche

Une cellule souche (figure 1.1) est une cellule dite **indifférenciée**, c'est-à-dire qu'elle ne possède pas de fonction en particulier. Ce type de cellules est très important vis-à-vis du développement des organismes, puisqu'elles vont directement générer toutes les autres cellules de l'organisme.[5]

1. les éléments figurés du sang sont les érythrocytes (globules rouges), les leucocytes (globules blancs) et les thrombocytes (plaquettes sanguines)

2. en dehors de la moelle osseuse

3. production anormale et excessive de certains types de cellules sanguines dans la moelle osseuse [59]

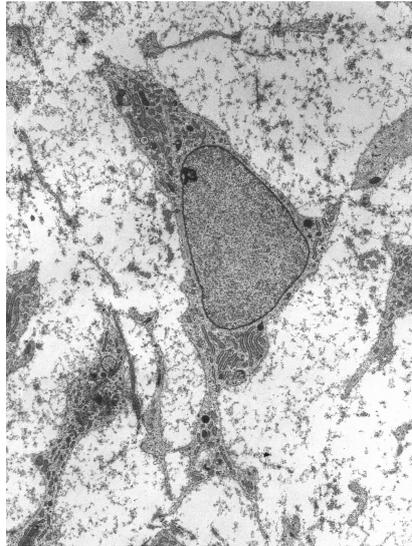


FIGURE 1.1 – Cellule souche au microscope électronique

source : stem cell - wikipédia

La cellule souche est capable d'effectuer deux types de division cellulaire :

- la division symétrique, où la cellule souche se divise en deux cellules souches ;
- la division asymétrique, où la cellule souche se divise et donne d'un côté une cellule plus différenciée (ie. un progéniteur), et de l'autre une cellule souche.

Progéniteur

Un progéniteur est une cellule résultant de la division asymétrique d'une cellule souche.

Prolifération cellulaire

La prolifération cellulaire est le fait que les cellules se multiplient rapidement et à foison. Ces dernières se reproduisent par mitose⁴. Dans ce cas, une cellule saine continue une lignée de cellules saines, et une cellule malade continue une lignée de cellules malades.

Différenciation cellulaire

La différenciation cellulaire est un mécanisme dans lequel une cellule non-spécialisée (généralement une cellule souche) se spécialise en un des nombreux types cellulaires composant

4. division d'une cellule mère en deux cellules filles strictement identiques génétiquement

le corps. Par exemple, les cellules du système nerveux (neurones), les cellules hépatiques (foie) et les myocytes (cellules musculaires) sont toutes des cellules dites différenciées.

1.2.3 Processus de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse démarre de ce que l'on appelle une cellule souche hématopoïétique (CSH). Cette dernière se différencie pour donner soit un progéniteur myéloïde ou un progéniteur lymphoïde (figure 1.2).

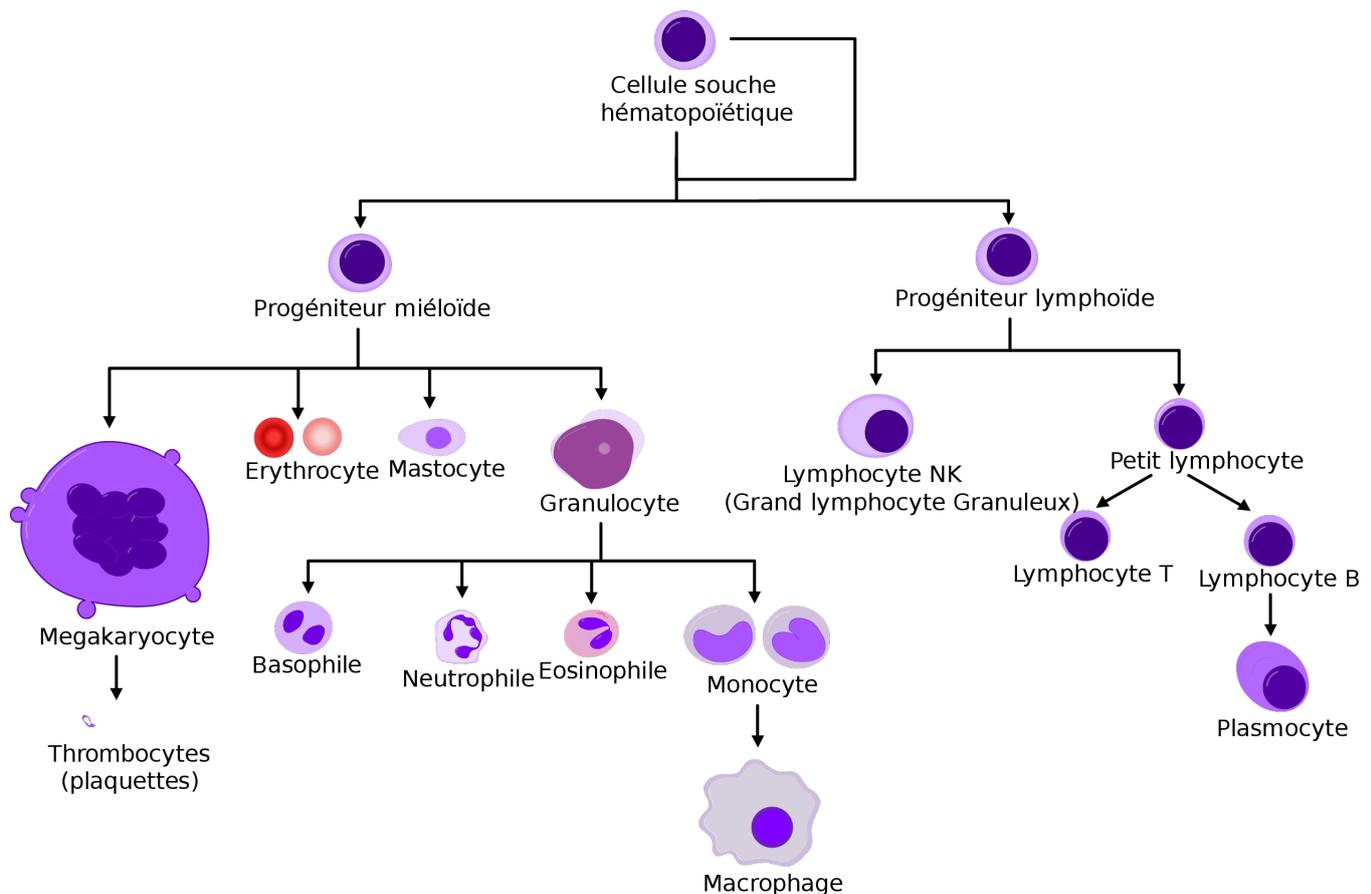


FIGURE 1.2 – Modèle simplifié de l'hématopoïèse

source : hématopoïèse - wikipédia

La différenciation du progéniteur myéloïde donne après plusieurs étapes les éléments figurés du sang, c'est-à-dire les érythrocytes (globules rouges), les leucocytes (globules blancs) et les plaquettes.

La différenciation du progéniteur lymphoïde donne les différents types de lymphocytes⁵.

1.2.4 Régulation de l'hématopoïèse

Facteurs de croissance

L'hématopoïèse est contrôlée par ce que l'on appelle des facteurs de croissance (GF) (tableau 1.1).

Il s'agit de glycoprotéines⁶ produites par différents types de cellules (cellules du stroma⁷, lymphocytes T, macrophages...). Les GF agissent principalement sur les récepteurs des cellules souches (cellules primitives) mais peuvent aussi influencer sur le fonctionnement des cellules différenciées (cellules matures). Ils inhibent aussi l'apoptose⁸ de leurs cellules cibles. [26]

Parmi les facteurs de croissance les plus importants, on peut citer [26] :

- **L'érythropoïétine (EPO)** : hormone de nature glycoprotéique. C'est une cytokine⁹ pour les précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse.
- **G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor)** : ou encore *facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes*, c'est une glycoprotéine stimulant la moelle osseuse pour la production des granulocytes (globules blancs).
- **GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)** : ou encore *facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages*, c'est une glycoprotéine stimulant la moelle osseuse pour la production des granulocytes (globules blancs) et des monocytes (macrophages).

5. cellules principales composant système immunitaire

6. protéines liées de façon covalente à des oligosaccharides

7. appelé aussi tissu conjonctif, c'est l'un des quatre types de tissus biologiques animaux et humain

8. mort cellulaire programmée par la cellule elle-même

9. ensemble hétérogène de protéines solubles

Action sur les cellules du stroma
IL-1 TNF <i>Stimulent la production de G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-6</i>
Action sur les cellules multipotentes précoces
IL-3 IL-4 IL-6 GM-CSF
Action sur les cellules mères impliquées
G-CSF M-CSF IL-5 Érythropoïétine (facteur de croissance régulant la production des globules rouges très important dans le cadre de la leucémie myéloïde) Thrombopoïétine

TABLE 1.1 – Facteurs de croissance hématopoïétiques (*IL* : interleukine, *TNF* : facteur de nécrose tumorale, *M-CSF* : facteur stimulant la formation de colonies de monocytes)

Contrôle de l'hématopoïèse par les facteurs de croissance

Les cellules hématopoïétiques possèdent des récepteurs pour les facteurs de croissance. La liaison d'un GF à son récepteur au niveau de la cellule hématopoïétique active une suite de réactions biochimiques qui transmettent un signal au noyau (figure 1.3). Ce signal active des facteurs de transcription qui peuvent soit activer, soit inhiber la transcription du gène de la cellule. Ce dernier peut activer des voies rendant la cellule fonctionnelle, ou provoquant la réplication, la différenciation ou l'inhibition de l'apoptose de cette dernière. [26]

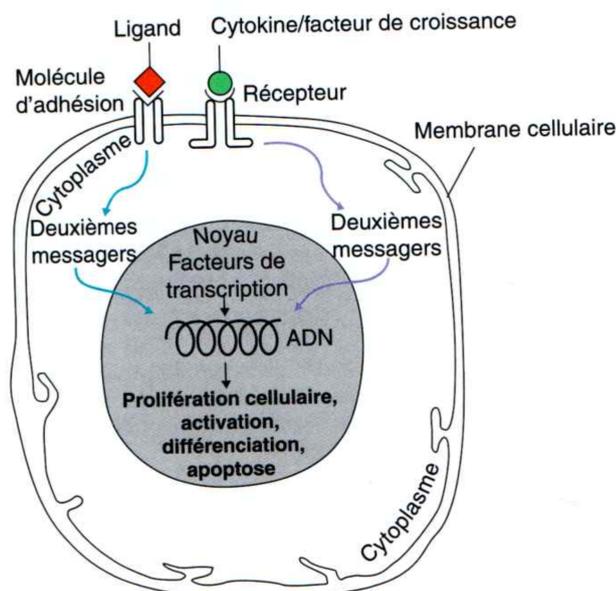


FIGURE 1.3 – Contrôle de l'hématopoïèse par les GF au niveau de la cellule [26]

1.3 Leucémie

1.3.1 Qu'est-ce que la leucémie ?

La leucémie est un type de cancer qui touche les cellules de la moelle osseuse. Cette maladie est parfois appelée *cancer du sang* car une partie des cellules de la moelle osseuse produisent les cellules sanguines. Cette maladie prend naissance au niveau des CSH. Les CSH évoluent, et au lieu de donner des progéniteurs sains, elles deviennent ce que l'on appelle des **cellules blastiques**, c'est-à-dire des cellules sanguines immatures, sans aucune fonction et qui ne peuvent en aucun cas devenir des cellules matures fonctionnelles. À partir de là, il y aura une surproduction des cellules blastiques au niveau de la moelle osseuse et par conséquent, au lieu d'avoir des cellules sanguines différenciées et fonctionnelles dans le sang, il y aura à la place, des cellules blastiques non fonctionnelles. À long terme, les personnes touchées par cette maladie dangereuse ne pourront plus produire de cellules sanguines, ce qui pourrait causer la mort de ces personnes. [49]

1.3.2 Classification de la leucémie

La leucémie est d'abord classée selon le type de cellule souche à partir de laquelle elle se développe. On distingue deux types :

- **Leucémie myéloïde** : ou leucémie myéloblastique, provient des cellules souches myéloïdes anormales ;
- **Leucémie lymphoïde** : provient des cellules souches lymphoïdes anormales.

À partir de là, la maladie est subdivisée en fonction de la rapidité avec laquelle elle évolue et se développe. Nous avons dans un premier lieu la leucémie dite *chronique* qui se développe très lentement et peut prendre des années à se mettre en place. Nous avons ensuite la leucémie dite *aigüe* qui se développe soudainement à l'issue de quelques semaines seulement.

Finalement, nous avons quatre types principaux de leucémie [49] (figure 1.4) :

- leucémie lymphoïde (ou lymphoblastique) aigüe (LLA) ;
- leucémie myéloïde (ou myéloblastique) aigüe (LMA) ;
- leucémie lymphoïde (ou lymphoblastique) chronique (LLC) ;
- leucémie myéloïde (ou myéloblastique) chronique (LMC).

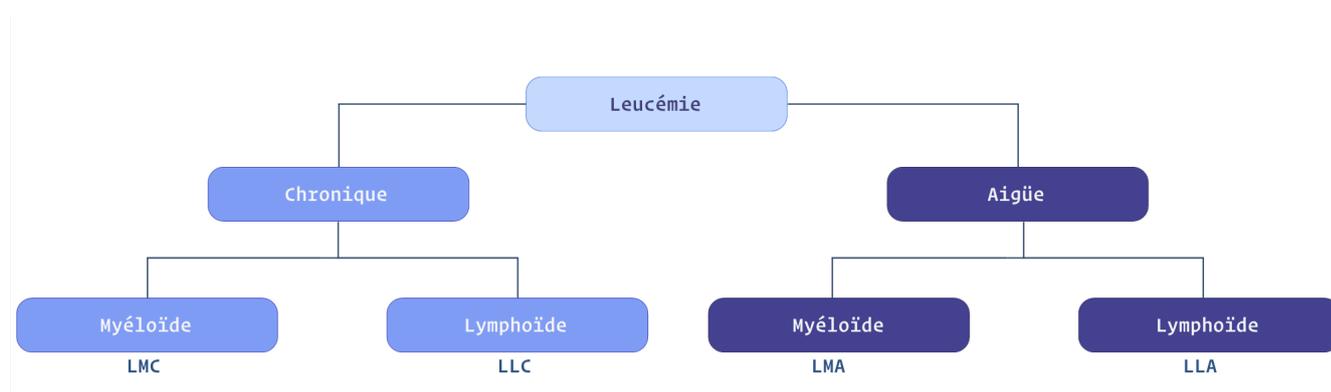


FIGURE 1.4 – Classification de la leucémie

1.4 La leucémie myéloïde aigüe

La LMA est un cancer de type hémopathie maligne¹⁰ affectant les cellules hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse. Les cellules leucémiques (cellules blastiques), sont incapables de se différencier en cellules matures et procèdent à une prolifération et une division cellulaire incontrôlée. La LMA combine deux événements principaux au niveau

10. cancer des tissus hématopoïétiques

moléculaire : le blocage de la maturation des cellules souches et la prolifération incontrôlée, conduisant à l'accumulation des cellules myéloïdes immatures, provoquant ainsi la saturation de la moelle osseuse [68]. Dans le cas d'une LMA, on observe aussi de nombreuses anomalies chromosomiques : translocation, inversion et suppression de certains chromosomes. On observe aussi des changements et des mutations dans certains gènes comme le FLT3¹¹ et NPM1¹². [48]

1.4.1 Traitements de la LMA

Le traitement de la LMA est personnalisé en fonction du patient. Il se base sur les besoins de ce dernier et pourrait comporter l'association de différents traitements. Les éléments suivants sont pris en considération [48] :

- Âge ;
- Sous type de LMA ;
- Administration antérieure d'une chimiothérapie pour traiter un cancer différent ;
- Présence antérieure d'un trouble sanguin comme un syndrome myélodysplasique ;
- Propagation du cancer à l'encéphale et à la moelle épinière, soit le système nerveux central (SNC) ;
- État de santé global du patient.

Le traitement est habituellement administré en deux phases appelées phase d'induction et phase de consolidation. L'un des types de LMA est traité lors d'une troisième phase, que l'on appelle la phase d'entretien.

La chimiothérapie

Le traitement principal de la LMA est la chimiothérapie. Elle est administrée lors de la phase d'induction et la phase de consolidation. Parfois, elle est aussi administrée lors de la phase d'entretien si nécessaire.

La prophylaxie¹³ du système nerveux central (SNC) joue un rôle important dans le traitement de la LMA. En effet, il faut s'assurer que la leucémie ne se propage pas au niveau du liquide céphalorachidien (LCR). La prophylaxie du SNC n'a généralement pas lieu dans le cas d'une LMA puisqu'elle se propage au SNC chez seulement 5% des personnes atteintes. Si la LMA se propage au niveau du SNC, on administre une dose d'agents chimiothérapeutiques directement dans le LCR (chimiothérapie intrathécale) et en l'associant à une chimiothérapie systémique.[48]

11. gène de la tyrosine kinase 3

12. gène de la nucléophosmine

13. processus actif ou passif ayant pour but de prévenir l'apparition, la propagation ou l'aggravation d'une maladie

La radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses, en bloquant leur capacité à se multiplier de manière anarchique. On peut l'administrer [48] :

- au corps entier (irradiation corporelle totale) en préparation à une greffe de cellules souches ;
- en dehors de la moelle osseuse, pour traiter une accumulation de cellules leucémiques présentes dans une certaine région du corps ;
- dans une région spécifique d'un os, pour soulager la douleur causée par la maladie ;
- pour traiter une LMA qui s'est propagée au SNC.

L'immunothérapie

L'immunothérapie, appelée aussi *thérapie biologique*, utilise le système immunitaire du patient pour combattre le cancer. Elle possède généralement moins d'effets secondaires à court terme que la chimiothérapie. Ce traitement se base sur le fait que des cellules immunitaires puissent reconnaître et neutraliser les cellules cancéreuses. Ces cellules immunitaires peuvent être produites en laboratoire et sont administrées au patient pour traiter le cancer.

Il existe différents types d'immunothérapies pour traiter la leucémie [27] :

- la perfusion de lymphocytes d'un donneur ;
- traitement par cytokines¹⁴, notamment les interférons et les interleukines¹⁵ ;
- les vaccins thérapeutiques anticancéreux.

L'immunothérapie peut être utilisée de plusieurs manières contre la leucémie. On peut notamment l'associer à d'autres types de traitements anticancer comme la chimiothérapie, comme on peut l'utiliser comme agent unique. [27]

La greffe de cellules souches

La greffe de cellules souches pour les personnes atteintes d'une LMA pourrait être envisagée lors d'une première rémission complète ou bien après une première récurrence précoce suivie d'une deuxième rémission complète. [48]

Il faut noter que ce n'est pas systématiquement tous les patients qui peuvent bénéficier d'une greffe de cellules souches. En effet, l'administration d'agents chimiothérapeutiques en guise de préparation à la greffe peuvent provoquer des effets secondaires graves chez certaines personnes. [48]

14. substances dérivées des cellules qui agissent sur d'autres cellules afin de stimuler ou d'inhiber leur fonction

15. hormone sécrétée par les leucocytes et qui sert de moyen de communication

Les traitements de soutien

Un traitement de soutien est administré afin de contrôler les complications qui surviennent habituellement à cause des traitements *classiques* de la LMA. On peut trouver parmi ces traitements [48] :

- des antibiotiques, antiviraux ou antifongiques¹⁶ pour prévenir et combattre les infections ;
- des transfusions sanguines afin de remplacer les cellules sanguines qui sont en très bas nombre dans le cas d'une LMA ;
- des facteurs de croissance (GF), pour stimuler la production des globules blancs.

Réponse au traitement et suivi

La réponse de la maladie au traitement est un facteur important, afin d'établir les risques et de planifier les soins futurs. L'objectif étant de parvenir à une rémission complète.

Une rémission complète signifie tout simplement que le nombre de cellules sanguines est redevenu normal et que moins de 5% des cellules dans la moelle osseuse sont des cellules blastiques.

Une maladie active signifie que des cellules blastiques (immatures, cancéreuses) sont encore présentes pendant le traitement, ou que la maladie est réapparue (ie. *récidive*) après le traitement. On parle de maladie active, si plus de 5% des cellules dans la moelle osseuse sont des cellules blastiques.

Le suivi après le traitement est très important. Le patient doit régulièrement avoir des visites de suivi à la suite de son traitement, généralement tous les deux ou trois mois pendant plusieurs années, même si ce dernier ne montre pas de signes de maladie. Cela permet aux médecins d'avoir une idée et un suivi du traitement.

1.5 Système immunitaire

Le système immunitaire (SI) protège l'organisme de la maladie et de l'infection. Il comporte un réseau de cellules et d'organes qui aident à défendre le corps des substances étrangères telles que les bactéries, les virus, les champignons, les toxines nocives et les allergènes. Lorsque des antigènes sont ingérés ou sont en contact avec la peau ou les muqueuses, ils stimulent ce que l'on appelle une **réponse immunitaire**. Les différents types de globules blancs produisent des anticorps qui recouvrent les antigènes, les marquant comme cibles pour d'autres globules blancs. [27]

16. médicaments possédant la capacité de traiter les mycoses

1.5.1 Système immunitaire et cancer

Le système immunitaire naturel de l'organisme semble incapable d'identifier le cancer comme corps étranger. Ce qui est tout à fait normal car les cellules cancéreuses ne sont pas des envahisseurs externes comme les virus, mais c'est plutôt une mutation des cellules saines et que, contrairement aux antigènes, elles ne produisent pas une caractéristique unique qui stimule la réponse immunitaire. De plus, à partir d'un certain point de l'évolution du cancer, les cellules cancéreuses peuvent s'attaquer aux cellules immunitaires, ce qui peut contribuer à l'incapacité du SI à reconnaître les cellules cancéreuses comme des cellules ennemies. [27]

La progression du cancer se produit à travers la collaboration dynamique entre les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires impliquées dans l'immunosurveillance, mais aussi dans l'inflammation favorisant la tumeur. En effet, non seulement le système immunitaire est incapable d'éliminer les cellules cancéreuses, mais il intervient aussi comme facteur contribuant à la suppression de l'activité anti-leucémique. Il a été démontré que ce sont les lymphocytes T régulateurs (T_{reg}) qui favorisent cette suppression. [43]

Il faut savoir que le micro-environnement de la LMA est immunosuppresseur et anti-apoptotique. C'est-à-dire qu'il inhibe l'effet des cellules immunitaires. En effet, les auteurs des études menées *in-vitro*, ont montré que les cellules de la LMA sécrètent des facteurs, qui inhibent l'activation et la prolifération des cellules immunitaires. Cet effet suppressif est cependant inversé, lorsque les T_{reg} sont retirées du micro-environnement *in-vitro*, entraînant l'augmentation de la réponse immunitaire contre la LMA. La figure 1.5 montre les différents types de suppression de l'activation et de la prolifération des T_{eff} par les T_{reg} . [62]

Alors que les T_{reg} jouent un rôle physiologique essentiel dans la tolérance immunitaire pour supprimer les réponses excessives en cas d'allergie ou d'auto-immunité et pour protéger les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse pendant l'inflammation, la fonction immunosuppresseur des T_{reg} contribue à la progression de la leucémie. Cela a été soutenu par un nombre croissant de preuves, qui montrent qu'un taux plus faible de T_{reg} est corrélé à une probabilité plus élevée d'avoir une rémission complète, et que le taux des T_{reg} chez les patients en rechute est considérablement plus élevé. [55]

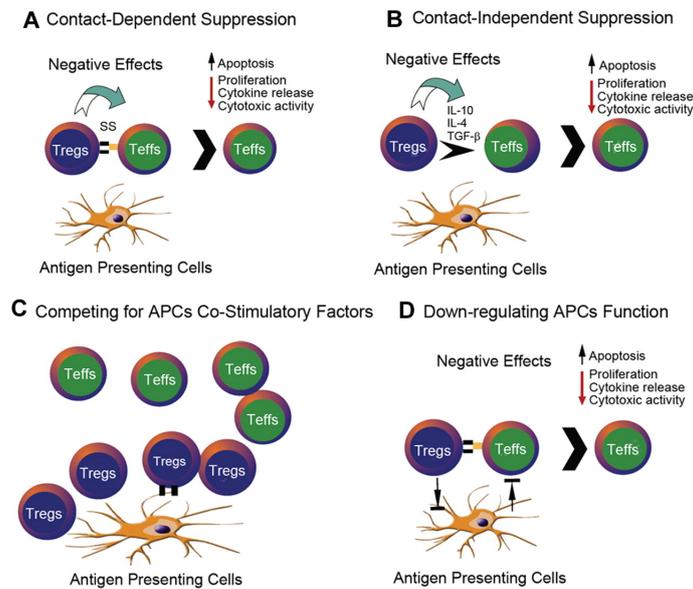


FIGURE 1.5 – Différents types de suppression de l'activation et de la prolifération des T_{eff} par les T_{reg} [62]

1.6 Conclusion

L'hématopoïèse est le processus physiologique, régulé par les facteurs de croissance (GF), permettant entre autre la fabrication des cellules sanguines. La défaillance de ce processus peut causer des maladies hématologiques diverses dont la leucémie. La leucémie, qui est un cancer, résulte d'une surproduction de cellules immatures et sans aucune fonction au niveau de la moelle osseuse. La leucémie myéloïde aigue (LMA) est une forme de ce cancer que l'on étudiera tout au long de ce mémoire. Elle se caractérise par l'affluence des cellules myéloïdes immatures au niveau de la moelle osseuse. Cette maladie est généralement traitée par la chimiothérapie mais d'autres approches peuvent aussi être utilisées comme l'immunothérapie. Le système immunitaire est dans la plupart des cas inefficace contre le cancer, et certaines cellules immunitaires contribuent même à la progression de la LMA.

Il est important de saisir et de bien comprendre l'hématopoïèse, la leucémie et le fonctionnement du système immunitaire. Ce sont des éléments clés pour la suite de notre travail.

Modélisation mathématique de l'hématopoïèse

2.1 Introduction et bref historique

La modélisation mathématique des phénomènes biologiques notamment dans la biologie cellulaire, a pris une grande envergure durant les dernières décennies et est devenue une tendance qui attire non seulement les chercheurs biologistes, mais aussi les mathématiciens.

Cette dernière ouvre une voie vers une meilleure compréhension de ces phénomènes qui s'avèrent être très complexes. Permettant non seulement de prédire la dynamique du système ciblé et d'avoir une idée sur l'interaction entre les différentes populations de cellules, mais par-dessus tout, proposer des stratégies de traitement pour certaines maladies.

Différentes approches de modélisation de l'hématopoïèse ont été élaborées durant les cinquante dernières années. Elles diffèrent selon l'objectif de l'étude à réaliser et de la nature du problème que l'on cherche à résoudre. L'un des premiers ouvrages décrivant la dynamique des globules rouges et leur interaction avec les cellules souches de la moelle osseuse est apparu en 1965[44], où l'auteur décrit le phénomène à travers quatre équations différentielles. Ce travail fût le préambule d'une longue série de travaux de modélisation de l'hématopoïèse.

Les équations différentielles à retard ont connu quant à elles leur apogée grâce aux travaux de Wazewska-Czka en 1976 et Mackey and Glass en 1977.[37], [63]

Ces derniers ont proposé l'étude d'une forme de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Bien que ces travaux soient relativement simples par rapport au phénomène biologique réel, ils ont contribué à poser certains fondements mathématiques dans le cadre de l'étude

de l'hématopoïèse et des maladies qui peuvent en découler. De nombreux chercheurs s'y sont inspirés par la suite.

Les deux dernières décennies ont connu une avancée majeure dans le monde de la modélisation. En effet, de nouvelles approches ont émergé grâce à l'exploitation de nouveaux outils tels que les modèles multi-agents¹[18] et les modèles multi-échelles[20]. D'autres modèles à base d'équations différentielles ont aussi été développés : ils se rapprochent encore plus de la dynamique biologique réelle en intégrant davantage de paramètres. Ce dernier point a permis à l'aboutissement d'études avancées concernant le traitement optimal. Ces travaux dans l'ensemble ont débouché sur des résultats attendus et relativement proches de la pratique.

Notre travail se penchera sur deux modèles différents. Cela nous permettra par la suite de proposer deux stratégies de traitement différentes.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons au modèle présenté dans[6], basé sur un système d'équations différentielles à retard et qui prend en considération l'interconnexion entre les cellules saines et les cellules cancéreuses. Ce modèle décrit la dynamique des cellules cancéreuses en phase de repos et en phase de prolifération, sans distinction de leur niveau de maturité.

Dans un second temps, notre étude se penchera sur le modèle abordé dans[17] qui décrit l'hématopoïèse grâce à des équations différentielles ordinaires (EDO). Ce deuxième modèle intègre aussi l'interconnexion entre les cellules saines et les cellules cancéreuses et décrit la dynamique de différentes populations de cellules saines et leucémiques, selon leur stade de maturité.

Enfin, le système immunitaire ainsi que son effet sur les cellules saines et cancéreuses sera intégré dans les deux modèles.

2.2 Première approche de modélisation

2.2.1 Cycle cellulaire et populations de cellules

Une cellule souche hématopoïétique (CSH) passe par deux phases majeures :

- **La phase de repos** G_0 où les CSH sont essentiellement présentes. C'est un stade quiescent du cycle cellulaire, où la cellule est en état de dormance par rapport à la croissance. La présence d'un stimulus approprié (le gène CDC 28) déclenche l'entrée de la cellule dans la phase de prolifération.[39]

1. modèle qui consiste en un mélange d'équations déterministes et stochastiques, dont le but est de décrire le destin de chaque cellule et son interaction avec son environnement

- **La phase de prolifération** qui permet aux CSH de générer deux cellules filles soit d'un même niveau de maturité, soit différenciées en cellules plus matures et spécifiques. Cette phase à son tour se divise en quatre étapes G_1 , S , G_2 et M .
 - Phase G_1 : la cellule synthétise des protéines et croît pour devenir plus large.
 - Phase S : l'ADN est synthétisé².
 - Phase G_2 : phase de contrôle de l'ADN répliqué durant la phase S et qui est réparé si nécessaire.
 - Phase M (mitose³) : division cellulaire, donnant deux cellules filles soit au même degré de maturité que la cellule mère, soit à un niveau de maturité supérieur résultant d'un processus de différenciation.

