

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole 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

# Thérapie optimale pour l'éradication des cellules cancéreuses dans le cas de la leucémie myéloïde aiguë

Réalisé par : **Ishak CHENIOUNI**

Sous la direction de :

**Mr M. TADJINE Professeur**

**Mr M. CHAKIR Docteur**

Présenté et soutenu publiquement le 01/07/2019

## Composition du Jury :

Président	Mr R. ILOUL	MCA	Ecole Nationale Polytechnique
Promoteurs	Mr M. TADJINE	Professeur	Ecole Nationale Polytechnique
	Mr M. CHAKIR	MCB	Ecole Nationale Polytechnique
Examineur	Mr M.S. BOUCHRIT	Professeur	Ecole Nationale Polytechnique



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole 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

# Thérapie optimale pour l'éradication des cellules cancéreuses dans le cas de la leucémie myéloïde aiguë

Réalisé par : **Ishak CHENIOUNI**

Sous la direction de :

**Mr M. TADJINE Professeur**

**Mr M. CHAKIR Docteur**

Présenté et soutenu publiquement le 01/07/2019

## Composition du Jury :

Président	Mr R. ILOUL	MCA	Ecole Nationale Polytechnique
Promoteurs	Mr M. TADJINE	Professeur	Ecole Nationale Polytechnique
	Mr M. CHAKIR	MCB	Ecole Nationale Polytechnique
Examineur	Mr M.S. BOUCHRIT	Professeur	Ecole Nationale Polytechnique

## إهداء

باسم الله والصلاة والسلام على رسول الله

أما بعد، أهدي هذا العمل المتواضع:

إلى مفتاح الجنان "أمي".

إلى حصن الأمان "أبي".

إلى ينبوع الحنان "أختي".

إلى رطب اللسان "أخي".

فاليوم أطلق العنان لإهداء الكل إنسان أدخل على قلبي بهجة واطمئنان فارتاح العقل فأبان.  
وبإذن الواحد الديان وتوفيق الكريم المنان الذي أضفى علي بالصبر و السلوان حتى أتممت المذكرة عند الأوان.

إسحاق شنيوني.

## **Remerciements**

*Avant tout, je remercie الله, le tout puissant de m'avoir donné le courage, la patience et la force durant toutes ces années d'étude. Je remercie aussi mes parents, qui m'ont soutenu tout au long de mes études.*

*Je remercie mes deux encadreurs, Monsieur Mohamed Tadjine et Monsieur Messaoud Chakir pour leurs conseils et leur soutien tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Je remercie chaleureusement les membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'évaluer mon projet.*

*Que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude.*

## ملخص

مقاومة سرطان الدم النقائي الحاد للعلاجات التقليدية، جعل الأطباء في حيرة. من خلال هذا العمل المتواضع، سنحاول فتح آفاق جديدة لهم في مجال البحث. سنقدم هذا المرض من وجهة نظر طبية ومن ثم من وجهة نظر رياضية من خلال نموذج لمعادلات التأخير الموزعة وسنقوم بالربط بين هاتين الرؤيتين. سوف نطبق طريقة البحث عن الحد الأقصى للقضاء على الدورة الحدودية المسببة لعدد كبير من الأمراض. في النهاية، سنستخدم التحكم الضبابي في تناول الدواء من خلال توفير الفعالية والحد من التسمم.

**كلمات مفتاحية:** تكون الدم سرطان، الدم النقائي الحاد، الدورة الحدودية، طريقة البحث عن الحد الأقصى، المنطق الضبابي.

## Abstract

The resistance of acute myeloid leukaemia to conventional treatments leaves doctors perplexed. Through this modest work, we will try to open up new horizons for them in the field of research. We will present this disease from a medical point of view and then from a mathematical point of view through a model of distributed delay equations and we will make the link between these two visions. We will apply the extremum seeking method to eliminate the limit cycle that causes many diseases. Towards the end, we will use a fuzzy setting to control drug administration by providing efficacy and limiting toxicity.

**Key words:** hematopoiesis, AML, limit cycle, ESC, fuzzy logic.

## Résumé

La résistance de la leucémie myéloïde aigue aux traitements classiques, laisse les médecins perplexes. Par ce modeste travail, nous essaierons de leur ouvrir d'autres horizons dans le domaine de la recherche. Nous présenterons cette maladie d'un point de vue médical puis d'un point de vue mathématique à travers un modèle d'équations à retard distribué et nous ferons le lien entre ces deux visions. Nous appliquerons la méthode de recherche de l'extremum pour éliminer le cycle limite cause de nombreuses maladies. Vers la fin, nous utiliserons un réglage flou pour contrôler l'administration des médicaments en apportant de l'efficacité et limitant la toxicité.

**Mots clés :** hématopoïèse, LMA, cycle limite, ESC, logique floue

# Table des matières

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Liste des symboles	
Introduction générale.....	13
Chapitre 1 : Hématopoïèse et leucémie.....	15
1.1. Introduction.....	16
1.2. Hématopoïèse .....	16
1.2.1. Définition et sites d'activité :.....	16
1.2.2. Cellules souches et progéniteurs :.....	17
1.2.3. Facteurs de croissance : .....	17
1.3. Leucémie .....	18
1.3.1. Qu'est-ce que la leucémie ? .....	18
1.3.2. Leucémie myéloblastique aiguë .....	19
1.3.3. Traitement de la leucémie aiguë myéloblastique .....	21
1.4. Conclusion .....	25
Chapitre2 : Modélisation mathématique de la LMA.....	27
2.1. Introduction.....	28
2.2. Formulation mathématique :.....	29
2.3. Stabilité des situations biologiques :.....	35
2.3.1. Conditions de stabilité.....	36
2.4. Conclusion .....	42
Chapitre 3 : Elimination du cycle limite par La recherche de l'extremum .....	43
(Extremum Seeking Control) .....	43
3.1. Introduction.....	44
3.2. Extremum Seeking Control.....	45
3.3. Application.....	48
3.1.1. Les paramètres en relation avec le cycle limite .....	49
3.1.2. Elimination du cycle limite .....	51
3.4. Limites de l'ESC.....	56
3.1.3. Cas de la sensibilité N.....	56
3.1.4. Cas de la durée de prolifération .....	57
3.5. Conclusion .....	59
Chapitre 4 : Traitement de la LMA, .....	61
Protocole basé sur la commande floue.....	61

4.1.	Introduction.....	62
4.2.	Ensemble flou.....	63
4.3.	Sous-ensemble flou .....	63
4.4.	Fonctions d'appartenance.....	63
4.5.	Opérateurs.....	64
4.5.1.	Egalité .....	64
4.5.2.	Inclusion .....	65
4.5.3.	Intersection (ET) .....	65
4.5.4.	Union (OU).....	65
4.5.5.	Complément (NON).....	65
4.5.6.	Produit cartésien .....	65
4.5.7.	Relation floue .....	66
4.5.8.	Implication floue.....	66
4.6.	Commande floue .....	67
4.6.1.	Fuzzification.....	68
4.6.2.	Base de connaissances .....	68
4.6.3.	Moteur d'inférences.....	68
4.6.4.	Défuzzification .....	69
4.7.	Application.....	70
4.7.1.	Stratégie de commande : .....	70
4.7.2.	Fuzzification des signaux : .....	71
4.7.3.	Moteur d'inférence : .....	72
4.7.4.	Réglage flou de la dose.....	73
4.8.	Conclusion .....	76
	Conclusion générale .....	77
	Bibliographie.....	79



## Liste des figures

---

### Liste des figures

Figure 1.1 : Sites d'activité de l'hématopoïèse.....	15
Figure 1.2 : Processus de l'hématopoïèse.....	16
Figure 1.3 : Types de l'hématopoïèse.....	19
Figure 2.1 : Les phases du cycle cellulaire.....	28
Figure 2.2 :Modèle interconnecté de cellules saines (à gauche) et de cellules cancéreuses (à droite) .....	30
Figure 2.3 : Situations de stabilité biologiques.....	34
Figure 2.4 : Les sous cas de la situation saine.....	35
Figure 2.5 : Situation saine.....	36
Figure 2.6 : Situation saine avec cycle limite.....	37
Figure 2.7 : Situation composée.....	38
Figure 2.8 : Situation purement leucémique.....	39
Figure 3.1 : Schéma de base de l'ESC.....	44
Figure 3.2 : L'effet de la sensibilité $\bar{N}$ sur l'apparition/sévérité du cycle limite.....	48
Figure 3.3 : L'effet de $\bar{\tau}$ sur l'apparition/sévérité du cycle limite.....	49
Figure 3.4 : Schéma de l'ESC pour la minimisation du cycle limite. L'état $x_h$ est supposé être dans un cycle limite pour toute $\theta$ constante (malgré l'utilisation du feedback).....	50
Figure 3.5 : Détecteur d'amplitude du cycle limite.....	50
Figure 3.6 : Elimination du cycle limite de l'état $x_h$ par l'optimisation de la sensibilité.....	51
Figure 3.7 : Convergence de la sensibilité $\bar{\theta}_1$ vers la valeur optimale $\bar{\theta}_1^*$ .....	52
Figure 3.8 : Elimination du cycle limite de l'état $x_h$ par l'optimisation de la durée du cycle cellulaire.....	53
Figure 3.9 : La convergence de l'estimé $\theta$ vers la valeur optimale $\theta^*$ .....	54
Figure 3.10 : Application de l'ESC pour une valeur initiale de la sensibilité mal choisie et différentes valeurs du gain $K$ .....	55

## Liste des figures

---

Figure 3.11 : Application de l'ESC pour une valeur initiale de la durée de prolifération mal choisie et différentes valeurs du gain K.....	56
Figure 3.12 : Convergence du paramètre $\bar{\tau}$ vers un optimum local.....	56
Figure 4.1 : Représentation de la fonction triangulaire.....	62
Figure 4.2 : Représentation de la fonction trapézoïdale.....	62
Figure 4.3 : L'opérateur ET.....	64
Figure 4.4 : L'opérateur OU.....	65
Figure 4.5 :L'opérateur NON.....	65
Figure 4.6 :Structure de réglage de base.....	67
Figure 4.7 :Régulateur flou.....	67
Figure 4.8 :Les entrées et la sortie du régulateur flou.....	69
Figure.4.9 : Fuzzification des entrée (cellules cancéreuses et cellules saines) et de la sortie u (dose du traitement).....	70
Figure 4.10 : Situation cancéreuse.....	71
Figure 4.11 : Test sur la réponse et la récurrence du système.....	72
Figure 4.12 :Application de la commande floue sur un état cancéreux.....	73

## Liste des tableaux

---

### Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Facteurs de croissance hématopoïétique.....	18
Tableau 2.1 : Paramètres et fonctions du modèle de la LMA.....	29
Tableau 4.1 : Fuzzification des entrées ( $x_c, x_{cf}$ , et $x_h$ ) et de la sortie u.....	69
Tableau 4.2 : Mécanisme d'inférence $3 \times 3 \times 3$ .....	70

## Liste des abréviations

---

### Liste des abréviations

ACP	Amplification en Chaîne par Polymérase
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
DDE	Delay Differential Equation
DLI	Donor Lymphocyte Infusion
EDP	Equation aux Dérivées Partielles
ESC	Extremum Seeking Control
GEMM	Granulocyte/Erytroid/Monocyte/Megakaryocyte precursor
GF	Growth Factors
GM	Granulocyte/Monocyte precursor
LANL	Leucémie Aiguë Non Lymphoblastique
LCR	Liquide Céphalorachidien
LLA	Leucémie Lymphoïde Aiguë
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LMA	Leucémie Myéloïde Aiguë
LMC	Leucémie Lymphoïde Chronique
MRM	Maladie résiduelle minime
MV	Maladie de Vasquez
SMD	Syndrome Myélodysplasique
SND	Système Nerveux Central

## Liste des symboles

---

### Liste des symboles

$G_0$	Phase de repos (Gap0)
$G_1$	Phase de développement et de préparation à la phase S (Gap1)
$G_2$	Phase de développement et de préparation à la phase M (Gap2)
$I(a, b)$	Implication floue
$I_1$	Effet inhibiteur
$K$	Probabilité de différenciation des cellules cancéreuses filles
$\bar{K}$	Probabilité de différenciation des cellules saines filles
$M$	Phase de division cellulaire (Mitose)
$N$	Sensitivité des cellules cancéreuses quiescentes
$\bar{N}$	Sensitivité des cellules cancéreuses à renouvellement rapide
$\tilde{N}$	Sensitivité des cellules cancéreuses saines
$R_x$	Relation floue
$R_2$	Effet de réduction de la durée de vie des cellules cancéreuses
$S$	Phase de réplication de l'ADN
$a$	Age
$f(\theta)$	Fonction de cout
$g(a)$	Taux de division de la phase de prolifération des cellules cancéreuses
$\bar{g}(a)$	Taux de division de la phase de prolifération des cellules saines
$k$	Gain
$r$	Amplitude du cycle limite
$r(a, b)$	Population des cellules cancéreuses immatures à la phase $G_0$
$\tilde{r}(a, b)$	Population des cellules cancéreuses immatures à renouvellement rapide à la phase $G_0$
$\bar{r}(a, b)$	Population des cellules saines immatures à la phase $G_0$
$t$	Temps
$p(a, b)$	Population des cellules cancéreuses immatures à la phase de prolifération
$\bar{p}(a, b)$	Population des cellules saines immatures à la phase de prolifération
$u$	Dose du traitement
$u_{max}$	Dose maximale du traitement
$x_c$	Population totale des cellules cancéreuses quiescentes
$x_{cf}$	Population totale des cellules cancéreuses à renouvellement rapide
$x_h$	Population totale des cellules saines
$x_{hav}$	Valeur moyenne de $x_h$
$\beta(\cdot)$	Taux de déplacement des cellules cancéreuses quiescentes de l'état de repos à la prolifération
$\tilde{\beta}(\cdot)$	Taux de déplacement des cellules cancéreuses à renouvellement rapide de l'état de repos à la prolifération
$\bar{\beta}(\cdot)$	Taux de déplacement des cellules saines de l'état de repos à la prolifération
$\gamma$	Taux de mortalité dans la phase de prolifération des cellules cancéreuses

## Liste des symboles

---

$\bar{\gamma}$	Taux de mortalité dans la phase de prolifération des cellules saines
$\delta$	Taux de mortalité des cellules cancéreuses
$\bar{\delta}$	Taux de mortalité des cellules saines
$\theta$	Paramètre à optimisé
$\hat{\theta}$	Estimé de $\theta$
$\tilde{\theta}$	Erreur d'estimation
$\mu(x)$	Fonction d'appartenance
$\sigma$	Probabilité d'un auto-renouveau rapide
$\tau$	Durée de la phase de prolifération des cellules cancéreuses
$\bar{\tau}$	Durée de la phase de prolifération des cellules saines
$\omega$	Fréquence de perturbation
$\omega_h$	Fréquence du filtre passe haut
$\Omega_h$	Fréquence du filtre passe haut (bloc détecteur d'amplitude du cycle limite)
$\Omega_l$	Fréquence du filtre passe bas (bloc détecteur d'amplitude du cycle limite)
$X$	Univers du discours

### Introduction générale

La diversité de la science n'a fait que renforcer les liens entre ses différentes disciplines, une fois cette complicité inhérente au progrès est acceptée, le scientifique, peu importe son domaine, n'aura plus d'obstacles à comprendre les problèmes les plus complexes et leur trouver des solutions. De nos jours, la communication scientifique a permis de modeler des esprits pluridisciplinaires capables de voir sous différents angles et apporter de nouvelles approches pour en donner de meilleurs résultats. Notamment, la modélisation mathématique et l'application des méthodes d'automatique dans le domaine médical.

Une famille de maladies qu'on appelle cancer, représente une menace des plus sérieuses. La sévérité de ses conséquences a poussé les oncologues à chercher au plus profond de la médecine. Bien que leur avancée soit fulgurante, le traitement qu'ils proposent reste insuffisant dans certains cas. En particulier dans le cancer du sang (ou leucémie). Une forme encore plus nocive et résistante, qu'est la leucémie myéloïde aigue (LMA) qui sera au centre de notre travail.

Dans la perspective de prendre part à cette noble tâche (combattre la LMA) et dans l'espoir d'y parvenir, nous essaierons, à travers ce modeste travail, de ramener rigueur et créativité de l'automaticien que nous sommes aux thérapies médicales leur donnant ainsi plus d'impact et d'efficacité.

Dans le premier chapitre : nous aborderons la LMA et les phénomènes de production cellulaire (hématopoïèse) qui permettrait de cerner la maladie, mais aussi d'exposer les traitements que proposent les médecins pour la vaincre.

Le deuxième chapitre sera consacré à la modélisation mathématique où nous utiliserons un système d'équations différentielles à retard distribué. Un choix intéressant pour représenter les phénomènes biologiques et qui permettrait, à travers l'étude de stabilité, d'établir les liens entre l'aspect médical (état du patient) et les points d'équilibre du système. Un résultat qui mettrait en exergue l'importance de la formulation mathématique.

L'étude de stabilité a fait surgir un cas singulier de cycle limite. Son interprétation biologique et les dangers qu'il représente seront explicités dans le troisième chapitre. La recherche de l'extremum (ou extremum seeking control), une méthode d'optimisation qui sera définie dans un premier temps, puis utilisée pour éliminer ce cycle limite. Afin d'y parvenir, nous

## **Introduction générale**

---

proposerons deux paramètres d'optimisation : la sensibilité des cellules et la durée du cycle cellulaire. L'analyse et la comparaison des résultats de simulation permettraient non seulement de conclure sur le choix à faire entre ces deux paramètres mais aussi d'exhiber certaines limites de cette méthode d'optimisation.

Dans le dernier chapitre, nous commencerons par présenter la logique floue et son application dans la commande. Par la suite, nous utiliserons un régulateur flou de type Mamdani pour contrôler l'administration du traitement. Les résultats de simulation montreraient la qualité de cette commande et les améliorations à lui apporter.



# **Chapitre 1 : Hématopoïèse et leucémie**

### 1.1. Introduction

Le corps humain avec toute sa complexité demeure une œuvre fascinante, attirant chercheurs et scientifiques pour déchiffrer ses secrets et comprendre son fonctionnement. La cellule, étant l'origine et l'unité de ce corps, figure haut dans la liste des composants à étudier, notamment les cellules sanguines qui traversent l'intégralité de l'organisme humain. La production de ces cellules, un mécanisme qu'on appelle hématopoïèse, sera présentée dans ce chapitre. Ce mécanisme si important pour la survie de cette œuvre, est malheureusement menacé par des maladies dont la plus malicieuse est la leucémie, un cancer du sang qu'on va détailler par la suite. Un type de leucémie sera examiné plus que les autres et qui fera le centre de notre travail.

### 1.2. Hématopoïèse

#### 1.2.1. Définition et sites d'activité :

L'hématopoïèse se définit comme le processus de fabrication des cellules sanguines. Le sac vitellin<sup>1</sup>, ensuite le foie et la rate, enfin la moelle osseuse jouent un rôle important pendant la vie prénatale. Après la naissance, l'hématopoïèse normale siège uniquement dans la moelle osseuse. Chez le nourrisson, tous les os contiennent du tissu hématopoïétique, mais chez l'adulte, celui-ci se trouve uniquement dans le squelette axial (crâne, colonne vertébrale et cage thoracique) et dans les extrémités proximales (les têtes renflées) des os longs tels que les os des jambes et des bras (fémur, radius, phalanges, etc.) [1] (Figure 1.1).

---

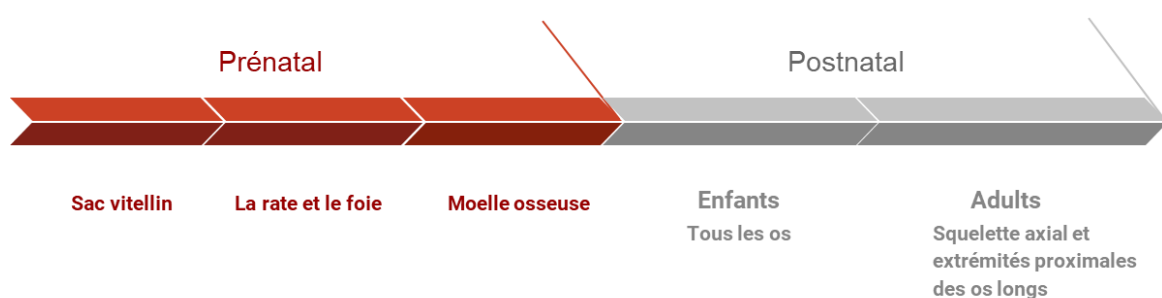
<sup>1</sup>Le sac vitellin est le premier élément observé pendant la grossesse, généralement le 3<sup>ème</sup> jour. Il disparaît entre la cinquième et la huitième semaine. Il est à l'origine d'une partie de l'intestin, joue un rôle dans la production des premières cellules sanguines et des premiers vaisseaux.

### 1.2.2. Cellules souches et progéniteurs :

Une cellule souche médullaire primitive (CSH) est une cellule pluripotente capable de se répliquer, de proliférer et de se différencier pour donner naissance à des cellules progénitrices de plus en plus spécialisées qui forment, après un grand nombre de divisions cellulaires au sein de la moelle, les cellules mûres (érythrocytes ou globules rouges, granulocytes, monocytes, plaquettes, et lymphocytes) présentes dans le sang périphérique. L'apparition des premiers précurseurs reconnaissables (GEMM) marque le début des premières divisions des cellules myéloïdes et des cellules lymphoïdes, formant les deux grandes lignées de cellules (Figure 1.2) [1].

### 1.2.3. Facteurs de croissance :

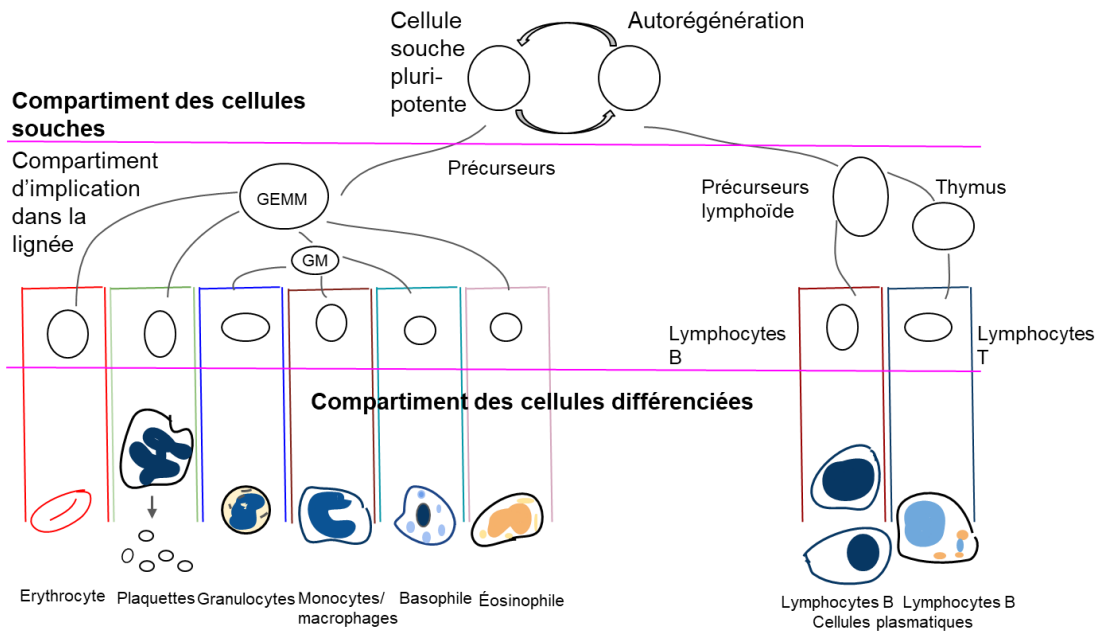
Les facteurs de croissance (GF) sont des glycoprotéines<sup>2</sup> qui contrôlent l'hématopoïèse (Tableau 1.1) et agissent habituellement en synergie. Certains GF agissent principalement sur les récepteurs de surface des cellules primitives, d'autres agissent sur des cellules plus évoluées appartenant à une lignée particulière. Ils influencent aussi le fonctionnement des cellules mûres et inhibent l'apoptose (ou mort cellulaire programmée) de leurs cellules cibles [1].



**Figure 1.1** : Sites d'activité de l'hématopoïèse

---

<sup>2</sup>Les glycoprotéines sont un groupe de protéines conjuguées constituées de protéines et de glucides.



GEMM=Précurseur de Granulocyte/cellule érythroïde/monocyte/mégacaryocyte  
 GM=Précurseur de granulocyte/monocyte

Figure 1.2 : Processus de l'hématopoïèse

### 1.3. Leucémie

#### 1.3.1. Qu'est-ce que la leucémie ?

La leucémie est un cancer du sang ou de la moelle osseuse, elle prend naissance dans les cellules souches (CSH). Les CSH sont des cellules de base qui se transforment en différents types de cellules qui ont des fonctions distinctes.

En se développant, les CSH deviennent des cellules blastiques (blastés), qui sont des cellules sanguines immatures. Dans le cas de la leucémie, il y a une surproduction de cellules blastiques. Ces blastés se développent anormalement et ne deviennent pas des cellules sanguines matures. Avec le temps, les cellules blastiques prennent la place des cellules sanguines normales, les empêchant ainsi d'accomplir leurs tâches. Quand on diagnostique une leucémie, ces blastés peuvent être appelées cellules leucémiques [3].

Il existe de nombreux types différents de leucémies. On peut les classer en fonction de la rapidité à laquelle la maladie se développe et évolue. La leucémie aiguë débute de manière soudaine et se développe en quelques jours ou quelques semaines. La leucémie chronique se développe lentement au fil des mois ou même des années [2].

Les types de leucémie sont ensuite subdivisés selon le type de cellule souche du sang à partir duquel elles se développent. La leucémie lymphoïde (aussi appelée leucémie lymphoblastique) prend naissance dans les cellules souches lymphoïdes anormales. La leucémie myéloïde (aussi appelée leucémie myéloblastique) provient des cellules souches myéloïdes anormales [2].

Les quatre types principaux de leucémies (Figure. 1.3) sont la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), la leucémie myéloblastique aiguë (LMA), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC). La classification de leucémie ne s'arrête pas à ces types, puisqu'eux-mêmes ont des sous types [3].

### 1.3.2. Leucémie myéloblastique aiguë

La leucémie myéloblastique aiguë est aussi appelée leucémie aiguë myéloïde, leucémie aiguë myélocytaire, leucémie aiguë myélogène, leucémie aiguë granuleuse et leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL) [3].

La LMA est un trouble malin dans lequel les blastes (cellules cancéreuses immatures) constituent plus de 30% des cellules de la moelle osseuse. Les cellules primitives s'accumulent généralement dans le sang, s'infiltrant dans d'autres tissus et provoquent une insuffisance médullaire, une insuffisance en nombre de cellules matures que la moelle osseuse ne parvient pas à produire pour compenser les blastes. La LMA combine au moins deux événements moléculaires : un blocage de la maturation et une différenciation conduisant à l'accumulation de cellules myéloïdes immatures et un avantage de prolifération conduisant à l'inondation de la moelle osseuse par un grand nombre de cellules immatures [6]. Les cellules malignes présentent généralement une translocation chromosomique<sup>3</sup> ou une autre mutation de l'ADN affectant les oncogènes<sup>4</sup> et les

---

<sup>3</sup>La translocation est une mutation génétique caractérisée par l'échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues, c'est-à-dire n'appartenant pas à la même paire.

<sup>4</sup>Les oncogènes sont une catégorie de gènes qui favorise la survenue de cancers.

## Chapitre 1 : Hématopoïèse et leucémie

antioncogènes<sup>5</sup>. La LMA peut suivre des maladies myéloprolifératives ou myéloblastiques antérieures [1].

La LMA représente l'un des types les plus courants de leucémie chez l'adulte. Elle affecte moins souvent les enfants [2].

Action sur les cellules de stroma	
IL-1 TNF	} stimulent la production de GM-CSF, M-CSF, IL-6
Action sur les cellules pluripotentes	
Facteur des cellules souches	
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(éosinophile) Érythropoïétine Thrombopoïétine	

**Tableau 2.1** : Facteurs de croissance hématopoïétique

<sup>5</sup> Les antioncogènes sont une catégorie de gènes qui protège les cellules d'une étape sur le chemin du cancer.

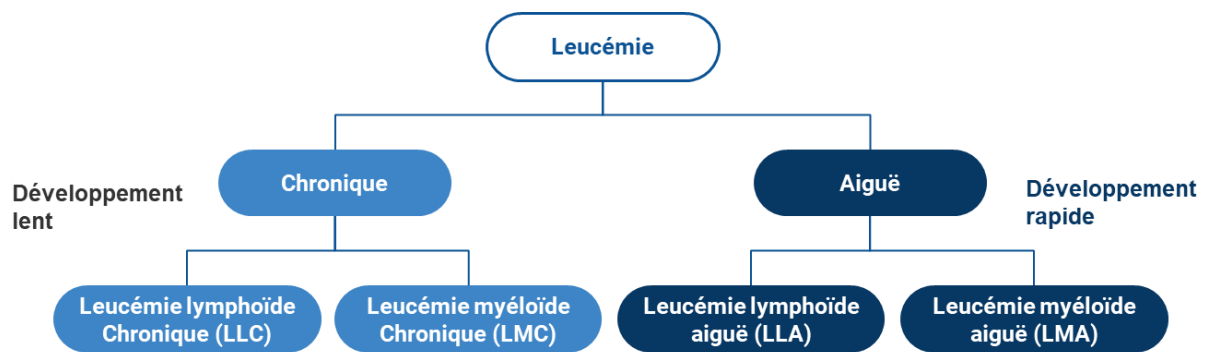


Figure 1.3 :Types de leucémie

### 1.3.3. Traitement de la leucémie aiguë myéloblastique

Dans le cas d'une leucémie myéloblastique aiguë (LMA), le plan de traitement se basera sur les besoins du patient et pourrait comporter l'association de différents médicaments. Après avoir décidé du traitement adéquat, il faut prendre les éléments suivants en considération [2] :

- L'âge du patient
- le sous-type de LMA
- la présence de changements, ou anomalies, chromosomiques
- l'administration antérieure d'une chimiothérapie pour traiter un cancer différent
- la présence antérieure d'un trouble sanguin comme un syndrome myélodysplasique (SMD)
- la propagation du cancer au système nerveux central (SNC)
- l'état de santé global du patient

#### 1.3.3.1. Options de traitement

Le traitement est habituellement administré en deux phases appelées induction et consolidation. L'un des types de LMA est traité lors d'une troisième phase, soit l'entretien. Les options peuvent être :

### 1.3.3.2. Chimiothérapie

Le traitement principal de la LMA est la chimiothérapie. On l'administre lors de la phase d'induction et de la phase de consolidation. On l'administre aussi lors de la phase d'entretien, si elle est nécessaire.

La LMA peut se propager au SNC, précisément au liquide céphalorachidien (LCR) qui est autour ou à l'intérieur de l'encéphale (cerveaux) ou de la moelle épinière. Cette propagation n'est présente que chez seulement 5 % des personnes atteintes pour lesquelles le traitement est différent. La chimiothérapie est directement administrée dans le LCR (chimiothérapie intrathécale) et en l'associant à une chimiothérapie systémique. La chimiothérapie intrathécale est administrée par le biais d'une ponction lombaire ou d'un réservoir d'Ommaya<sup>6</sup> [2].

### 1.3.3.3. Thérapie ciblée

Ces dernières années, des médicaments ciblant des parties spécifiques de cellules cancéreuses ont été développés. Ils fonctionnent différemment de ceux utilisés pour la chimiothérapie standard et ont généralement des effets secondaires différents. Ils peuvent parfois être utiles même lorsque la chimio ne l'est pas, ou ils peuvent être utilisés en association avec la chimiothérapie pour améliorer son efficacité. Les inhibiteurs de FLT3 est un exemple très répandu de thérapie ciblée.

Chez certaines personnes atteintes de LMA, les cellules leucémiques ont une mutation du gène FLT3. Ce gène aide les cellules à fabriquer une protéine (également appelée FLT3) qui aide les cellules à se développer. Les médicaments qui ciblent la protéine FLT3 pour la bloquer et empêcher la croissance des cellules cancéreuses, peuvent aider à traiter certaines de ces cas leucémiques [3].

---

<sup>6</sup>Le réservoir d'Ommaya est un dispositif inséré par voie chirurgicale sous le cuir chevelu en vue d'administrer des agents chimiothérapeutiques directement dans le liquide céphalorachidien (LCR).



### 1.3.3.4. Greffe de cellules souches

Les médecins peuvent envisager la greffe de cellules souches pour les personnes atteintes d'une LMA lors d'une première rémission complète ou après une première récurrence précoce (ou rechute) suivie d'une deuxième rémission complète [2].

La greffe de cellules souches ainsi que les agents chimiothérapeutiques employés en préparation à la greffe peuvent provoquer des effets secondaires graves, alors ce ne sont pas toutes les personnes qui sont en mesure de recevoir ce traitement. La greffe d'intensité réduite peut être une option pour certains [2].

### 1.3.3.5. Transfusion de leucocytes du donneur

Avant une greffe de cellules souches, on prélève des cellules sanguines du sang du donneur. S'il y a une récurrence après la greffe, on administre les lymphocytes à la personne par le biais d'une ou de plusieurs transfusions. C'est ce qu'on appelle transfusion de leucocytes du donneur (DLI) [2].

### 1.3.3.6. Radiothérapie

On peut avoir recours à la radiothérapie pour traiter la LMA. On peut l'administrer [2] :

- au corps entier (irradiation corporelle totale) en préparation à une greffe de cellules souches
- pour traiter une accumulation de cellules leucémiques, ou blastes, hors de la moelle osseuse
- pour soulager la douleur si la leucémie s'est propagée dans une région spécifique d'un os
- pour traiter une LMA qui s'est propagée au système nerveux central (SNC).

### 1.3.3.7. Traitement de soutien

On administre un traitement de soutien pour contrôler les complications qui surviennent habituellement à cause des traitements de la LMA et de la maladie même. Ce sont entre autres [2] :

- des antibiotiques, antiviraux ou antifongiques pour prévenir ou combattre les infections
- des transfusions de produits sanguins pour remplacer les cellules sanguines dont le nombre est bas
- des facteurs de croissance, comme le filgrastim (Neupogen), pour inciter le corps à produire des globules blancs
- des médicaments pour réduire les taux élevés de certaines substances chimiques dans le sang qui augmentent quand de nombreuses cellules cancéreuses meurent au début du traitement (syndrome de lyse tumorale)
- la leucaphérèse pour enlever beaucoup de globules blancs du sang.

### 1.3.3.8. Réponse au traitement

Jusqu'à quel point la leucémie répond au traitement est un facteur important. Cela aide les médecins à établir la catégorie de risque pronostique et à planifier les soins futurs. Le but du traitement est de parvenir à une rémission complète.

Une rémission complète, ou réponse complète, signifie que le nombre de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) est redevenu normal et que moins de 5 % des cellules dans la moelle osseuse sont immatures (cellules blastiques, ou blastes). Il n'y a pas de signes ou de symptômes généraux de LMA ni aucun signe ou symptôme indiquant que la LMA s'est propagée à l'encéphale ou à la moelle épinière (système nerveux central, ou SNC) ni ailleurs dans le corps [2].