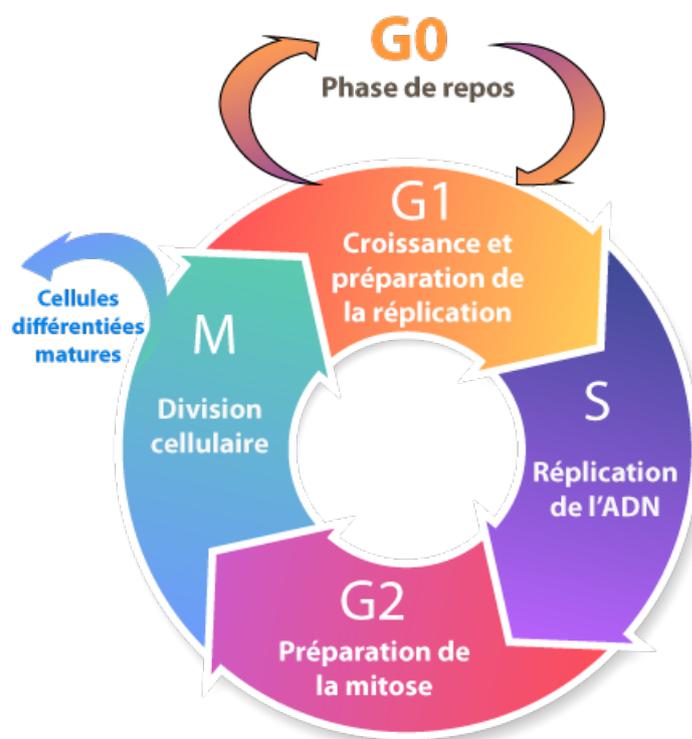


FIGURE 2.1 – Différentes étapes du cycle cellulaire

2.2.2 Hypothèses et modélisation mathématique

Nous allons nous intéresser à deux populations de cellules en particulier : les cellules saines et les cellules cancéreuses ayant subi des mutations génétiques.

-
2. duplication du matériel héréditaire et copie des chromosomes
 3. division d'une cellule mère en deux cellules filles strictement identiques génétiquement

Notons par $p(t, a)$ et $r(t, a)$ les populations des cellules cancéreuses immatures à la phase de prolifération et à la phase de repos G_0 respectivement. Ces populations sont en fonction de deux paramètres : t le temps, et a l'âge des cellules.

Les cellules en phase de repos vont soit attendre le stimulus pour entrer en phase de prolifération avec un taux noté β , ou bien mourir avec un taux de mortalité noté δ .

Durant la phase de prolifération, certaines de ces cellules vont mourir par apoptose⁴ avec un taux de mortalité noté γ , tandis que les cellules toujours en vie vont se diviser grâce à la mitose avec un taux noté $g(a)$, donnant ainsi deux cellules filles. La durée de la division cellulaire durant la prolifération est limitée à un âge maximal que l'on notera τ .

À la fin de la prolifération, un certain nombre de cellules de coefficient L va entrer en phase quiescente de repos G_0 , tandis que les cellules de coefficient $2K$ ayant subi une différenciation vont quitter le cycle cellulaire.

De même, notons par $\bar{p}(t, a)$ et $\bar{r}(t, a)$ la population des cellules saines durant la phase de prolifération et durant la phase de repos \bar{G}_0 respectivement.

En suivant les mêmes hypothèses formulées plus haut, $\bar{\beta}$ est le taux de cellules saines qui entrent en phase de prolifération. Les taux de mortalité en phase de repos et en phase de prolifération sont notés respectivement par $\bar{\delta}$ et $\bar{\gamma}$. On note aussi $\bar{g}(a)$, le taux avec lequel les cellules vont subir la mitose avec $\bar{\tau}$ l'âge maximal pour la division cellulaire. \bar{L} et $2\bar{K}$ représentent respectivement, le taux de cellules qui regagnent la phase de repos \bar{G}_0 et le taux de cellules ayant quitté le cycle cellulaire.

Une sous population présente dans la population des cellules cancéreuse doit elle aussi être prise en compte. En effet la mutation FLT3-ITD (une mutation affectant le gène FLT3) entraîne l'apparition de cellules constamment actives dans la phase de prolifération[67]. On note par $\tilde{r}(t, a)$ la densité des cellules cancéreuses à prolifération rapide. Certaines de ces cellules entrent en prolifération avec le taux $\tilde{\beta}$. On note par \tilde{L} le taux des cellules cancéreuses à prolifération rapide rejoignant la phase de repos \tilde{G}_0

4. mort cellulaire programmée

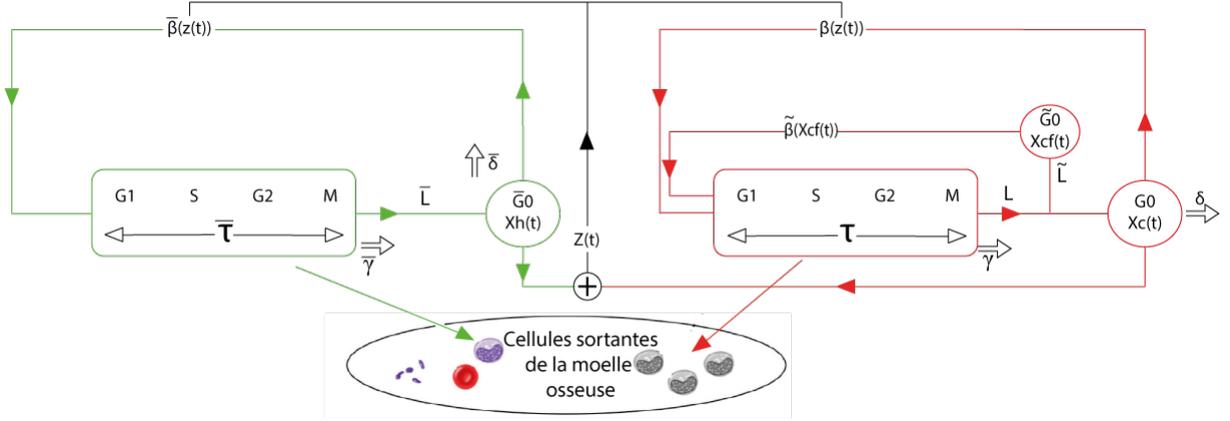


FIGURE 2.2 – Schéma du modèle interconnecté - évolution des cellules saines à droite, évolution des cellules cancéreuses à gauche.

À partir des hypothèses citées précédemment, et en fonction des paramètres énoncés, on procède à la formulation des équations de transport suivantes (2.1)[67] :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial p(t, a)}{\partial a} = -(\gamma + g(a))p(t, a), \quad 0 \leq a \leq \tau, \quad t \geq 0 \\ \frac{\partial r(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial r(t, a)}{\partial a} = -(\delta + \beta(z(t)))r(t, a), \quad a > 0, \quad t > 0 \\ \frac{\partial \tilde{r}(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{r}(t, a)}{\partial a} = -(\tilde{\beta}(x_{cf}(t)))\tilde{r}(t, a), \quad a > 0, \quad t > 0 \\ \frac{\partial \bar{p}(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial \bar{p}(t, a)}{\partial a} = -(\bar{\gamma} + \bar{g}(a))\bar{p}(t, a), \quad 0 \leq a \leq \tau, \quad t \geq 0 \\ \frac{\partial \bar{r}(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial \bar{r}(t, a)}{\partial a} = -(\bar{\delta} + \bar{\beta}(z(t)))\bar{r}(t, a), \quad a > 0, \quad t > 0 \end{array} \right. \quad (2.1)$$

Conditions aux limites

— Pour les cellules en prolifération (saines et cancéreuses) :

$$\left\{ \begin{array}{l} p(t, a = 0) = \beta(z(t))x_c(t) + \tilde{\beta}(x_{cf}(t))x_{cf} = \omega_c(t), \\ \bar{p}(t, a = 0) = \bar{\beta}(z(t))x_h(t) = \omega_h(t), \end{array} \right. \quad (2.2)$$

Ces équations (2.2) décrivent le flux de cellules rentrantes en phase de prolifération.

— Pour les cellules en phase de repos (saines et cancéreuses) :

$$\begin{cases} r(t, a = 0) = L \int_0^\tau g(a)p(t, a) da = L \int_0^\tau h(a)\omega_c(t - a) da \\ \tilde{r}(t, a = 0) = \tilde{L} \int_0^\tau g(a)p(t, a) da = \tilde{L} \int_0^\tau h(a)\omega_c(t - a) da \\ \bar{r}(t, a = 0) = \bar{L} \int_0^{\bar{\tau}} \bar{g}(a)\bar{p}(t, a) da = \bar{L} \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(a)\omega_h(t - a) da \end{cases} \quad (2.3)$$

Ces équations (2.3) décrivent le flux constant des cellules entrantes en phase de repos G_0 .

— Le vieillissement d'une cellule conduit à la mort de cette dernière, ce qui se traduit mathématiquement par :

$$\lim_{a \rightarrow +\infty} r(t, a) = \lim_{a \rightarrow +\infty} \bar{r}(t, a) = \lim_{a \rightarrow +\infty} \tilde{r}(t, a) = 0$$

— Une cellule qui prolifère et ne meurt pas, passera forcément par la mitose. Les taux de division g et \bar{g} prendront donc des valeurs infiniment grandes quand $a = \tau$:

$$\int_0^\tau g(a) da = \int_0^{\bar{\tau}} \bar{g}(a) da = +\infty$$

Où $h(t)$ et $\bar{h}(t)$ représentent respectivement, les fonctions de transfert des cellules cancéreuses en phase de prolifération et des cellules saines en phase de prolifération.

Il a été démontré en utilisant la méthode des caractéristiques que [6] :

$$\begin{cases} h(t) = e^{-\gamma t} g(t) e^{-\int_0^t g(t, a) da} \\ \tilde{h}(t) = e^{-\tilde{\gamma} t} \tilde{g}(t) e^{-\int_0^t \tilde{g}(t, a) da} \end{cases} \quad (2.4)$$

On définit ensuite les paramètres L , \bar{L} et \tilde{L} , comme définis dans [68] :

$$\begin{cases} L = 2\sigma(1 - K) \\ \tilde{L} = 2(1 - \sigma)(1 - K) \\ \bar{L} = 2(1 - \bar{K}) \end{cases} \quad (2.5)$$

On peut voir que le paramètre \tilde{L} dépend de σ , qui représente la probabilité que la mutation FLT3-ITD se produise.

Par ailleurs, on définit la densité de la population totale des cellules saines en phase de repos par :

$$x_h(t) = \int_0^\infty \bar{r}(t, a) da$$

Ainsi que les deux populations de cellules cancéreuses en phase G_0 et \tilde{G}_0 , respectivement :

$$x_c(t) = \int_0^\infty r(t, a) da \quad x_{cf}(t) = \int_0^\infty \tilde{r}(t, a) da$$

L'interconnexion entre les cellules saines et les cellules cancéreuses en phase de repos est illustrée par $\beta(z(t))$ et $\bar{\beta}(z(t))$ respectivement, tel que $z(t) = x_h(t) + x_c(t)$, comme le montre [67] :

$$\beta(z(t)) = \frac{\beta(0)}{1 + bz(t)^N}; \bar{\beta}(z(t)) = \frac{\bar{\beta}(0)}{1 + \bar{b}z(t)^{\bar{N}}}; \tilde{\beta}(x_{cf}(t)) = \frac{\tilde{\beta}(0)}{1 + \tilde{b}x_{cf}(t)^{\tilde{N}}}$$

Où N, \bar{N} et \tilde{N} sont des entiers supérieurs ou égaux à 2, et $b > 0$, $\bar{b} > 0$, $\tilde{b} \ll 1$

Résolution

En intégrant le système (2.1) aux bornes $[0, \infty[$, on aboutit au système d'équations différentielles suivant [67] :

$$\begin{cases} \dot{x}_c(t) = -(\delta + \beta((z(t))))x_c(t) + L \int_0^\tau h(a)\omega_c(t-a) dt, \\ \dot{x}_{cf}(t) = -\tilde{\beta}(x_{cf}(t))x_{cf} + \tilde{L} \int_0^\tau h(a)\omega_c(t-a) dt \\ \dot{x}_h(t) = -(\bar{\delta} + \bar{\beta}((z(t))))x_h(t) + \bar{L} \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(a)\omega_h(t-a) dt, \end{cases} \quad (2.6)$$

On considère la forme générale pour $h(a)$ et $\bar{h}(a)$ en introduisant $f(t)$ et $\bar{f}(t)$, des fonctions représentant la densité de probabilité de la division cellulaire [67] :

$$\int_0^\tau f(a), da = \int_0^{\bar{\tau}} \bar{f}(a), da = 1 \quad (2.7)$$

$$\begin{cases} h(t) = f(t)e^{-\gamma t}, & 0 \leq t \leq \tau \\ \bar{h}(t) = \bar{f}(t)e^{-\bar{\gamma} t}, & 0 \leq t \leq \bar{\tau} \end{cases}$$

Avec

$$\begin{cases} f(t) = \frac{me^{mt}}{e^{m\tau} - 1} & 0 \leq t \leq \tau \\ \bar{f}(t) = \frac{\bar{m}e^{\bar{m}t}}{e^{\bar{m}\tau} - 1} & 0 \leq t \leq \bar{\tau} \end{cases}$$

En passant au plan de Laplace

$$\begin{cases} H(s) = \frac{me^{mt}}{e^{m\tau} - 1} \left(\frac{1 - e^{-\tau(s-\rho)}}{s - \rho} \right) \\ \bar{H}(s) = \frac{\bar{m}e^{\bar{m}t}}{e^{\bar{m}\tau} - 1} \left(\frac{1 - e^{-\bar{\tau}(s-\bar{\rho})}}{s - \bar{\rho}} \right) \end{cases}$$

Où m et \bar{m} sont deux paramètres qui doivent vérifier l'équation 2.7, de plus $\rho = m - \gamma$, et $\bar{\rho} = \bar{m} - \bar{\gamma}$

2.2.3 Introduction du système immunitaire

Le système immunitaire (SI) constitue une barrière déterminante pour lutter contre tout corps menaçant l'organisme humain. Dans le cas d'un cancer, le SI n'arrive pas à accomplir proprement ses tâches, comme nous l'avons expliqué dans le premier chapitre. Néanmoins, le SI demeure décisif pour lutter contre un cancer, notamment quand les cellules cancéreuses sont à nombre réduit.

L'intérêt d'intégrer le système immunitaire dans la modélisation est d'avoir une vue encore plus proche de l'évolution réelle de la maladie. Cela nous permettra de proposer un traitement optimal en procédant à une stimulation de la réaction immunitaire. En effet, ce traitement est appelé *immunothérapie* et suscite l'attention des chercheurs oncologues car il réduit les effets secondaires néfastes de la chimiothérapie sur le corps du patient. Plusieurs études suggèrent un mélange de ces deux traitements pour une efficacité de traitement plus prononcée.

Certains travaux de recherche ont fourni des modèles liés à la LMA en prenant en compte la dynamique des cellules immunitaires[43]. Dans notre travail nous nous inspirons du résultat illustré dans[13]. Bien que cette étude ne concerne que la LMC, on peut tout de même l'appliquer à l'étude de la LMA car la dynamique immunitaire reste la même pour les deux cancers. La différence principale entre la LMA et la LMC réside dans la dynamique des cellules cancéreuses.

Nous allons donc introduire un nouvel état x_{im} décrivant l'évolution des cellules immunitaires. Ces cellules sont produites pendant l'hématopoïèse et représentent la fin de plusieurs lignées de cellules souches[29].

Nous allons supposer que la production de cellules immunitaires se fait suivant un coefficient constant que l'on notera par s_i . Une description détaillée de la production des cellules

immunitaires nécessiterait une modélisation beaucoup plus approfondie, notamment en introduisant plusieurs lignées de cellules progénitrices.

La production des cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes T et B, est stimulée par la présence d'un corps étranger, en l'occurrence par la présence de cellules cancéreuses[29]. Cette production est décrite par la fonction $f_p(x_c, x_{cf})$. L'élimination des cellules cancéreuses par les cellules immunitaires est décrite par le taux μ .

En contrepartie, comme évoqué précédemment, les cellules cancéreuses possèdent un effet immunosuppresseur, freinant la stimulation du système immunitaire et l'élimination des cellules cancéreuses par les cellules immunitaires. Les deux effets $f_p(x_c, x_{cf})$ et μ vont être donc partiellement compensés par une fonction dénotée $f_c(x_c, x_{cf})$.

On définit aussi le taux de mortalité des cellules immunitaires par le paramètre δ_{im} .

Le modèle suivant, que l'on nommera modèle **A** par la suite, représente le modèle décrit par les équations 2.6 après l'introduction du système immunitaire :

$$\begin{cases} \dot{x}_c(t) = -(\delta + \beta((z(t)) + \frac{\mu x_{im}(t)}{f_c(x_c(t), x_{cf}(t))})x_c(t) + L \int_0^\tau h(a)\omega_c(t-a) dt \\ \dot{x}_{cf}(t) = -(\tilde{\beta}(x_{cf}(t)) + \frac{\mu x_{im}(t)}{f_c(x_c(t), x_{cf}(t))})x_{cf}(t) + \tilde{L} \int_0^\tau h(a)\omega_c(t-a) dt \\ \dot{x}_h(t) = -(\bar{\delta} + \bar{\beta}((z(t))))x_h(t) + \bar{L} \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(a)\omega_h(t-a) dt \\ \dot{x}_{im}(t) = s_i - \delta_{im}x_{im}(t) + \frac{f_p(x_c(t), x_{cf}(t))}{f_c(x_c(t), x_{cf}(t))}x_{im}(t) \end{cases} \quad (2.8)$$

Afin de décrire l'effet immunosuppresseur et l'effet stimulant la production des cellules immunitaires, nous avons choisi les fonctions suivantes comme fonctions candidates[13] :

— $f_p(x_c(t), x_{cf}(t)) :$

$$f_p(x_c(t), x_{cf}(t)) = \nu(x_c(t) + x_{cf}(t)) \quad (2.9)$$

Où ν représente le taux de stimulus pour la production des cellules immunitaires par une cellule cancéreuse.

— $f_c(x_c(t), x_{cf}(t)) :$

$$f_c(x_c(t), x_{cf}(t)) = 1 + \epsilon(x_c(t) + x_{cf}(t))^2 \quad (2.10)$$

Où ϵ représente le taux de l'immunosuppression déclenchée par une cellule cancéreuse.

Le tableau suivant (tableau 2.1) résume les paramètres introduits lors de la modélisation mathématique :

Paramètre	Signification biologique
t	Temps (en jours)
a	Âge d'une population de cellules.
$\delta \backslash \bar{\delta}$	Taux de mortalité des cellules leucémiques \saines dans la phase de repos.
$\gamma \backslash \bar{\gamma}$	Taux de mortalité des cellules leucémiques \saines dans le phase de prolifération.
$\tau \backslash \bar{\tau}$	Durée de la phase de prolifération des cellules cancéreuses \saines.
$\beta(.) \backslash \bar{\beta}(.)$	Taux de déplacement des cellules cancéreuses quiescentes \saines de la phase de repos vers la phase de prolifération.
$\tilde{\beta}(.)$	Taux de déplacement des cellules cancéreuses à renouvellement rapide de la phase de repos vers la phase de prolifération.
$g(a) \backslash \bar{g}(a)$	Taux de division des cellules cancéreuses \saines en phase de prolifération.
$K \backslash \bar{K}$	Probabilité de différenciation des cellules filles cancéreuses \saines.
σ	Probabilité d'apparition de cellules cancéreuses à renouvellement rapide.
s_i	Génération constante de cellules immunitaires
δ_{im}	Taux de mortalité de cellules immunitaires
μ	Taux d'engagement d'une cellule immunitaire à attaquer une cellule leucémique
ϵ	Taux de l'immunosuppression
ν	Taux de stimulus du système immunitaire par une cellule leucémique

TABLE 2.1 – Paramètres du premier modèle mathématique ainsi que leur interprétation biologique

2.3 Seconde approche de modélisation

2.3.1 Introduction

Dans cette approche, il s'agit de considérer plusieurs populations de cellules saines et leucémiques selon leur degré de différenciation, dans le but d'avoir une idée plus précise sur la dynamique de la prolifération, qui reste décisive dans la production et l'évolution des cellules cancéreuses.

Nous allons travailler sur la modélisation proposée dans[17]. C'est un modèle à base d'équations différentielles ordinaires prenant en compte l'interconnexion entre les cellules saines et les cellules cancéreuses, dans le cadre de la compétition entre ces deux populations à occuper l'espace dans la moelle osseuse.

2.3.2 Modélisation mathématique

Les cellules saines et cancéreuses sont décomposées comme suit :

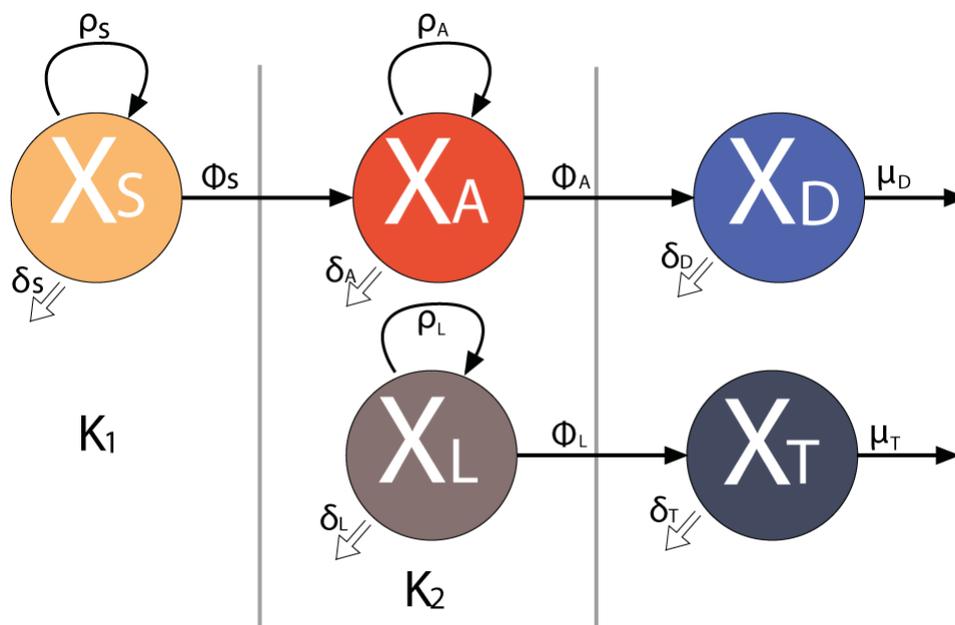


FIGURE 2.3 – Schéma illustrant le modèle B

— **Population des cellules saines**

- Elle est constituée de **cellules souches hématopoïétiques** (CSH) x_S ayant un taux de mortalité δ_S . Ces cellules vont entrer en prolifération avec un taux ρ_S . Elles peuvent donner naissance à deux cellules souches filles identiques, comme elles peuvent se différencier en **cellules progénitrices** x_A avec un taux noté ϕ_S . Ces dernières vont à leur tour soit se multiplier avec un taux ρ_A , soit se différencier pour devenir des **cellules différenciées matures** x_D avec un taux ϕ_D ou soit mourir avec un taux de mortalité δ_A .

Les cellules différenciées x_D représentent la fin de leur lignée et sont prêtes à rejoindre la circulation sanguine avec un taux μ_D , ou bien subir une apoptose avec un taux δ_D .

— **Population des cellules cancéreuses**

- Elle est constituée de **cellules souches leucémiques** x_L ayant un taux de prolifération ρ_L , un taux de mortalité δ_L et un taux de différenciation ϕ_L . Ces cellules se différencient pour devenir des **cellules leucémiques différenciées** x_T .

Les cellules leucémiques différenciées sont décrites par leur aptitude à quitter la

moelle osseuse avec un taux μ_T et par leur taux de mortalité δ_L .

Il est important de prendre en considération la saturation de l'espace occupé par les cellules et qui limite la prolifération de ces dernières qui s'y trouvent [17]. On introduit donc le coefficient K_1 qui définit la capacité maximale de la moelle osseuse à supporter les CSH, tandis que K_2 est la capacité maximale à supporter l'ensemble des cellules progénitrices saines et des cellules souches leucémiques. En effet ces deux populations sont en compétition pour occuper le même espace [17].

On aboutit donc aux termes décrivant la prolifération des populations cellulaires [17] :

- CSH : $\rho_S x_S (K_1 - x_S)$
- Cellules saines progénitrices : $\rho_A x_A (K_2 - Z)$
- Cellules souches leucémiques : $\rho_L x_L (K_2 - Z)$

Avec : $Z = x_A + x_L$.

Ce qui nous conduit à dire que plus l'espace est occupé par une population cellulaire, plus sa prolifération est réduite.

Par ailleurs, nous allons aussi introduire le système immunitaire dans ce modèle d'une manière assez similaire à celle utilisée dans le modèle **A**. Nous allons procéder à l'ajout du vecteur d'état x_{im} avec les mêmes fonctions décrivant l'interaction entre les cellules immunitaires et les cellules cancéreuses.

Il faut savoir que seules les cellules leucémiques différenciées x_T possèdent un effet immunosuppresseur [13], [15], [62]. La fonction décrivant l'immunosuppression sera donc en fonction de x_T seulement. On aura donc :

$$f_c(x_T(t)) = 1 + \varepsilon x_T(t)^2$$

La seconde approche de modélisation est décrite par le système d'équations différentielles suivant, que l'on nommera modèle **B** :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_S(t) = \rho_S x_S(t)(K_1 - x_S(t)) - (\delta_S + \phi_S)x_S(t) \\ \dot{x}_A(t) = \rho_A x_A(t)(K_2 - Z(t)) - (\delta_A + \phi_A)x_A(t) + \phi_S x_S(t) \\ \dot{x}_D(t) = \phi_A x_A(t) - (\mu_D + \delta_D)x_D(t) \\ \dot{x}_L(t) = \rho_L x_L(t)(K_2 - Z(t)) - (\delta_L + \phi_L)x_L(t) - \frac{\mu x_L(t)}{f_c(x_T(t))} x_{im}(t) \\ \dot{x}_T(t) = \phi_L x_L(t) - (\mu_T + \delta_T)x_T(t) - \frac{\mu x_T(t)}{f_c(x_T(t))} x_{im}(t) \\ \dot{x}_{im}(t) = s_i - \delta_{im} x_{im}(t) + \frac{f_p(x_L(t), x_T(t))}{f_c(x_T(t))} x_{im}(t) \end{array} \right. \quad (2.11)$$

Le tableau suivant (tableau 2.2) énonce l'ensemble des paramètres utilisés dans le modèle B, ainsi que leur interprétation biologique :

Paramètre	Signification biologique
ρ_s	Taux de prolifération et régénération des CSH.
ρ_A	Taux de prolifération et régénération de A.
ρ_L	Taux de prolifération et régénération de L
ϕ_S	Taux de différenciation des cellules S en cellules A
ϕ_A	Taux de différenciation des cellules A en cellules D
ϕ_L	Taux de différenciation des cellules L en cellules T
δ_S	Taux de mortalité de S
δ_A	Taux de mortalité de A
δ_D	Taux de mortalité de D
δ_L	Taux de mortalité de L
δ_T	Taux de mortalité de T
μ_D	Taux de migration de D dans le sang
μ_T	Taux de migration de T dans le sang

TABLE 2.2 – Paramètres du modèle B ainsi que leur interprétation biologique

Pour simplifier les simulations, les tailles de l'ensemble des populations sont adimensionnées et normalisées. En d'autres termes, elles sont exprimées en portions par rapport aux capacités totales K_1 et K_2 . Nous avons pu aboutir, à travers cette section, à deux modèles décrivant la dynamique de l'hématopoïèse. Leur forme est très intéressante et peut faire l'objet d'une étude pour l'application des théories de la stabilité et de la commande, que l'on traitera par la suite.

2.4 Points d'équilibre et stabilité

2.4.1 Situations biologiques et points d'équilibre

Nous avons trois situations intéressantes d'un point de vue biologique :

- **Situation saine** : caractérisée par l'extinction totale de la population des cellules leucémiques et la survie des cellules saines.
- **Situation composée** : caractérisée par la coexistence de la population des cellules saines et des cellules leucémiques.
- **Situation purement leucémique** : caractérisée par l'extinction des cellules saines et la survie des cellules leucémiques.