Une maladie résiduelle minime (MRM) signifie qu'il y a des cellules blastiques dans la moelle osseuse, mais on peut les observer seulement à l'aide de tests très sensibles comme la cytométrie de flux et l'amplification en chaîne par polymérase (ACP). Il n'est pas possible de détecter les cellules blastiques avec des tests standards comme l'observation des cellules au microscope [2].

Une maladie active signifie que des cellules blastiques sont encore présentes en cours de traitement ou que la maladie est réapparue (récidive) après le traitement. Quand la maladie est active, plus de 5 % des cellules dans la moelle osseuse sont des cellules blastiques [2, 4].

### 1.3.3.9. Suivi

Le suivi après le traitement est une composante importante des soins apportés aux personnes atteintes de cancer. Elles doivent avoir régulièrement des visites de suivi à la suite du traitement et pendant plusieurs années, même s'il n'y a pas de signe de maladie. L'intervalle entre les examens s'allongera avec le temps, mais elles doivent passer des examens de suivi pendant une longue période. Ces visites permettent à l'équipe de soins de surveiller leurs progrès et de savoir comment elles se rétablissent du traitement [2, 4].

## 1.4. Conclusion

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des cellules sanguines, contrôlés par les facteurs de croissances, ils fournissent quantités et types de cellules dont l'organisme a besoin. Une anomalie dans la production cellulaire peut amener à des maladies hématologiques et dans un état plus avancé, à un cancer du sang. La leucémie, une forme très répandue de ce cancer, naît d'une surproduction de cellules immatures, privant ainsi les tissus sanguins des cellules matures supposées accomplir des tâches spécifiques dont le corps a besoin. La leucémie myéloïde aigue (LMA), un type principal de la leucémie et qui fait le sujet de notre étude, se caractérise par l'inondation de la moelle osseuse (centre de production cellulaire) par les cellules myéloïdes immatures, suite à un blocage de maturation et une prolifération exagérée. Principalement, la LMA est traitée par la chimiothérapie mais d'autres approches sont utilisées en association avec la chimio ou bien comme traitement indépendant.

## **Chapitre 1 : Hématopoïèse et leucémie**

---

La compréhension de l'hématopoïèse et de la leucémie sont un élément clé dans la modélisation et les approches thérapeutiques qu'on proposera dans les chapitres qui suivent.

# **Chapitre2 : Modélisation mathématique de la LMA**

### 2.1. Introduction

La formulation mathématique des problèmes biomédicaux est une étape importante pour comprendre et prévoir le comportement de l'organisme contrôlé. Dans notre cas, l'analyse théorique du modèle mathématique de la LMA peut aider à comprendre les principes de la maladie et à donner un aperçu des stratégies de traitement cliniquement pertinentes.

Plusieurs modèles, décrivant la LMA, ont été développés et l'un des premiers fut présenté dans [7], un modèle pris comme base pour ceux développés dans [8,9] où les auteurs ont utilisé des équations différentielles à retard pour décrire la dynamique des cellules hématopoïétiques dans le cas d'une LMA. Dans ces modèles, la relation entre les cellules saines et cancéreuses n'a pas été prise en compte, mais les dernières études ont démontré que la communication entre les cellules cancéreuses et non cancéreuses a des applications potentielles dans les stratégies thérapeutiques et un rôle important dans le référencement, la migration et l'adhésion des cellules souches [10].

Une autre approche de modélisation, qui ne considère pas les équations différentielles à retard, a été adoptée par certains auteurs dont on cite certains travaux [11-13]. Néanmoins, l'utilisation d'équations à retard convient mieux à la description de phénomènes biologiques en raison des propriétés inhérentes à différents processus (décalage temporel dû à la maturation, transmission d'une impulsion, prolifération, etc.) [11,14]

Une formulation plus récente qu'on retrouve dans [15], combine les équations différentielles à retard avec le phénomène d'interconnexion, mais ne prend pas en compte l'hétérogénéité de la population de cellules cancéreuses. Malgré son rôle important dans l'échec du traitement comme indiqué dans [16-18], les auteurs ont modélisé les cellules cancéreuses par un état contenant tous les types de cellules leucémiques (au repos et en renouvellement rapide). L'effet de l'hétérogénéité sur l'hématopoïèse ne peut pas être observé par cette approche de modélisation [5].

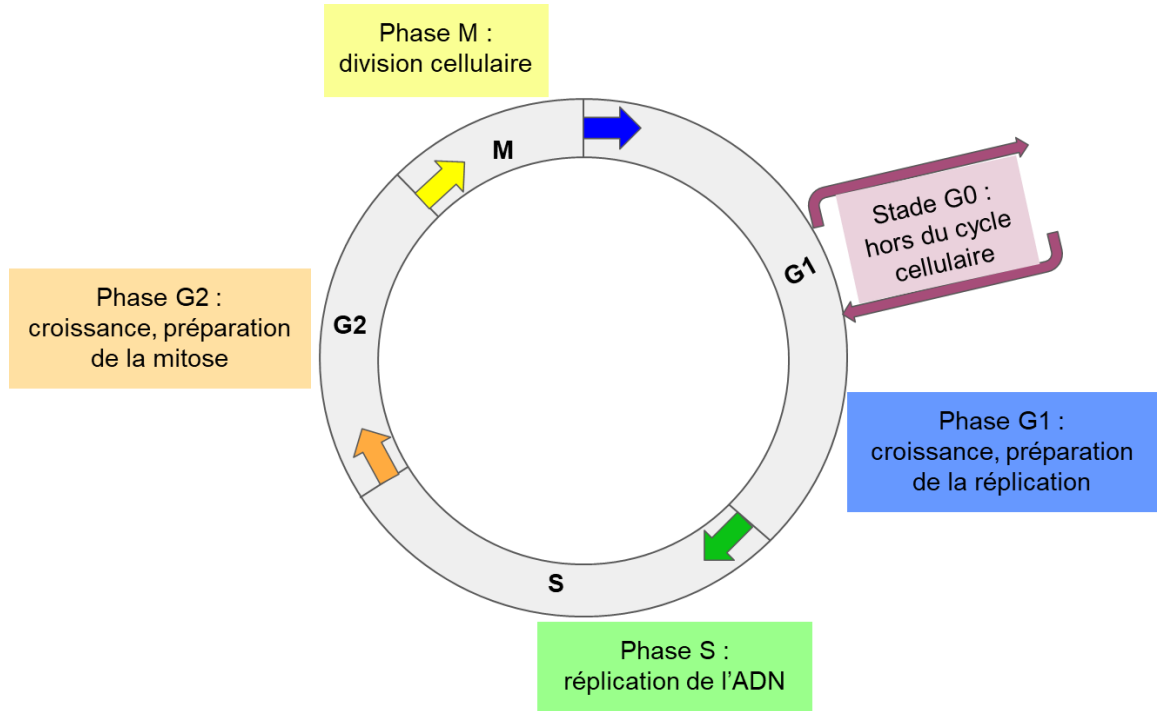
Le modèle utilisé dans notre travail est celui présenté dans [19,20]. Il regroupe les trois aspects cités ci-dessus. Il exprime l'évolution des cellules hématopoïétiques souches (CHS) dans leur état de prolifération (phases du cycle cellulaire) et de repos (phase de quiescence). Une telle représentation permet une analyse précise de la stabilité et une réalisation très convaincante des différentes situations biologiques.

Le modèle est utilisé pour étudier le comportement du système spécifiquement autour des différents points d'équilibres qui représentent chacun une situation biologique particulière. Ceci permet une meilleure compréhension de l'évolution de la maladie et par là même des modes d'actions des thérapies plus efficaces [5].

### 2.2. Formulation mathématique :

Les CSH couvrent deux phases : la phase de repos notée  $G_0$  où la plupart des CSH sont généralement présentes et la phase de prolifération à travers laquelle les CSH génèrent des cellules filles qui ont le même niveau de maturité ou qui se différencient en cellules spécifiques plus matures pour maintenir leur capacité de prolifération [5,6]. Ce processus de division cellulaire, appelé cycle cellulaire ou prolifération cellulaire, comprend quatre phases :  $G_1$ ,  $S$ ,  $G_2$  et  $M$  (Figure 2.1). Dans la phase  $G_1$ , les cellules se développent et se préparent pour la phase suivante. La réplication de l'ADN se produit à la phase  $S$  tandis qu'à la phase  $G_2$ , la taille des cellules continue d'augmenter. À la fin de la phase  $M$ , la division cellulaire se produit, donnant deux types de cellules filles : celles ayant la même maturité que la cellule mère ou celles ayant un niveau de maturité supérieur grâce à un processus de différenciation.

D'abord, on note par  $p(t, a)$  et  $r(t, a)$  respectivement les populations (ou densités) des cellules cancéreuses immatures à la phase de prolifération et à la phase de repos  $G_0$ . La mutation affectant le Flt3-ITD entraîne l'apparition de cellules à renouvellement rapide constamment actives au stade de la prolifération. Elles sont situées à la fin du compartiment de prolifération, et leur densité est notée par  $\tilde{r}(t, a)$ . Par ailleurs,  $\bar{p}(t, a)$  et  $\bar{r}(t, a)$  représentent les populations de cellules saines à la phase de prolifération et à la phase de repos  $G_0$ , respectivement. Notons ici que le modèle que nous utilisons dans ce travail ne prend pas en compte le fait que certaines cellules mutées peuvent exister dans des organismes sains [21], car elles ne conduisent pas à la formation d'une population de cellules néoplasiques [22]. De plus, de nombreux types de leucémies aiguës sont génétiquement relativement stables par rapport aux autres cancers [22,23]. L'auteur de [23] a vérifié comment les mutations pouvaient influencer la dynamique du modèle en développant et en simulant deux versions du modèle (avec et sans mutations). Les simulations ont donné des résultats similaires et ont confirmé que la LMA est génétiquement relativement stable par rapport aux autres cancers.



**Figure 2.1:** Les phases du cycle cellulaire

Les systèmes d'équations de transport suivants décrivent l'évolution des cellules cancéreuses respectivement, les cellules saines en fonction de  $a$  et  $t$  [20, 24,25].

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

$$\begin{cases} \frac{\partial \bar{p}(t,a)}{\partial t} + \frac{\partial \bar{p}(t,a)}{\partial a} = -(\bar{\gamma} + \bar{g}(a))\bar{p}(t,a), & 0 \leq a \leq \tau, t \geq 0; \\ \frac{\partial \bar{r}(t,a)}{\partial t} + \frac{\partial \bar{r}(t,a)}{\partial a} = -(\bar{\delta} + \bar{\beta}(z(t)))\bar{r}(t,a), & a > 0, t > 0. \end{cases} \quad (2.2)$$

L'équation représentant le comportement du renouvellement rapide  $\tilde{r}(t; a)$  dans (1) ne contient pas de terme en fonction du taux de mortalité, car lorsque la mutation Flt3-ITD se produit, la cellule devient constamment active dans la phase de prolifération et les cellules filles entrent directement dans la phase de prolifération ; par conséquent, leur taux de



## Chapitre2 : Modélisation mathématique de la LMA

mortalité est inclus dans  $\gamma$  car ils font partie de la population de cellules cancéreuses en prolifération  $p(t, a)$  (Figure 2.2).

Paramètres et fonctions	Description des propriétés et significations biologiques
$\delta$	Taux de mortalité des cellules cancéreuses.
$\bar{\delta}$	Taux de mortalité des cellules saines.
$\gamma$	Taux de mortalité dans la phase de prolifération des cellules cancéreuses.
$\bar{\gamma}$	Taux de mortalité dans la phase de prolifération des cellules saines.
$\tau$	Durée de la phase de prolifération des cellules cancéreuses.
$\bar{\tau}$	Durée de la phase de prolifération des cellules saines.
$g(a)$	Taux de division de la phase de prolifération des cellules cancéreuses.
$\bar{g}(a)$	Taux de division de la phase de prolifération des cellules saines.
$\beta(\cdot)$	Taux de déplacement des cellules cancéreuses quiescentes de l'état de repos à la prolifération.
$\tilde{\beta}(\cdot)$	Taux de déplacement des cellules cancéreuses à renouvellement rapide de l'état de repos à la prolifération.
$\bar{\beta}(\cdot)$	Taux de déplacement des cellules saines de l'état de repos à la prolifération.
$K$	Probabilité de différenciation des cellules cancéreuses filles.
$\sigma$	Probabilité d'un auto-renouvellement rapide.
$\bar{K}$	Probabilité de différenciation des cellules saines filles.
$t$	Temps.
$a$	Age.

**Tableau 2.1** : Paramètres et fonctions du modèle de la LMA

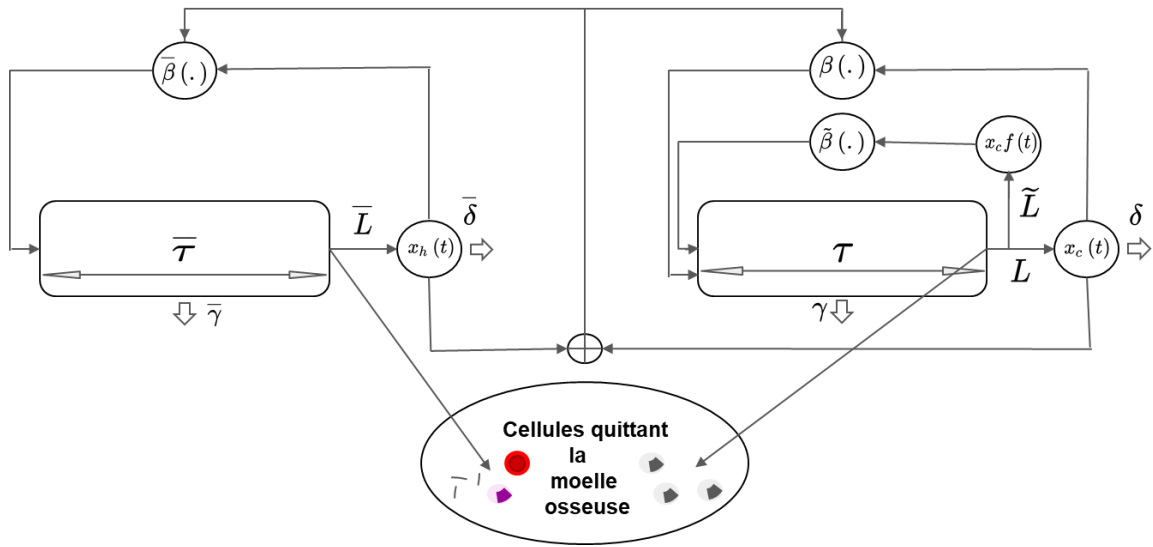
On définit les populations totales des cellules cancéreuses, respectivement quiescentes et à renouvellement rapide, au moment  $t$  par :

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

Et les cellules saines par :

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

Comme illustré dans (Figure 2.2), l'interconnexion entre les cellules cancéreuses et les cellules saines est modélisée par le retour commun  $z(t)$  à travers  $\beta$  et  $\bar{\beta}$ .



**Figure 2.2** : Modèle interconnecté de cellules saines (à gauche) et de cellules cancéreuses (à droite)

Soient  $h(t)$  et  $\bar{h}(t)$  les fonctions de transfert des phases de prolifération, respectivement, des cellules cancéreuses et des cellules saines.

Les conditions aux limites associées à (2.1) et (2.2) sont données par :

$$\begin{cases} p(t, a = 0) = \beta(z(t)x_c(t) + \tilde{\beta}(x_{cf}(t))x_{cf}(t) = \omega_c(t); \\ r(t, a = 0) = L \int_0^\tau g(a) p(t, a) da = L \int_0^\tau h(a)\omega_c(t - a) da; \\ \tilde{r}(t, a = 0) = \tilde{L} \int_0^\tau g(a) p(t, a) da = \tilde{L} \int_0^\tau h(a)\omega_c(t - a) da. \end{cases} \quad (2.3)$$

$$\begin{cases} \bar{p}(t, a = 0) = \bar{\beta}(z(t)x_h(t) = \omega_h(t); \\ \tilde{r}(t, a = 0) = \bar{L} \int_0^{\bar{\tau}} \bar{g}(a)\bar{p}(t, a) da = \bar{L} \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(a)\omega_h(t - a) da. \end{cases} \quad (2.4)$$

En utilisant la méthode des caractéristiques, on peut démontrer que :

$$\begin{cases} h(t) = e^{-\gamma t} g(t) \exp\left(-\int_0^t g(a) da\right); \\ \bar{h}(t) = e^{-\bar{\gamma} t} \bar{g}(t) \exp\left(-\int_0^t \bar{g}(a) da\right). \end{cases}$$

On définit aussi

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

Les hypothèses suivantes complètent le modèle mathématique [20, 24, 25] :

- Si chaque cellule entrant dans la prolifération ne meurt pas, elle sera certainement divisée (mitose) au cours de cette phase. Mathématiquement, les taux de division  $g$  et  $\bar{g}$  sont des fonctions continues telles que

$$\int_0^{\tau} g(a) da = +\infty; \int_0^{\bar{\tau}} \bar{g}(a) da = +\infty. \quad (2.5)$$

- Biologiquement, le vieillissement conduit à la mort des cellules. Mathématiquement, ceci se traduit par :

Pour chaque  $t > 0$

$$\lim_{a \rightarrow +\infty} r(t, a) = 0; \lim_{a \rightarrow +\infty} \tilde{r}(t, a) = 0; \lim_{a \rightarrow +\infty} \bar{r}(t, a) = 0. \quad (2.6)$$

- Les termes de réintroduction  $\beta, \tilde{\beta}$  et  $\bar{\beta}$  sont des fonctions différentiables, positives et uniformément décroissantes.

En générale, elles prennent la forme des fonctions de Hill :

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

où  $N, \tilde{N}$  et  $\bar{N}$  sont des entiers supérieurs ou égaux à 2 décrivant la sensibilité des populations de cellules aux changements qui peuvent y survenir (réaction à un stimulus extérieur, action hormonale, etc.) et  $b > 0, \bar{b} > 0$  et  $\tilde{b} \ll 1$ .

En intégrant les équations de transport (EDP) décrivant la dynamique de  $r(t, a), \tilde{r}(t, a)$  et  $\bar{r}(t, a)$  par rapport à la variable  $a$ , on retrouve un système d'équations différentielles à retard distribué (DDE).

$$\int_0^{\infty} \begin{pmatrix} \frac{\partial r(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial r(t, a)}{\partial a} = -(\delta + \beta(z(t)))r(t, a) \\ \frac{\partial \tilde{r}(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{r}(t, a)}{\partial a} = -\tilde{\beta}(x_{cf}(t))\tilde{r}(t, a) \\ \frac{\partial \bar{r}(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial \bar{r}(t, a)}{\partial a} = -(\bar{\delta} + \bar{\beta}(z(t)))\bar{r}(t, a) \end{pmatrix} da \quad (2.7)$$

$$\begin{cases} \int_0^\infty \frac{\partial r(t,a)}{\partial t} da + \int_0^\infty \frac{\partial r(t,a)}{\partial a} da = -(\delta + \beta(z(t))) \int_0^\infty r(t,a) da; \\ \int_0^\infty \frac{\partial \tilde{r}(t,a)}{\partial t} da + \int_0^\infty \frac{\partial \tilde{r}(t,a)}{\partial a} da = -\tilde{\beta}(x_{cf}(t)) \int_0^\infty \tilde{r}(t,a) da; \\ \int_0^\infty \frac{\partial \bar{r}(t,a)}{\partial t} da + \int_0^\infty \frac{\partial \bar{r}(t,a)}{\partial a} da = -(\bar{\delta} + \bar{\beta}(z(t))) \int_0^\infty \bar{r}(t,a) da. \end{cases} \quad (2.8)$$

Par conséquent, trouve pour  $t > 0$

$$\begin{cases} \dot{x}_c(t) + \lim_{a \rightarrow +\infty} r(t,a) - r(t,a=0) = -(\delta_0 + \beta(z(t))) x_c(t); \\ \dot{x}_{cf}(t) + \lim_{a \rightarrow +\infty} \tilde{r}(t,a) - \tilde{r}(t,a=0) = -\beta_0(x_{cf}(t)) \dot{x}_{cf}(t); \\ \dot{x}_h(t) + \lim_{a \rightarrow +\infty} \bar{r}(t,a) - \bar{r}(t,a=0) = -(\bar{\delta}_0 + \bar{\beta}(z(t))) \dot{x}_h(t). \end{cases} \quad (2.9)$$

En remplaçant  $r(t, a = 0)$ ,  $\tilde{r}(t, a = 0)$  et  $\bar{r}(t, a = 0)$  par leur expression dans (2.3) et (2.4), on obtient le système suivant qui constitue notre modèle :

$$\begin{cases} \dot{x}_c(t) = -\{\delta + \beta(z(t))\}x_c + L \int_0^\tau h(a) \omega_c(t-a) dt \\ \dot{x}_{cf}(t) = -\tilde{\beta}(x_{cf}(t))x_{cf}(t) + \tilde{L} \int_0^\tau h(a) \omega_c(t-a) dt \\ \dot{x}_h(t) = -\{\bar{\delta} + \bar{\beta}(z(t))\}x_h + \bar{L} \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(a) \omega_h(t-a) dt \end{cases} \quad (2.10)$$

On considère la forme générale suivante pour  $h(t)$  et  $\bar{h}(t)$  :

$$h(t) = f(t)e^{-\gamma t} \text{ for } 0 \leq t \leq \tau, \quad (2.11)$$

$$\bar{h}(t) = \bar{f}(t)e^{-\bar{\gamma} t} \text{ for } 0 \leq t \leq \bar{\tau}, \quad (2.12)$$

où

$$f(t) = \frac{m}{e^{m\tau}-1} e^{mt} \text{ for } 0 \leq t \leq \tau, \quad (2.13)$$

$$\bar{f}(t) = \frac{\bar{m}}{e^{\bar{m}\bar{\tau}}-1} e^{\bar{m}t} \text{ for } 0 \leq t \leq \bar{\tau}, \quad (2.14)$$

$f(t)$  et  $\bar{f}(t)$  représentent les densités de probabilité de division cellulaire telles que

$$\int_0^\tau f(a) da = 1 \text{ et } \int_0^{\bar{\tau}} \bar{f}(a) da = 1.$$

Dans le plan de la place, on obtient :

$$H(s) = \int_0^\tau h(t)e^{-st} dt = \Theta \left( \frac{1-e^{-\tau(s-\rho)}}{s-\rho} \right); \quad (2.15)$$

$$\bar{H}(s) = \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(t)e^{-st} dt = \bar{\Theta} \left( \frac{1-e^{-\bar{\tau}(s-\bar{\rho})}}{s-\bar{\rho}} \right); \quad (2.16)$$

$$\text{avec } \Theta := \frac{m}{e^{m\tau}-1}, \bar{\Theta} := \frac{\bar{m}}{e^{\bar{m}\bar{\tau}}-1}, \rho := m - \rho \text{ et } \bar{\rho} := \bar{m} - \bar{\rho}.$$

On introduit également les paramètres suivants pour un usage ultérieur,

$$H(0) = \int_0^{\tau} h(l) dl; (2.17)$$

$$\bar{H}(0) = \int_0^{\bar{\tau}} \bar{h}(l) dl; \quad (2.18)$$

$$\alpha = (L + \tilde{L})H(0) - 1; \quad (2.19)$$

$$\alpha = \bar{L}\bar{H}(0) - 1; \quad (2.20)$$

Ainsi, nous avons obtenu un modèle mathématique régissant la dynamique des phénomènes biologiques liés à la LMA, mais qui a une forme particulièrement intéressante car elle convient à l'application des techniques d'analyse et de synthèse de commande étudiées en automatique et développées pour les systèmes non linéaires.

### **2.3. Stabilité des situations biologiques :**

Comme précisé plus haut, on étudie la stabilité du système autour des points d'équilibres qui représentent chacun, une situation spécifique d'un point de vu biologique et médical.

On définit les trois situations suivantes [26] (Figure 2.3) :

- Situation saine : extinction des cellules cancéreuses et survie des cellules saines (état de rémission), caractérisé par :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x_c(t) = 0; \lim_{t \rightarrow +\infty} x_{cf}(t) = 0; \lim_{t \rightarrow +\infty} x_h(t) > 0 \quad (2.21)$$

- Situation composée : existence des cellules cancéreuses et saines dans la moelle, caractérisé par :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x_c(t) > 0; \lim_{t \rightarrow +\infty} x_{cf}(t) > 0; \lim_{t \rightarrow +\infty} x_h(t) > 0 \quad (2.22)$$

- Situation purement leucémique : extinction des cellules saines et survie des cellules cancéreuses (état cancéreux conduisant à la mort), caractérisé par :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x_c(t) > 0; \lim_{t \rightarrow +\infty} x_{cf}(t) > 0; \lim_{t \rightarrow +\infty} x_h(t) = 0 \quad (2.23)$$

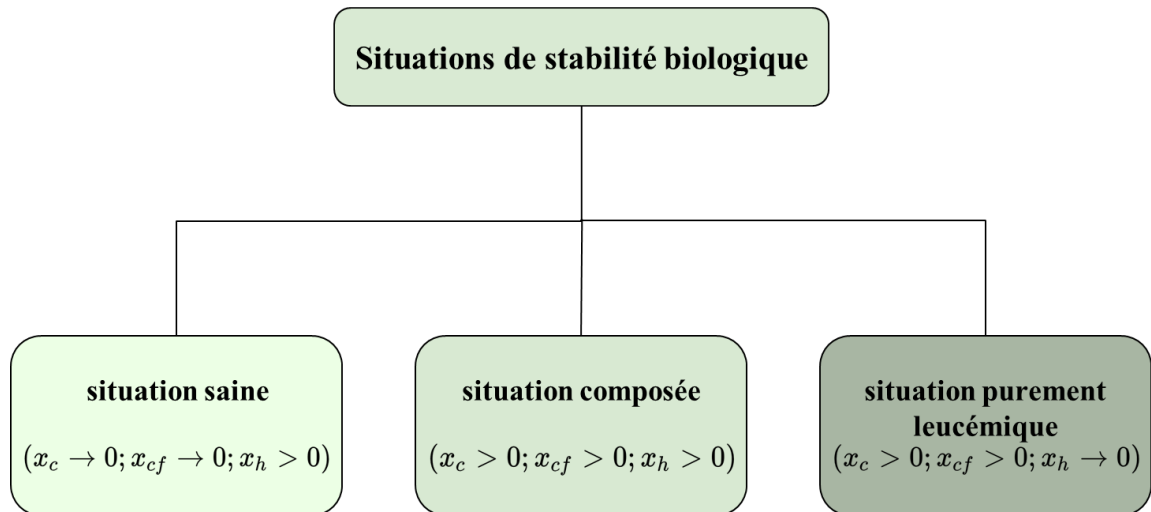


Figure 2.3 : Situations de stabilité biologiques

### 2.3.1. Conditions de stabilité

Les situations biologiques correspondent à des points d'équilibres de (2.10) qu'on note par  $(x_c^e, x_{cf}^e, x_h^e)$ . Parmi ces points d'équilibre, on trouve les points positifs qui représentent la survie des trois types de cellules et leur invariance en régime permanent. On peut les interpréter par l'existence d'un équilibre entre les cellules naissantes et les cellules mourantes ( $\dot{x}_c = 0, \dot{x}_{cf} = 0, \dot{x}_h = 0$ ). Ces points d'équilibre existent si les conditions suivantes (en fonction des paramètres du système) sont vérifiées [10] :

- Pour les cellules cancéreuses ( $x_c^e > 0$  et  $x_{cf}^e > 0$ )

$$\beta(0) > \frac{(1-\tilde{L}H(0))}{\alpha} \delta, \quad (2.24)$$

$$\alpha > 0, \quad (2.25)$$

$$\tilde{L}H(0) - 1 < 0, \quad (2.26)$$

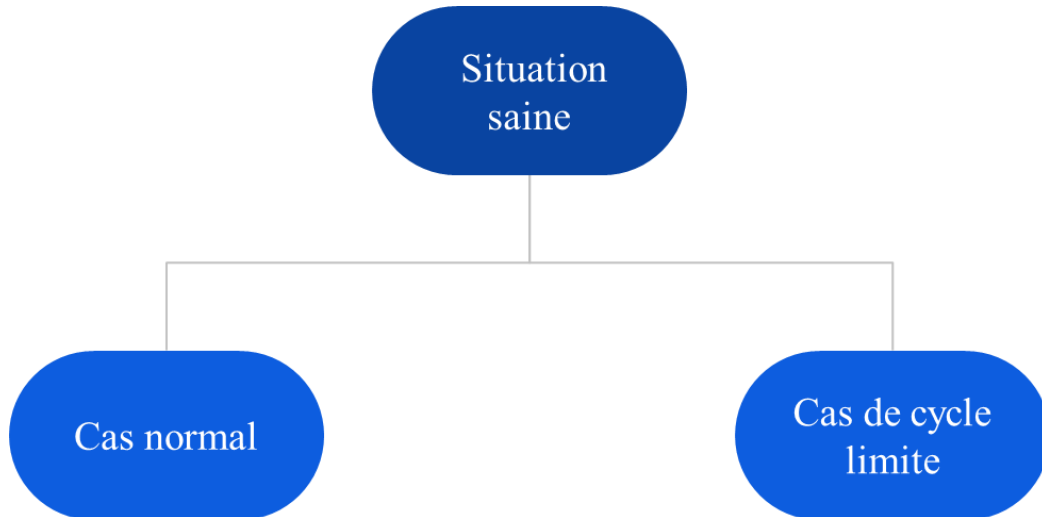
- Pour les cellules saines ( $x_h^e > 0$ )

$$\bar{\beta}(0) > \frac{\bar{\delta}}{\bar{\alpha}}, \quad (2.27)$$

$$\bar{\alpha} > 0, \quad (2.28)$$

### 2.3.1.1 Situation saine

Elle est caractérisée par le point d'équilibre  $(x_c^e = 0, x_{cf}^e = 0, x_h^e > 0)$  et comporte deux cas (Figure 2.4) : un cas normal (rémission) et un cas de cycle limite qu'on va détailler dans le prochain chapitre.



**Figure 2.4** : Les sous cas de la situation saine

En effet, il est montré [5] que si en plus des conditions (2.24) et (2.28), la condition suivante est vérifiée, alors deux cas se présentent :

$$\bar{\beta}^{-1} \left( \frac{\bar{\delta}}{\bar{\alpha}} \right) > \beta^{-1} \left( \frac{(1-\bar{L}H(0))\delta}{\alpha} \right), \quad (2.29)$$

- Si le point d'équilibre est localement asymptotiquement stable, alors il est globalement asymptotiquement stable (Figure 2.5).
- Si le point d'équilibre n'est pas localement asymptotiquement stable, alors il existe une région  $\Omega$  dans le plan  $(\dot{x}_h(t), x_h(t))$  qui ne contient pas un point d'équilibre mais doit contenir au moins un cycle limite (Figure 2.6).

On donne aussi les conditions de stabilité asymptotique de ce point d'équilibre :

$$H(0) < \frac{\delta + \mu}{(L + \bar{L})(|\mu| + (1 - \sigma)\delta)} \quad (2.30)$$

$$\bar{H}(0) < \frac{\bar{\delta} + \bar{\mu}}{\bar{L}|\bar{\mu}|} \quad (2.31)$$

avec  $\mu = \frac{\partial}{\partial x_c} \beta(z(t)) x_c |_{X^e}$ ,  $\bar{\mu} = \frac{\partial}{\partial x_h} \bar{\beta}(z(t)) x_h |_{X^e}$

et  $X^e = (x_c^e, x_{cf}^e, x_h^e)^T = (0, 0, x_h^e > 0)^T$

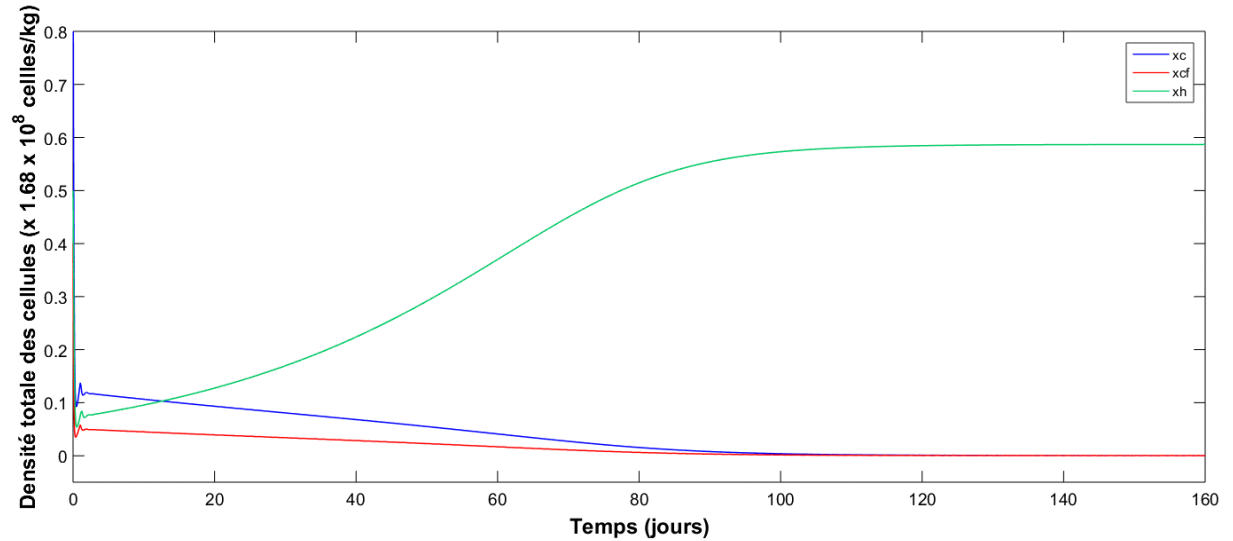
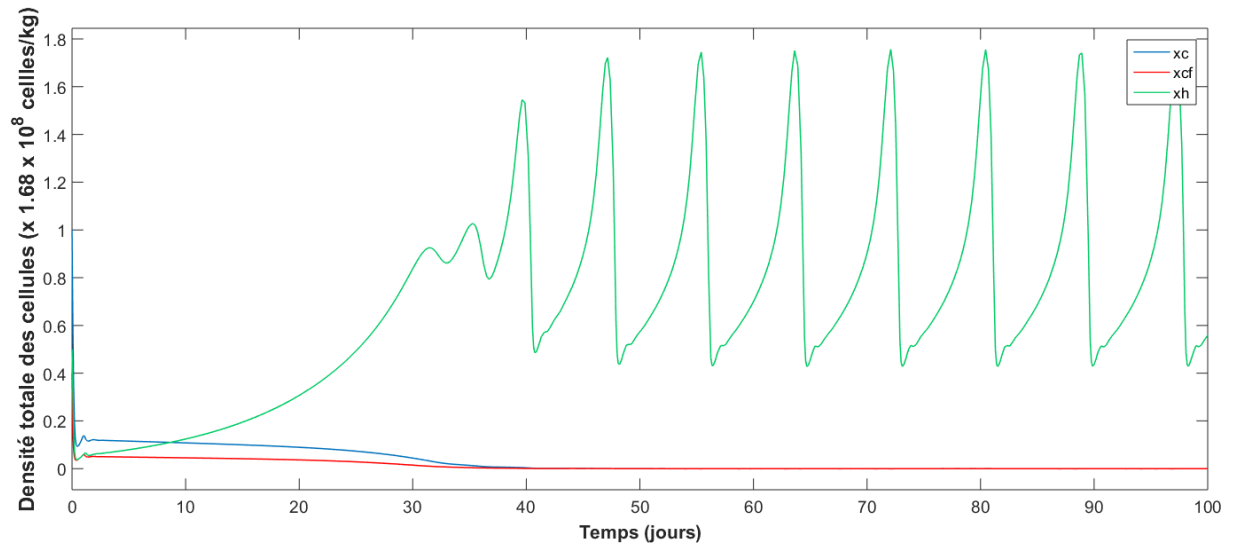


Figure 2.5 : situation saine

La figure ci-dessus (Figure 2.5) représente la situation saine normale. Les trois états du système  $(x_c, x_{cf}, x_h)$  convergent vers le point d'équilibre  $(x_c^e = 0, x_{cf}^e = 0, x_h^e = 0.59)$ , montrant ainsi la stabilité du système dans cette situation. La courbe  $x_h$  des cellules saines subit une hausse et atteint, en régime permanent, une valeur positive, ce qui signifie une production cellulaire normale. Les courbes  $x_c$  et  $x_{cf}$  des cellules cancéreuses, quant à elles, subissent une baisse jusqu'à s'annuler en régime permanent, ce qui traduit l'extinction des cellules cancéreuses.