D'un point de vue mathématique, ces trois situations sont décrites par l'apparition des points d'équilibres relatifs à chaque situation, comme énoncé dans le tableau suivant [6], [17] :

	Situation saine	Situation composée	Situation leucémique
Points d'équilibre du modèle A	$x_{ce} = x_{cfe} = 0,$ $x_{he} > 0, x_{ime} > 0$	$x_{ce} > 0, x_{cfe} > 0,$ $x_{he} > 0, x_{ime} > 0$	$x_{ce} > 0, x_{cfe} > 0,$ $x_{he} = 0, x_{ime} \geq 0$
Points d'équilibre du modèle B	$x_{Se}, x_{Ae} > 0$ $x_{De} > 0$ $x_{Le} = x_{Te} = 0$ $x_{ime} > 0$	$x_{Se}, x_{Ae} > 0$ $x_{De} > 0$ $x_{Le}, x_{Te} > 0$ $x_{ime} > 0$	$x_{Se} = x_{Ae} = x_{De} = 0$ $x_{Le}, x_{Te} > 0$ $x_{ime} \geq 0$

TABLE 2.3 – Points d'équilibre correspondants des deux modèles

Où les points d'équilibre sont définis comme suit [6], [17] :

— Premier modèle :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x_c(t) = x_{ce}, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} x_{cf}(t) = x_{cfe}, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} x_h(t) = x_{he}, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} x_{im}(t) = x_{ime}$$

— Second modèle :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x_S(t) = x_{Se}, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} x_A(t) = x_{Ae}, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} x_D(t) = x_{De}, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} x_L(t) = x_{Le},$$

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x_T(t) = x_{Te}, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} x_{im}(t) = x_{ime}$$

2.5 Stabilité des points d'équilibre

L'étude de la stabilité des points d'équilibre pour les deux modèles a été effectuée sans l'introduction du système immunitaire [6], [17]. L'ajout de l'état des cellules immunitaires rend l'étude abordée dans les deux travaux assez délicate. On suggère donc de ce fait de procéder à l'étude de la stabilité par la méthode classique de la linéarisation.

2.5.1 Linéarisation autour d'un point d'équilibre

Soit $x \in \mathbb{R}^n$ le vecteur d'état, $u \in \mathbb{R}^m$ le vecteur de commande et $y \in \mathbb{R}^p$ le vecteur de sortie.

Soit $P_0 = \begin{pmatrix} x_0 \\ u_0 \\ y_0 \end{pmatrix}$ un point d'équilibre associé à notre système. Et soit Σ_{NL} un système non linéaire tel que :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = F(x, u) \\ y(t) = h(x) \end{cases}$$

Avec $F(x, u)$ et $h(x)$ des fonctions non linéaires, et P_0 doit vérifier $F(x, u) = 0$.

Soit Δu , Δx et Δy des perturbations infinitésimales de commande, d'état et de sortie respectivement.

De ce fait, autour du point d'équilibre P_0 , nous pouvons écrire le système linéarisé autour de P_0 , noté Σ_L :

$$\begin{cases} \dot{\Delta x}(t) = A\Delta x(t) + B\Delta u(t) \\ \Delta y(t) = C\Delta x(t) \end{cases}$$

Avec

$$\begin{cases} \Delta x(t) = x(t) - x_0 \\ \Delta y(t) = y(t) - y_0 \\ \Delta u(t) = u(t) - u_0 \end{cases}$$

2.5.2 Premier théorème de Lyapunov

Soit $P_0 = \begin{pmatrix} x_0 \\ u_0 \\ y_0 \end{pmatrix}$ un point d'équilibre associé à un système non linéaire, noté Σ_{NL} . On note

par Σ_L la linéarisation du système non linéaire autour du point d'équilibre P_0 .

D'après le premier théorème de Lyapunov, les assertions suivantes sont vraies :

- Le point d'équilibre P_0 du système non linéaire Σ_{NL} est **localement asymptotiquement stable** (LAS), si et seulement si le système linéarisé autour de P_0 Σ_L est **exponentiellement stable** (ES)
- Le point d'équilibre P_0 du système non linéaire Σ_{NL} est **instable** (IS), si et seulement si le système linéarisé autour de P_0 Σ_L est **instable** (IS)

2.5.3 Linéarisation des modèles mathématiques

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_c} & \frac{\partial F_1}{\partial x_{cf}} & \frac{\partial F_1}{\partial x_h} & \frac{\partial F_1}{\partial x_{im}} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_c} & \frac{\partial F_2}{\partial x_{cf}} & \frac{\partial F_2}{\partial x_h} & \frac{\partial F_2}{\partial x_{im}} \\ \frac{\partial F_3}{\partial x_c} & \frac{\partial F_3}{\partial x_{cf}} & \frac{\partial F_3}{\partial x_h} & \frac{\partial F_3}{\partial x_{im}} \\ \frac{\partial F_4}{\partial x_c} & \frac{\partial F_4}{\partial x_{cf}} & \frac{\partial F_4}{\partial x_h} & \frac{\partial F_4}{\partial x_{im}} \end{bmatrix} \Big|_{P_0}$$

Avec $F_1 = \dot{x}_c$, $F_2 = \dot{x}_{cf}$, $F_3 = \dot{x}_h$, $F_4 = \dot{x}_{im}$.

De même pour le second modèle, la matrice A est de la forme suivante :

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial S} & \frac{\partial F_1}{\partial A} & \frac{\partial F_1}{\partial D} & \frac{\partial F_1}{\partial L} & \frac{\partial F_1}{\partial T} & \frac{\partial F_1}{\partial x_{im}} \\ \frac{\partial F_2}{\partial S} & \frac{\partial F_2}{\partial A} & \frac{\partial F_2}{\partial D} & \frac{\partial F_2}{\partial L} & \frac{\partial F_2}{\partial T} & \frac{\partial F_2}{\partial x_{im}} \\ \frac{\partial F_3}{\partial S} & \frac{\partial F_3}{\partial A} & \frac{\partial F_3}{\partial D} & \frac{\partial F_3}{\partial L} & \frac{\partial F_3}{\partial T} & \frac{\partial F_3}{\partial x_{im}} \\ \frac{\partial F_4}{\partial S} & \frac{\partial F_4}{\partial A} & \frac{\partial F_4}{\partial D} & \frac{\partial F_4}{\partial L} & \frac{\partial F_4}{\partial T} & \frac{\partial F_4}{\partial x_{im}} \\ \frac{\partial F_5}{\partial S} & \frac{\partial F_5}{\partial A} & \frac{\partial F_5}{\partial D} & \frac{\partial F_5}{\partial L} & \frac{\partial F_5}{\partial T} & \frac{\partial F_5}{\partial x_{im}} \\ \frac{\partial F_6}{\partial S} & \frac{\partial F_6}{\partial A} & \frac{\partial F_6}{\partial D} & \frac{\partial F_6}{\partial L} & \frac{\partial F_6}{\partial T} & \frac{\partial F_6}{\partial x_{im}} \end{bmatrix} \Big|_{P_0}$$

Avec $F_1 = \dot{x}_S$, $F_2 = \dot{x}_A$, $F_3 = \dot{x}_D$, $F_4 = \dot{x}_L$, $F_5 = \dot{x}_T$ et $F_6 = \dot{x}_{im}$,

Afin que le modèle soit stable autour d'un point d'équilibre, d'après le premier théorème de Lyapunov, il faut que le modèle linéarisé soit stable autour de ce dernier. Pour assurer la stabilité du modèle linéarisé autour de P_0 , il est obligatoire que toutes les valeurs propres de la matrice A soient à partie réelle négative.

En résumé, Σ_{NL} autour de P_0 est stable si et seulement si $Re[vp(A)] < 0$ et ce $\forall x \in \mathbb{R}^n$.

2.6 Approche comparative entre les deux modèles

Les deux modèles abordés dans ce chapitre présentent de nombreuses similitudes et quelques différences.

Le modèle **A** ne prends pas en compte le degré de différenciation des cellules saines et des cellules cancéreuses. La prise en compte de l'âge des cellules, la formulation de la prolifération et de la régénération cellulaire ainsi que l'introduction d'une populations de cellules cancéreuses à renouvellement rapide, indiquent que le développement mathématique de ce modèle est plus complet et plus proche de la pratique.

Quant au modèle **B**, ce dernier se base sur une approche mathématique plus simpliste en décrivant l'évolution de nombreuses populations de cellules, classées selon leur degré de maturité. Cette spécificité pourrait être très pratique en ce qui concerne une approche thérapeutique ciblée. La population des cellules cancéreuses à renouvellement rapide n'est cependant pas décrite dans ce modèle.

Ces deux modèles sont cependant soumis à plusieurs ressemblances. Bien qu'ils démarrent d'une formulation mathématique différente, on aboutit finalement à deux modèles mathématiques assez proches. En effet, dans les deux modèles, l'évolution des cellules est décrite selon des taux de mortalité, des taux de prolifération et des taux de migration dans le sang, tout en mettant en évidence l'aspect de compétition pour l'espace à occuper entre les cellules saines et les cellules cancéreuses. Nous allons donc décomposer le modèle **A** en

différentes sous-populations de cellules (saines et cancéreuses) de telle sorte à aboutir à un modèle proche du modèle **B**, décrivant ainsi différents degrés de maturation des cellules.

La figure 2.4 représente la décomposition du modèle **A** en plusieurs sous-populations de cellules saines et cancéreuses :

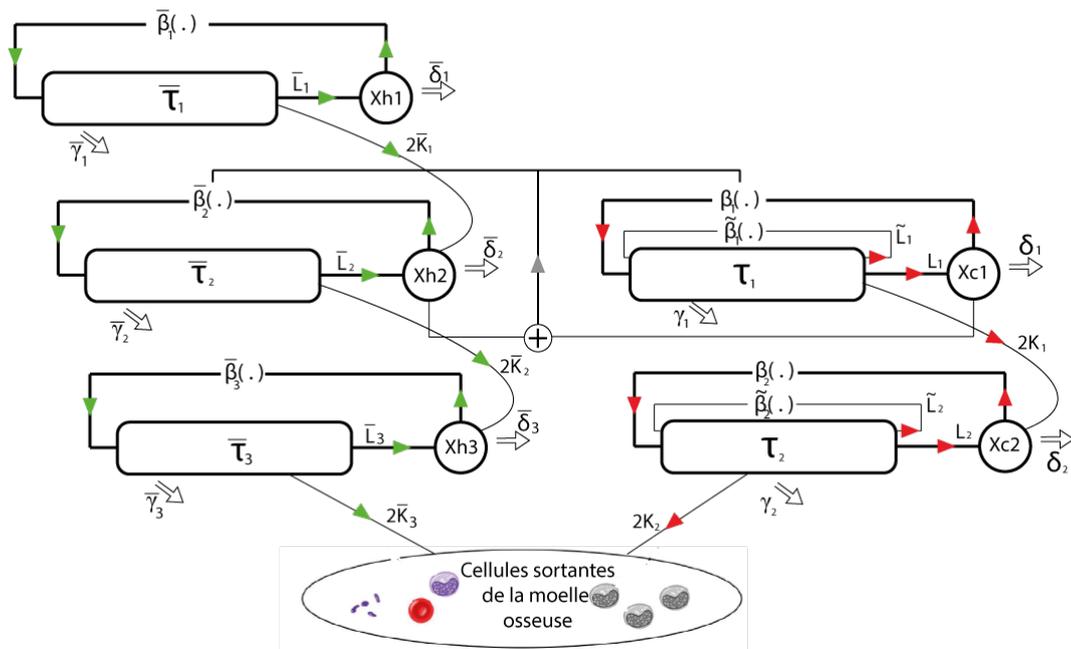


FIGURE 2.4 – Décomposition du modèle **A** en sous-populations - évolution des cellules saines à gauche, évolution des cellules cancéreuses à droite

Les populations x_{h1} , x_{h2} et x_{h3} représentent respectivement les CSH, les cellules saines progénitrices et les cellules saines différenciées.

Les populations x_{c1} et x_{c2} représentent respectivement les cellules souches leucémiques ainsi que les cellules leucémiques différenciées. D'une manière semblable au modèle **B**, l'interconnexion a été mise en évidence entre les deux populations cellulaires x_{h2} et x_{c1} .

Les populations x_{cf1} et x_{cf2} représentent les populations de cellules cancéreuses à renouvellement rapide.

Les équations 2.12 sont la représentation mathématique de la décomposition du modèle **A**

en différentes sous-populations :

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \dot{x}_{c1}(t) = -(\delta_1 + \beta_1((x_{c1}(t) + x_{h2}(t)) + \frac{\mu x_{im}(t)}{f_c(x_{c2}(t), x_{cf2}(t))})x_{c1}(t) + L_1 \int_0^{\tau_1} h_1(a)\omega_{c1}(t-a) dt \\
 \dot{x}_{cf1}(t) = -(\tilde{\beta}_1(x_{cf1}(t)) + \frac{\mu x_{im}(t)}{f_c(x_{c2}(t), x_{cf2}(t))})x_{cf1}(t) + \tilde{L}_1 \int_0^{\tau_1} h_1(a)\omega_{c1}(t-a) dt \\
 \dot{x}_{c2}(t) = -(\delta_2 + \beta_2((x_{c2}(t) + \frac{\mu x_{im}(t)}{f_c(x_{c2}(t), x_{cf2}(t))})x_{c2}(t) + L_2 \int_0^{\tau_2} h_2(a)\omega_{c2}(t-a) dt \\
 \quad + 2K_1 \int_0^{\tau_1} h_1(a)\omega_{c1}(t-a) dt \\
 \dot{x}_{cf2}(t) = -(\tilde{\beta}_2(x_{cf2}(t)) + \frac{\mu x_{im}(t)}{f_c(x_{c2}(t), x_{cf2}(t))})x_{cf2}(t) + \tilde{L}_2 \int_0^{\tau_2} h_2(a)\omega_{c2}(t-a) dt \\
 \dot{x}_{h1}(t) = -(\bar{\delta}_1 + \bar{\beta}_1(x_{h1}(t))x_{h1}(t) + \bar{L}_1 \int_0^{\bar{\tau}_1} \bar{h}_1(a)\omega_{h1}(t-a) dt \\
 \dot{x}_{h2}(t) = -(\bar{\delta}_2 + \bar{\beta}_2(x_{h2}(t) + x_{c1}(t))x_{h2}(t) + \bar{L}_2 \int_0^{\bar{\tau}_2} \bar{h}_2(a)\omega_{h2}(t-a) dt \\
 \quad + 2\bar{K}_1 \int_0^{\bar{\tau}_1} \bar{h}_1(a)\omega_{h1}(t-a) dt \\
 \dot{x}_{h3}(t) = -(\bar{\delta}_3 + \bar{\beta}_3(x_{c3}(t))x_{h3}(t) + \bar{L}_3 \int_0^{\bar{\tau}_3} \bar{h}_3(a)\omega_{h3}(t-a) dt + 2\bar{K}_2 \int_0^{\bar{\tau}_2} \bar{h}_2(a)\omega_{h2}(t-a) dt \\
 \dot{x}_{im}(t) = s_i - \delta_{im}x_{im}(t) + \frac{f_p(x_{c1}(t) + x_{c2}(t), x_{cf1}(t) + x_{cf2}(t))}{f_c(x_{c2}(t), x_{cf2}(t))}x_{im}(t)
 \end{array} \right. \quad (2.12)$$

À partir du modèle **A** et grâce à sa décomposition, nous sommes arrivés à un modèle plus développé et plus complexe faisant intervenir de nouvelles constantes et qui décrit l'évolution des cellules d'une manière similaire au modèle **B**. Les deux modèles semblent différents au premier abord, mais ils sont fortement liés en réalité.

La différence principale réside dans la formulation des fonctions qui décrivent la prolifération et la différenciation des cellules ainsi que dans la prise en compte d'une population cancéreuse à renouvellement rapide.

2.7 Simulation des situations biologiques

Nous procédons à la simulation des différentes situations biologiques énoncées dans la section 2.4.1. Les paramètres de simulation ont été obtenus en se basant sur les paramètres choisis dans [13], [17], en procédant à quelques ajustements pour la mise à l'échelle.

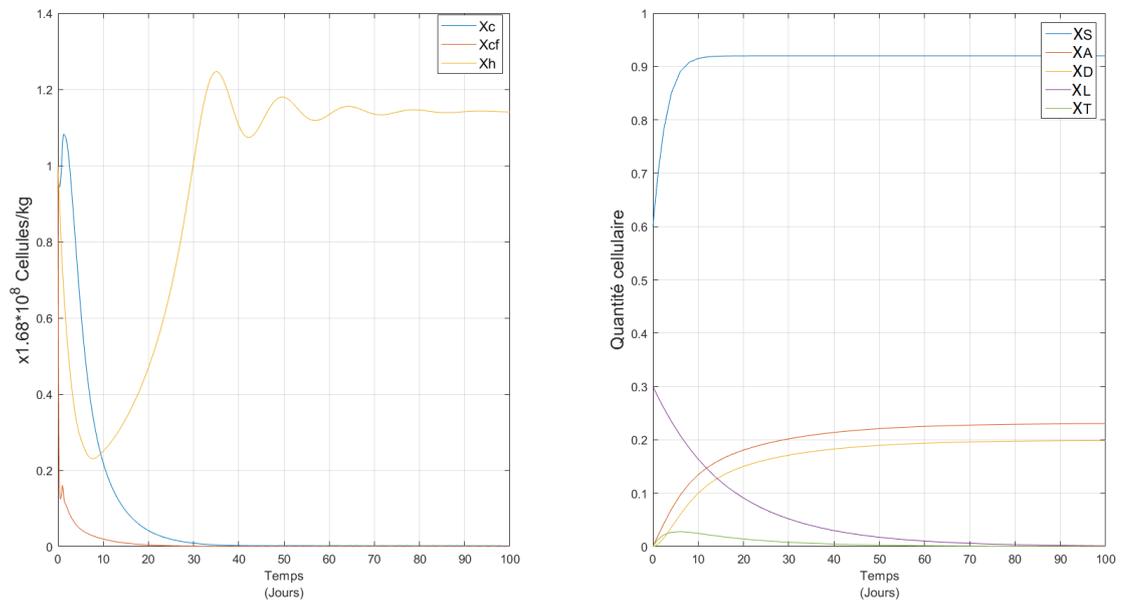


FIGURE 2.5 – Simulation de l'évolution des cellules saines et cancéreuses dans le cas d'une situation saine (premier modèle à gauche et second modèle à droite)

La figure 2.5 illustre le cas d'une situation saine, où l'on voit bien que la population des cellules saines, représentée par x_h pour le modèle **A** et par x_s, x_A et x_D pour le modèle **B**, survit et converge vers un point d'équilibre positif. La population des cellules cancéreuses quant à elle, représentée par x_c et x_{cf} pour le modèle **A** et par x_L et x_T pour le modèle **B**, converge vers l'extinction. Cela correspond à une production normale des cellules sanguines et l'absence de toute anomalie et donc l'absence de leucémie.

Dans ce cas, d'après la figure 2.6, on remarque que les cellules du système immunitaire enregistrent un pic de production dû à la stimulation du SI par la présence des cellules cancéreuses. On constate que la réponse immunitaire diminue avec le temps et revient à son état initial. C'est ce qui est attendu à cause de l'extinction de la population des cellules cancéreuses.

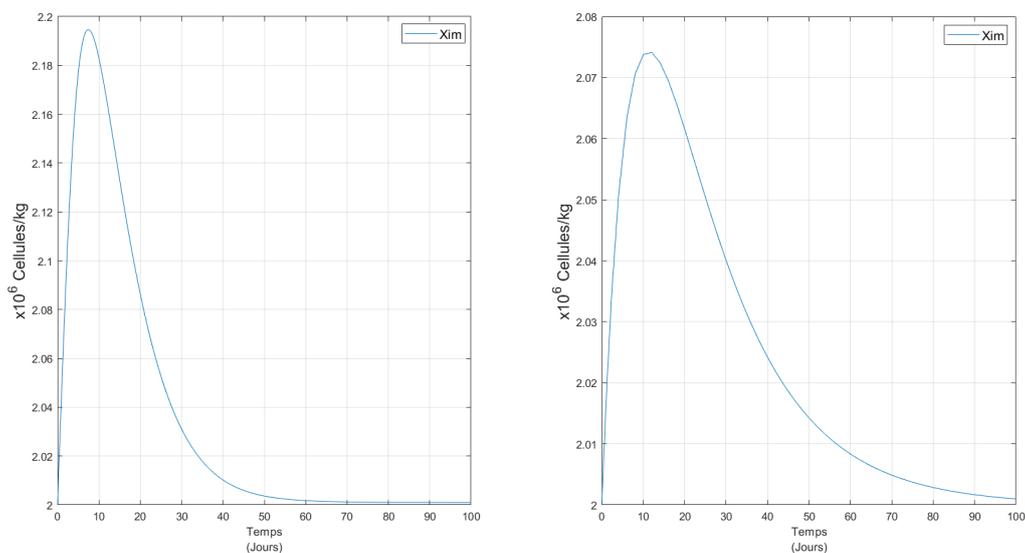


FIGURE 2.6 – Évolution des cellules immunitaires dans le cas d'une situation saine (premier modèle à gauche et second modèle à droite)

Les paramètres de simulation de la situation saine sont donnés par le tableau 2.4 :

Paramètre	Valeur numérique	Paramètre	Valeur numérique
L	0.55	ρ_s	0.5
\bar{L}	4.67	ρ_A	0.43
\tilde{L}	0.88	ρ_L	0.1
δ	0.5	ϕ_S	0.03
$\bar{\delta}$	0.2	ϕ_A	0.44
m	0.2	ϕ_L	0.05
\bar{m}	0.4	δ_S	0.01
γ	0.19	δ_A	0.01
$\bar{\gamma}$	0.39	δ_D	0.01
τ	1	δ_L	0.07
$\bar{\tau}$	5	δ_T	0.07
μ	0.005	μ_D	0.5
ϵ	0.3	μ_T	0.3
ν	0.03	δ_{im}	0.127
$\beta(0)$	0.1	$\bar{\beta}(0)$	1
$\tilde{\beta}(0)$	8		

TABLE 2.4 – Paramètres de simulation de la situation saine

Dans le cas d'une situation composée (figure 2.7), on observe la survie de l'ensemble des populations de cellules saines et cancéreuses, qui convergent vers des points d'équilibre non-nuls. L'évolution de la réponse immunitaire dans ce cas indique une production continue des cellules immunitaires. La cadence de cette production diminue avec le temps à cause de l'inhibition de la réponse immunitaire causée par la présence des cellules cancéreuses. Cette situation révèle la présence d'un état *pré-leucémique*, connu aussi sous le nom de *syndromes myélodysplasiques* [8]. Ce cas doit être traité rapidement avant l'apparition et l'installation d'une potentielle LMA.

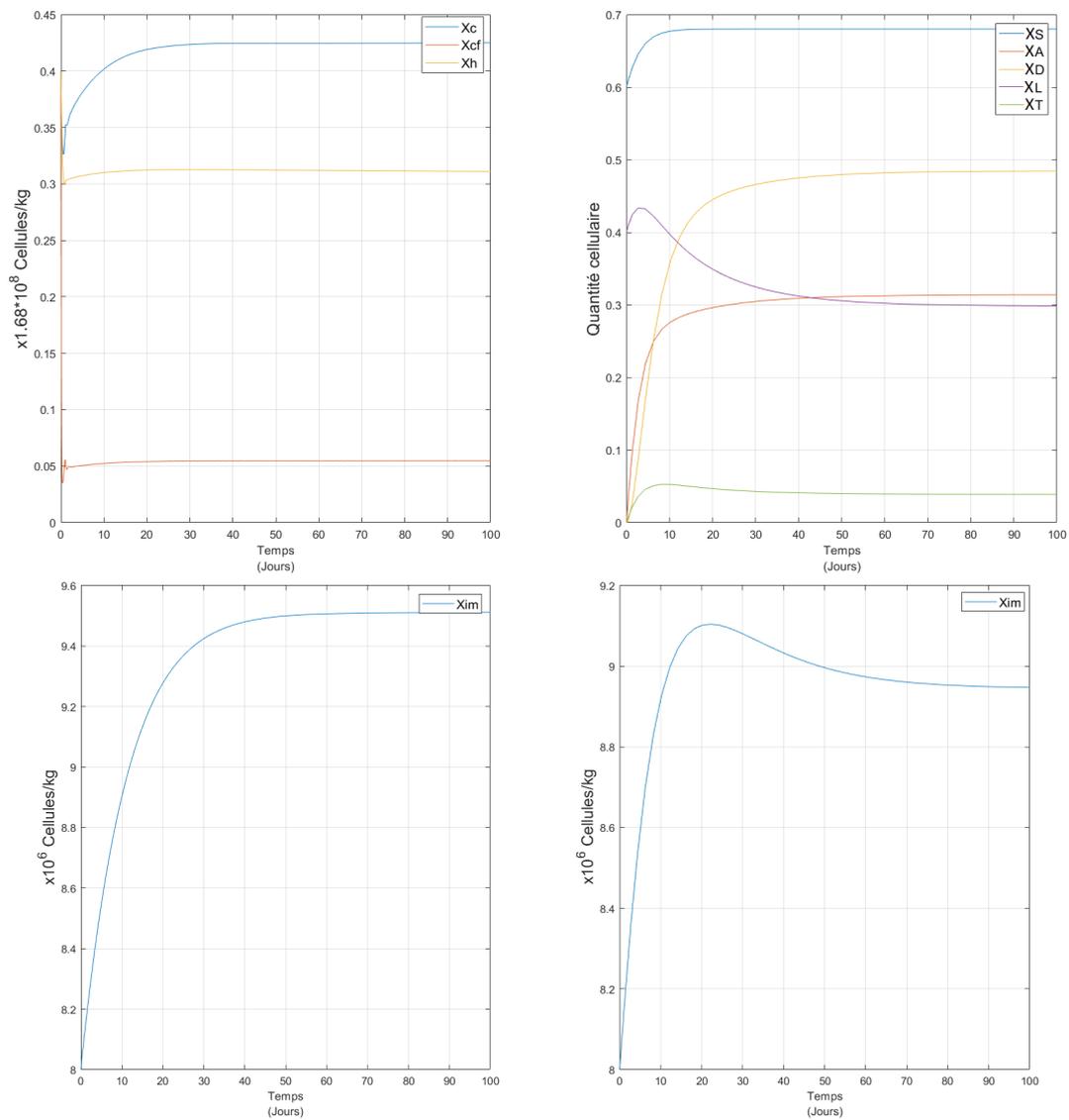


FIGURE 2.7 – Simulation de l'évolution des cellules saines, cancéreuses et immunitaires dans le cas d'une situation composée (modèle **A** à gauche et modèle **B** à droite)

Les paramètres de simulation de la situation composée sont donnés par le tableau 2.5 :

Paramètre	Valeur numérique	Paramètre	Valeur numérique
\bar{L}	0.5	ρ_s	0.5
\bar{L}	1.07	ρ_A	0.43
\tilde{L}	0.8	ρ_L	0.27
δ	0.38	ϕ_S	0.14
$\bar{\delta}$	0.02	ϕ_A	0.44
m	0.09	ϕ_L	0.05
\bar{m}	0.09	δ_S	0.02
γ	0.1	δ_A	0.03
$\bar{\gamma}$	0.1	δ_D	0.01
τ	1	δ_L	0.01
$\bar{\tau}$	0.8	δ_T	0.04
μ	0.005	μ_D	0.275
ϵ	0.3	μ_T	0.3
ν	0.045	δ_{im}	0.127
$\beta(0)$	0.7	$\bar{\beta}(0)$	1
$\tilde{\beta}(0)$	12		

TABLE 2.5 – Paramètres de simulation de la situation composée

La figure 2.8 illustre la simulation d'une situation purement leucémique caractérisée par l'extinction de toutes les cellules saines et la survie des cellules cancéreuses. D'une manière similaire à la situation composée, les cellules immunitaires sont produites de façon continue. À cause de la forte présence des cellules cancéreuses, la réponse immunitaire diminue avec le temps.

En réalité cette situation ne peut exister puisque l'extinction des cellules sanguines saines entraîne la mort du patient.

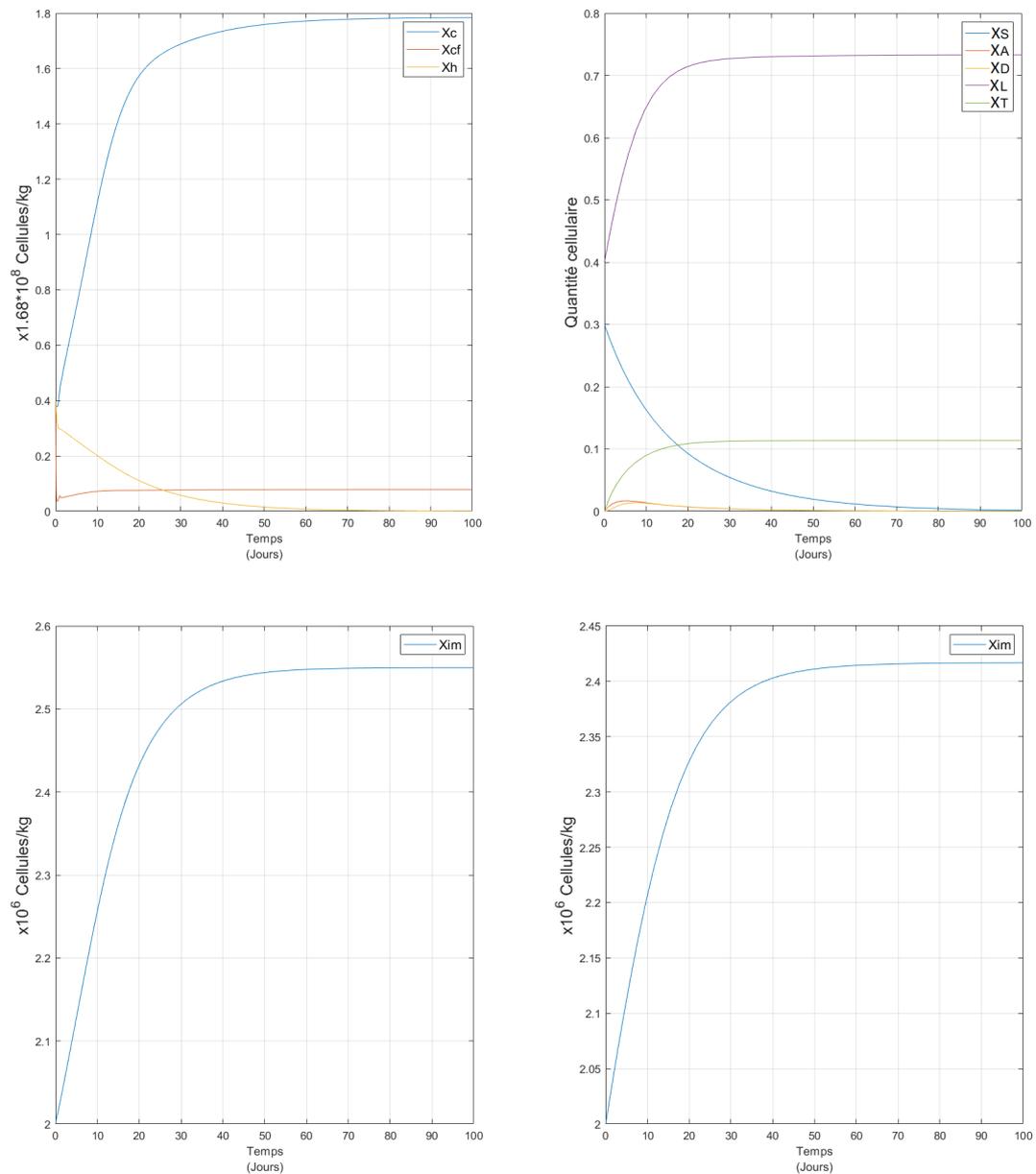


FIGURE 2.8 – Simulation de l'évolution des cellules saines, cancéreuses et immunitaires dans le cas d'une situation purement leucémique (modèle **A** à gauche et modèle **B** à droite)

Les paramètres de simulation de la situation purement leucémique sont donnés par le tableau 2.6 :

Paramètre	Valeur numérique	Paramètre	Valeur numérique
L	0.5	ρ_s	0.05
\bar{L}	1.07	ρ_A	0.43
\tilde{L}	0.8	ρ_L	0.27
δ	0.15	ϕ_S	0.03
$\bar{\delta}$	0.08	ϕ_A	0.5
m	0.09	ϕ_L	0.05
\bar{m}	0.09	δ_S	0.01
γ	0.1	δ_A	0.01
$\bar{\gamma}$	0.1	δ_D	0.01
τ	1	δ_L	0.07
$\bar{\tau}$	0.8	δ_T	0.07
μ	0.005	μ_D	0.5
ϵ	0.3	μ_T	0.3
ν	0.03	δ_{im}	0.127
$\beta(0)$	0.7	$\bar{\beta}(0)$	1
$\tilde{\beta}(0)$	12		

TABLE 2.6 – Paramètres de simulation de la situation purement leucémique

2.8 Conclusion

À travers ce chapitre nous avons pu aboutir à deux modèles décrivant le phénomène de l'hématopoïèse et qui nous ont permis d'introduire la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Ces deux modèles sont à base d'équations différentielles et se rapprochent du phénomène biologique réel grâce à l'interconnexion existante entre les cellules saines et les cellules cancéreuses. L'introduction du système immunitaire est très intéressante. Grâce à ce nouvel état, avons une meilleure vue sur la dynamique cellulaire ainsi que la possibilité d'introduire un traitement par immunothérapie dans la suite.

Le modèle **A** introduit un nombre non négligeable de paramètres nous permettant de décrire la complexité biologique de l'hématopoïèse en se basant sur le cycle cellulaire des cellules concernées. Le modèle **B** quant à lui met l'accent sur le degré de différenciation des cellules saines et leucémiques, et découpe ces deux populations en plusieurs sous-populations cellulaires selon leur différenciation.

L'étude de la stabilité ainsi que l'étude des points d'équilibre nous ont permis de décrire les trois situations biologiques les plus importantes : la situation saine, la situation composée et la situation purement leucémique.

Dans la suite, nous exploiterons ces deux modèles ainsi que leurs particularités pour proposer différentes stratégies de traitement optimales.

Approche thérapeutique basée sur la commande optimale

3.1 Introduction

La modélisation mathématique des processus biologiques complexes permet aux mathématiciens et aux biologistes une meilleure compréhension des phénomènes biologiques naturels. Elle facilite le développement et l'examen des hypothèses, l'amélioration de la compréhension des interactions biologiques et l'interprétation des données expérimentales qui est primordiale pour l'estimation et l'identification des paramètres. Ces modèles mathématiques représentent un instrument commode et peu coûteux dans le cadre de l'enquête sur les processus et les interventions biologiques, pour lesquels l'accessibilité expérimentale se veut être délicate, coûteuse en termes de moyens et difficile à accéder dans certains cas.

À partir de là, beaucoup de techniques de commande peuvent être exploitées afin de proposer des approches thérapeutiques contre la LMA. Certaines méthodes de commande classiques comme l'analyse de la stabilité selon Lyapunov, la commande linéaire et le Backstepping sont utilisées pour contrer le cancer[11], [70]. D'autres ont recours à des méthodes plus avancées à base de commandes adaptatives, commandes par modes glissants et commandes par neuro-contrôle[3], [7], [60]. Néanmoins, l'aspect incertain et ambigu du phénomène biologique a poussé les chercheurs vers l'application de commandes par la logique floue et par les réseaux de neurones[30], [42].

D'un point de vue optimalité, trouver les doses *minimales* permettant de mettre fin à un cancer est un réel défi auquel sont confrontés les chercheurs. En effet, trouver les doses minimales est très important du point de vue médical car cela implique la minimisation

de la toxicité du traitement sur les patients, mais aussi du point de vue économique afin d'économiser les doses du traitement qui peuvent coûter cher. L'emploi de la théorie de la commande optimale pour remédier à ce genre de problèmes est très intéressant d'un point de vue mathématique, mais aussi biologique et médical car il faut prendre en considération les limitations pratiques liées au traitement.

À travers ce chapitre, nous introduiront d'abord les notions essentielles de la théorie de la commande optimale, pour ensuite définir nos objectifs et calculer la commande optimale grâce au principe du maximum de Pontryagin et enfin, appliquer la commande sur le modèle **A** (équations 2.8) pour déterminer ainsi les doses optimales du traitement.

3.2 Théorie de la commande optimale

La théorie de la commande optimale est une théorie qui consiste en la recherche d'une loi de commande pour un système dynamique, sur une période de temps donnée, en optimisant une fonction objectif. Son côté pratique prend en compte les contraintes réelles liées au système et à la commande, ce qui a permis d'étendre son champ d'application : de l'ingénierie des systèmes électriques aux modèles économiques tout en passant par les systèmes biologiques complexes.

De nombreux chercheurs ont exploité cette théorie dans l'étude des modèles mathématiques traitant de l'évolution des tumeurs et des cancers, en proposant des thérapies plus intéressantes pour déterminer les doses optimales de la chimiothérapie dans le cadre de l'éradication des cellules malignes[12], [38], [51].

Soit \dot{x} le système d'état suivant :

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

Avec

- $x \in \mathbb{R}^n$ est le vecteur d'état
- $u \in \mathbb{R}^m$ est le vecteur de commande appliqué au système à chaque instant $t \in [t_0 \ t_f]$; avec $x(t_0)$ connu.

Le principal objectif de la commande optimale est de minimiser ou de maximiser un critère J composé d'une fonction objectif à déterminer. Dans le cas d'une représentation d'état, il est souvent objet de déplacer le vecteur d'état vers une trajectoire donnée. En d'autres termes, on veut déplacer le vecteur d'état vers la référence désirée.

La fonction objectif est décrite en fonction du vecteur d'état x et de la commande u . Le critère J possède la forme générale suivante 3.1 :

$$J = \phi(x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} \Gamma(t, x(t), u(t)) dt \quad (3.1)$$

3.2.1 Principe du maximum de Pontryagin

C'est l'une des méthodes qui est fréquemment utilisée pour la résolution de problèmes de commande optimale. Le principe du maximum de Pontryagin est une méthode particulièrement efficace, d'autant plus lorsque il y a introduction des contraintes liées aux états et à la commande.

Soit H le Hamiltonien d'un système d'état $\dot{x} = f(t, x, u)$:

$$H(t, x, u, \lambda) = -\Gamma(t, x, u) + \lambda f(t, x, u) \quad (3.2)$$

Où λ est le vecteur d'état adjoint vérifiant :

$$\frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} \quad (3.3)$$

Le principe du maximum de Pontryagin[47] stipule que, pour une trajectoire optimale du vecteur d'état x^* avec le vecteur d'état adjoint correspondant λ^* à cette trajectoire, la commande optimale u^* **existe** de sorte à ce que la relation suivante soit vérifiée pour toute commande u admissible :

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

En d'autres termes, la commande optimale u^* maximise le Hamiltonien donné par l'équation 3.2.

En particulier, si les assertions suivantes sont vraies :

- t_f est fixé ;
- x_f est libre ;
- $\phi(x(t_f)) = 0$

Alors grâce aux conditions de transversalité on obtient :

$$\lambda(t_f) = \frac{\partial \phi}{\partial x} \Big|_{t=t_f} = 0$$

3.3 Approche thérapeutique

Le traitement principal de la LMA ou de n'importe quel cancer en général est **la chimiothérapie**, qui consiste en l'administration de médicaments (appelés *agents chimiothérapeutiques*) visant à agir sur la prolifération des cellules cancéreuses pour arrêter leur multiplication anarchique et ainsi les détruire. La chimiothérapie expose cependant le patient à d'importants effets secondaires indésirables, liés la plupart du temps à une baisse considérable des cellules immunitaires et des globules rouges. On parle alors d'aplasie.[4]

D'autre part, il est commun qu'après un traitement par chimiothérapie, le patient a de fortes chances de subir une récurrence (ou rechute) qui entraîne la réapparition des cellules cancéreuses. Les chercheurs se sont donc penchés sur d'autres stratégies thérapeutiques pour faire face à l'apparition de la récurrence, en renforçant la chimiothérapie par l'association de cette dernière à un traitement par immunothérapie dans le cas d'une LMA par exemple[2]. Cette combinaison de thérapies s'avère être efficace. C'est pour cela qu'elle fait la tendance actuelle des recherches pour lutter contre la leucémie[53].

L'immunothérapie stimule le système immunitaire en augmentant sa performance face aux cellules malignes et en contournant l'effet immunosuppresseur du cancer[2]. La reconnaissance et l'élimination des cellules cancéreuses par le système immunitaire seront donc plus efficaces[35], [53].

La stratégie de traitement sera donc la suivante

- un premier traitement par injection d'agents chimiothérapeutiques dont la dose est $u_1 \in [0, U_{1max}]$;
- un second traitement par immunothérapie, après la chimiothérapie, dont la dose est $u_2 \in [0, U_{2max}]$.

L'objectif est de déterminer les doses optimales (minimales) de u_1 et u_2 permettant d'éradiquer les cellules cancéreuses en se basant sur le principe du maximum de Pontryagin.

3.3.1 Traitement par chimiothérapie

La chimiothérapie introduit deux effets importants sur les cellules cancéreuses : un premier effet inhibiteur $I_1(u_1)$ de la division anarchique des cellules cancéreuses et un deuxième effet exterminateur $R_2(u_1)$ augmentant le taux de mortalité des cellules cancéreuses.[68]

Par ailleurs, comme indiqué précédemment, la chimiothérapie possède un effet immunosuppresseur. On introduit donc pour cela l'effet $R_i(u_1)$ de telle sorte à augmenter le taux de mortalité des cellules du système immunitaire.[4]

Le système d'état suivant représente le modèle présenté dans le chapitre 2 (équations 2.8) après l'introduction des effets de la chimiothérapie :

$$\begin{cases} \dot{x}_c(t) = -(\delta + \beta((z(t)) + R_2(u_1) + \frac{\mu x_{im}(t)}{1 + \epsilon x_c(t)^2})x_c(t) + I_1(u_1)L \int_0^\tau h(a)\omega_c(t-a) dt \\ \dot{x}_{cf}(t) = -(\tilde{\beta}(x_{cf}(t)) + \frac{\mu x_{im}(t)}{1 + \epsilon x_{cf}(t)^2})x_{cf} + I_1(u_1)\tilde{L} \int_0^\tau h(a)\omega_c(t-a) dt \\ \dot{x}_h(t) = -(\bar{\delta} + \bar{\beta}((z(t))))x_h(t) + \bar{L} \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(a)\omega_h(t-a) dt \\ \dot{x}_{im}(t) = s_i - (\delta_{im} + K_u R_i(u_1))x_{im}(t) + \frac{\nu(x_c(t) + x_{cf}(t))x_{im}}{1 + \epsilon(x_c(t) + x_{cf}(t))^2} \end{cases} \quad (3.4)$$

Où K_u représente le taux de mortalité des cellules immunitaires causé par une dose maximale d'agents chimiothérapeutiques.[61]

Les expressions des deux effets $I_1(u_1)$ et $R_2(u_1)$ sont les suivantes[68] :

$$I_1(u_1) = \frac{1}{1 + u_1}, R_2(u_1) = \frac{u_1}{1 + u_1}$$

L'expression de l'effet immunosuppresseur $R_i(u_1)$ est donnée par[61] :

$$R_i(u_1) = 1 - e^{-u_1} \approx \frac{u_1}{1 + u_1}$$

Ces expressions sont obtenues en supposant que pour une dose maximale de u_1 , $R_1(u_1)$ et $R_i(u_1)$ atteindront leur valeur maximale de 1 et qui aura pour conséquence une forte élimination des cellules cancéreuses et immunitaires. Tandis que $I_1(u_1)$ convergera vers 0 pour de très fortes doses de traitement u_1 , procédant ainsi à l'inhibition totale de la division des cellules cancéreuses.

À partir de là, nous pouvons formuler notre problème. Le but est de déplacer les populations de cellules cancéreuses (x_c, x_{cf}) vers l'origine $(0,0)$ tout en assurant la survie des cellules saines et des cellules immunitaires $(x_h, x_{im} > 0)$. Nous proposons donc le critère suivant à optimiser :

$$J(u) = \frac{1}{2} \int_{t_{ci}}^{t_{cf}} a_1 x_c^2 + a_2 x_{cf}^2 + r u_1^2 dt \quad (3.5)$$

Les deux premiers termes du critère ont pour objectif de minimiser la quantité cellulaire de la population des cellules cancéreuses, tandis que le troisième terme a pour objectif de minimiser la dose du traitement afin de limiter les effets néfastes de la chimiothérapie. Les coefficients a_1, a_2 et r sont des coefficients de pondération qui illustrent le poids que l'on donne aux termes à minimiser.

D'après les équations 3.2 et, 3.3 on obtient la formulation du Hamiltonien et du vecteur d'état adjoint :

$$H_a = -\frac{1}{2}(a_1 x_c^2 + a_2 x_{cf}^2 + r u_1^2) + \lambda_1 \dot{x}_c + \lambda_2 \dot{x}_{cf} + \lambda_3 \dot{x}_h + \lambda_4 \dot{x}_{im}$$

$$\dot{\lambda}(t) = \begin{bmatrix} \lambda_1(t) \\ \lambda_2(t) \\ \lambda_3(t) \\ \lambda_4(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_1 x_c \\ a_2 x_{cf} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} - J_a \lambda(t), \quad \dot{\lambda}(t_{cf}) = 0$$

Où J_a est la matrice Jacobienne du système.

Remarque : les deux propositions suivantes, que l'on utilisera par la suite, ont été prouvées dans[66].

$$\begin{cases} \int_0^\tau h(a)\omega_c(t-a) dt \simeq H(0)\omega_c(t) \\ \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(a)\omega_h(t-a) dt \simeq \bar{H}(0)\omega_h(t) \end{cases}$$

L'évaluation du Hamiltonien en fonction de la commande, selon le principe du maximum de Pontryagin, se fait par le calcul de $\frac{\partial H_a}{\partial u_1}$:

$$\frac{\partial H_a}{\partial u_1} = -ru_1 - \frac{\partial R_2}{\partial u_1}\lambda_1x_c + \frac{\partial I_1}{\partial u_1}\Upsilon - \frac{\partial R_i}{\partial u_1}\lambda_4K_u x_{im}$$

Avec $\Upsilon = (\lambda_1L + \lambda_2\tilde{L})\omega_cH(0)$

On aboutit donc à 3 situations comme le montrent les équations suivantes :

$$\begin{cases} \frac{\partial H_a}{\partial u_1} > 0 & \Rightarrow & u_1 = U_{1max} \\ \frac{\partial H_a}{\partial u_1} = 0 & \Rightarrow & u_1 \in]0, U_{1max}[\\ \frac{\partial H_a}{\partial u_1} < 0 & \Rightarrow & u_1 = 0 \end{cases} \quad (3.6)$$

Dans le cas où $u_1 \in]0, U_{1max}[$, il est nécessaire de passer par la résolution de l'équation 3.7 :

$$\begin{cases} \frac{\partial H_a}{\partial u_1} = 0 \\ \frac{\partial H_a}{\partial u_1} = -ru_1 - \frac{\partial R_2}{\partial u_1}\lambda_1x_c + \frac{\partial I_1}{\partial u_1}\Upsilon - \frac{\partial R_i}{\partial u_1}\lambda_4K_u x_{im} \\ 0 = -ru_1 - \frac{\partial R_2}{\partial u_1}\lambda_1x_c + \frac{\partial I_1}{\partial u_1}\Upsilon - \frac{\partial R_i}{\partial u_1}\lambda_4K_u x_{im} \end{cases} \quad (3.7)$$

La commande optimale u_1^* sera finalement la solution de l'équation 3.8 :

$$ru_1^3 + 2ru_1^2 + ru_1 + \lambda_1x_c + \lambda_4x_{im}K_u + \Upsilon = 0 \quad (3.8)$$

3.3.2 Traitement par immunothérapie

L'immunothérapie possède un effet stimulateur sur le système immunitaire. Cette thérapie permet d'augmenter l'efficacité du système immunitaire face aux cellules cancéreuses. L'administration des agents chimiques dans le cadre de l'immunothérapie permet de contrer l'effet immunosuppresseur du cancer et de la chimiothérapie, en facilitant notamment la reconnaissance et l'élimination des cellules malignes par les cellules du système immunitaire.[2]

Soit $I_u(u_2)$ l'effet du traitement par immunothérapie. Cet effet a pour objectif d'augmenter le taux d'élimination des cellules cancéreuses par les cellules immunitaires μ d'une part, et d'augmenter le taux de stimulus du système immunitaire par les cellules cancéreuses ν d'une autre part, tout en compensant l'effet immunosuppresseur causé par le cancer et la chimiothérapie.

Le système d'état suivant représente le modèle présenté dans le chapitre 2 (équations 2.8) après l'introduction des effets de l'immunothérapie :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_c(t) = -(\delta + \beta((z(t)) + \frac{\mu x_{im}(t)}{1 + \epsilon x_c(t)^2} I_u(u_2)))x_c(t) + L \int_0^\tau h(a)\omega_c(t-a) dt \\ \dot{x}_{cf}(t) = -(\tilde{\beta}(x_{cf}(t)) + \frac{\mu x_{im}(t)}{1 + \epsilon x_{cf}(t)^2} I_u(u_2))x_{cf} + \tilde{L} \int_0^\tau h(a)\omega_c(t-a) dt \\ \dot{x}_h(t) = -(\bar{\delta} + \bar{\beta}((z(t))))x_h(t) + \bar{L} \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(a)\omega_h(t-a) dt \\ \dot{x}_{im}(t) = s_i - \delta_{im}x_{im}(t) + \frac{\nu(x_c(t) + x_{cf}(t))x_{im}}{1 + \epsilon(x_c(t) + x_{cf}(t))^2} I_u(u_2) \end{array} \right. \quad (3.9)$$

Nous avons exprimé $I_u(u_2)$ de la façon suivante :

$$I_u(u_2) = 1 + i_2 u_2 \quad (3.10)$$

i_2 représente le taux pour lequel l'efficacité des cellules immunitaires est multipliée, pour une dose maximale du traitement u_2 . La valeur exacte de ce coefficient n'est malheureusement pas connue. Les recherches suggèrent qu'elle varie d'un patient à un autre dans un intervalle très large, allant de 10 jusqu'à 1000.[21]

Dans notre cas, nous avons opté pour une valeur réduite de $i_2 = 25$, car les cellules cancéreuses, et plus précisément les cellules leucémiques souches, ne sont pas facilement atteignables par les cellules immunitaires au niveau de la moelle osseuse. [25] Par ailleurs, la dose maximale des agents chimiques de cette thérapie est personnalisée selon différents paramètres. Elle varie en fonction du profil du patient, de l'agent chimique administré et de l'état des autres organes. [10]

De ce fait, il a été plus pratique de normaliser la dose des agents chimiques ($u_2 = \frac{U_2}{U_{2max}}$) de telle sorte à ce que la commande u_2 soit limitée à 1 pour une dose maximale, ce qui veut dire que $u_2 \in [0, 1]$.

On se retrouve donc une nouvelle fois face à un problème de commande optimale où le but est d'éradiquer les cellules cancéreuses grâce à des doses optimales d'agents chimiques administrés dans le cas de l'immunothérapie.

Le critère à minimiser reste donc le même que celui introduit précédemment (équation 3.5) :

$$J(u) = \frac{1}{2} \int_{t_{ii}}^{t_{if}} a_{1i}x_c^2 + a_{2i}x_{cf}^2 + r_i u_2^2 dt$$

Le Hamiltonien ainsi que le vecteur d'état adjoint auront pour expression :

$$H_a = -\frac{1}{2}(a_{1i}x_c^2 + a_{2i}x_{cf}^2 + r_i u_2^2) + \lambda_1 \dot{x}_c + \lambda_2 \dot{x}_{cf} + \lambda_3 \dot{x}_h + \lambda_4 \dot{x}_{im}$$

$$\dot{\lambda}(t) = \begin{bmatrix} \lambda_1(t) \\ \lambda_2(t) \\ \lambda_3(t) \\ \lambda_4(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{1i}x_c \\ a_{2i}x_{cf} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} - J_a \lambda(t), \quad \dot{\lambda}(t_{cf}) = 0$$

L'évaluation du Hamiltonien par rapport à la commande u_2 est donné par :

$$\frac{\partial H_a}{\partial u_2} = -r_i u_2 - \mu i_2 x_{im} \left(\frac{\lambda_1 x_c}{1 + \epsilon x_c^2} + \frac{\lambda_2 x_{cf}}{1 + \epsilon x_{cf}^2} \right) + \lambda_4 i_2 x_{im} \frac{\nu(x_c + x_{cf})}{1 + \epsilon(x_c + x_{cf})^2}$$

Nous distinguons dans ce cas trois situations :

$$\begin{cases} \frac{\partial H_a}{\partial u_2} > 0 & \Rightarrow & u_2 = 1 \\ \frac{\partial H_a}{\partial u_2} = 0 & \Rightarrow & u_2 \in]0, 1[\\ \frac{\partial H_a}{\partial u_2} < 0 & \Rightarrow & u_2 = 0 \end{cases} \quad (3.11)$$

Dans le cas où $u_2 \in]0, 1[$:

$$\begin{cases} \frac{\partial H_a}{\partial u_2} = 0 \\ \frac{\partial H_a}{\partial u_2} = -r_i u_2 - \mu i_2 x_{im} \left(\frac{\lambda_1 x_c}{1 + \epsilon x_c^2} + \frac{\lambda_2 x_{cf}}{1 + \epsilon x_{cf}^2} \right) + \lambda_4 i_2 x_{im} \frac{\nu(x_c + x_{cf})}{1 + \epsilon(x_c + x_{cf})^2} \\ 0 = -r_i u_2 - \mu i_2 x_{im} \left(\frac{\lambda_1 x_c}{1 + \epsilon x_c^2} + \frac{\lambda_2 x_{cf}}{1 + \epsilon x_{cf}^2} \right) + \lambda_4 i_2 x_{im} \frac{\nu(x_c + x_{cf})}{1 + \epsilon(x_c + x_{cf})^2} \end{cases} \quad (3.12)$$

La commande optimale u_2^* aura donc pour expression :

$$u_2^* = \frac{i_2 x_{im}}{r_2} \left(-\mu \left(\frac{\lambda_1 x_c}{1 + \epsilon x_c^2} + \frac{\lambda_2 x_{cf}}{1 + \epsilon x_{cf}^2} \right) + \frac{\nu \lambda_4 (x_c + x_{cf})}{1 + \epsilon (x_c + x_{cf})^2} \right) \quad (3.13)$$

L'immunothérapie conduit à une forte production de cellules immunitaires. Cela peut conduire à l'émergence d'effets secondaires qui se manifestent par des maladies inflammatoires et des maladies auto-immunes. Ces effets secondaires sont malheureusement imprévisibles, on ne connaît donc pas réellement le seuil du nombre de cellules immunitaires qui les provoquerait. Les patients traités par immunothérapie sont le plus généralement soumis à des examens réguliers pour justement, éviter ces effets secondaires.[28]

On suggère la connaissance préalable d'un nombre nécessaire et ciblé de cellules immunitaires qu'on note x_{im}^d , et qui améliorerait l'aspect de la commande en introduisant un autre terme minimisant la différence entre le nombre de cellules immunitaires désiré et le nombre actuel :

$$J(u) = \frac{1}{2} \int_{t_{ii}}^{t_{if}} a_{1i} x_c^2 + a_{2i} x_{cf}^2 + r_i u_2^2 + a_{3i} (x_{im} - x_{im}^d)^2 dt$$

Dans ce cas, le vecteur d'état adjoint aura pour expression :

$$\dot{\lambda}(t) = \begin{bmatrix} a_{1i} x_c \\ a_{2i} x_{cf} \\ 0 \\ a_{3i} (x_{im} - x_{im}^d) \end{bmatrix} - J_a \lambda(t)$$

L'expression de la commande restera inchangée.

3.4 Simulation

Soit la figure 3.1 représentant une situation cancéreuse. Cette situation est caractérisée par une forte production de cellules cancéreuses quiescentes (x_c) et à renouvellement rapide (x_{cf}) ainsi qu'une baisse rapide de la production de cellules saines (x_h) jusqu'à leur extinction totale.

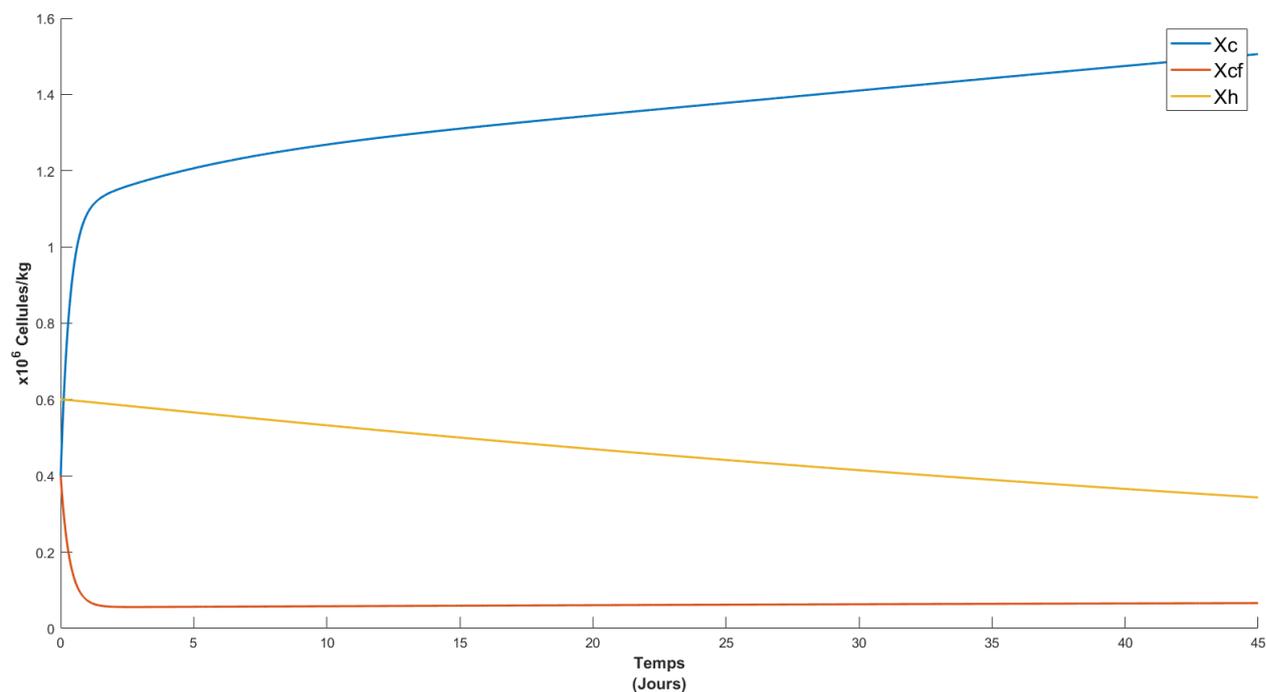


FIGURE 3.1 – La situation cancéreuse prise comme cas d'étude

Cette situation fera l'objet de notre étude dans le cadre de l'application de la commande optimale, dont l'objectif est l'éradication des cellules cancéreuses et la survie des cellules saines.

Dans un premier temps, nous allons procéder à un traitement par chimiothérapie à doses quotidiennes pour une durée de dix jours. Nous procéderons ensuite à un traitement par immunothérapie à doses hebdomadaires pour une durée de deux semaines.

Les équations (3.8) et (3.13) décrivent des lois de commandes continues caractérisées par une actualisation de leur amplitude à chaque pas de simulation. En pratique, la chimiothérapie et l'immunothérapie correspondent à des commandes évaluées respectivement d'une manière quotidienne et hebdomadaire. Afin de nous conformer à la pratique, nous allons évaluer et appliquer la moyenne quotidienne de la commande u_1^* ainsi que la moyenne hebdomadaire de la commande u_2^* .