La production normale des cellules saines et l'extinction des cellules cancéreuses se manifestent par une rémission.





**Figure 2.6** : situation saine avec cycle limite

La figure ci-dessus (Figure 2.6) représente la situation saine avec cycle limite. Les états  $x_c$  et  $x_{cf}$  convergent vers la valeur nulle mais l'état  $x_h$  subit un cycle limite en régime permanent. Comme pour le cas précédent, Les courbes  $x_c$  et  $x_{cf}$  des cellules cancéreuses, s'annulent en régime permanent, décrivant leur extinction. Quant à la courbe  $x_h$ , qui subit un cycle limite, montre que cet état est à la limite de stabilité. Biologiquement, ce cas étant oscillatoire en régime permanent, peut être traduit par une production cellulaire cyclique. Une telle production caractérise les maladies hématologiques cycliques.

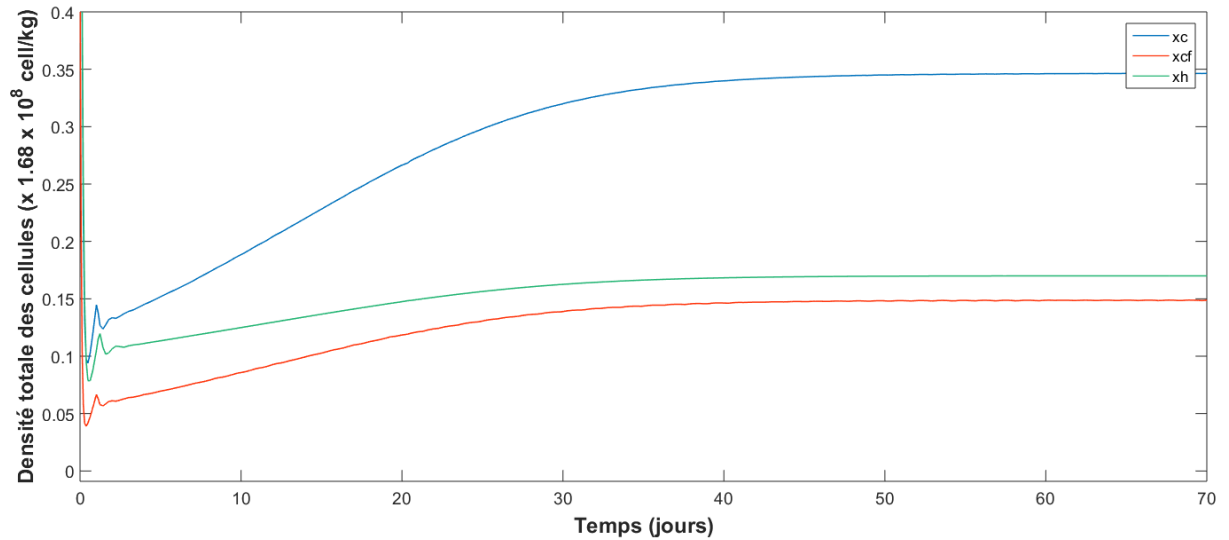
Dans le prochain chapitre nous donnerons plus de détails sur cette situation.

### 2.3.1.2 Situation composée

Elle est caractérisée par le point d'équilibre ( $x_c^e > 0, x_{cf}^e > 0, x_h^e > 0$ ) où les cellules cancéreuses et saines survivent et coexistent.

Si la condition suivante supplémentaire aux conditions préliminaires (2.24) et (2.28), est vérifiée, alors le point d'équilibre de l'état composé est globalement stable (Figure 2.7).

$$\bar{\beta}^{-1} \left( \frac{\bar{\delta}}{\bar{\alpha}} \right) = \beta^{-1} \left( \frac{(1-LH(0))\delta}{\alpha} \right), \quad (2.32)$$



**Figure 2.7 :** Situation composée

La figure ci-dessus (Figure 2.7) représente la situation composée. Les trois états du système  $(x_c, x_{cf}, x_h)$  convergent vers le point d'équilibre  $(x_c^e = 0.35, x_{cf}^e = 0.15, x_h^e = 0.17)$ , montrant ainsi la stabilité du système dans cette situation. Les courbes des trois états, subissent une hausse et atteignent, en régime permanent, une valeur positive, ce qui signifie une coexistence de populations de cellules saines et leucémiques en équilibre. Le changement modéré du nombre de cellules saines vers ce nouvel équilibre qu'on observe à travers cette simulation, est un scénario comparable aux états préleucémiques, aux myélodysplasies, à la gammopathie monoclonale de signification inconnue ou aux soi-disant myélomes en combustion [27,28] qui peuvent durer des années sans que le trouble de la fonction sanguine ne se détériore. La transformation des paramètres moléculaires est susceptible de changer en faveur de la population leucémique, par exemple par mutation et sélection. Le rétablissement de l'équilibre sain est possible si les paramètres changent en faveur de la population en bonne santé. Étant donné que ce scénario nécessite une condition précise sur les paramètres qu'on a déjà exposé plus haut, il peut être considéré comme un cas rare [26].

### 2.3.1.3 Situation purement leucémique

C'est la situation associée au point d'équilibre  $(x_c^e > 0, x_{cf}^e > 0, x_h^e > 0)$  qui indique que seules les cellules cancéreuses survivent et expriment donc la mort du malade.

Si en plus des conditions (2.24) et (2.28), la condition suivante est vérifiée alors le point d'équilibre de l'état purement leucémique est globalement stable (Figure 2.8).

$$\bar{\beta}^{-1} \left( \frac{\bar{\delta}}{\bar{\alpha}} \right) < \beta^{-1} \left( \frac{(1-LH(0))\delta}{\alpha} \right), \quad (2.34)$$

La figure ci-dessous (Figure 2.8) représente la situation purement leucémique. Les trois états du système  $(x_c, x_{cf}, x_h)$  convergent vers le point d'équilibre  $(x_c^e = 0.67, x_{cf}^e = 0.29, x_h^e = 0)$  montrant ainsi la stabilité du système dans cette situation. La courbe  $x_h$  des cellules saines subit une baisse et s'annule en régime permanent, ce qui signifie l'extinction de ces cellules. Les courbes  $x_c$  et  $x_{cf}$  des cellules cancéreuses, quant à elles, subissent une hausse et atteignent, en régime permanent, une valeur positive traduisant ainsi la survie de ces cellules.

L'état d'équilibre purement leucémique est une référence abstraite qui ne peut être observée dans la réalité puisque l'organisme meurt en l'absence de cellules sanguines saines [26].

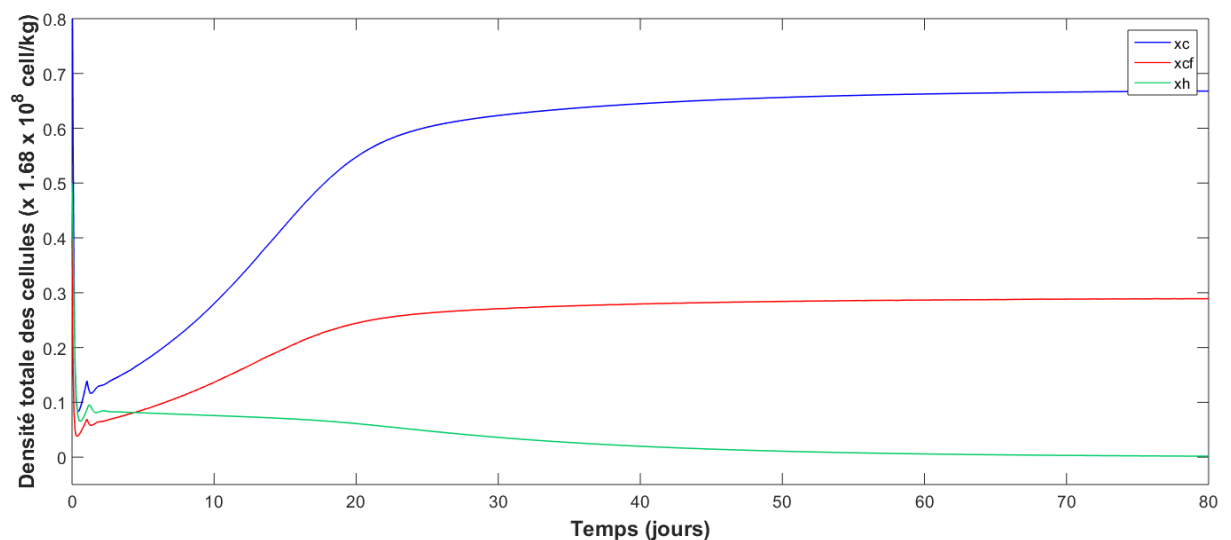


Figure 2.8 : Situation purement leucémique

### 2.4. Conclusion

Le modèle présenté dans ce chapitre, considère certains aspects biologiques et outils mathématiques nécessaires pour une bonne représentation. En effet, l'utilisation des équations différentielles à retard distribué sont plus appropriées pour décrire les phénomènes biologiques. Aussi, la prise en compte du phénomène de cohabitation cellulaire (coexistence) permet d'évaluer son effet sur la dynamique des cellules. L'hétérogénéité entre cellules cancéreuses est une considération importante pour les stratégies thérapeutiques.

Dans ce chapitre nous avons étudié la stabilité des situations biologique, ceci nous a permis de comprendre les différentes formes de la LMA et les conditions nécessaires à leur apparition. Parmi les trois situations (saine, composée et purement leucémique), la situation saine comporte un cas intéressant de cycle limite qu'on va traiter lors du prochain chapitre.

**Chapitre 3 : Elimination du cycle  
limite par La recherche de  
l'extremum  
(Extremum Seeking Control)**

### 3.1. Introduction

Les maladies hématologiques ou maladies du sang sont causées par un désordre de production de cellules. Une conséquence d'un dysfonctionnement dans le processus de régulation du cycle cellulaire assuré par les facteurs de croissance.

Dans ce travail, nous nous intéresserons particulièrement à une classe de ces maladies dites « hématologiques cycliques ».

Certaines de ces maladies ne touchent qu'un seul type de cellules. Par exemple, les globules rouges lors d'une anémie hémolytique auto-immune [29] ou bien les plaquettes dans une thrombocytopénie cyclique [30]. D'autres maladies en revanche, telles que la neutropénie cyclique ou la leucémie myéloïde chronique, peuvent exhiber des oscillations de tous les éléments sanguins [31].

Au cours de notre étude de la leucémie myéloïde aigue, sur la base du modèle mathématique (2.10), nous avons établi trois situations de stabilité : saine, composée et purement leucémique. La situation saine comporte un cas spécifique présentant un cycle limite. Ce cas peut être expliqué biologiquement comme une ouverture ou bien un début aux maladies cycliques citées précédemment, un passage d'une maladie (leucémie myéloïde aigue) à une autre (maladie cyclique hématologique), et même une possibilité de récidive de la même maladie (LMA) puisque le plus souvent, c'est une étape finale de la leucémie myéloïde chronique.

La chimiothérapie, les radiations ou encore l'administration de cytokines<sup>7</sup> peuvent aussi induire des oscillations dans le nombre de cellules sanguines [32]. La cyclophosphamide a induit des cycles de 11 à 17 jours chez des chiens [33] et de 5,7 jours chez l'humain [34]. Une érythropoïèse cyclique a été induite chez des souris anémiques de souche par du strontium-89 [35-37]. La période était de 16 jours. Des oscillations dans le nombre de cellules sanguines induites par des traitements d'hydroxycarbamide (hydroxyurée) ont aussi été aperçues chez des patients atteints de polyglobulie (ou polycythémie) essentielle, aussi appelée maladie de Vaquez (MV), et de LMC [38,39]. Un patient atteint de MV a manifesté des oscillations du nombre de plaquettes avec une période de 29 jours tandis

---

<sup>7</sup>Substances élaborées par le système immunitaire, réglant la prolifération de cellules.

que deux patients atteints de LMC ont subi des oscillations du nombre de globules blancs, de plaquettes et du niveau d'hémoglobine, avec des périodes moyennes de 74 et 64 jours.

Cette possibilité assez fréquente de développer d'autres maladies au lieu d'une rémission, nous a poussé à chercher une méthode afin d'éliminer sa cause (cycle limite) ou du moins la minimiser. La technique de commande par recherche d'extremum ou l'ESC (de l'anglais Extremum Seeking Control) s'est avéré un choix assez intéressant pour un tel système biologique avec une modélisation large.

Dans la première partie de ce chapitre, on présente la méthode de l'ESC et dans la deuxième partie, on présente les résultats de son application sur notre système.

### 3.2. Extremum Seeking Control

La recherche d'extremum (ESC) est une approche d'optimisation en temps réel, qui tente de maximiser (ou de minimiser) la sortie d'un système mal modélisé, variant souvent dans le temps, en l'absence de connaissances a priori sur la manière dont la sortie dépend des états ou des entrées [40]. Elle est également une méthode de contrôle adaptatif, mais n'entre pas dans le paradigme classique ou la référence de modèle et les schémas associés, qui traitent du problème de la stabilisation d'une trajectoire de référence connue ou d'un point de consigne. Elle est applicable dans les situations où il existe une non-linéarité ayant un minimum ou un maximum local [40].

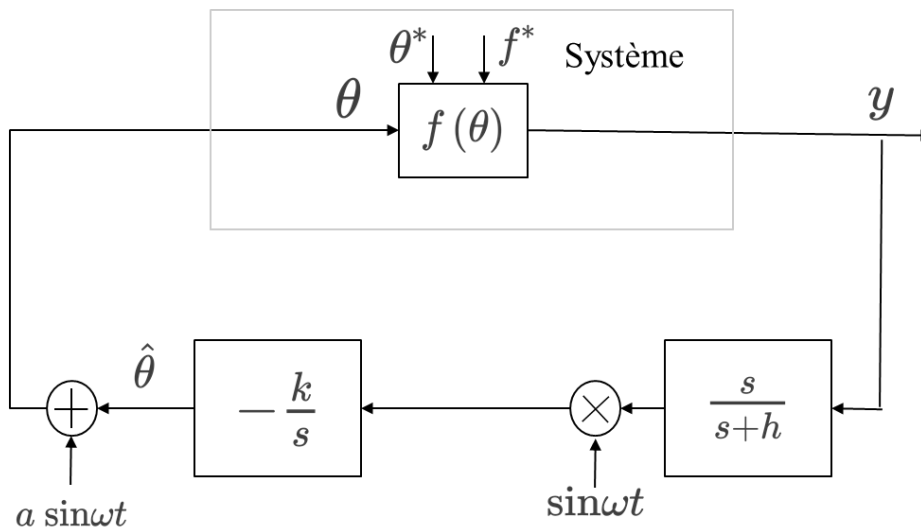
Populaire dans les applications vers le milieu du XXe siècle, la recherche d'extremum était restée pratiquement inactive pendant plusieurs décennies jusqu'à l'apparition d'une preuve de sa stabilité [41], avec un regain d'intérêt pour l'ESC recherchant de nouveaux développements et applications théoriques. La complexité croissante des systèmes d'ingénierie, y compris les systèmes de rétroaction, a posé de nombreux problèmes d'optimisation, car les solutions analytiques aux problèmes d'optimisation des systèmes multi-agents, non linéaires et à dimensions infinies sont difficiles, voire impossibles à obtenir. Cette difficulté tient à de nombreuses raisons, notamment la présence d'objectifs contradictoires, la grande dimensionnalité du système et l'incertitude inhérente de ce dernier. De plus, si une solution basée sur un modèle est obtenue pour ces problèmes d'optimisations compliqués, elle sera probablement conservatrice en raison de lacunes

### Chapitre 3 : Elimination du cycle limite par La recherche de l'extremum

dans la modélisation. Par conséquent, les méthodes de recherche d'extremum non basées sur un modèle sont une option attrayante pour résoudre ces problèmes [40].

La méthode de recherche d'extremum (ES) a connu d'importants progrès théoriques au cours de la dernière décennie, notamment la preuve de la convergence locale [42-45], le réglage du PID [46] et l'amélioration des performances et les limites de l'ESC [47]

L'ESC a également été utilisée dans de nombreuses applications avec des systèmes inconnus ou incertains, telles que l'orientation des véhicules vers une source dans des environnements sans GPS [48-50], l'optimisation des bioréacteurs [51] et l'énergie éolienne [52].



**Figure 3.1:** schéma de base de l'ESC

La figure ci-dessous (Figure 3.1) représente un schéma basique de l'ESC, où  $f(\theta)$  est le critère à optimiser.

Toute fonction de classe  $C^2$  peut-être approximée localement au voisinage du point  $f^* = f(\theta^*)$  comme suit :

$$f(\theta) = f^* + \frac{f''}{2}(\theta - \theta^*)^2 \quad (3.1)$$

Avec  $f'' > 0$  (le cas d'un minimum) dans le cas inverse le k dans le schéma sera remplacé par  $-k$ .