La figure 3.2 représente l'application des deux commandes optimales u_1^* et u_2^* sur la situation cancéreuse :

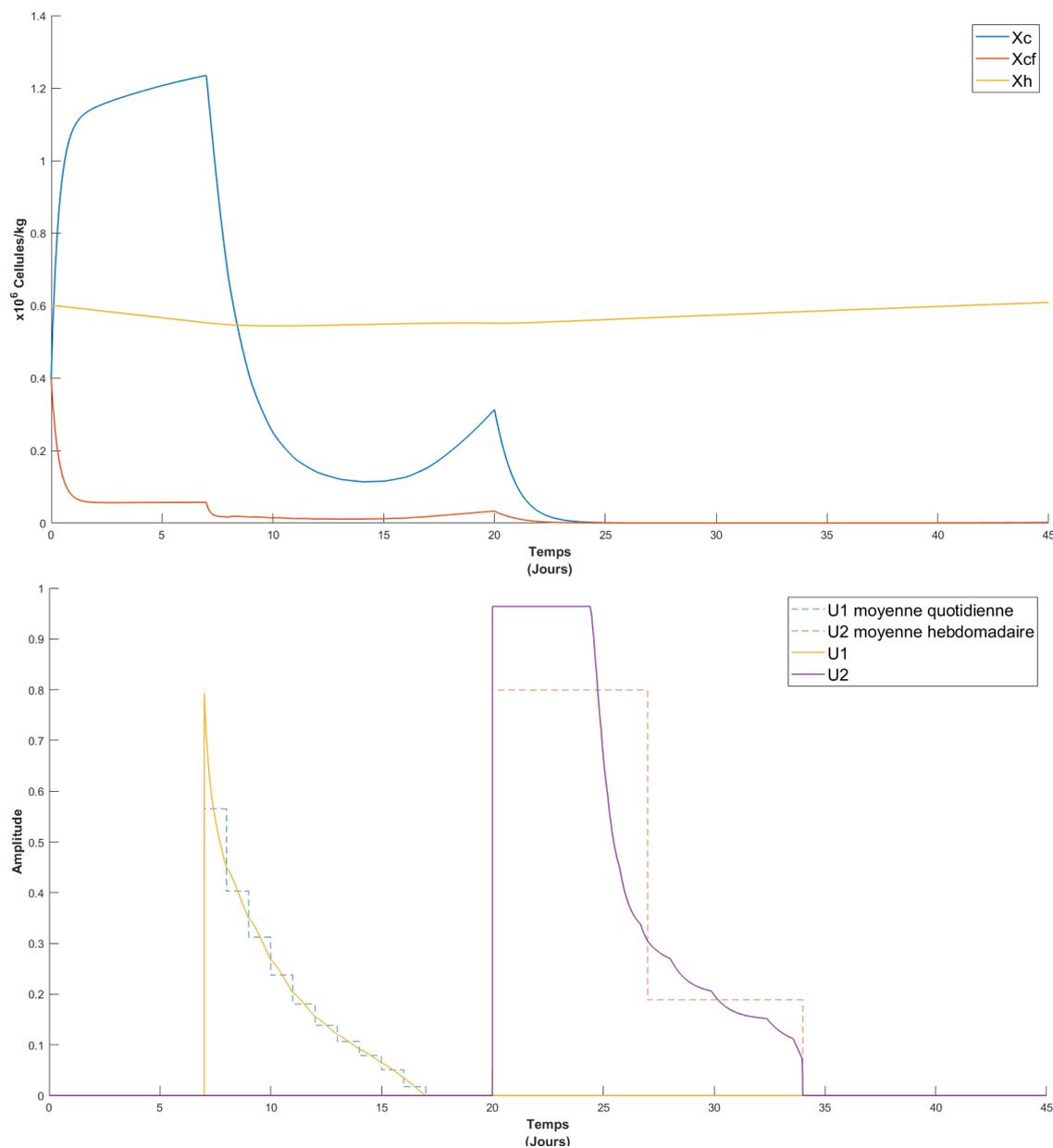


FIGURE 3.2 – Application des deux commandes optimales u_1^* et u_2^*

L'injection d'agents chimiothérapeutiques à partir du **7ème jour** pendant dix jours réduit considérablement la production de cellules cancéreuses sans pour autant causer leur disparition. Le choix des coefficients de pondération est important dans ce cas. En effet, le traitement par chimiothérapie n'est généralement pas conçu pour éradiquer totalement les cellules cancéreuses. Cela nécessiterait une injection de doses très importantes que le patient ne pourrait pas supporter. Il est alors question de diminuer la production des cellules cancéreuses en minimisant les doses de la chimiothérapie. La commande u_1^* prend la forme

d'une fonction escalier décroissante, avec une dose maximale pendant le premier jour de traitement jusqu'à atteindre une dose minimale le 10ème jour.

À partir du **20ème jour**, soit trois jours après la chimiothérapie, on commence le traitement par immunothérapie, décrit par la commande u_2^* . On observe immédiatement une baisse de la production des cellules cancéreuses restantes. Le prolongement du traitement après l'éradication des cellules cancéreuses, avec une dose relativement importante d'agents chimiques obtenue par une augmentation des coefficients a_{1i} et a_{2i} , est très important dans le cadre de l'apparition d'une récurrence précoce. Nous aborderons ce point un peu plus tard.

En ce qui concerne les cellules saines (x_h), on constate une légère hausse de leur production. Cette hausse n'est pas directement induite par la commande mais c'est plutôt une conséquence directe de la diminution de la production des cellules cancéreuses. Cela est dû à l'interconnexion des deux populations cellulaires que propose ce modèle. En d'autres termes, la hausse de la production des cellules saines est une conséquence de leur compétition avec les cellules cancéreuses dans la moelle osseuse.

La survie des cellules saines et l'éradication des cellules cancéreuses nous permet d'affirmer que nos objectifs de commande sont atteints.

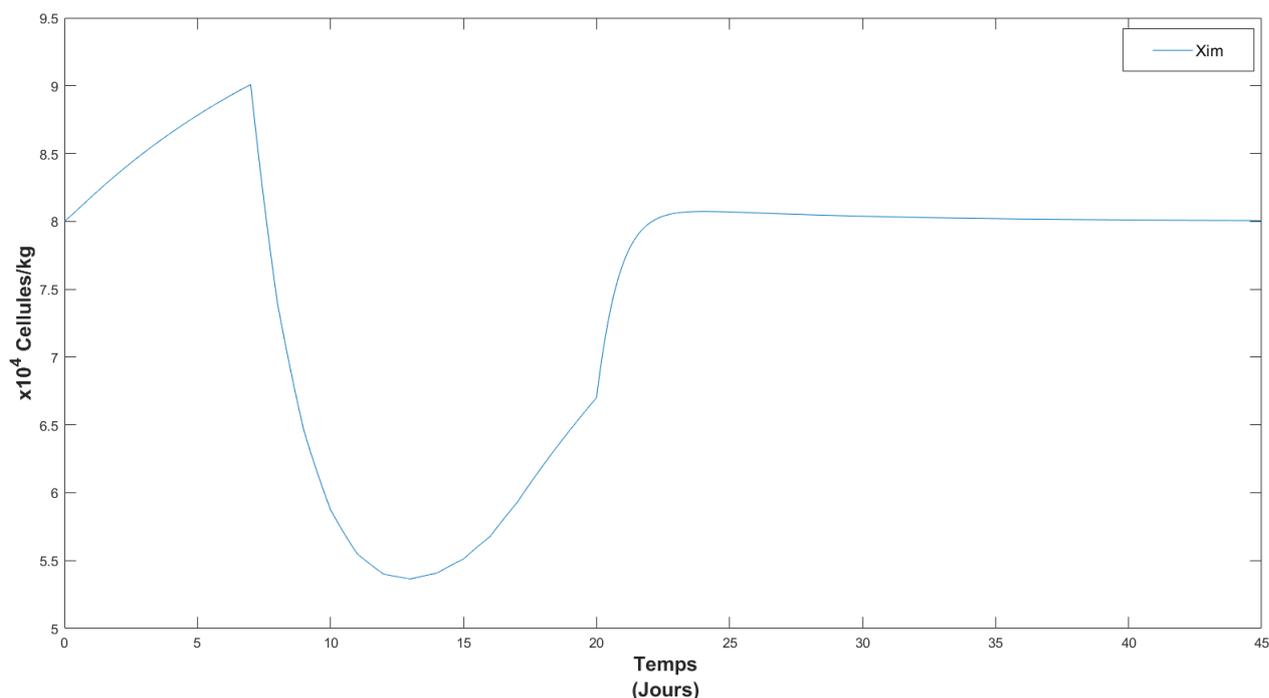


FIGURE 3.3 – Évolution des cellules du système immunitaire pendant l'application du traitement

La figure 3.3 représente l'évolution de la population des cellules du système immunitaire pendant l'application du traitement. On observe une légère hausse de la production avant la chimiothérapie. C'est la réponse du système immunitaire à une forte production de cellules cancéreuses.

L'injection d'agents chimiothérapeutiques (à partir 7ème jour) provoque comme prévu une forte baisse dans la production des cellules immunitaires. L'injection d'agents chimiques dans le cadre l'immunothérapie (à partir du 20ème jour) conduit à une forte production des cellules immunitaires. À partir du 23ème jour, on observe une stabilisation de la production des cellules immunitaires due à un retour à une situation saine.

La figure 3.4 illustre le cas où la durée du traitement par immunothérapie est réduite. L'augmentation du coefficient de pondération spécifique à u_2 et la diminution de la durée du traitement nous permettent d'observer une éradication des cellules cancéreuses d'un côté, mais aussi l'apparition d'une récurrence de l'autre, seulement quelques jours après la fin du traitement. Contrairement à la simulation précédente (figure 3.2) où la récurrence apparaît des mois après la fin du traitement.

Le prolongement de la durée du traitement permet donc de retarder la récurrence qui demeure inévitable. En effet, d'après nos suppositions, le traitement n'agit pas sur certains paramètres *décisifs* dans la détermination des points d'équilibre et de la stabilité. Une étude plus approfondie sur la stabilité, les points d'équilibre et l'effet du traitement sur les paramètres du modèle à long terme est nécessaire afin de contrer ou de contrôler la récurrence.

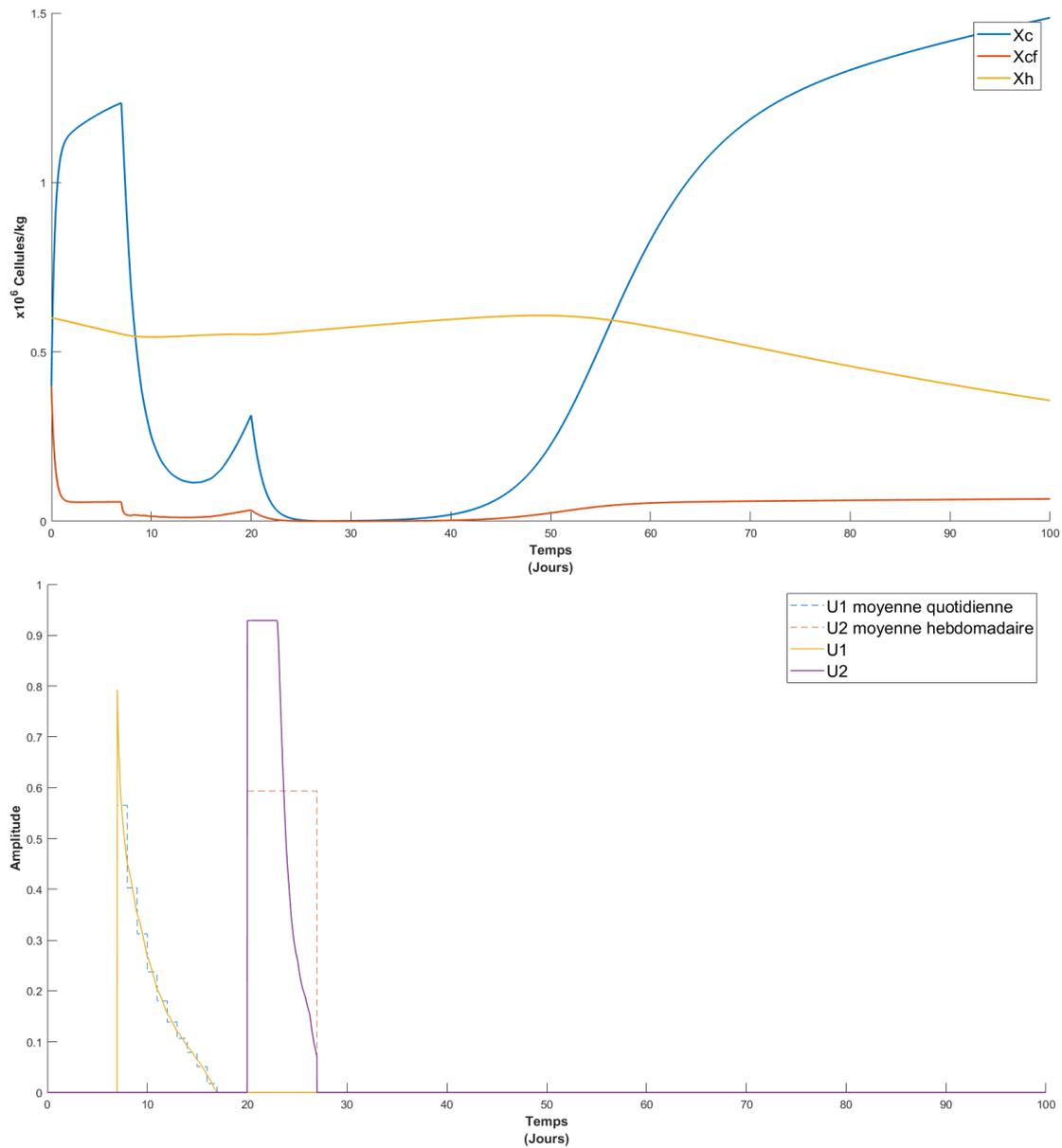


FIGURE 3.4 – Apparition d’une récurrence après l’application de l’immunothérapie pour une période réduite

3.5 Conclusion

La combinaison des deux thérapies : chimiothérapie et immunothérapie est une stratégie thérapeutique efficace *en pratique* pour le traitement de la LMA et leur implémentation

nous a donné de bons résultats. Des études plus approfondies sont cependant nécessaires afin d'obtenir plus d'informations concernant l'impact réel de l'immunothérapie sur le système immunitaire. Ces informations permettront d'aboutir à des formulations mathématiques plus pointues et donc d'aboutir à une commande plus efficace.

L'application de la théorie de la commande optimale, en particulier l'application du principe du maximum de Pontryagin, nous a permis de proposer une approche thérapeutique basée sur l'administration de doses optimales d'agents chimiques. Cependant, il est nécessaire d'avoir l'avis d'experts en hématologie et en oncologie pour avoir un rapprochement plus poussé vers la réalité, en particulier en ce qui concerne l'effet du traitement à long terme sur les paramètres du système. Cela permettrait potentiellement d'avoir une meilleure compréhension et un contrôle plus poussé du traitement et du phénomène de récurrence.

Dans le prochain chapitre, nous allons exploiter certaines spécificités du modèle **B** dans le but de proposer une approche thérapeutique différente.

Approche thérapeutique basée sur la greffe de CSH

4.1 Introduction

Parmi les différents traitements de la leucémie myéloïde aigüe (LMA), on distingue une thérapie largement utilisée. Il s'agit de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui comme son nom l'indique, permet de remplacer les cellules souches au niveau de la moelle osseuse lorsqu'elles sont endommagées.[23]

Cette stratégie de traitement peut-être envisagée lorsqu'elle est possible. En effet, cela reste une intervention risquée et complexe, à cause des problèmes engendrés par la compatibilité des cellules souches du donneur et du receveur.[23]

Dans ce chapitre, nous allons tirer profit du fait que le modèle **B** présenté dans le chapitre 2 (équations 2.11)[17] fait apparaître différentes populations de cellules saines et cancéreuses dans la moelle osseuse, pour ainsi proposer une approche thérapeutique par la greffe de CSH, qui sera combinée avec la chimiothérapie et l'injection de GF.

La commande par chimiothérapie sera construite à partir du principe du maximum de Pontryagin comme dans le chapitre 3. La commande décrivant la greffe de CSH sera établie en utilisant la méthode de **Backstepping** qui est largement utilisée dans l'industrie, notamment dans l'aéronautique et l'aérospatial [64]. Le choix de cette méthode vient du fait que son concept de base convient parfaitement à notre problème, comme nous allons l'expliquer par la suite.

Nous proposerons enfin une méthode pour déduire la dose de facteurs de croissance (GF) à injecter afin de faire face à la récurrence.

4.2 Stratégie de traitement

L'objectif est de freiner la production des cellules cancéreuses souches et différenciées jusqu'à leur éradication et surtout éviter une potentielle récurrence du patient.

Il faut savoir que la greffe de cellules souches se fait souvent après une première rémission complète (par chimiothérapie et/ou radiothérapie), ou bien après une récurrence précoce[23]. Cela revient à dire qu'il faut d'abord traiter la maladie grâce à une thérapie *classique* avant de passer à une greffe de cellules souches.

La greffe de CSH permet de contrer ou de retarder la récurrence du patient, qui se présente dans la plupart des cas suite à une chimiothérapie[50]. En effet, la greffe est souvent suivie par des traitements de soutien comme l'injection de facteurs de croissance (GF), permettant ainsi de réguler la dynamique de l'hématopoïèse et donc la dynamique des cellules souches, de telle sorte à ce que les cellules leucémiques ne réapparaissent pas.[1]

De ce fait, nous proposons la stratégie de traitement suivante :

- Une thérapie par chimiothérapie pendant une dizaine de jours ;
- Greffe de cellules souches **saines** pendant une journée, suivie d'un traitement par injection de GF permettant de réguler l'hématopoïèse et donc la prolifération des CSH.

4.3 Traitement par chimiothérapie

On propose une stratégie de commande semblable à celle du chapitre précédent, en se basant sur la théorie de la commande optimale, plus précisément sur le principe du maximum de Pontryagin.

4.3.1 Introduction des effets de la chimiothérapie

Le système d'état suivant représente le modèle présenté dans le chapitre 2 [17] après l'introduction des effets de la chimiothérapie :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}_S(t) = \rho_S x_S(t)(K_1 - x_S(t)) - (\delta_S + \phi_S)x_S(t) \\ \dot{x}_A(t) = \rho_A x_A(t)(K_2 - Z(t)) - (\delta_A + \phi_A)x_A(t) + \phi_S x_S(t) \\ \dot{x}_D(t) = \phi_A x_A(t) - (\mu_D + \delta_D)x_D(t) \\ \dot{x}_L(t) = \rho_L I_1(u_c)x_L(t)(K_2 - Z(t)) - (\delta_L + R_2(u_c))x_L(t) - \phi_L I_1(u_c)x_L(t) \\ \quad - \frac{\mu x_L(t)x_{im}(t)}{1 + \varepsilon x_T(t)^2} \\ \dot{x}_T(t) = \phi_L I_1(u_c)x_L(t) - (\mu_T + \delta_T + R_2(u_c))x_T(t) - \frac{\mu x_T(t)x_{im}(t)}{1 + \varepsilon x_T(t)^2} \\ \dot{x}_{im}(t) = s_i - (\delta_{im} + K_u R_i(u_c))x_{im}(t) + \frac{\nu x_T(t)x_{im}(t)}{1 + \varepsilon x_T(t)^2} \end{array} \right. \quad (4.1)$$

Nous avons introduit trois effets dans le système pour décrire le traitement par chimiothérapie : $I_1(u_c)$, $R_2(u_c)$ et $R_i(u_c)$.

Où $u_c \in]0, U_{max}[$ représente la dose des agents chimiothérapeutiques à injecter au patient.

$I_1(u_c)$ est un effet qui freine la prolifération des cellules cancéreuses[68]. Cet effet a été introduit pour agir sur le taux de prolifération des cellules souches leucémiques ρ_L et sur le taux de différenciation des cellules souches en cellules matures leucémiques ϕ_L en les diminuant. L'expression de $I_1(u_c)$ est donnée par[68] :

$$I_1(u_c) = \frac{1}{1 + u_c}$$

$R_2(u_c)$ est un effet du traitement qui augmente la mortalité des cellules cancéreuses[68]. Cet effet a été introduit pour agir sur le taux de mortalité des cellules souches leucémiques δ_L et sur le taux de mortalité des cellules matures leucémiques δ_T en les augmentant. L'expression de $R_2(u_c)$ est donnée par[68] :

$$R_2(u_c) = \frac{u_c}{1 + u_c}$$

Étant donné que la chimiothérapie possède un effet immunosuppresseur[4], nous avons introduit l'effet $R_i(u_c)$ de telle sorte à augmenter le taux de mortalité δ_{im} des cellules du système immunitaire. K_u définit le taux de mortalité des cellules immunitaires causé par une dose maximale du traitement [43]. L'expression de $R_i(u_c)$ est la suivante[61] :

$$R_i(u_c) = 1 - e^{-u_c} \approx \frac{u_c}{1 + u_c}$$

4.3.2 Calcul de la commande optimale

On commence par formuler le problème de la commande optimale associé au système. L'objectif est de déplacer les populations des cellules cancéreuses souches et matures (x_L, x_T) vers l'origine $(0, 0)$ en assurant la survie des cellules saines ($x_S, x_A, x_D, x_{im} > 0$). Le critère d'optimisation est le suivant :

$$J = \frac{1}{2} \int_{t_{ci}}^{t_{cf}} a_1 x_L^2 + a_2 x_T^2 + r u_c^2$$

Les deux premiers termes du critère ont pour objectif de minimiser la quantité cellulaire de la population des cellules cancéreuses, tandis que le troisième terme a pour objectif de minimiser la dose du traitement afin de limiter les effets néfastes de la chimiothérapie. Les coefficients a_1 , a_2 et r sont des coefficients de pondération.

On rappelle que l'expression du Hamiltonien est la suivante[47] :

$$H(t, x, u, \lambda) = -\Gamma(t, x, u) + \lambda f(t, x, u)$$

On pose $F_1 = \dot{x}_S$, $F_2 = \dot{x}_A$, $F_3 = \dot{x}_D$, $F_4 = \dot{x}_L$, $F_5 = \dot{x}_T$ et $F_6 = \dot{x}_{im}$:

$$H(t, x, u, \lambda) = -\frac{1}{2}(a_1 x_L^2 + a_2 x_T^2 + r u_c^2) + \lambda_1 F_1 + \lambda_2 F_2 + \lambda_3 F_3 + \lambda_4 F_4 + \lambda_5 F_5 + \lambda_6 F_6$$

De ce fait, le calcul des états adjoints donne :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{\lambda}_1(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_S} = -\sum_{i=1}^6 \lambda_i \frac{\partial F_i}{\partial x_S} \\ \dot{\lambda}_2(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_A} = -\sum_{i=1}^6 \lambda_i \frac{\partial F_i}{\partial x_A} \\ \dot{\lambda}_3(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_D} = -\sum_{i=1}^6 \lambda_i \frac{\partial F_i}{\partial x_D} \\ \dot{\lambda}_4(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_L} = a_1 x_L - \sum_{i=1}^6 \lambda_i \frac{\partial F_i}{\partial x_L} \\ \dot{\lambda}_5(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_T} = a_2 x_T - \sum_{i=1}^6 \lambda_i \frac{\partial F_i}{\partial x_T} \\ \dot{\lambda}_6(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_{im}} = -\sum_{i=1}^6 \lambda_i \frac{\partial F_i}{\partial x_{im}} \end{array} \right.$$

Le passage sous forme matricielle donne :

$$\dot{\lambda}(t) = \begin{bmatrix} \dot{\lambda}_1(t) \\ \dot{\lambda}_2(t) \\ \dot{\lambda}_3(t) \\ \dot{\lambda}_4(t) \\ \dot{\lambda}_5(t) \\ \dot{\lambda}_6(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ a_1 x_L \\ a_2 x_T \\ 0 \end{bmatrix} - J_a \lambda(t),$$

Où J_a est la jacobienne du système.

t_{cf} étant fixé, on aura à partir des conditions de transversalité : $\dot{\lambda}(t_{cf}) = 0$

On évalue ensuite le Hamiltonien en fonction de la commande, suivant le principe du maximum de Pontriyagin :

$$\frac{\partial H}{\partial u_c} = \frac{-ru_c(1+u_c)^2 + \lambda_4 x_L (\phi_L - \rho_L (K_2 - x_A - x_L) - 1) - \lambda_5 (\phi_L x_L + x_T) - \lambda_6 K_u x_{im}}{(1+u_c)^2}$$

On aboutit aux situations suivantes :

$$\begin{cases} \frac{\partial H}{\partial u_c} > 0 & \Rightarrow & u_c = U_{cmax} \\ \frac{\partial H}{\partial u_c} = 0 & \Rightarrow & u_c \in]0, U_{cmax}[\\ \frac{\partial H}{\partial u_c} < 0 & \Rightarrow & u_c = 0 \end{cases} \quad (4.2)$$

Pour une commande $u_c \in]0, U_{cmax}[$, on résout l'équation suivante :

$$\frac{\partial H}{\partial u_c} = 0 = -ru_c(1+u_c)^2 + \lambda_4 x_L (\phi_L - \rho_L (K_2 - x_A - x_L) - 1) - \lambda_5 (\phi_L x_L + x_T) - \lambda_6 K_u x_{im}$$

La commande optimale, pour $u_c \in]0, U_{cmax}[$, sera finalement la solution de l'équation :

$$-ru_c^3 - 2ru_c^2 - ru_c + \lambda_4 x_L (\phi_L - \rho_L (K_2 - x_A - x_L) - 1) - \lambda_5 (\phi_L x_L + x_T) - \lambda_6 K_u x_{im} = 0$$

4.4 Greffe de cellules souches

4.4.1 Objectif

L'objectif de la greffe de cellules souches est l'augmentation de la production des cellules souches saines (x_S), de telle sorte à ce que la production des cellules saines progénitrices

(x_A) augmente, dans le but de devenir la population cellulaire dominante dans l'espace qu'elles occupent en compétition avec les cellules souches leucémiques (x_L). Cela va induire à la diminution de la production des cellules souches leucémiques (x_L) et donc à la diminution de la production des cellules leucémiques différenciées (x_T), jusqu'à ce que ces deux populations représentent moins de 5% des cellules qui occupent la moelle osseuse. Les populations x_L et x_T deviendront donc négligeables par rapport aux cellules saines x_S et x_A , ce qui indique une rémission du patient.

Nous proposons l'introduction de l'effet de la greffe de cellules souches ainsi que l'injection des GF par la méthode du Backstepping.

4.4.2 Quelques rappels sur le backstepping

C'est une technique de commande développée en 1990 par **Petar V.Kokotovic**[34], [36] dans le but de stabiliser une certaine classe de systèmes dynamiques non linéaires. Cette technique est applicable aux systèmes ayant une structure récursive, pouvant être découpés en plusieurs sous systèmes.

En raison de cette structure récursive, le concepteur peut démarrer le processus de conception de la commande sur le premier sous système stable connu, pour ensuite "reculer" jusqu'à stabiliser tous les sous systèmes composant le système non linéaire.

Le principe de cette technique repose sur la construction de fonctions de Lyapunov de façon progressive, en considérant certains états du système comme *commandes fictives* ayant pour objectif de minimiser la fonction de Lyapunov, jusqu'à arriver à la construction d'une fonction de Lyapunov finale et donc à l'expression de la commande *réelle* u . [33]

4.4.3 Formulation du problème

Le système d'état suivant représente le modèle précédent après l'introduction de la commande u_g , qui représente la greffe de cellules souches :

$$\begin{cases} \dot{x}_S(t) = \rho_s x_S(t)(K_1 - x_S(t)) - (\delta_s + \phi_s)x_S(t) + u_g \\ \dot{x}_A(t) = \rho_A x_A(t)(K_2 - x_A - x_L) - (\delta_A + \phi_A)x_A(t) + \phi_s x_S(t) \\ \dot{x}_L(t) = \rho_L x_L(t)(K_2 - x_A - x_L) - (\delta_L + \phi_L)x_L(t) - \frac{\mu x_L(t)x_{im}(t)}{1 + \varepsilon x_T(t)^2} \end{cases} \quad (4.3)$$

Nous avons introduit la commande u_g dans l'équation d'état de la population $x_S(t)$, par le biais du terme $+u_g$, étant donné que l'objectif de la greffe de cellules souches est d'augmenter la production de ces derniers. Comme nous l'avons énoncé dans nos objectifs, nous souhaitons que la production des cellules souches leucémiques $x_L(t)$ diminue jusqu'à ce

qu'elle s'arrête. Si ces dernières convergent vers zéro, il est clair que les cellules leucémiques matures $x_T(t)$, qui viennent des cellules souches $x_L(t)$, vont forcément converger elles aussi vers 0.

Première étape : x_A est une commande fictive pour x_L

Dans cette étape, nous souhaitons que $x_L \rightarrow 0$. Pour ce faire, nous allons considérer que x_A est une commande fictive qui nous permettra d'arriver à $x_L \rightarrow 0$.

Soit $V_1 = \frac{1}{2}x_L^2$ une fonction de Lyapunov. Cette dernière est définie positive et est représentative de l'évolution des cellules leucémiques souches. Minimiser cette fonction revient donc à minimiser la population des cellules leucémiques souches.

Soit $\dot{V}_1 = \frac{dV_1}{dt}$ la dérivée de cette fonction de Lyapunov par rapport au temps.

$$\dot{V}_1 = \rho_L x_L^2 \left(K_2 - x_A - x_L - \frac{\delta_L + \phi_L}{\rho_L} - \frac{\mu x_{im}}{\rho_L(1 + \varepsilon x_T^2)} \right)$$

Étant donné que x_A est une commande fictive pour x_L , on doit trouver l'expression de x_A tel que la fonction \dot{V}_1 soit une fonction définie négative, ce qui conduira à la minimisation de la fonction de Lyapunov.

On pose :

$$x_A = \varphi_1 = K_2 - x_L - \frac{\delta_L + \phi_L}{\rho_L} - \frac{\mu x_{im}}{\rho_L(1 + \varepsilon x_T^2)} + \Omega_1 x_L^2$$

De ce fait, on aura bien une fonction définie négative :

$$\dot{V}_1 = -\Omega_1 \phi_L x_L^4$$

Avec $\Omega_1 > 0$.

Conclusion : si $x_A \rightarrow \varphi_1$ alors on aura forcément $x_L \rightarrow 0$.

Seconde étape : x_S est une commande fictive pour x_A

Afin de s'assurer que $x_A \rightarrow \varphi_1$, il faut trouver l'expression de x_S permettant d'arriver à cet objectif. Pour ce faire, nous allons considérer que x_S est une commande fictive pour x_A .

Soit V_2 une fonction de Lyapunov qui a pour expression :

$$V_2 = V_1 + \frac{1}{2}(x_A - \varphi_1)^2 = \frac{1}{2}x_L^2 + \frac{1}{2}(x_A - \varphi_1)^2$$

Soit $\dot{V}_2 = \frac{dV_2}{dt}$ la dérivée de cette fonction de Lyapunov par rapport au temps :

$$\dot{V}_2 = \rho_L x_L^2 \left(K_2 - x_A - x_L - \frac{\delta_L + \phi_L}{\rho_L} - \frac{\mu x_{im}}{\rho_L(1 + \varepsilon x_T^2)} \right) + (x_A - \varphi_1)(\dot{x}_A - \dot{\varphi}_1)$$

On rajoute et on soustrait φ_1 :

$$\dot{V}_2 = -\rho_L x_L^2 \left(x_A + x_L + \frac{\delta_L + \phi_L}{\rho_L} - K_2 + \frac{\mu x_{im}}{\rho_L(1 + \varepsilon x_T^2)} + \varphi_1 - \varphi_1 \right) + (x_A - \varphi_1)(\dot{x}_A - \dot{\varphi}_1)$$

On factorise et on remplace \dot{x}_A par son expression :

$$\begin{cases} \dot{V}_2 = -\rho_L x_L^2 \left(x_L + \frac{\delta_L + \phi_L}{\rho_L} - K_2 + \frac{\mu x_{im}}{\rho_L(1 + \varepsilon x_T^2)} + \varphi_1 \right) \\ + \phi_S (x_A - \varphi_1) \left[-\frac{\rho_L}{\phi_S} x_L^2 + \frac{\rho_A}{\phi_S} x_A (K_2 - x_A - x_L) - \frac{(\delta_A + \phi_A)}{\phi_S} x_A + x_S - \frac{\dot{\varphi}_1}{\phi_S} \right] \end{cases} \quad (4.4)$$

L'expression de x_S permettant à \dot{V}_2 d'être une fonction définie négative est la suivante :

$$x_S = \varphi_2 = \frac{\rho_L}{\phi_S} x_L^2 - \frac{\rho_A}{\phi_S} x_A (K_2 - x_A - x_L) + \frac{(\delta_A + \phi_A)}{\phi_S} x_A + \frac{\dot{\varphi}_1}{\phi_S} - \Omega_2 (x_A - \varphi_1)$$

Avec $\Omega_2 > 0$.

En remplaçant les expressions de φ_1 et de φ_2 dans l'équation 4.4 :

$$\dot{V}_2 = -\Omega_1 \rho_L x_L^4 - \Omega_2 \phi_S (x_A - \varphi_1)^2$$

Cette fonction est bien définie négative.

Conclusion : si $x_S \rightarrow \varphi_2$ alors $x_A \rightarrow \varphi_1$ et donc on aura forcément $x_L \rightarrow 0$.

Dernière étape : expression de u_g pour que x_S commande x_A et x_A commande x_L

La dernière étape consiste à trouver l'expression de u_g afin que $x_S \rightarrow \varphi_2$ et par conséquent $x_A \rightarrow \varphi_1$ et donc $x_L \rightarrow 0$.

Soit V_3 une fonction de Lyapunov qui a pour expression :

$$V_3 = V_2 + \frac{1}{2}(x_S - \varphi_2)^2 = \frac{1}{2}x_L^2 + \frac{1}{2}(x_A - \varphi_1)^2 + \frac{1}{2}(x_S - \varphi_2)^2$$

Soit $\dot{V}_3 = \frac{dV_3}{dt}$ la dérivée de cette fonction de Lyapunov par rapport au temps :

$$\dot{V}_3 = x_L \dot{x}_L + (x_A - \varphi_1)(\dot{x}_A - \dot{\varphi}_1) + (x_S - \varphi_2)(\dot{x}_S - \dot{\varphi}_2)$$

En utilisant les mêmes règles de calcul que dans l'étape précédente (factorisation, ajout et soustraction de φ_1 et φ_2), on obtient l'expression suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{V}_3 = -\rho_L x_L^2 \left(x_L + \frac{\delta_L + \phi_L}{\rho_L} - K_2 + \frac{\mu x_{im}}{\rho_L(1 + \varepsilon x_T^2)} + \varphi_1 \right) \\ + \phi_S(x_A - \varphi_1) \left[-\frac{\rho_L}{\phi_S} x_L^2 + \frac{\rho_A}{\phi_S} x_A (K_2 - x_A - x_L) - \frac{(\delta_A + \phi_A)}{\phi_S} x_A + x_S - \frac{\dot{\varphi}_1}{\phi_S} + \varphi_2 \right] \\ + (x_S - \varphi_2) [\phi_S(x_A - \varphi_1) + \rho_S x_S (K_1 - x_S) - (\delta_S + \phi_S) x_S - \dot{\varphi}_2 + u_g] \end{array} \right. \quad (4.5)$$

L'expression de u_g qui permettant à \dot{V}_3 d'être une fonction définie négative est la suivante :

$$u_g = \varphi_3 = -\phi_S(x_A - \varphi_1) - \rho_S x_S (K_1 - x_S) + (\delta_S + \phi_S) x_S + \dot{\varphi}_2 - \Omega_3(x_S - \varphi_2)$$

Avec $\Omega_3 > 0$.

En remplaçant les expressions de φ_1 , φ_2 et u_g dans l'équation 4.5, on peut vérifier que la fonction \dot{V}_3 est bien définie négative :

$$\dot{V}_3 = -\lambda_1 \rho_L x_L^4 - \Omega_2 \phi_S (x_A - \varphi_1)^2 - \Omega_3 (x_S - \varphi_2)^2$$

Conclusion : si $u_g \rightarrow \varphi_3$, alors $x_S \rightarrow \varphi_2$, alors $x_A \rightarrow \varphi_1$ et donc on aura forcément $x_L \rightarrow 0$.

Résumé

En résumé, la commande à appliquer, ainsi que les expressions des fonctions φ_1 et φ_2 pour arriver aux objectifs sont données par :

$$\left\{ \begin{array}{l} u_g = -\phi_S(x_A - \varphi_1) - \rho_S x_S (K_1 - x_S) + (\delta_S + \phi_S) x_S + \dot{\varphi}_2 - \Omega_3(x_S - \varphi_2) \\ \varphi_1 = K_2 + (\Omega_1 - 1) x_L^2 - \frac{\delta_L + \phi_L}{\rho_L} - \frac{\mu x_{im}}{\rho_L(1 + \varepsilon x_T^2)} \\ \varphi_2 = \frac{\rho_L}{\phi_S} x_L^2 + \frac{x_A}{\phi_S} [\delta_A + \phi_A - \rho_A (K_2 - x_A - x_L)] + \frac{\dot{\varphi}_1}{\phi_S} - \Omega_2(x_A - \varphi_1) \end{array} \right. \quad (4.6)$$

La commande par Backstepping se fait en boucle fermée et nécessite l'accès aux différentes mesures à chaque instant. Dans notre cas, effectuer des mesures d'une manière régulière plusieurs fois par jour est une chose délicate, voire impossible. De plus, on observe la présence de termes sans signification biologique particulière tels que $\dot{\varphi}_1$ et $\dot{\varphi}_2$. Les doses du traitement devront donc être déterminées au préalable à travers les simulations.

4.5 Résultats et simulations

Nous nous intéressons à la situation cancéreuse suivante (figure 4.1) :

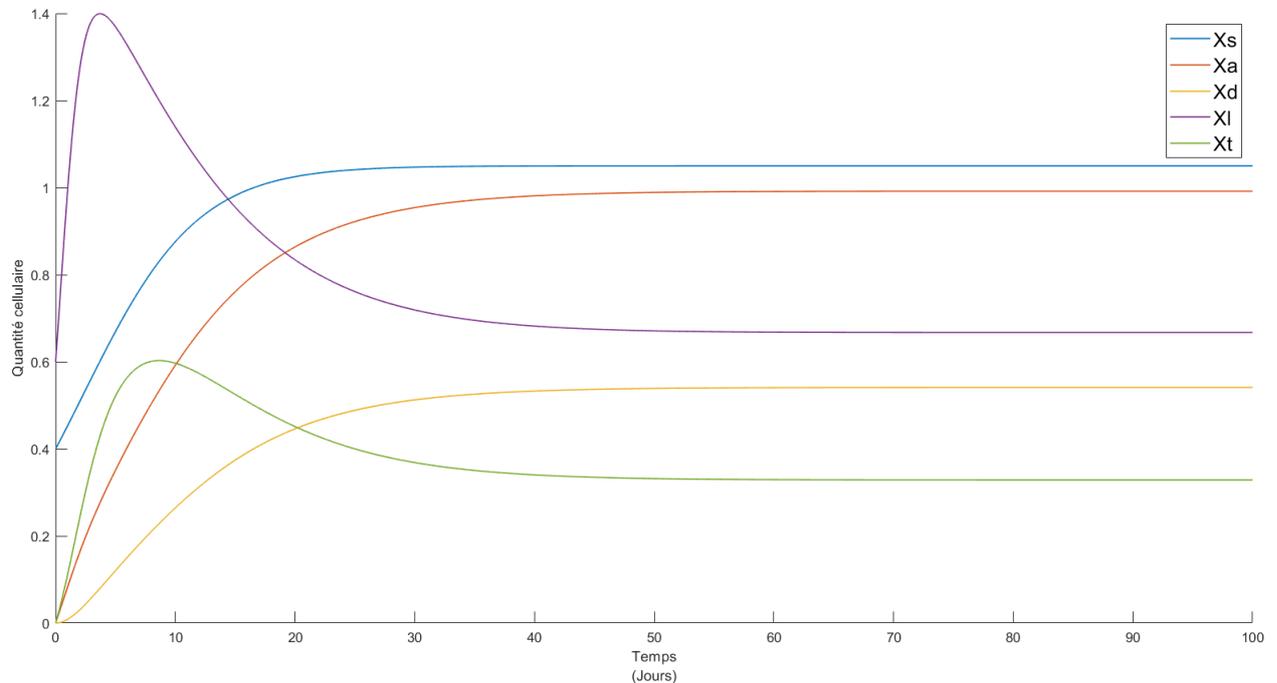


FIGURE 4.1 – Situation cancéreuse

On aperçoit dans la figure 4.1 une production de cellules saines souches et différenciées (x_S , x_A et x_D) d'une part, ainsi qu'une production de cellules leucémiques souches et différenciées (x_L et x_T). Nous avons bien une situation cancéreuse car les populations de cellules saines et les populations de cellules cancéreuses coexistent au niveau de la moelle osseuse. De plus, les cellules cancéreuses représentent **plus** de 5% des cellules présentes dans la moelle osseuse.

Appliquons maintenant le traitement par chimiothérapie, comme calculé dans la section 4.3.2. Le traitement est appliqué pendant dix jours, initialement à partir du jour $t_{ci} = 7$ jusqu'au jour $t_{cf} = 17$.

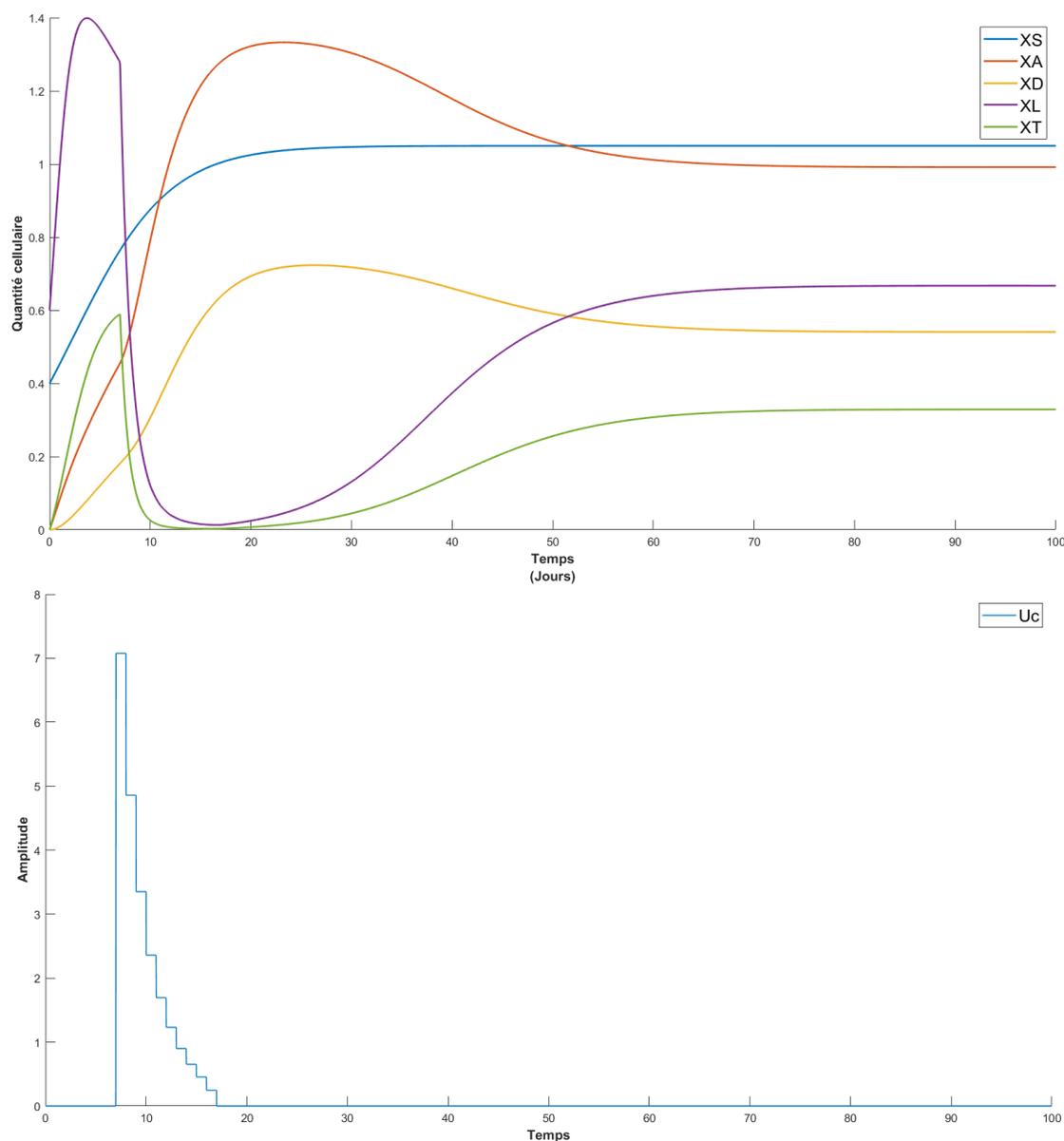


FIGURE 4.2 – Application d'un traitement par chimiothérapie sur la situation cancéreuse

Dans la figure 4.2, on constate une diminution de la production des cellules cancéreuses souches et différenciées (x_L et x_T) jusqu'à arriver à l'extinction à la fin de la chimiothérapie. Ce qui veut dire que le traitement par chimiothérapie permet en effet d'éliminer les cellules cancéreuses.

Le dosage du traitement, calculé par la théorie de la commande optimale, diminue de jour en jour, avec une dose maximale pendant le premier jour de traitement ainsi qu'une annulation de la dose au bout dernier jour de traitement. Ces doses restent néanmoins très fortes et induisent une forte toxicité, ce qui montre l'intérêt d'associer un autre traitement à

la chimiothérapie. Cependant, on remarque l'apparition rapide d'une récurrence après l'arrêt du traitement, avec le retour à une situation cancéreuse à partir du jour 60. Cette récurrence est attendue car nous avons supposé que le traitement n'agit pas sur les paramètres du système à long terme, par conséquent, le système reprend sa dynamique initiale après l'arrêt de la chimiothérapie.

Pour contrer cette récurrence, on procède à une greffe de cellules souches au jour $t = 20$, quelques jours après la chimiothérapie, grâce à la commande u_g calculée dans la section 4.4.3 grâce à la méthode du Backstepping, comme le montre la figure 4.3.

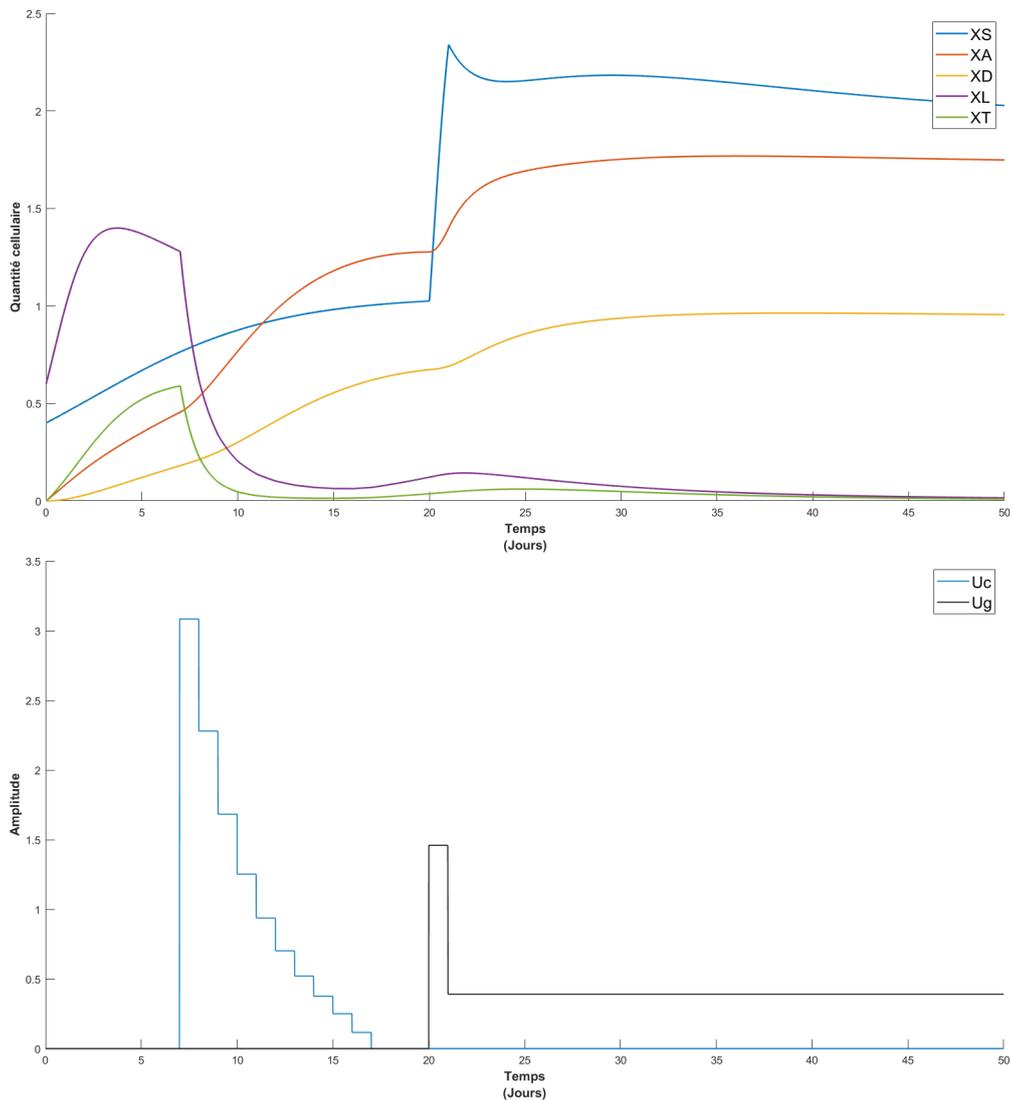


FIGURE 4.3 – Application de la chimiothérapie et de la greffe de CSH sur la situation cancéreuse

Dans la figure 4.3, on remarque la disparition de la récurrence après le traitement par chimiothérapie grâce à la commande u_g . Cette dernière est maximale au premier jour, ce qui correspond en pratique à une greffe de cellules souches qui augmente évidemment la production de cellules souches x_S . Après la greffe, c'est-à-dire à partir du jour $t = 21$, la commande diminue vers une valeur fixe notée U_m , qui va assurer le maintien de la population des cellules souches x_S de telle sorte à permettre une production importante de cellules progénitrices **saines**. Cela permettra à ces cellules de devenir dominantes dans la moelle osseuse, où elles sont en compétition avec les cellules souches leucémiques x_L , qui vont devenir minoritaires par rapport aux cellules saines et qui vont donc disparaître après un certain moment.

Grâce à U_m , on peut calculer le nouveau taux de prolifération ρ_S^* des cellules souches qui permettra d'éviter la récurrence. Ce nouveau taux de prolifération peut être atteint grâce à l'injection de facteurs de croissance (GF). La dose correspondante de GF à injecter doit être déterminée par des spécialistes du domaine. Le nouveau taux de prolifération ρ_S^* est calculé à partir de l'équation d'état de x_S :

$$\dot{x}_S(t) = \rho_S x_S(t)(K_1 - x_S(t)) - (\delta_S + \phi_S)x_S(t) + u_g$$

Ce qui donne :

$$\rho_S^* = \rho_S + \frac{U_m}{x_S(K_1 - x_S)}$$

Dans notre cas, pour une valeur de $U_m = 0.26$, le nouveau taux de prolifération est :

$$\rho_S^* = \rho_S + \frac{U_m}{x_S(K_1 - x_S)} = 0.61$$

Grâce à la greffe de cellules souches et à l'injection de facteurs de croissance (GF), nous avons pu atteindre nos objectifs, qui sont la disparition des populations cancéreuses sans avoir de récurrence. Nous avons exploité la particularité de ce modèle, qui est la subdivision des populations cellulaires saines et cancéreuses en plusieurs sous-populations (souches, progénitrices, différenciées), pour ainsi proposer une autre approche thérapeutique, en optant pour un traitement qui ne cible qu'une seule population de cellules. Cette stratégie de traitement s'avère être efficace et pratique, dans le sens où le fait de cibler qu'une seule population de cellules permet de mieux maîtriser le traitement ainsi que ses effets secondaires. Néanmoins, cette thérapie reste limitée. Prenons le cas où le cancer est plus aigu, c'est-à-dire que l'évolution des différentes cellules cancéreuses est plus intense, et appliquons la même stratégie de traitement, comme le montre la figure 4.4 :

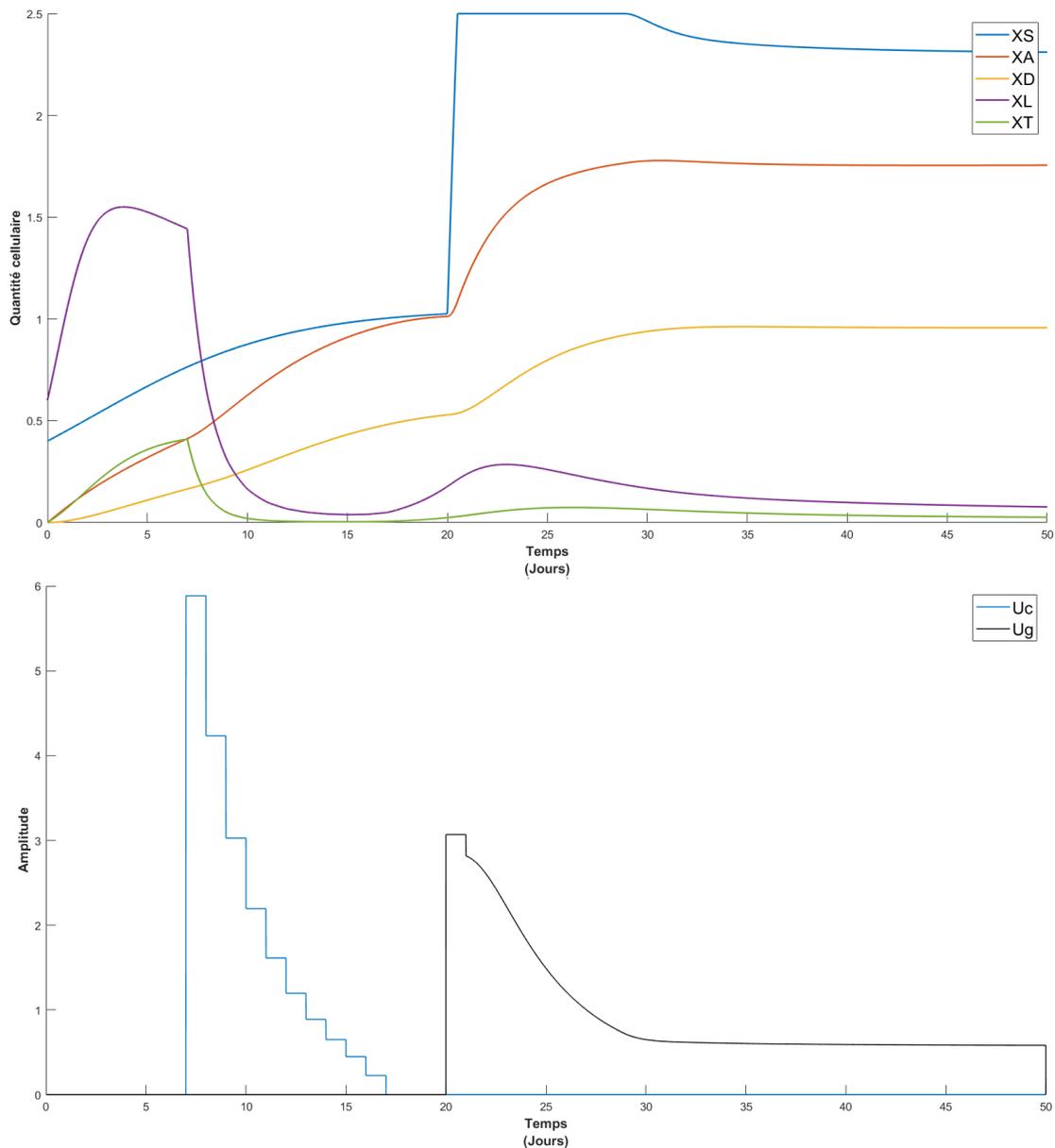


FIGURE 4.4 – Application de la chimiothérapie et de la greffe de CSH sur une situation cancéreuse plus aigüe

La figure 4.4 montre que la commande u_g ainsi que le nombre de cellules souches saines nécessaires x_S pour faire face à la récurrence est beaucoup plus important. En effet, les cellules souches atteignent la saturation, qui a été fixée par $K_1 = 2.5$. Quant à la commande u_g , elle est d'une intensité importante, et donc d'un dosage beaucoup plus important que dans la figure précédente. Le nouveau taux de prolifération ρ_S^* quant à lui, conduit à une valeur bien plus importante que dans le premier cas et qui ne peut être acceptée en pratique

(valeur supérieure à 1). On en conclut donc que cette stratégie de traitement est limitée dès que l'on fait face à un cas très aigu de leucémie.

4.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons exploité la particularité de ce modèle, qui offre une modélisation à différents niveaux (souches, différenciées, progénitrices) de plusieurs populations cellulaires saines et cancéreuses, pour ainsi proposer un traitement ciblé et contrôlé sur une seule population de cellules.

La théorie de la commande optimale, en particulier la commande optimale par le principe du maximum de Pontryagin, nous a permis d'implémenter un traitement par agents chimiothérapeutiques qui s'avère être efficace. Néanmoins, la chimiothérapie à elle seule reste insuffisante à cause de l'apparition d'une récurrence rapide après la fin du traitement.

La méthode de Backstepping nous a permis en premier lieu, d'implémenter la greffe de cellules souches en agissant sur l'augmentation de la production des CSH saines et en second lieu, d'avoir une idée sur la quantité de facteurs de croissance (GF) à injecter pour éviter la récurrence. La quantité de GF à injecter doit être néanmoins déterminée par des spécialistes, grâce au nouveau taux de prolifération ρ_S^* des CSH.

Cette stratégie de traitement est efficace. Néanmoins, elle devient difficile à réaliser et ses limites sont atteintes dans le cas où l'on fait face à un patient atteint d'une leucémie très aiguë.

Dans le chapitre suivant, nous nous intéresserons à une autre approche d'optimisation. Il s'agit d'une approche par les algorithmes métaheuristiques, plus précisément par la méthode d'optimisation par essaims de particules, pour ainsi proposer une nouvelle stratégie de traitement.

Approche par métaheuristiques, application de la PSO

5.1 Introduction

Les premiers travaux sur l'utilisation de méthodes stochastiques pour l'optimisation datent de 1952[52]. Depuis, beaucoup de méthodes d'optimisation aléatoires ont vu le jour, et ce n'est qu'en 1986 que le terme **métaheuristique** est mentionné par Fred Glover, lors de la conception de l'algorithme de la **recherche tabou**[22].

L'apparition des algorithmes méta-heuristiques a permis la résolution de problèmes d'optimisation dits *complexes*. Les méta-heuristiques sont souvent inspirées par des systèmes naturels. On peut trouver des algorithmes inspirés de la physique, de la biologie de l'évolution ou encore de l'éthologie¹. Ces problèmes complexes sont souvent issus des domaines de l'ingénierie, de la recherche opérationnelle ou de l'intelligence artificielle. Les méta-heuristiques sont généralement utilisés pour des problèmes dont on ne connaît pas de méthode classique plus efficace.

Dans ce chapitre, nous allons expliquer le fonctionnement des algorithmes métaheuristiques, pour ensuite proposer une approche de commande par optimisation par essaims de particules (Particle Swarm Optimization).