Une analyse sur le fonctionnement du schéma sera donnée dans ce qui suit ;



### Chapitre 3 : Elimination du cycle limite par La recherche de l'extremum

Commençant par noter que  $\hat{\theta}$  dans le schéma est l'estimé de  $\theta$ .

On définit l'erreur d'estimation,

$$\tilde{\theta} = \theta^* - \hat{\theta} \quad (3.2)$$

Alors on aura,

$$\theta - \theta^* = a \sin \omega t - \tilde{\theta} \quad (3.3)$$

en remplaçant dans l'équation (3.1),

$$y = f(\theta) = f^* + \frac{f''}{2} (a \sin \omega t - \tilde{\theta})^2 \quad (3.4)$$

Après développement de l'expression, on applique l'identité trigonométrique

$\sin^2 \omega t = \frac{1 - \cos 2\omega t}{2}$ , on aura :

$$y = f^* + \frac{f''}{2} \tilde{\theta}^2 - af'' \tilde{\theta} \sin \omega t + \frac{a^2 f''}{2} \sin^2 \omega t \quad (3.5)$$

$$= f^* + \frac{a^2 f''}{4} + \frac{f''}{2} \tilde{\theta}^2 - af'' \tilde{\theta} \sin \omega t + \frac{a^2 f''}{4} \cos 2\omega t \quad (3.6)$$

Le filtre passe haut  $\frac{s}{s+h}$ , appliqué sur la sortie, sert à enlever  $f^*$ ,

$$\frac{s}{s+h} [y] \approx \frac{f''}{2} \tilde{\theta}^2 - af'' \tilde{\theta} \sin \omega t + \frac{a^2 f''}{4} \cos 2\omega t \quad (3.7)$$

Ce signal est ensuite « démodulé » en le multipliant par  $\sin \omega t$ , il devient

$$\xi \approx \frac{f''}{2} \tilde{\theta}^2 \sin \omega t - af'' \tilde{\theta} \sin^2 \omega t + \frac{a^2 f''}{4} \cos 2\omega t \sin \omega t \quad (3.8)$$

On réapplique l'identité trigonométrique  $\sin^2 \omega t = \frac{1 - \cos 2\omega t}{2}$  et aussi l'identité

$$\sin \omega t \cos 2\omega t = \frac{\sin 3\omega t - \sin \omega t}{2}$$

On arrive à

$$\xi \approx -\frac{af''}{2} \tilde{\theta} + \frac{af''}{2} \tilde{\theta} \cos 2\omega t + \frac{a^2 f''}{8} (\sin \omega t - \sin 3\omega t) + \frac{f''}{2} \tilde{\theta}^2 \sin \omega t \quad (3.9)$$

Comme  $\theta^*$  est constant,

$$\dot{\tilde{\theta}} = -\dot{\hat{\theta}}$$

On aura

$$\tilde{\theta} \approx \frac{k}{s} \left[ -\frac{af''}{2} \tilde{\theta} + \frac{af''}{2} \tilde{\theta} \cos 2\omega t + \frac{a^2 f''}{8} (\sin \omega t - \sin 3\omega t) + \frac{f''}{2} \tilde{\theta}^2 \sin \omega t \right] \quad (3.10)$$

En premier lieu, on néglige le terme quadratique en  $\tilde{\theta}$  car on s'intéresse uniquement à l'analyse locale :

$$\tilde{\theta} \approx \frac{k}{s} \left[ -\frac{af''}{2} \tilde{\theta} + \frac{af''}{2} \tilde{\theta} \cos 2\omega t + \frac{a^2 f''}{8} (\sin \omega t - \sin 3\omega t) \right] \quad (3.11)$$

Les deux derniers termes sont des signaux à hautes fréquences. En passant par l'intégrateur ils seront atténués significativement. Par conséquent, on les néglige et le résultat est :

$$\tilde{\theta} \approx \frac{k}{s} \left[ -\frac{af''}{2} \tilde{\theta} \right] \quad (3.12)$$

En dérivant, on trouve :

$$\dot{\tilde{\theta}} \approx -\frac{kaf''}{2} \tilde{\theta} \quad (3.13)$$

Comme  $kf'' > 0$ , ce système est stable. On conclut que  $\tilde{\theta} \rightarrow 0$  et donc  $\hat{\theta} \rightarrow \theta^*$ .

Il est important de noter que nos approximations tiennent la route uniquement dans le cas où  $\omega$  est large (dans un sens qualitatif) relativement à  $k, a, h$  et  $f''$ .

#### **Théorème 1 (Extremum Seeking) [53]**

Pour le système de la (Figure 3.1), l'erreur en sortie  $y - f^*$  atteint une convergence exponentielle locale dans un voisinage de l'origine  $O(a^2 + \frac{1}{\omega^2})$  si la fréquence de perturbation  $\omega$  est suffisamment large, et  $\frac{1}{1+L(s)}$  est asymptotiquement stable, avec

$$L(s) = \frac{kaf''}{2s}$$

### **3.3. Application**

Comme expliqué dans l'introduction, la menace que représente le cycle limite est grande. Il peut exprimer deux états du patient : il a attrapé une maladie hématologique cyclique ou il a récidivé. Dans les deux cas, le malade est en grave danger, puisque les maladies hématologiques cycliques sont aussi fâcheuses que la LMA.

Dans cette partie, on va voir comment utiliser l'ESC pour éliminer ce cycle limite de l'état  $x_h$  (cellules saines) de notre système représenté par (2.10).

L'objectif est de minimiser le cycle limite. Pour y parvenir, on doit tout d'abord trouver les causes biologiques de ce phénomène. Ce qui permettra de définir les paramètres sur lesquels on devra agir.

### 3.1.1. Les paramètres en relation avec le cycle limite

La sensibilité du taux de réintroduction en phase de prolifération  $\bar{N}$ , joue un rôle crucial dans l'apparition des solutions périodiques dans notre modèle ou la durée du cycle cellulaire  $\bar{\tau}$  est constante [54].

La sensibilité décrit la façon dont le taux de réintroduction réagit aux changements de la phase de repos produite par des stimuli extérieurs : une libération d'un facteur de croissance, par exemple [31]. Les maladies hématologiques cycliques semblent être dues à une déstabilisation du contrôle hormonal (voir [55]). Le paramètre  $\bar{N}$  semble approprié pour l'identification des causes menant à l'observation de solutions périodiques.

Pendant l'étude des bifurcations de Hopf<sup>8</sup> faite par l'auteur de [31], la sensibilité  $\bar{N}$  et la durée du cycle cellulaire  $\bar{\tau}$ , ont été parmi les paramètres de bifurcation qu'il a utilisée. Leur effet sur l'apparition et la sévérité des cycles limites était significatif, ce qui nous a mené à explorer cette piste.

#### 3.1.1.1. Effet de la sensibilité

Pour confirmer l'influence du paramètre  $\bar{N}$  sur l'introduction des cycles limites dans la dynamique de la population de cellules saines, on a pris différentes valeurs de  $\bar{N}$  et fixé les autres paramètres ( $\bar{N}_{1,2,3,4} = 2.7, 2.8, 2.9, 3.5$ ). Les résultats de la simulation sont présentés dans la (Figure 3.2).

On remarque que plus la sensibilité  $\bar{N}$  est élevée, plus le cycle limite est intense (L'amplitude augmente mais aussi la période s'allonge légèrement) et plus la population est déstabilisée.

Ce résultat est en accord avec les valeurs de la sensibilité représentatives d'un comportement anormal (périodique) des cellules sanguines. En général, la valeur  $\bar{N} = 3$  est utilisée, comme dans [56].

On note aussi que la variation de la sensibilité n'affecte pas la dynamique de l'état  $x_h$  en régime transitoire, mais agit seulement sur les oscillations qui n'apparaissent qu'à la fin de ce régime et durent en régime permanent.

---

<sup>8</sup> Un changement local de la structure de la dynamique d'un système, provoqué par le changement d'un paramètre, dit de bifurcation, autour d'un point fixe donnant une orbite périodique.

On peut donc conclure que la sensibilité  $\bar{N}$  constitue un paramètre très approprié sur lequel on peut agir pour minimiser le cycle limite.

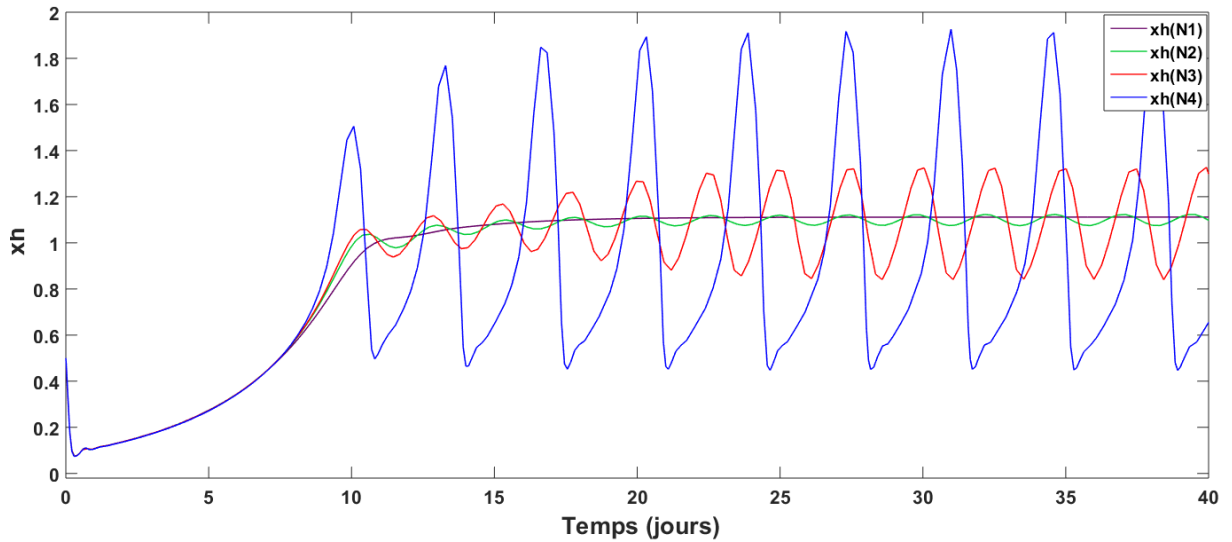


Figure 3.2 : L'effet de la sensibilité  $\bar{N}$  sur l'apparition/sévérité du cycle limite.

### 3.1.1.2. Effet de la durée du cycle cellulaire

Afin de vérifier l'incidence de la variation de la durée du cycle cellulaire  $\bar{\tau}$  sur l'apparition du cycle limite, on a repris la même procédure que celle utilisée pour la sensibilité. La (Figure 3.3) affiche les résultats de la simulation.

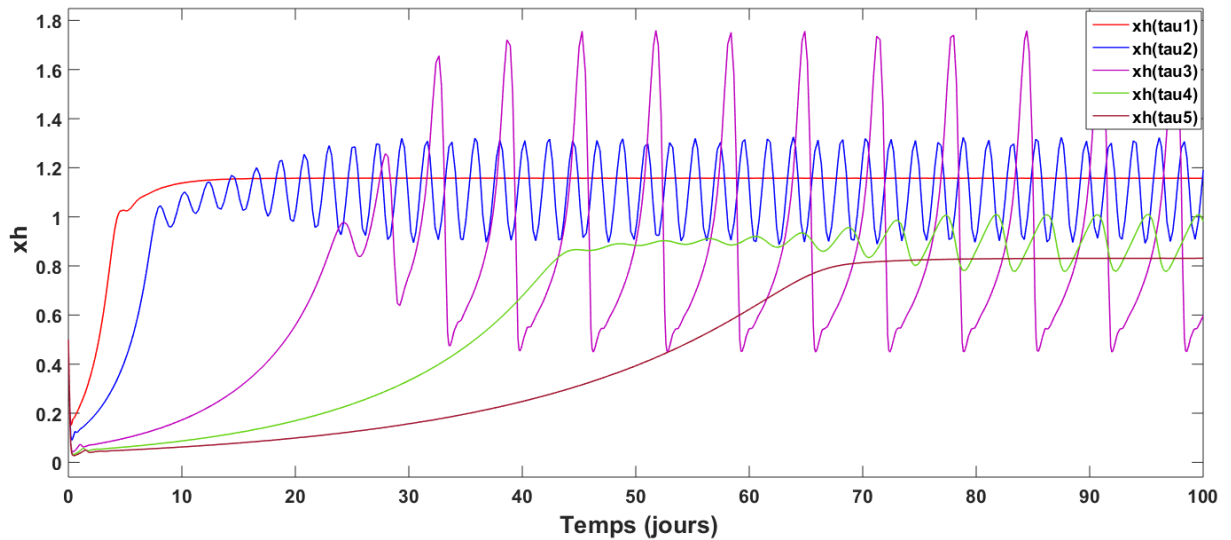
Les valeurs prises pour  $\bar{\tau}$  sont :  $\bar{\tau}_{1,2,3,4,5} = 0.3, 0.5, 1, 1.3, 1.5$

En observant la figure ci-dessous, on peut dire qu'effectivement la variation de la durée du cycle cellulaire affecte réellement le cycle limite. Période et amplitude sont changés suite au changement de  $\bar{\tau}$ , mais ce changement ne s'arrête pas là, puisqu'on remarque que la dynamique en régime transitoire et la valeur finale (ou la valeur moyenne dans le cas d'un cycle limite), en régime permanent, de chaque courbe sont différentes.

Plus la durée de la phase de prolifération est élevée, plus la dynamique de  $x_h$  est lente et plus la valeur finale (ou moyenne) diminue.

En comparant ces observations avec les résultats précédents, on peut conclure que la sensibilité  $\bar{N}$  est le paramètre le mieux adapté sur lequel on pourrait tenter d'agir.

Néanmoins, dans le cas d'une variation minimale de la durée du cycle cellulaire, comme pour les courbes  $x_h(\bar{\tau}_1)$  et  $x_h(\bar{\tau}_2)$ , la dynamique et la valeur finale (ou moyenne) ne varient pas significativement. Alors, on pourrait prendre  $\bar{\tau}$  comme paramètre à optimiser dans un intervalle de recherche réduit.



**Figure 3.3 :** L'effet de  $\bar{\tau}$  sur l'apparition/sévérité du cycle limite.

#### 3.1.2. Elimination du cycle limite

Avant d'expliquer chaque bloc du schéma ci-dessous (Figure 3.4), on rappelle que l'état  $x_h$ , en régime permanent et dans le cas d'un cycle limite, s'écrit sous la forme :

$$x_h = x_{havr} + r \cos(\omega_0 t + \varphi)$$

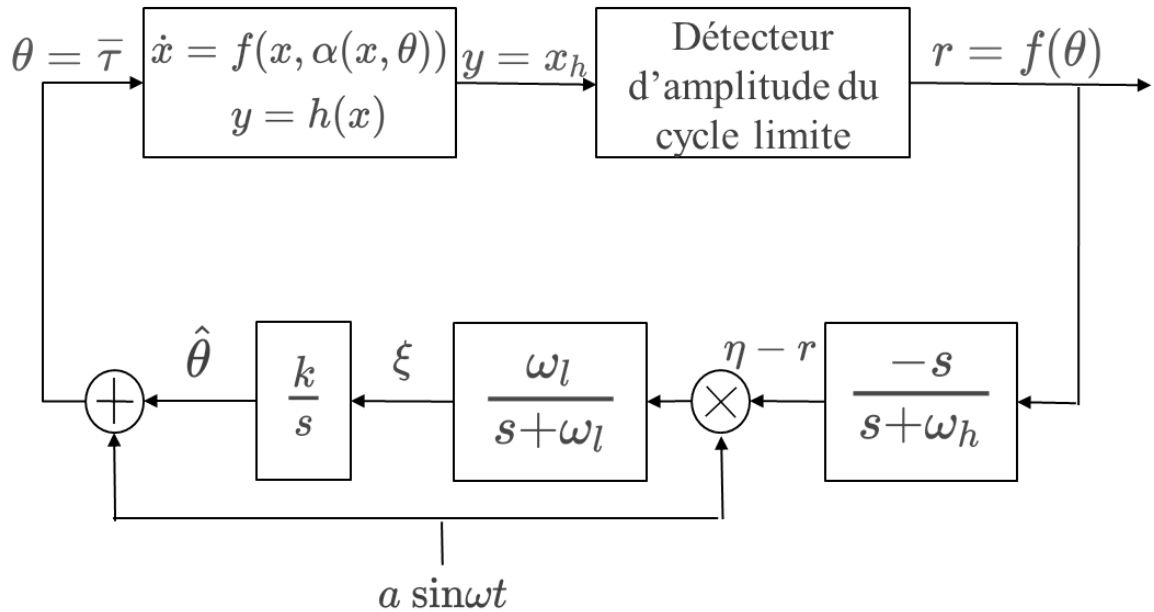
Avec  $x_{havr}$  : la valeur moyenne et le terme sinusoïdal représente le fondamental de la décomposition en série de Fourier.

Les cycles limite (ou oscillations en général) sont caractérisés par l'amplitude et la période. Dans notre cas, on choisit l'amplitude comme fonction de cout  $r = r(\theta)$ , qui est nettement plus simple à atteindre que la période puisque la collecte d'informations fréquentielles est délicate pour notre système.

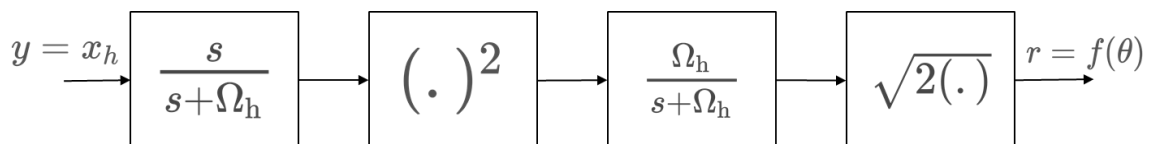
Pour pouvoir agir directement sur l'amplitude, on fait passer la sortie  $y = x_h$  par le bloc « Détecteur d'amplitude du cycle limite ».