1. étude scientifique du comportement des espèces animales

5.2 Qu'est-ce qu'un algorithme métaheuristique ?

Le terme métaheuristique peut-être décomposé en "méta", qui vient du grecque "au-delà" et de "heuristique", qui signifie "trouver" en grecque. C'est une méthode d'optimisation générique, possédant un très haut niveau d'abstraction, permettant d'optimiser une large gamme de problèmes dont la nature est différente, sans pour autant nécessiter des changements profonds dans l'algorithme.

L'utilisation des métaheuristiques reste assez simple. En effet, afin d'adapter un problème quelconque à une métaheuristique, il suffit de comprendre l'algorithme et de faire une analogie entre les concepts de ce dernier et les paramètres de notre problème.

Bien que les métaheuristiques possèdent un caractère aléatoire, ces derniers convergent la plupart du temps en partant du principe que ces algorithmes stochastiques arrivent à la "meilleure solution jusqu'à présent" (best solution so far). [24]

5.2.1 Quelques définitions

- Les métaheuristiques sont à la recherche d'un *objet mathématique* (un vecteur par exemple) en *minimisant* ou en *maximisant* une fonction objectif.
- La fonction objectif décrit la *qualité* d'une solution au problème.
- L'ensemble des solutions possibles est appelé *l'espace de recherche*. Ce dernier peut être limité par des *contraintes*.
- Les algorithmes métaheuristiques peuvent trouver plusieurs solutions, jusqu'à trouver *l'optimum* de la fonction objectif.
- Les *itérations* successives de l'algorithme permettent de passer d'une solution de mauvaise qualité (qui ne satisfait pas le critère) à une *solution optimale*.
- L'algorithme s'arrête après avoir atteint un *critère d'arrêt*. Ce dernier peut être une certaine tolérance ou un nombre d'itérations maximum.

5.2.2 Classification

On peut classer les algorithmes métaheuristiques selon certaines propriétés (figure 5.1) [9]. Cette classification n'est pas exhaustive. Il existe d'autres classifications comme le montre la figure 5.2.

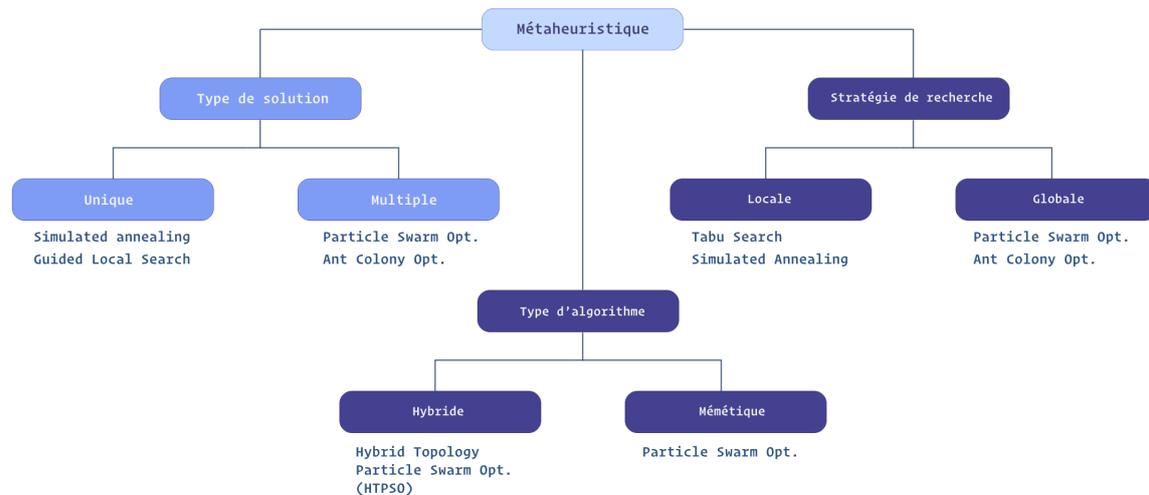


FIGURE 5.1 – Une classification proposée des métaheuristiques

Stratégie de recherche : recherche locale / globale

Une première stratégie de recherche est la recherche et l'amélioration d'une solution locale (ie. optimum local). Les algorithmes du recuit simulé, de la recherche taboue ou du hill-climbing sont basés sur cette stratégie de recherche.

Une autre stratégie de recherche est la recherche globale, qui consiste à trouver une solution globale (ie. optimum global). C'est généralement les algorithmes métaheuristiques basés sur le fonctionnement de populations qui utilisent cette stratégie de recherche (Ant Colony Optimisation, Particle Swarm Optimisation).[9]

Type de solution : solution unique / solutions multiples

Il existe des approches à solution unique, qui se concentrent sur la modification et l'amélioration d'une seule solution candidate. On peut citer par exemple le recuit simulé (Simulated Annealing) ou encore le Guided Local Search algorithm (GLS).[58]

Il existe aussi des approches à solutions multiples. En effet, les algorithmes basés sur les populations améliorent plusieurs solutions candidates, en utilisant les caractéristiques de ces populations pour guider la recherche. On peut citer par exemple les algorithmes métaheuristiques à intelligence distribuée comme le Particle Swarm Optimization (PSO) ou le Ant Colony Optimization (ACO).

Type d'algorithme : algorithmes hybrides / mémétiques

Une métaheuristique hybride est une combinaison d'une métaheuristique avec d'autres approches d'optimisation, comme la programmation mathématique, la programmation avec contraintes ou encore le machine-learning. L'avantage est que les algorithmes composant les métaheuristiques hybrides peuvent s'exécuter simultanément afin d'échanger des informations pour guider la recherche de la solution.

De l'autre côté, on retrouve les algorithmes mémétiques. Ces derniers représentent la synergie de toute approche basée sur des populations, avec un apprentissage individuel pour chaque membre de la population.[41]

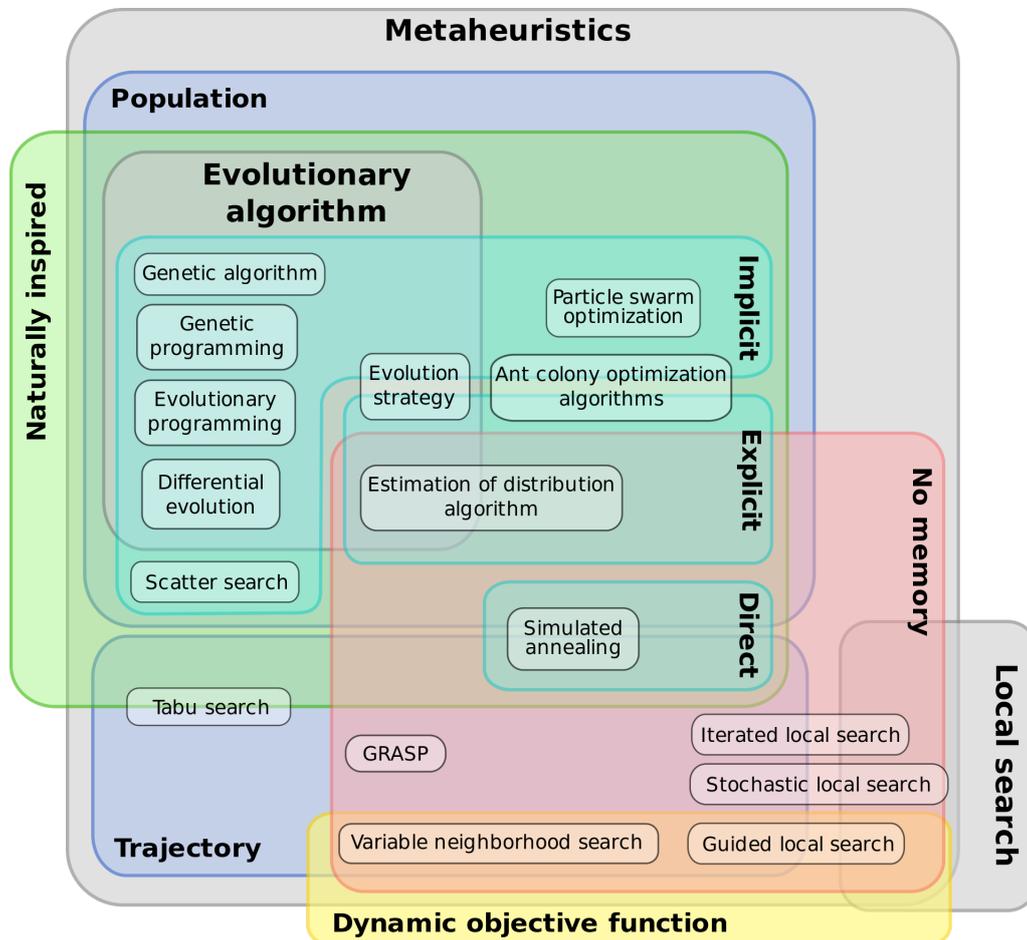


FIGURE 5.2 – Une autre classification des métaheuristiques

source : *classification of metaheuristics*

5.3 Pourquoi choisir un algorithme métaheuristique ?

Nous avons choisi l'approche d'optimisation par les algorithmes métaheuristiques afin de traiter le problème de la thérapie optimale de la LMA.

En effet, ces algorithmes proposent des stratégies qui guident le processus de recherche, en explorant l'espace de recherche de façon optimale, dans le but de trouver les meilleures solutions. L'avantage est que les algorithmes métaheuristiques sont des algorithmes qui ne sont pas spécifiques à un problème en particulier et qui se veulent approximatifs et non déterministes, c'est-à-dire qu'ils vont trouver la *meilleure solution possible*.

Par ailleurs, les métaheuristiques ne nécessitent pas un développement analytique de la commande, contrairement à la commande optimale calculée par le principe du maximum de Pontryagin, qui exige le calcul des états adjoints et du Hamiltonien avant d'obtenir l'expression de la commande. Cette démarche est coûteuse en termes de calculs analytiques. Dans le cas des systèmes complexes, aboutir à l'expression finale de la commande optimale n'est tout le temps pas évident.

C'est là que l'on voit l'intérêt de faire appel aux métaheuristiques, qui ne posent pas de barrières concernant la formulation et la complexité de la commande.

5.4 Particle Swarm Optimization

Particle Swarm Optimization (PSO), ou encore *optimisation par essaims de particules* est une méthode qui optimise un problème, de manière itérative, en essayant d'améliorer une solution *candidate*, en prenant en compte un certain critère de qualité. Le problème est résolu grâce à une population de solutions candidates, qui sont les particules en question qui composent l'essaim². La méthode du PSO a été inventée en 1995 par le socio-psychologue **James Kennedy** et l'ingénieur en génie électrique **Russel C. Eberhart**. [32], [56]

L'algorithme du PSO est considéré comme un algorithme métaheuristique car il fait abstraction de la nature du problème traité, en plus du fait qu'il puisse effectuer des recherches sur des espaces très larges de solutions candidates.

5.4.1 Fonctionnement

Le PSO repose sur le concept de particules. L'algorithme va déplacer ces dernières dans l'espace de recherche, selon des formules mathématiques *simples* permettant le calcul de la

2. par définition, c'est un groupe nombreux qui se déplace

position et de la vitesse de ces particules, comme le montrent les équations 5.1 :

$$\begin{cases} V_i(k+1) = \omega V_i(k) + c_1 r_1 (P_{best_i} - X_i(k)) + c_2 r_2 (P_{gbest} - X_i(k)) \\ X_i(k+1) = X_i(k) + V_i(k+1) \end{cases} \quad (5.1)$$

Où V_i et X_i représentent respectivement, la vitesse et la position de la i -ème particule, ω représente le coefficient d'inertie des particules, c_1 et c_2 sont des coefficients d'accélération, r_1 et r_2 sont des nombres aléatoires dans $[0, 1]$.

Afin d'avoir une meilleure convergence, les coefficients c_1 , c_2 et ω ont pour expression [40] :

$$\begin{cases} c_1 = c_{1min} + k \frac{c_{1max} - c_{1min}}{T} \\ c_2 = c_{2min} + k \frac{c_{2max} - c_{2min}}{T} \\ \omega = \omega_{min} - k \frac{\omega_{max} - \omega_{min}}{T} \end{cases} \quad (5.2)$$

Le mouvement de chaque particule est influencé par sa meilleure position locale **connue** P_{best_i} , mais est aussi guidé vers les meilleures positions locales connues dans l'espace de recherche P_{gbest} (ie. les meilleures positions locales des particules voisines). Ces positions sont mises à jour au fur et à mesure que de meilleures positions soient trouvées.

5.4.2 Convergence

En ce qui concerne la convergence de l'algorithme, il existe deux écoles de pensées.

La première stipule que le comportement de l'essaim de particules varie entre un comportement **d'exploration**, c'est-à-dire une recherche dans une région plus large que l'espace de recherche, et un comportement **d'exploitation**, c'est-à-dire une recherche orientée localement, afin de se rapprocher d'un optimum (qui peut éventuellement être local). Cette école de pensée soutient le fait que les paramètres de l'algorithme doivent être choisis de telle sorte à équilibrer correctement les mécanismes d'exploration et d'exploitation, et cela afin d'éviter une convergence prématurée vers un optimum local, tout en assurant un bon taux de convergence vers l'optimum global. [14], [31], [56], [57]

La deuxième école de pensée stipule quant à elle que le comportement de l'essaim n'est pas bien compris en ce qui concerne la façon dont il affecte les performances d'optimisation. En particulier en ce qui concerne les espaces de dimensions supérieures, les problèmes discontinus, les problèmes bruités... Cette école essaie simplement de trouver des paramètres qui provoquent de bonnes performances, quelle que soit la façon dont le comportement de l'essaim peut être interprété par rapport aux mécanismes d'exploration et d'exploitation. [19], [45], [46], [65]

5.5 Algorithme du PSO

L'algorithme fonctionne en ayant une population (appelée essaim) de solutions candidates (appelées particules). Ces particules sont déplacées dans l'espace de recherche suivant les équations 5.1. Les particules sont guidées par leur meilleure position connue dans l'espace de recherche P_{best_i} et par la meilleure position de tout l'essaim P_{gbest} . Lorsque de meilleures positions sont découvertes, ces dernières guideront le mouvement de l'essaim. Ce processus est répété jusqu'à ce qu'une solution satisfaisante soit découverte.[69]

Soit $f : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}$ la fonction objectif qui doit être minimisée. La fonction objectif prend comme argument une solution candidate sous forme d'un vecteur de nombre réels et produit un nombre réel en sortie, qui représente la valeur de la fonction objectif pour la solution candidate donnée. L'objectif est de trouver une solution x_{opt} pour laquelle $f(x_{opt}) < f(x)$ quelque soit x dans l'espace de recherche. Cela signifierait que x_{opt} est le minimum global de f .

Soit N_p le nombre de particules de l'essaim. Chaque particule est définie par sa position $X_i \in \mathbb{R}^d$ dans l'espace de recherche et par sa vitesse $V_i \in \mathbb{R}^d$, d étant la dimension de la solution.

Soit P_{best_i} la meilleure position connue d'une particule i et soit P_{gbest} la meilleure position connue de tout l'essaim.

Initialisation

La première partie de l'algorithme consiste à initialiser la vitesse et la position de chaque particule. On commence par initialiser la position et la vitesse de la particule aléatoirement. La meilleure position P_{best_i} de la particule i sera égale à la position initiale de la particule. $Best_i$ représente la meilleure évaluation de la fonction objectif pour la particule i , qui sera égale initialement à l'évaluation de la fonction objectif pour la position initiale. La fonction *evalFitness*, comme son nom l'indique, s'occupe d'évaluer la fonction objectif.

Le pseudo-code de l'algorithme sera décrit en langue anglaise, pour plus de clarté.

```

for every particle  $i = 1, \dots, N_p$  do
  for every dimension  $j = 1, \dots, d$  do
    Initialize particle's position randomly  $x_i \sim [x_{min}, x_{max}]$ 
    Initialize particle's velocity randomly  $v_i \sim [-v_{max}, v_{max}]$ 
  end for
   $P_{best_i} \leftarrow x_i$ 
   $Best_i \leftarrow evalFitness(x_i)$ 
   $Fitness_i \leftarrow Best_i$ 
end for

```

La seconde étape consiste à trouver la valeur minimale de la fonction objectif après l'initialisation aléatoire des particules. g_{best} représente la valeur minimum de la fonction objectif jusqu'à présent, $P_{g_{best}}$ représente la position de la particule i_0 qui a minimisé la fonction objectif jusqu'à présent.

$$\begin{aligned} g_{best}, i_0 &\leftarrow \operatorname{argmin}(Best) \\ P_{g_{best}} &\leftarrow x_{i_0} \end{aligned}$$

Mouvement des particules

On commence par initialiser les variables qui vont contenir le résultat final de l'exécution de l'algorithme. $V \in \mathbb{R}^{N_p \times d}$ et $X \in \mathbb{R}^{N_p \times d}$ représentent respectivement les vitesses et les positions de toutes les particules de l'essaim pour chaque dimension. $P_{best} \in \mathbb{R}^{N_p \times d}$ est un vecteur contenant les meilleures positions des particules pour chaque dimension. $P_{g_{best}} \in \mathbb{R}^{1 \times d}$ est un vecteur contenant les meilleures positions **de l'essaim** pour chaque dimension. Ce vecteur représentera, à la fin de l'algorithme, la meilleure position de tout l'essaim et donc notre solution optimale.

$$\begin{aligned} V &\leftarrow v \\ X &\leftarrow x \\ P_{best} &\leftarrow P_{best} \\ P_{g_{best}} &\leftarrow P_{g_{best}} \end{aligned}$$

La prochaine étape consiste à faire évoluer les particules dans l'espace de recherche. Soit N_{it} le nombre d'itérations maximales.

On commence par régler les coefficients d'accélération c_1 et c_2 , ainsi que le coefficient d'inertie ω , afin d'avoir une convergence plus rapide. Pour chaque particule et pour chaque dimension, on calcule la vitesse V_i^j ainsi que la position X_i^j de la particule i , pour la dimension j . Bien sûr, nous devons limiter les valeurs respectives des vitesses et des positions, afin de garder un certain contrôle sur le mouvement des particules.

Enfin, après avoir calculé la nouvelle position et la nouvelle vitesse de chaque particule, on procède à certaines vérifications. On vérifie, pour la particule i , si l'évaluation de la fonction objectif pour *l'itération actuelle* est inférieure à la meilleure évaluation de cette particule. Si c'est le cas, alors nous avons une nouvelle valeur minimum de la fonction objectif pour la particule i .

On vérifie ensuite, pour la particule i , si l'évaluation de la fonction objectif pour *l'itération actuelle* est inférieure à la **meilleure évaluation de la fonction objectif de tout l'essaim**. Si c'est le cas, alors la particule i est la particule qui minimise le mieux la fonction objectif, et par conséquent, sa position représentera notre solution optimale.

Voici le pseudo-code du mouvement des particules :

```

while  $s \leq N_{it}$  do
   $c_1 = c_{1_{min}} + \frac{(c_{1_{max}} - c_{1_{min}})s}{T}$ 
   $c_2 = c_{2_{min}} + \frac{(c_{2_{max}} - c_{2_{min}})s}{T}$ 
   $\omega = \omega_{max} - \frac{(\omega_{max} - \omega_{min})s}{T}$ 
  for  $i = 1, \dots, N_p$  do
    for  $j = 1, \dots, d$  do
       $r_1 \sim [0, 1]$ 
       $r_2 \sim [0, 1]$ 

       $V_i^j(s+1) \leftarrow \omega V_i^j(s) + c_1 r_1 (P_{best_i}^j(s) - X_i^j(s)) + c_2 r_2 (P_{gbest_i}^j(s) - X_i^j(s))$ 

      velocity limitation between  $[-v_{max}, v_{max}]$ 

       $X_i^j(s+1) \leftarrow X_i^j(s) + V_i^j(s+1)$ 

      position limitation between  $[x_{min}, x_{max}]$ 

    end for

     $Fitness_i \leftarrow evalFitness(X_i)$ 

    if  $Fitness_i < Best_i$  then
       $P_{best_i}(s+1) \leftarrow X_i(s+1)$ 
       $Best_i \leftarrow Fitness_i$ 
    else
       $P_{best_i}(s+1) \leftarrow P_{best_i}(s)$ 
    end if

    if  $Fitness_i < gbest$  then
       $P_{gbest} \leftarrow X_i(s+1)$ 
       $gbest \leftarrow Fitness_i$ 
    end if

  end for

   $s \leftarrow s + 1$ 
end while

```

5.6 Implémentation du PSO

5.6.1 Adaptation de l'algorithme au problème

Comme précisé précédemment, il faut adapter notre problème à cette méthode d'optimisation.

La première étape consiste à définir nos objectifs. Nous souhaitons procéder à un traitement par chimiothérapie, dans le modèle (2.8), avec les mêmes effets $I_1(u)$ et $R_2(u)$ introduits dans le chapitre 3.

Bien sûr, l'objectif principal est de trouver une stratégie de traitement optimale, c'est-à-dire la meilleure façon d'administrer le traitement U^* , sur une durée de traitement T , de telle sorte à éradiquer la population des cellules cancéreuses quiescentes x_c et la population des cellules cancéreuses à prolifération rapide x_{cf} , tout en favorisant la guérison avec l'augmentation de la population des cellules saines x_h .

On propose la fonction objectif suivante à minimiser[54] :

$$F(x_c, x_{cf}, u) = a_4x_c(T_f) + a_5x_{cf}(T_f) + \int_{T_i}^{T_f} a_1u + a_2x_c + a_3x_{cf}dt$$

Où T_i et T_f représentent, respectivement, le temps du début du traitement et le temps de la fin du traitement, et donc $T = [T_i, T_f]$.

Minimiser la fonction $F(x_c, x_{cf}, u)$ revient à minimiser les deux populations x_c et x_{cf} ainsi que la dose de traitement u . En effet, les deux premiers termes $a_4x_c(T_f)$ et $a_5x_{cf}(T_f)$ servent à assurer l'extinction des cellules cancéreuses à la fin du traitement. Tandis que l'intégrale suivante $\int_{T_i}^{T_f} a_1u + a_2x_c + a_3x_{cf}dt$ permet de minimiser la dose du traitement u , ainsi que le nombre moyen des deux populations cellulaires cancéreuses durant le traitement.

Une alternative serait d'étendre les bornes temporelles liées à l'évaluation des populations cellulaire au-delà de T_f :

$$F(x_c, x_{cf}, u) = \int_{T_i}^{T_f} a_1u dt + \int_{T_i}^{T_r} a_2x_c + a_3x_{cf}dt + a_4x_c(T_r) + a_5x_{cf}(T_r)$$

Avec $T_r > T_f$.

Ceci permettrait d'assurer l'absence des cellules cancéreuses même après la fin de la chimiothérapie (jusqu'à T_r) pour éviter une récurrence précoce. Cependant, cela impliquerait forcément des doses plus importantes d'agents chimiothérapeutiques.

La seconde étape est l'adaptation du principe du PSO à notre problème de commande. Dans le PSO, chaque particule représente une solution candidate, ce qui veut dire que chaque particule représente une commande u candidate. La stratégie de traitement étant une

injection d'agents chimiothérapeutiques sur une durée $T = 13\text{jours}$ avec une dose quotidienne à déterminer. De ce fait, chaque particule sera un vecteur composé de $T = 13$ éléments, chaque élément j de ce vecteur représente la position de cette particule pour le jour j , et donc la valeur de la dose du traitement pour le jour j . L'objectif sera donc de trouver la particule (et donc la commande u) possédant la meilleure combinaison d'éléments, ce qui revient à trouver la particule minimisant **le plus** la fonction objectif $F(x_c, x_{cf}, u)$.

En d'autres termes, pour u^* représentant la meilleure particule de tout l'essai, $F(x_c, x_{cf}, u^*)$ représentera la valeur minimum de la fonction objectif.

5.6.2 Paramètres

Le choix des paramètres est une étape importante dans l'implémentation du PSO, comme expliqué dans la section 3.4.2. [14], [31], [56], [57]

Ce choix est basé sur la nature du problème à optimiser. Les paramètres à définir sont les suivants :

- le nombre de particules N_p
- la dimension de la solution d
- la vitesse maximum d'une particule V_{max}
- la position minimum d'une particule X_{min}
- la position maximum d'une particule X_{max}
- les coefficients d'accélération et le coefficient d'inertie $c_{1min}, c_{1max}, c_{2min}, c_{2max}, \omega_{min}, \omega_{max}$

Nous avons choisi $N_p = 200$ particules. La dimension de la solution est $d = T = 13\text{jours}$, qui représente le nombre de jours où le traitement est appliqué. La vitesse maximum a été choisie de telle sorte à ce que les particules ne se déplacent pas trop vite pour éviter une convergence précoce, et de ce fait nous avons choisi $V_{max} = 5$. Les bornes de la position des particules représentent les bornes de la commande u , de ce fait nous avons choisi $x_{min} = 0$ et $x_{max} = 1.5$.

Pour le reste des paramètres, nous avons pris $c_{1min} = c_{2min} = 0.5$, $c_{1max} = c_{2max} = 2$, $\omega_{min} = 0.4$ et $\omega_{max} = 0.9$.

5.7 Simulations et résultats

Pour cette partie, prenons un cas cancéreux comme le montre la figure 5.3. En effet, on observe une forte croissance des cellules cancéreuses x_c , ainsi qu'une présence minimale des cellules cancéreuses à prolifération rapide x_{cf} . Les cellules saines x_h quant à elles sont en déclin, ce qui décrit une situation cancéreuse.

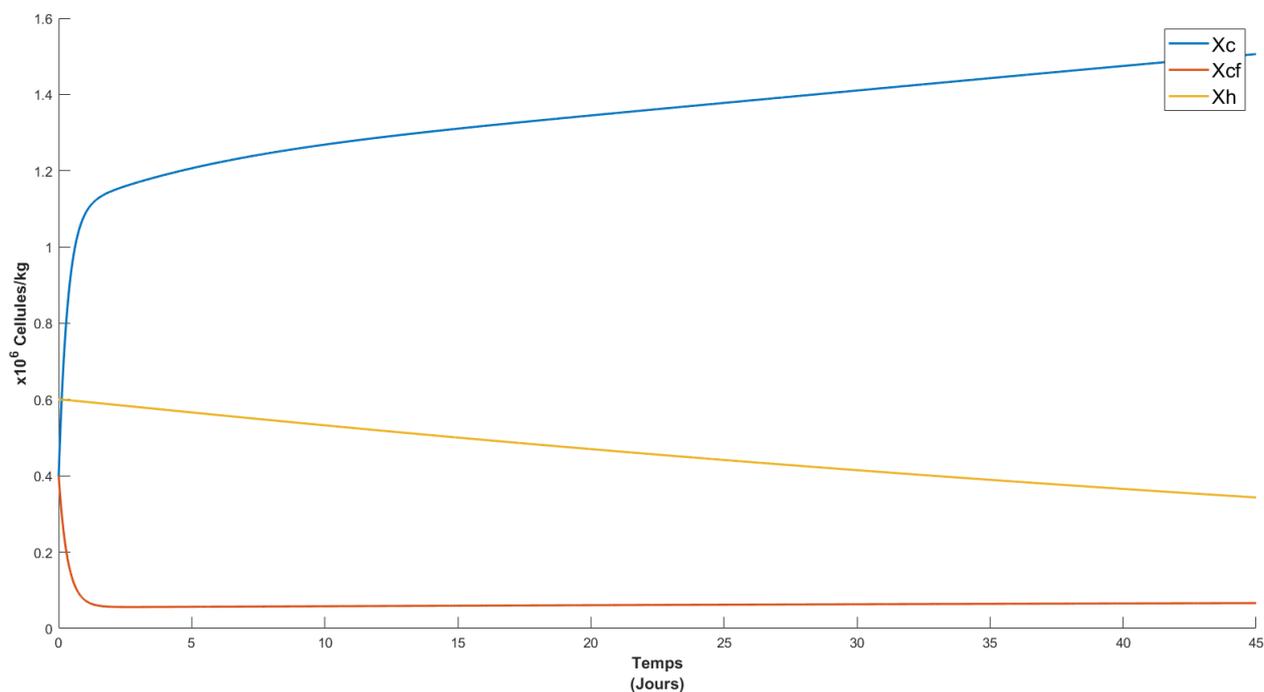


FIGURE 5.3 – Situation cancéreuse

Appliquons maintenant la commande calculée par l'algorithme du PSO. Cette commande représente les doses optimales d'agents chimiothérapeutiques à injecter afin d'éradiquer la maladie. On commence l'injection à partir du **10e** jour jusqu'au **23e** jour. La figure 5.4 représente les résultats de simulation.