### Chapitre 3 : Elimination du cycle limite par La recherche de l'extremum

La sortie  $y$  passe par le filtre passe haut pour éliminer la composante moyenne (constante), le résultat sera  $r \cos(\omega_0 t + \varphi)$  puis on élève au carré et on aura  $\frac{r^2}{2}(1 + \cos(2\omega_0 + \varphi))$ , passant par le filtre passe bas il ne restera que  $\frac{r^2}{2}$ . En multipliant par 2 sous la racine carrée, on aura l'amplitude  $r$  comme sortie de ce bloc (Figure 3.5).



**Figure 3.4** : Schéma de l'ESC pour la minimisation du cycle limite. L'état  $x_h$  est supposé être dans un cycle limite pour toute  $\theta$  constante (malgré l'utilisation du feedback).



**Figure 3.5** : Détecteur d'amplitude du cycle limite

Cette amplitude sera donc minimisée à travers le bloc ESC exploré dans la partie précédente.

Il est à noter que ce schéma est valable uniquement si  $\omega_0 \gg \Omega_h, \Omega_l$  et  $\omega \gg \omega_h, \omega_l$ .

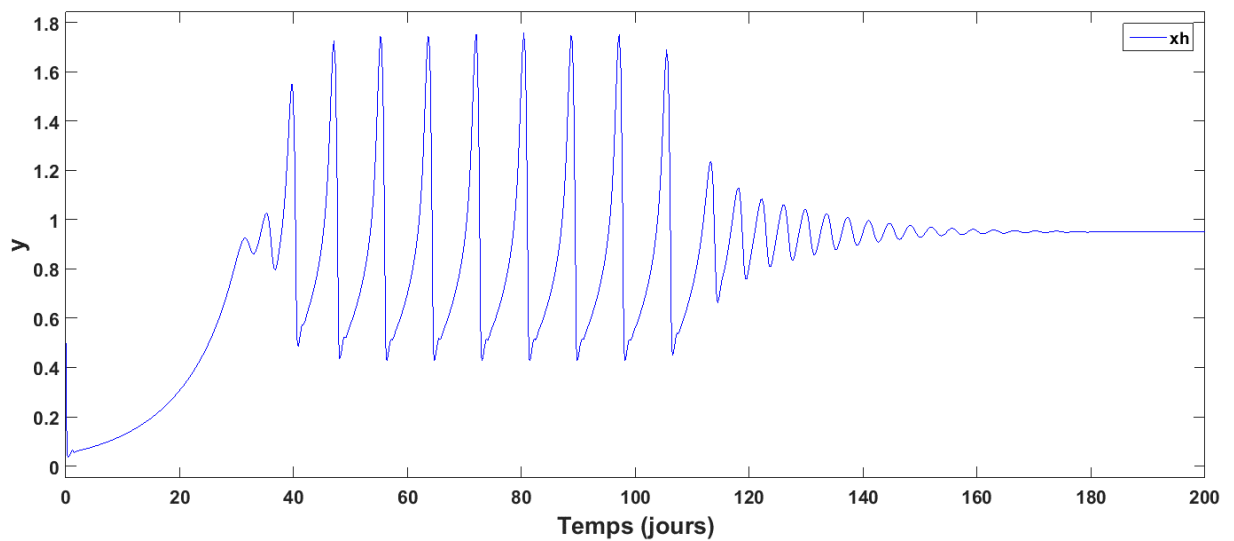
Le filtre passe bas ne fait qu'atténuer les perturbations, on peut donc l'enlever ( $\omega_l = 0$ ).

Deux simulations suivront, la première considère la sensibilité comme paramètre d'optimisation  $\theta_1 = \bar{N}$ , pour la deuxième, la durée de la prolifération est prise comme paramètre d'optimisation  $\theta_2 = \bar{\tau}$ .

#### 3.1.1.3. Simulation 1 pour $\theta_1 = \bar{N}$

Les paramètres de la simulation sont les suivants :

$\omega = 0.02$ ;  $\omega_h = 0.005$ ;  $k = 4$ ;  $a = 0.01$ ;  $\Omega_h = 0.075$ ;  $\Omega_l = 0.002$  . On initialise l'intégrateur par  $\theta_{10} = 3$ . On lance la simulation sans les blocs de réglage jusqu'à  $t=100$ , puis on les introduit. Les résultats de la simulation sont représentés sur la (Figure 3.6) et la (Figure 3.7).

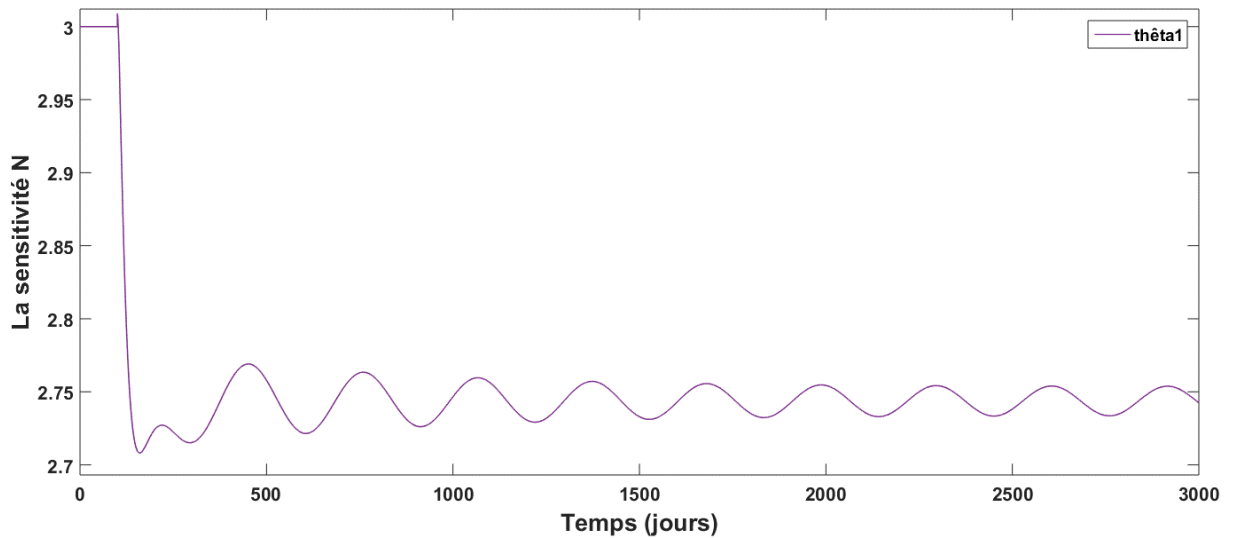


**Figure 3.6 :** Elimination du cycle limite de l'état  $x_h$  par l'optimisation de la sensibilité.

La figure ci-dessus (Figure 3.6) représente l'élimination du cycle limite par l'ESC en considérant la sensibilité  $\bar{N}$  comme paramètre d'optimisation. Dès l'activation de la boucle de retour (bloc de réglage) en  $t=100$  jours, les oscillations commencent à se

réduire et au bout du 160<sup>ème</sup> jour, la courbe  $x_h$  converge vers la valeur 0.9 avec de très faibles oscillations.

D'une autre part, la (Figure 3.7) traduit la convergence de la sensibilité (le paramètre  $\theta_1$ ) vers la valeur optimale ( $\theta_1^* = 2.74$ ). On remarque qu'à  $t=100$  jours, le moment d'activation du bloc de commande, le paramètre  $\theta_1$  s'approche déjà de la valeur optimale, ce qui reflète la convergence rapide de l'état  $x_h$ , on peut expliquer tout ça par le bon choix de la valeur initiale du paramètre  $\theta_1$  qui a aussi évité les minimums locaux puisque l'ESC est une méthode d'optimisation locale.



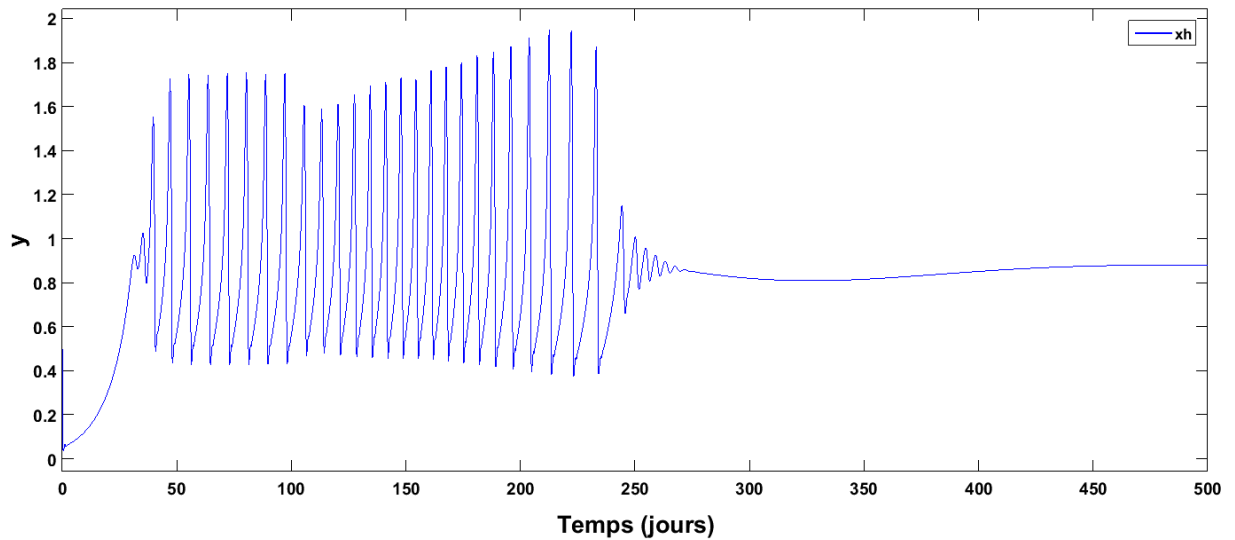
**Figure 3.7 :** Convergence de la sensibilité  $\theta_1$  vers la valeur optimale  $\theta_1^*$ .

#### 3.1.1.4. Simulation 2 pour $\theta_2 = \bar{\tau}$

Les paramètres de la simulation sont les suivants :

$\omega = 0.02$ ;  $\omega_h = 0.005$ ;  $k = 4$ ;  $a = 0.008$ ;  $\Omega_h = 0.075$ ;  $\Omega_l = 0.002$  . On initialise l'intégrateur par  $\theta_{20} = 1.13$ . On lance la simulation sans les blocs de réglage jusqu'à  $t=100$  jours, puis on les introduit. Les résultats de la simulation sont représentés sur la (Figure 3.8) et la (Figure 3.9).





**Figure 3.8 :** élimination du cycle limite de l'état  $x_h$  par l'optimisation de la durée du cycle cellulaire.

La figure ci-dessus (Figure 3.8) représente l'élimination du cycle limite par l'ESC en considérant la durée de prolifération  $\bar{\tau}$  comme paramètre d'optimisation. Après l'activation de la boucle de retour (bloc de réglage) en  $t=100$  jours, l'amplitude des oscillations commence à s'élever jusqu'à  $t=220$  jours, puis se réduit. Arrivant à  $t=270$  jours, l'état  $x_h$  converge vers la valeur 0.8, une valeur inférieure à celle obtenue dans la simulation précédente, ce qui était prévisible puisque la (Figure 3.9) montre que la valeur optimale du paramètre  $\theta_2$  est  $\bar{\theta}^* = 1.39$ , alors que la valeur initiale est  $\theta_{20} = 1.13$ . Cette augmentation implique une valeur finale inférieure à celle prévue et ce qu'on a pu remarquer plus haut.

Au début de la recherche du paramètre optimal,  $\theta_2$  a diminué jusqu'à la valeur 1 puis a subi une hausse jusqu'à la valeur 1.8 pour ensuite commencer à osciller autour de la valeur optimale 1.39.

Dans ce cas aussi, on peut dire que la valeur initiale  $\theta_{20}$  est un bon choix, puisqu'on a évité les minimums locaux et on s'est mis dans un intervalle de recherche dont les changements de la dynamique et la valeur finale du système sont minimales.

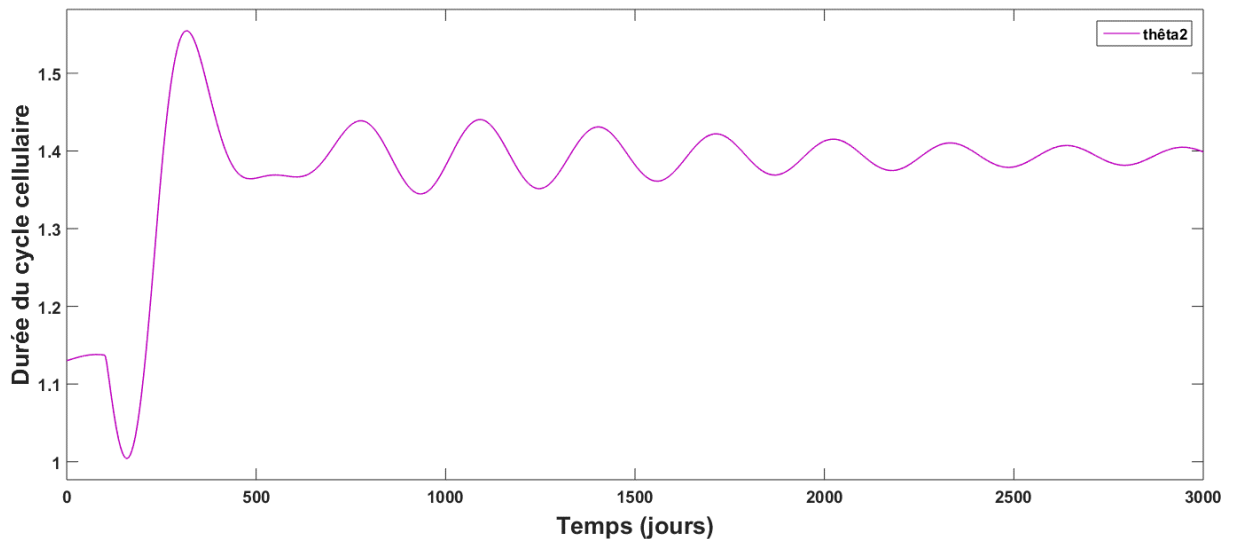


Figure 3.9 : La convergence de l'estimé  $\theta_2$  vers la valeur optimale  $\theta_2^*$ .

En comparant les résultats des deux simulations, on peut conclure que la sensibilité constitue un meilleur choix comme paramètre à optimiser, mais la durée du cycle cellulaire reste un choix à considérer sous certaines conditions.

### 3.4. Limites de l'ESC

Dans cette partie on va montrer, à travers des simulations, certaines limites de l'ESC en prenant différentes valeurs initiales de  $N$  et de  $\tau$ .

#### 3.1.3. Cas de la sensibilité $N$

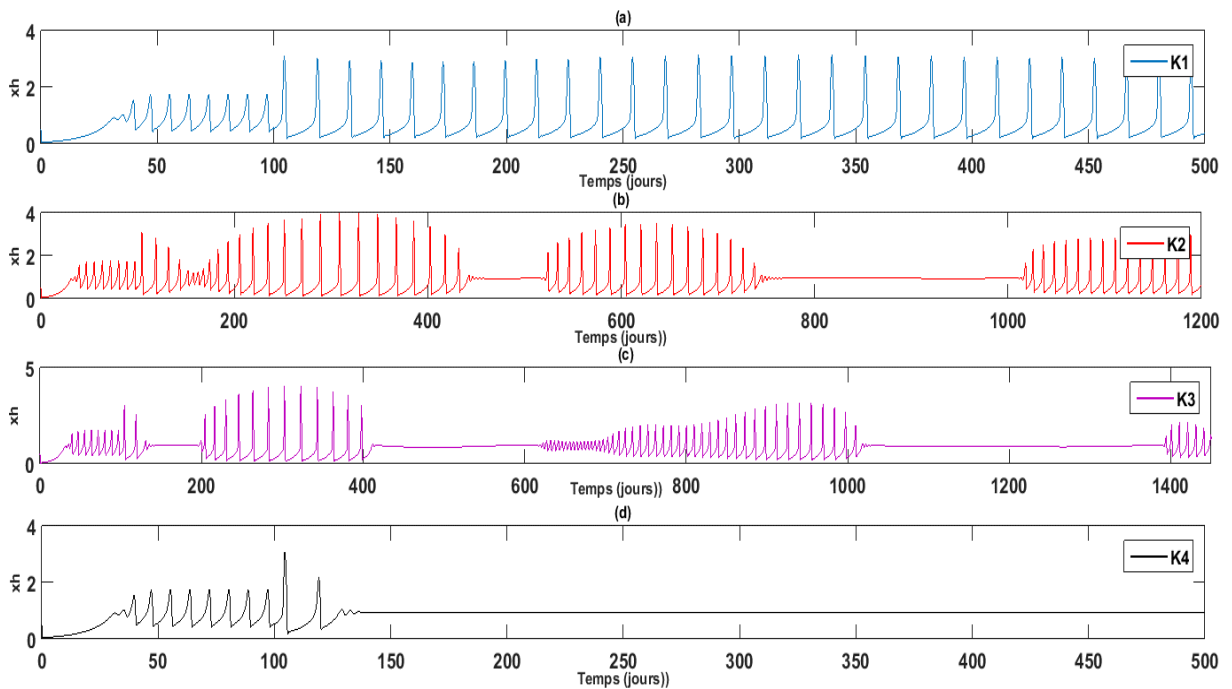
Les paramètres utilisés dans la simulation sont :

$\omega = 0.02$ ;  $\omega_h = 0.005$ ;  $a = 0.01$ ;  $\Omega_h = 0.075$ ;  $\Omega_l = 0.002$ . On initialise l'intégrateur par  $\theta_{10} = 4$ . On lance la simulation sans les blocs de réglage jusqu'à  $t=100$  jours, puis on les introduit. Quatre courbes (a, b, c et d) sont représentées sur la (Figure 3.10) dont les valeurs du gain  $k$  sont distinctes ( $k_1 = 11$ ;  $k_1 = 20$ ;  $k_1 = 30$ ;  $k_1 = 55$ ).