Avant le 10e jour, on peut observer une évolution similaire à celle de la situation cancéreuse (figure 5.3), avec une forte croissance des cellules cancéreuses x_c , une présence minime des cellules cancéreuses à prolifération rapide x_{cf} et une décroissance des cellules saines x_h . Après le 10e jour, et donc après application du traitement, on observe une hausse de la production des cellules saines x_h ainsi qu'une forte décroissance des cellules cancéreuses quiescentes x_c et à prolifération rapide x_{cf} , avec une disparition presque totale des cellules cancéreuses quiescentes au bout du **7e** jour de traitement et des cellules cancéreuses à prolifération rapide au bout du **3e** jour de traitement. Il s'agit là du stade de rémission car le nombre de cellules cancéreuses est inférieur à la population totale des cellules de la moelle osseuse.[49]

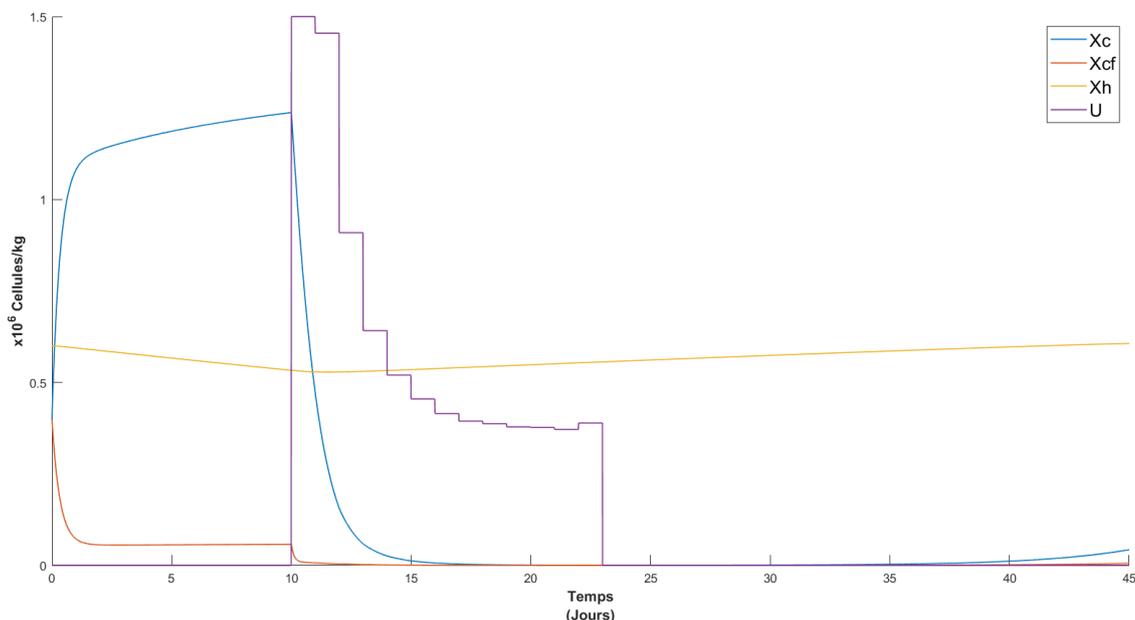


FIGURE 5.4 – Application de la commande par PSO à la situation cancéreuse

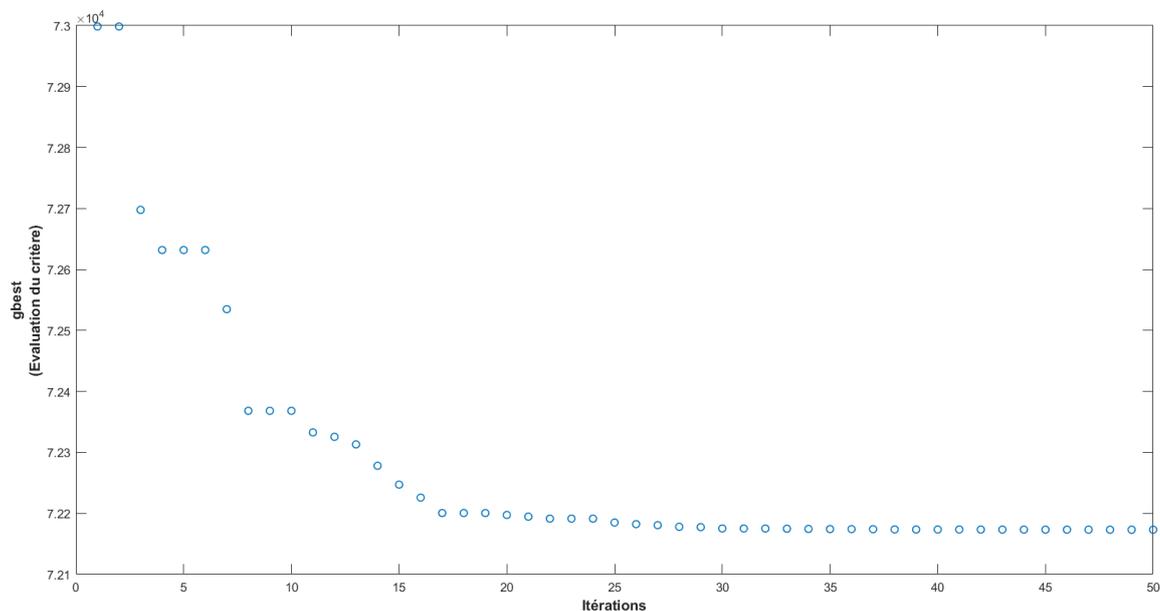
Concernant le profil de la commande, celui-ci est semblable à une fonction escalier. La forme de la commande suggère une administration des agents chimiothérapeutiques par intervalle. La dose décroît assez rapidement pendant les 4 premiers jours de traitement, allant de u_{max} au premier jour, jusqu'à $0.3u_{max}$ au quatrième jour. La dose varie ensuite très légèrement au cours des jours restants autour de la valeur $0.23u_{max}$.

Cependant, à partir du 40^e jour, soit 17 jours après la fin de l'administration du traitement, on peut observer une nouvelle hausse de la production des cellules cancéreuses x_h et x_{cf} , ce qui indique que le patient est en train de récidiver. La commande ne permet malheureusement pas le suivi du patient, qui reste une étape très importante pour l'éradication du cancer [49], d'où l'apparition de la récidive.

Pour contrer la récidive, on pourrait opter pour une seconde chimiothérapie dès l'apparition de la récidive. Bien sûr, cela exigerait le suivi du patient après la fin de l'administration de la première chimiothérapie. Une autre solution serait d'opter pour une autre thérapie en plus de la chimiothérapie en guise de soutien, comme une radiothérapie ou une immunothérapie.

Une autre perspective qui pourrait nous donner de meilleurs résultats, serait de collecter plus d'informations sur le modèle mathématique grâce à une collaboration avec des spécialistes en biologie et en oncologie afin de rendre sa dynamique beaucoup plus proche de la réalité et ainsi proposer une amélioration des paramètres, par exemple.

La figure 5.5 illustre l'évolution de la valeur de **gbest** à travers les itérations, qui n'est rien d'autre que l'évaluation du critère en fonction de la meilleure position (ie. la meilleure

FIGURE 5.5 – Evolution des valeurs de **gbest** en fonction des itérations

commande) obtenue à chaque itération. On observe la convergence de la méthode au fil de l'avancement de l'algorithme, distinguée par la diminution de la valeur du critère. Au bout de la 30^{ème} itération environ, on constate que la valeur de **gbest** se stabilise. En d'autres termes, nous avons atteint l'optimum de la fonction objectif et donc la commande optimale.

5.8 Conclusion

Les métaheuristiques sont des algorithmes d'optimisation génériques dotés d'un très haut niveau d'abstraction, souvent inspirés de la nature, permettant d'optimiser une large gamme de problèmes dont la nature est différente.

L'optimisation par essaims de particules (PSO) est une méthode métaheuristique stochastique, basée sur les comportements de groupes et permettant d'optimiser un problème en manipulant simultanément un ensemble de solutions candidates, pour en sortir la meilleure.

La commande optimale par PSO nous a permis de fournir une stratégie de traitement plutôt satisfaisante en atteignant l'objectif de commande, à savoir l'éradication des cellules cancéreuses et la survie des cellules saines, en partant d'un ensemble de solutions candidates complètement aléatoires. Cette démarche nous dispense du développement analytique

complexe de la commande.

Cette commande reste insuffisante pour guérir la maladie définitivement à cause de l'apparition d'une récurrence. La maladie nécessite d'autres traitements en plus de la chimiothérapie ainsi qu'une meilleure formulation de l'effet du traitement sur les paramètres du système, dans le but de proposer une étude encore plus approfondie.

Conclusion générale

La leucémie myéloïde aigüe (LMA) est une forme de cancer du sang caractérisée par l'affluence des cellules myéloïdes immatures au niveau de la moelle osseuse. Elle résulte d'une défaillance liée au processus physiologique de la production des cellules sanguines (l'hématopoïèse), régulé par les facteurs de croissances (GF).

Les modèles mathématiques à base d'équations d'état que nous avons introduits se rapprochent du phénomène biologique réel grâce aux différents facteurs et fonctions décrivant les processus cellulaires suivants : prolifération, différenciation et apoptose. Mais aussi grâce à l'interconnexion et la compétition pour l'occupation de l'espace entre les cellules saines et leucémiques. L'introduction du système immunitaire a permis de décrire l'interaction entre les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires, un procédé dont l'intensité s'avère être décisive pour freiner l'évolution du cancer et qui ouvre une voie vers une nouvelle approche thérapeutique : l'immunothérapie.

La combinaison des deux thérapies : chimiothérapie et immunothérapie, est une stratégie thérapeutique efficace pour le traitement de la LMA dont le but est d'éradiquer les cellules leucémiques. L'application de la théorie de la commande optimale, en particulier l'application du principe du maximum de Pontryagin, nous a permis de proposer une approche thérapeutique basée sur l'administration de doses optimales d'agents chimiques et qui a fait ses preuves en assurant l'objectif de commande. L'apparition d'une récurrence reste cependant inévitable. D'où la nécessité de faire appel à l'avis des experts en hématologie et en oncologie pour aboutir à une formulation plus exacte de l'effet du traitement sur les paramètres du système.

L'exploitation de la particularité d'un des modèles proposés, qui offre une modélisation à différents niveaux de plusieurs populations cellulaires saines et cancéreuses, nous a permis de proposer un traitement ciblé et contrôlé sur une seule population de cellules. La chi-

miothérapie à elle seule en guise de traitement contre la LMA est insuffisante à cause de l'apparition d'une récurrence rapide après la fin du traitement. C'est pour cela que la méthode de Backstepping nous a permis en premier lieu, d'implémenter une greffe de CSH et en second lieu, d'avoir une idée sur la quantité de facteurs de croissance (GF) à injecter pour éviter la récurrence. Cette dernière doit être déterminée par des spécialistes. Cette stratégie de traitement est efficace mais elle reste limitée, notamment dans le cas où le patient est atteint d'une leucémie très aigüe.

La commande optimale par PSO nous a permis de fournir une stratégie de traitement qui satisfait nos objectifs de commande en partant d'un ensemble de solutions candidates complètement stochastiques. Bien que cette démarche nous dispense du développement analytique complexe d'une commande classique, elle reste néanmoins insuffisante à cause de l'apparition d'une récurrence. La LMA nécessite d'autres traitements en plus de la chimiothérapie ainsi qu'une meilleure formulation de l'effet du traitement sur les paramètres du système.

Ainsi, notre étude nous permet de suggérer des perspectives captivantes. En commençant par l'accessibilité aux essais cliniques qui permettent de fournir des données numériques sur les différents paramètres. Cela constituerait un grand pas pour les recherches à venir et donnerait lieu à d'autres approches de commande plus exactes et réalistes, en ayant recours à la commande adaptative par exemple. Par ailleurs, on pourrait anticiper l'apparition d'une leucémie en exploitant ces données grâce à des algorithmes d'apprentissage machine (machine-learning). D'autre part, il serait plus efficace de modéliser l'effet d'un agent chimique bien précis du traitement afin d'aboutir à des résultats plus fiables et réalistes, en prenant en compte les doses maximales admissibles et les taux de toxicité exacts. L'immunothérapie quant à elle, présente différentes stratégies de traitement. Il serait intéressant d'opter par exemple pour une approche bien précise de l'immunothérapie en régulant les T_{eff} et T_{reg} .

Modèle mathématique de la leucémie myéloïde chronique

Le modèle mathématique de la LMC, introduisant le système immunitaire est le suivant [13] :

$$\begin{cases} \dot{y}_0 = b_1 y_1 - a_0 y_0 - \frac{\mu y_0 z}{1 + \varepsilon y_3^2} \\ \dot{y}_1 = a_0 y_0 - b_1 y_1 + r y_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - d_1 y_1 - \frac{\mu y_1 z}{1 + \varepsilon y_3^2} \\ \dot{y}_2 = a_1 y_1 - d_2 y_2 - \frac{\mu y_2 z}{1 + \varepsilon y_3^2} \\ \dot{y}_3 = a_2 y_2 - d_3 y_3 - \frac{\mu y_3 z}{1 + \varepsilon y_3^2} \\ \dot{z} = s_z - d_z z + \frac{\alpha y_3 z}{1 + \varepsilon y_3^2} \end{cases}$$

Avec y_0 , y_1 , y_2 , y_3 les concentrations, respectivement, des cellules souches leucémiques quiescentes, des cellules souches leucémiques en prolifération, des cellules leucémiques progénitrices, et des cellules leucémiques matures. z est la concentration des cellules immunitaires.

b_1 , a_0 , a_1 et a_2 sont des taux qui décrivent les transferts entre les populations leucémiques. d_1 , d_2 , d_3 et d_z sont les taux de mort naturelle des populations de cellules. μ est un taux décrivant l'efficacité des cellules immunitaires sur les cellules leucémiques. ε représente la force de l'immunosuppression. Les paramètres r et K sont respectivement le taux de croissance et la capacité limite des cellules souches proliférantes.

Références bibliographiques

- [1] (2019). “A transplant using your own stem cells,” Cancer Research UK, adresse : <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/bone-marrow-stem-cell-transplants/your-own-stem-cells> (visité le 24/05/2020).
- [2] ACHEAMPONG, D., ADOKOH, C., ASANTE, D.-B. et al., “Immunotherapy for acute myeloid leukemia (AML) : a potent alternative therapy,” *Biomedicine pharmacotherapy = Biomedecine pharmacotherapie*, t. 97, p. 225-232, oct. 2017. DOI : 10.1016/j.biopha.2017.10.100.
- [3] AGUILAR, N., CABRERA, A. et CHAIREZ, I., “Neuro Tracking Control for Immunotherapy Cancer Treatment,” in *The 2006 IEEE International Joint Conference on Neural Network Proceedings*, 2006, p. 5316-5323.
- [4] (2017). “Aplasie et chimiothérapie,” Institut National du Cancer, adresse : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-1-enfant/Eventuelles-complications/Aplasie-et-chimiotherapie> (visité le 22/03/2020).
- [5] ATALA, A. et LANZA, R., *Handbook of Stem Cells*. Academic Press, 2012.
- [6] AVILA, J., BONNET, C., ÖZBAY, H. et al., “A coupled model for healthy and cancerous cells dynamics in Acute Myeloid Leukemia,” *IFAC Proceedings Volumes*, t. 47, n° 3, p. 7529-7534, 2014, 19th IFAC World Congress, ISSN : 1474-6670. DOI : <https://doi.org/10.3182/20140824-6-ZA-1003.02574>.
- [7] BANERJEE, S., “Immunotherapy with Interleukin-2 : A Study Based on Mathematical Modeling,” *Applied Mathematics and Computer Science*, t. 18, p. 389-398, sept. 2008. DOI : 10.2478/v10006-008-0035-6.

- [8] BEJAR, R. M., *Les syndrômes myélodysplasiques*. Société de leucémie et lymphome du Canada, 2014.
- [9] BLUM, C. et ROLI, A., “Meta-heuristics in combinatorial optimisation : Overview and conceptual comparison,” *ACM Computing Survey*, t. 35(3), p. 268-308, jan. 2003.
- [10] BODDU, P., KANTARJIAN, H., GARCIA-MANERO, G. et al., “The emerging role of immune checkpoint based approaches in AML and MDS,” *Leukemia Lymphoma*, t. 59, p. 1-13, juil. 2017. DOI : 10.1080/10428194.2017.1344905.
- [11] CHIEN, T.-L., CHEN, C.-C. et HUANG, C.-J., “Feedback Linearization Control and Its Application to MIMO Cancer Immunotherapy,” *Control Systems Technology, IEEE Transactions on*, t. 18, p. 953-961, août 2010. DOI : 10.1109/TCST.2009.2029089.
- [12] CHUDEJ, K., WAGNER, L. et PESCH, H. J., “Numerical Solution of an Optimal Control Problem in Cancer Treatment : Combined Radio and Anti-Angiogenic Therapy,” in. fév. 2015, t. 48, p. 665-666. DOI : 10.1016/j.ifacol.2015.05.082.
- [13] CLAPP, G. D., LEPOUTRE, T., EL CHEIKH, R. et al., “Implication of the Autologous Immune System in BCR-ABL Transcript Variations in Chronic Myelogenous Leukemia Patients Treated with Imatinib,” *Cancer Research*, t. 75, n° 19, p. 4053-4062, 2015, ISSN : 0008-5472. DOI : 10.1158/0008-5472.CAN-15-0611.
- [14] CLERC, M. et KENNEDY, J., “The particle swarm - explosion, stability, and convergence in a multidimensional complex space,” *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, t. 6, n° 1, p. 58-73, 2002.
- [15] COLES, S., HILLS, R., WANG, E. et al., “Increased CD200 expression in acute myeloid leukemia is linked with an increased frequency of FoxP3 regulatory T cells,” *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K*, t. 26, p. 2146-8, mar. 2012. DOI : 10.1038/leu.2012.75.
- [16] (2017). “Combien y a-t-il de cellules dans le corps humain ?” Futura Sciences, adresse : <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/corps-humain-y-t-il-cellules-corps-humain-7485/> (visité le 22/03/2020).
- [17] CROWELL, H. L., MACLEAN, A. L. et STUMPF, M. P., “Feedback mechanisms control coexistence in a stem cell model of acute myeloid leukaemia,” *Journal of Theoretical Biology*, t. 401, p. 43-53, 2016.
- [18] D’INVERNO, M. et SAUNDERS, R., “Agent-Based Modelling of Stem Cell Self-organisation in a Niche,” t. 3464, juil. 2004, p. 52-68. DOI : 10.1007/11494676_4.
- [19] DAN, B. et TIM, B., “A simplified recombinant PSO,” *Journal of Artificial Evolution and Applications*, t. 2008, fév. 2008. DOI : 10.1155/2008/654184.
- [20] DEMIN, I., CRAUSTE, F. et GANDRILLON, O., “A multi-scale model of erythropoiesis,” *Journal of biological dynamics*, t. 4, p. 59-70, jan. 2010. DOI : 10.1080/17513750902777642.

- [21] GARCIA, V., BONHOEFFER, S. et FU, F., “Cancer-Induced Immunosuppression can enable Effectiveness of Immunotherapy through Bistability Generation : a mathematical and computational Examination,” *bioRxiv*, 2020. DOI : 10.1101/498741.
- [22] GLOVER, F. W., “Future paths for integer programming and links to artificial intelligence,” *Comput. Oper. Res.*, t. 13, p. 533-549, 1986.
- [23] (2017). “Grefe de cellules souches pour la leucémie aiguë myéloblastique,” Société de leucémie et lymphome du canada, adresse : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-myelogenous-aml/treatment/stem-cell-transplant/> (visité le 24/05/2020).
- [24] GUTJAHR, W. J., “Convergence Analysis of Metaheuristics,” *Annals of Information Systems*, t. 13, p. 159-187, 2009.
- [25] HANEKAMP, D., CLOOS, J. et SCHUURHUIS, G., “Leukemic stem cells : identification and clinical application,” English, *American Journal of Hematology*, t. 105, n° 5, p. 549-557, mai 2017, ISSN : 0361-8609. DOI : 10.1007/s12185-017-2221-5.
- [26] HOFFBRAND, A. V. et MEHTA, B. M., *Hématologie*. de Boeck, 2003.
- [27] (2017). “Immunothérapie,” Société de leucémie et lymphome du canada, adresse : <https://www.sllcanada.org/traitement/types-de-traitement/immunotherapie> (visité le 22/03/2020).
- [28] (2019). “Immunothérapie : des effets secondaires auto-immuns à déjouer,” Roche-Pro, adresse : <https://professionnels.roche.fr/pharminlink0/thematiques/scientifique/immunotherapie-effets-secondaires-auto-immuns-dejouer.html> (visité le 2019).
- [29] JR, J. C., P, T., M, W. et al., *Immunobiology : The Immune System in Health and Disease. 5th edition*. Garland Science, 2001.
- [30] KARAR, M., a. elgarawany ahmed et EL-BRAWANY, M., “Optimal adaptive intuitionistic fuzzy logic control of anti-cancer drug delivery systems,” *Biomedical Signal Processing and Control*, t. 58, p. 101861, avr. 2020. DOI : 10.1016/j.bspc.2020.101861.
- [31] KENNEDY, J., “The particle swarm : social adaptation of knowledge,” in *Proceedings of 1997 IEEE International Conference on Evolutionary Computation (ICEC '97)*, 1997, p. 303-308.
- [32] KENNEDY, J. et EBERHART, R., “Particle swarm optimization,” in *Proceedings of ICNN'95 - International Conference on Neural Networks*, t. 4, 1995, 1942-1948 vol.4.
- [33] KHALIL, H. K., *Nonlinear Systems*. Prentice Hall, 2002.
- [34] KOKOTOVIC, P. V., “The joy of feedback : nonlinear and adaptive,” *IEEE Control Systems Magazine*, t. 12, n° 3, p. 7-17, 1992.

- [35] LICHTENEGGER, F. S., KRUPKA, C., KÖHNKE, T. et al., “Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia,” *Seminars in Hematology*, t. 52, n° 3, p. 207-214, 2015, Acute Myeloid Leukemia, ISSN : 0037-1963. DOI : <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.03.006>.
- [36] LOZANO, R. et BROGLIATO, B., “Adaptive control of robot manipulators with flexible joints,” *IEEE Transactions on Automatic Control*, t. 37, n° 2, p. 174-181, 1992.
- [37] MACKEY, M. et GLASS, L., “Oscillation and chaos in physiological control systems,” *Science*, t. 197, n° 4300, p. 287-289, 1977, ISSN : 0036-8075. DOI : [10.1126/science.267326](https://doi.org/10.1126/science.267326).
- [38] MATVEEV, A. et SAVKIN, A., “Nonlinear Optimal Control Theory Applied to Cancer Chemotherapy,” *IFAC Proceedings Volumes*, t. 34, p. 1555-1559, juil. 2001. DOI : [10.1016/S1474-6670\(17\)35411-3](https://doi.org/10.1016/S1474-6670(17)35411-3).
- [39] MENDENHALL, M. D. et HODGE, A. E., “Regulation of Cdc28 Cyclin-Dependent Protein Kinase Activity during the Cell Cycle of the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*,” *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, t. 62, n° 4, p. 1191-1243, 1998, ISSN : 1092-2172. DOI : [10.1128/MMBR.62.4.1191-1243.1998](https://doi.org/10.1128/MMBR.62.4.1191-1243.1998).
- [40] MÎNZU, V., “Optimal control using Particle Swarm Optimization : Case study : Bilocal constrained problem for a DC motor,” in *2017 5th International Symposium on Electrical and Electronics Engineering (ISEEE)*, oct. 2017, p. 1-6. DOI : [10.1109/ISEEE.2017.8170683](https://doi.org/10.1109/ISEEE.2017.8170683).
- [41] MOSCATO, P., “On Evolution, Search, Optimization, Genetic Algorithms and Martial Arts - Towards Memetic Algorithms,” *Caltech Concurrent Computation Program*, oct. 2000.
- [42] NASIRI, H. et KALAT, A., “Adaptive fuzzy back-stepping control of drug dosage regimen in cancer treatment,” *Biomedical Signal Processing and Control*, t. 42, p. 267-276, avr. 2018. DOI : [10.1016/j.bspc.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.02.001).
- [43] NISHIYAMA, Y., SAIKAWA, Y. et NOBUAKI, N., “Interaction Between the Immune System and Acute Myeloid Leukemia : A Model Incorporating Promotion of Regulatory T Cell Expansion by Leukemic Cells,” *Bio Systems*, t. 165, p. 99-105, fév. 2018. DOI : [10.1016/j.biosystems.2018.01.006](https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2018.01.006).
- [44] NOONEY, G., “Iron kinetics and erythron development,” *Biophysical journal*, t. 5, n° 6, p. 755-765, nov. 1965, ISSN : 0006-3495. DOI : [10.1016/s0006-3495\(65\)86750-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3495(65)86750-9).
- [45] PEDERSEN, M., “Tuning Simplifying Heuristical Optimization,” thèse de doct., University of Southampton, School of Engineering Sciences Computational Engineering et Design Group, 2010. adresse : <https://pdfs.semanticscholar.org/a5d2/8c26a2e2824170d67b69f14120cf67cabe26.pdf>.

- [46] PEDERSEN, M. et CHIPPERFIELD, A., "Simplifying particle swarm optimization," *Applied Soft Computing*, t. 10, n° 2, mar. 2010.
- [47] PONTRYAGIN, L. S., BOLTYANSKII, V. G., GAMKRELIDZE, R. V. et al., *The mathematical theory of optimal processes*, 10-11. New York, NY : Wiley, 1962, t. 43, p. 514-515. DOI : 10.1002/zamm.19630431023.
- [48] (2017). "Qu'est-ce que la leucémie aigüe myéloblastique?" Société canadienne du cancer, adresse : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-myelogenous-aml/acute-myelogenous-leukemia/> (visité le 22/03/2020).
- [49] (2017). "Qu'est-ce que la leucémie?" Société canadienne du cancer, adresse : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia/leukemia/> (visité le 22/03/2020).
- [50] (2017). "Relapsed acute myeloid leukemia," Texas Oncology, adresse : <https://www.texasoncology.com/types-of-cancer/leukemia/acute-myeloid-leukemia/relapsed-acute-myeloid-leukemia> (visité le 24/05/2020).
- [51] RIHAN, F., ABDELRAHMAN, D., AL-MASKARI, F. et al., "Delay Differential Model for Tumour-Immune Response with Chemo-Immunotherapy and Optimal Control," *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, t. 2014, p. 15, nov. 2014.
- [52] ROBBINS, H. et MONRO, S., "A Stochastic Approximation Method," *Ann. Math. Statist.*, t. 22, n° 3, p. 400-407, sept. 1951. DOI : 10.1214/aoms/1177729586.
- [53] SAMBI, M., BAGHERI, L. et SZEWCZUK, M., "Current Challenges in Cancer Immunotherapy : Multimodal Approaches to Improve Efficacy and Patient Response Rates," *Journal of Oncology*, t. 2019, p. 1-12, fév. 2019. DOI : 10.1155/2019/4508794.
- [54] SBEITY, H. et YOUNES, R., "Review of Optimization Methods for Cancer Chemotherapy Treatment Planning," *Journal of Computer Science Systems Biology*, t. 8, p. 074-095, 2015.
- [55] SHENGUI, Z., YIXIANG, H., JIANBO, W. et al., "Elevated frequencies of CD4+ CD25+ CD127 regulatory T cells is associated to poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia," *International Journal of Cancer*, p. 1373-1381, 2011. DOI : 10.1002/ijc.25791.
- [56] SHI, Y. et EBERHART, R., "A modified particle swarm optimizer," in *1998 IEEE International Conference on Evolutionary Computation Proceedings. IEEE World Congress on Computational Intelligence (Cat. No.98TH8360)*, 1998, p. 69-73.
- [57] SHI, Y. et EBERHART, R. C., "Parameter selection in particle swarm optimization," in *Evolutionary Programming VII*, PORTO, V. W., SARAVANAN, N., WAAGEN, D. et al., éd., Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 1998, p. 591-600.

- [58] TALBI, E.-G. et EL-GHAZALI, *Metaheuristics : From Design to Implementation*. juin 2009, t. 74. DOI : 10.1002/9780470496916.
- [59] TEFFERI, A. et VAINCHENKER, W., “Myeloproliferative Neoplasms : Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies,” *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, t. 29, p. 573-82, fév. 2011. DOI : 10.1200/JCO.2010.29.8711.
- [60] TELES, F. F. et LEMOS, J. M., “Cancer therapy optimization based on multiple model adaptive control,” *Biomedical Signal Processing and Control*, t. 48, p. 255-264, 2019.
- [61] UNNI, P. et PADMANABHAN, S., “Mathematical Modeling, Analysis, and Simulation of Tumor Dynamics with Drug Interventions,” *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, t. 2019, p. 1-13, oct. 2019. DOI : 10.1155/2019/4079298.
- [62] USTUN, C., MILLER, J. S., MUNN, D. H. et al., “Regulatory T cells in acute myelogenous leukemia : is it time for immunomodulation?” *Blood*, t. 118, n° 19, p. 5084-5095, nov. 2011, ISSN : 0006-4971. DOI : 10.1182/blood-2011-07-365817.
- [63] WAŻEWSKA-CZYŻEWSKA, M. et LASOTA, A., “Mathematical problems of the dynamics of the red blood cells,” eng, *Mathematica Applicanda*, t. 4, n° 6, null, 1976. adresse : <http://eudml.org/doc/292703>.
- [64] WENHAN, D., SUN, X. et LIN, Y., “Adaptive backstepping control : Development and applications,” *Control and Decision*, t. 21, oct. 2006.
- [65] YANG, X., *Nature-Inspired Metaheuristic Algorithms*. Luniver Press, 2008.
- [66] ZENATI, A., CHAKIR, M., TADJINE, M. et al., “Global Stability Analysis of Strictly Positive Steady State for a Surviving Hematopoietic Stem Cells Models,” in *2018 Annual American Control Conference (ACC)*, 2018, p. 1196-1201.
- [67] ZENATI, A., CHAKIR, M. et TADJINE, M., “Study of Cohabitation and Interconnection Effects on Normal and Leukemic Stem Cells Dynamics in Acute Myeloid Leukemia,” *IET Systems Biology*, t. 12, juin 2018. DOI : 10.1049/iet-syb.2018.5026.
- [68] ZENATI, A., TADJINE, M. et CHAKIR, M., “Global Stability Analysis and Optimal Control Therapy of Blood Cell Production Process (Hematopoiesis) in Acute Myeloid Leukemia,” *Journal of Theoretical Biology*, t. 458, p. 15-30, sept. 2018. DOI : 10.1016/j.jtbi.2018.09.001.
- [69] ZHANG, Y.-D., WANG, S. et JI, G., “A Comprehensive Survey on Particle Swarm Optimization Algorithm and Its Applications,” *Mathematical Problems in Engineering*, t. 2015, p. 1-38, jan. 2015. DOI : 10.1155/2015/931256.
- [70] ZOUARI, F., “Neural Network Based Adaptive Backstepping Dynamic Surface Control of Drug Dosage Regimens in cancer treatment,” *Neurocomputing*, t. 366, août 2019. DOI : 10.1016/j.neucom.2019.07.096.