Puisque les valeurs des paramètres du modèle sont les mêmes qu'auparavant (situation identique à celle des parties précédentes), on a aussi gardé les mêmes pour le réglage.

La courbe (a) affiche une amplification d'oscillations due à une convergence vers une valeur non optimale. Pour la courbe (b), l'augmentation du gain qui favorise une convergence rapide, a provoqué une instabilité dans le processus de convergence. On voit que le cycle limite disparaît puis réapparaît d'une façon continue. Le cas (c) n'est pas

trop différent du cas (b) sauf pour la réapparition des cycles limites qui est moins récurrente et plus lisse. Dans ce dernier cas, on a utilisé une valeur assez importante du gain par rapport à celle de la partie précédente ( $k_4 = 55 \gg k = 4$ ) et on a finalement obtenu une convergence vers la valeur optimale.



**Figure 3.10 :** Application de l'ESC pour une valeur initiale de la sensibilité mal choisie et différentes valeurs du gain  $k$ .

### 3.1.4. Cas de la durée de prolifération

Les paramètres utilisés dans la simulation sont :

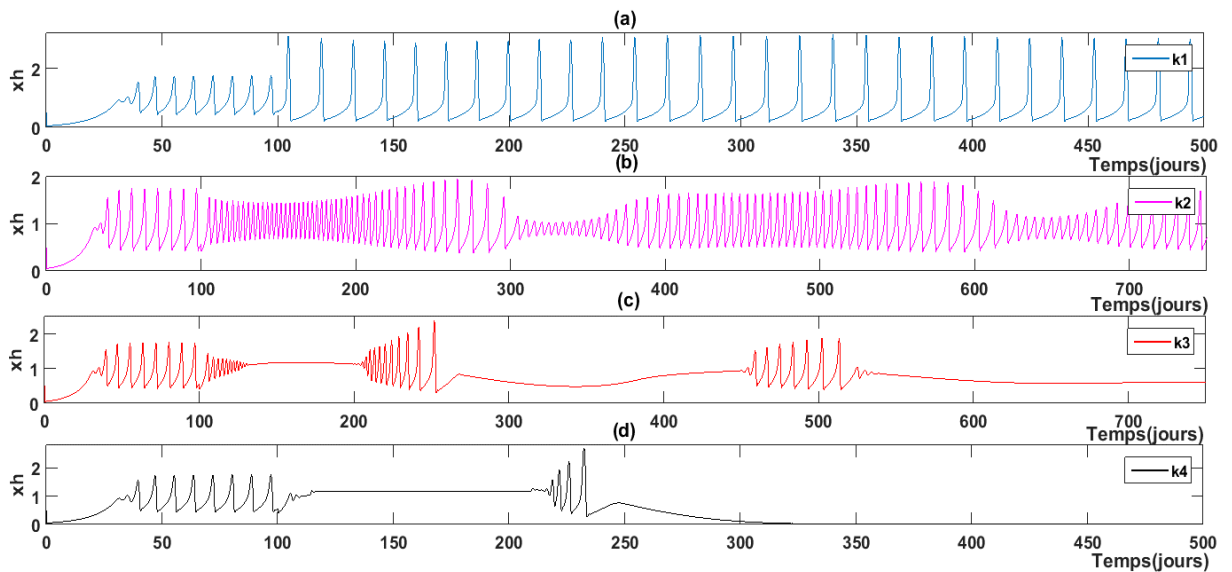
$\omega = 0.02$  ;  $\omega_h = 0.005$  ;  $a = 0.08$  ;  $\Omega_h = 0.075$  ;  $\Omega_l = 0.002$  . On initialise l'intégrateur par  $\theta_{20} = 0.8$ . On lance la simulation sans les blocs de réglage jusqu'à  $t=100$  jours, puis on les introduit. Quatre courbes (a, b, c et d) sont représentées sur la (Figure 3.11) dont les valeurs du gain  $k$  sont distinctes ( $k_1 = 4$  ;  $k_1 = 8$  ;  $k_1 = 15$  ;  $k_1 = 50$ ).

Comme pour le cas de la sensibilité, on garde les mêmes valeurs des paramètres.

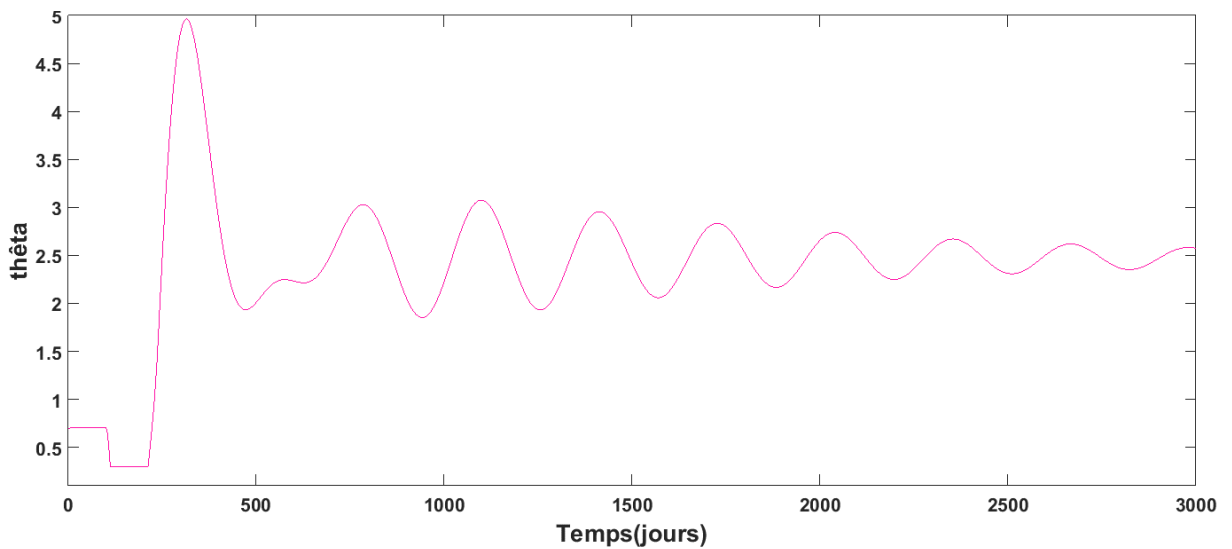
Cette figure présente un comportement des courbes similaires à celui de la (Figure 3.10), et donc permet de faire les mêmes remarques à l'exception de la courbe (d) qui converge finalement vers une valeur nulle. Ce dernier cas signifie l'extinction des cellules saines. On peut expliquer ce résultat par une convergence du paramètre d'optimisation vers une

### Chapitre 3 : Elimination du cycle limite par La recherche de l'extremum

valeur de  $\bar{\tau}$  suffisamment éloignée pour déplacer la valeur finale (ou moyenne) jusqu'à s'annuler (Figure 3.12).



**Figure 3.11 :** Application de l'ESC pour une valeur initiale de la durée de prolifération mal choisie et différentes valeurs du gain k.



**Figure 3.12 :** Convergence du paramètre  $\bar{\tau}$  vers un optimum local.

Les résultats de simulations de cette partie (changement de la valeur initiale) et la comparaison avec ceux de la partie précédente, permettent de tirer certaines conclusions. Tout d'abord, la convergence dans le cas de la sensibilité n'a été obtenue qu'avec un gain assez grand qui physiquement peut être irréalisable ou couteux. Aussi, un faux pas dans

le choix des paramètres de réglage peut amener à une instabilité ou un cycle limite plus intense, ce qui pourrait être néfaste pour la santé du malade comme on l'a vu pour certaines valeurs de  $k$ . Une autre situation plus critique, obtenue dans le cas de la durée du cycle cellulaire, où la population des cellules saines a fini par s'éteindre. Ce cas mortel peut arriver juste pour une convergence vers une valeur optimale locale. Cela se reflète sur l'application réelle de cette méthode en limitant son adaptabilité sur toutes les personnes atteintes de cette anomalie, puisque ces valeurs initiales représentent l'état du malade. On peut supposer qu'il existe un moyen pour ramener l'état du patient (ou bien la valeur initiale du paramètre d'optimisation) à un état adéquat pour une meilleure optimisation, ce qui rendra cette méthode applicable sur un plus grand nombre de patients.

On peut donc dire que la recherche de l'extremum reste une méthode d'optimisation limitée par un bon choix de la valeur initiale. Son application sur les systèmes biologiques est encore plus exigeante au risque de causer des dommages irréversibles.

### 3.5. Conclusion

L'apparition d'un cycle limite lors d'une situation saine, se manifeste chez le patient par des maladies hématologiques cycliques ou une récurrence, puisque l'une de ces maladies cycliques est la LMC qui représente un début pour la LMA.

L'ESC est une méthode d'optimisation locale, en temps réel, qui traite les systèmes affichant peu d'informations ou mal modélisés. Son application pour la minimisation du cycle limite a donné des résultats prometteurs. Pourtant elle présente certaines limites concernant son aspect d'optimisation locale.

La sensibilité, est l'un des paramètres qui explique l'apparition des maladies cycliques et représente un très bon moyen pour agir sur les cycles limites. La durée de prolifération peut être considérée comme un paramètre d'optimisation dans le cadre de certaines conditions.

Ces résultats, issues de simulations, suggèrent dans un premier lieu la collecte des valeurs numériques, pour les paramètres du modèle, prélevées sur des cas réels afin d'appuyer ce travail. En second lieu, il faudrait désigner les moyens chimiques pour agir le plus

### **Chapitre 3 : Elimination du cycle limite par La recherche de l'extremum**

---

efficacement possible sur ces paramètres. Pour finir, le passage aux essais cliniques sera déterminant pour confirmer la véracité de nos résultats.

Dans le prochain chapitre, nous déterminerons une commande pour améliorer l'administration de la dose et limiter la toxicité de la chimio sur un cas leucémique.

# **Chapitre 4 : Traitement de la LMA, Protocole basé sur la commande floue**

### 4.1. Introduction

L'avènement de la logique floue (fuzzy logic) a cassé les chaînes imposées par la logique classique, et a apporté une meilleure représentation pour mimer le raisonnement humain. Dès lors, elle occupe un immense territoire dans la recherche scientifique. Des retombées technologiques sont d'ores et déjà disponibles, tant dans le domaine grand public (appareils photos, machines à laver, fours à micro-ondes), que dans le domaine industriel (classification, aide à la décision, réglage et commande de processus, complexes liés à l'énergie, aux transports, à la transformation de la matière, à la robotique, aux machines-outils).

Les bases théoriques de la logique floue ont été formulées en 1965 par le professeur Lotfi A. Zadeh, de l'Université de Berkeley en Californie [57]. Il a introduit la notion de sous-ensemble flou pour fournir un moyen de représentation et de manipulation des connaissances imparfaitement décrites, vagues ou imprécises. A cette époque, la théorie de la logique floue n'a pas été prise au sérieux excepté par quelques experts.

Dès 1975, Mamdani et Assilian publient les premiers résultats permettant une exploitation de cette théorie dans des systèmes de réglage [58]. En utilisant une structure de contrôleur relativement simple, ils ont obtenu de meilleurs résultats lors de la commande de certains processus que ceux fournis par un régulateur standard de type PID. A partir de 1985 environ, ce sont les Japonais [59] qui commencent à utiliser largement la logique floue dans des produits industriels et de consommation pour résoudre des problèmes de réglage et de commande.

La nature biologique de notre système correspond parfaitement aux principes de la logique floue. L'imprécision lors de la modélisation (utilisation des fonctions de Hill, les fonctions de densités, etc.) et le caractère linguistique pour décrire l'état des patients (stade final, rémission, hors du danger ...) justifie pleinement cette concordance.

Dans ce chapitre, on présentera en premier lieu, les notions nécessaires à la compréhension de la logique floue, puis son application sur notre système pour contrôler l'administration du traitement.



### 4.2. Ensemble flou

Etant donné un ensemble de référence  $X$  qui peut être fini ou infini, dénoté par ses éléments  $\{x\}$ , on peut indiquer les éléments  $\{x\}$  qui appartiennent à une certaine classe de  $X$  (on leur donne une valeur 1) et ceux qui n'y appartiennent pas (on leur donne une valeur 0). Cette classe est alors un sous-ensemble classique de  $X$  caractérisé par une fonction caractéristique  $\chi_A$  prenant simplement deux valeurs 0 ou 1 [60] :

$$\chi_A: X \rightarrow \{0,1\} \quad (4.1)$$

Si l'appartenance de certains éléments de  $X$  à une classe n'est pas absolue (l'élément appartient un peu au sous-ensemble), on peut remplacer la fonction caractéristique par une fonction d'appartenance qui prend ses valeurs dans l'intervalle  $[0, 1]$ . Cette classe est appelée sous-ensemble flou de  $X$ . L'ensemble  $X$  sera également appelé univers du discours.

### 4.3. Sous-ensemble flou

Un sous-ensemble flou  $A$  dans un univers du discours  $X$  est caractérisé par sa fonction d'appartenance  $\mu_A(x)$  qui associe à chaque élément  $x$  de  $X$  une valeur dans l'intervalle des nombres réels  $[0, 1]$  [60].

$$\mu_A: X \rightarrow [0,1] \quad (4.2)$$

Ainsi un sous-ensemble flou  $A$  dans  $X$  peut être représenté par un ensemble de couples ordonnés

$$A = \{(x, \mu_A(x)) | x \in X\}. \quad (4.3)$$

### 4.4. Fonctions d'appartenance

C'est une fonction qui caractérise son ensemble associé et prend ses valeurs dans l'intervalle  $[0,1]$

$$\mu_A: X \rightarrow [0,1] \quad (4.4)$$

Souvent, en automatique, on choisit des fonctions d'appartenances usuelles comme les fonctions triangulaires ou trapézoïdales afin de simplifier les calculs (Figure 4.1) et (Figure 4.2).

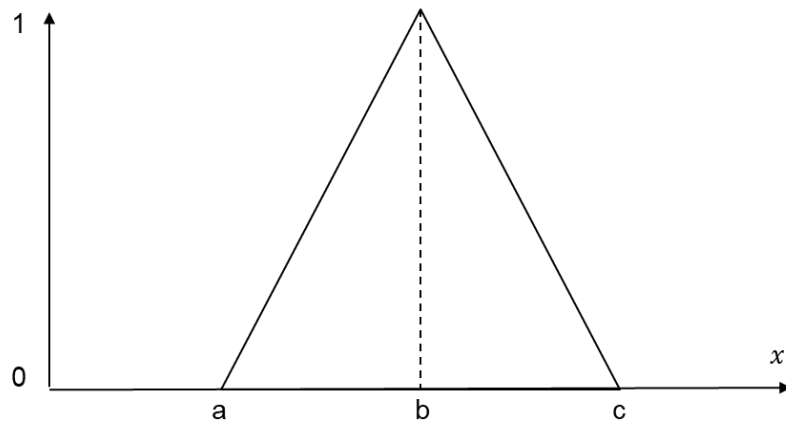


Figure 4.1 : Représentation de la fonction triangulaire.

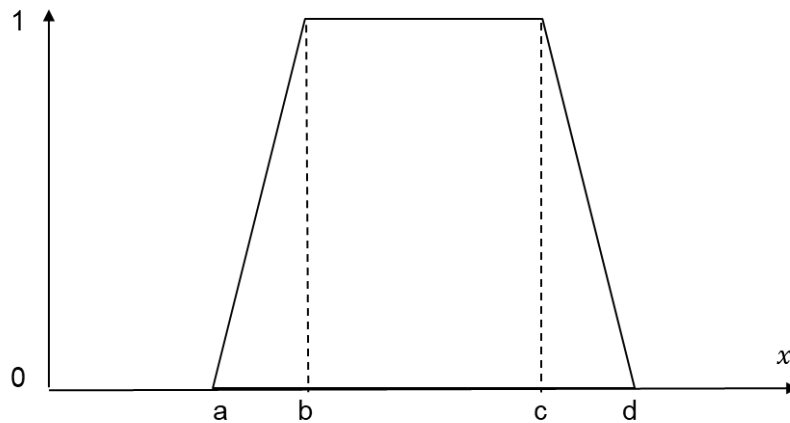


Figure 4.2 : Représentation de la fonction trapézoïdale.

## 4.5. Opérateurs

Soit A et B, deux sous-ensembles flous dans l'univers du discours  $X$ . Les fonctions d'appartenances respectives de A et B sont :  $\mu_A$  et  $\mu_B$ .

### 4.5.1. Égalité

On dit que  $A = B$ , si leurs fonctions d'appartenance prennent la même valeur en tout point de  $X$  :

$$\forall x \in X, \mu_A(x) = \mu_B(x). \quad (4.5)$$

### 4.5.2. Inclusion

A est dit inclus dans B ou  $A \subseteq B$ , si tout élément de  $X$  appartenant à A appartient aussi à B avec un degré d'appartenance au moins aussi grand :

$$\forall x \in X, \mu_A(x) \leq \mu_B(x). \quad (4.6)$$

### 4.5.3. Intersection (ET)

L'intersection de A et B ou  $A \cap B$ , est le plus grand sous-ensemble flou contenant à la fois A et B (Figure 4.3) :

$$\forall x \in X, \mu_{A \cap B}(x) = \mu_{A \text{ ET } B}(x) = \min(\mu_A(x), \mu_B(x)). \quad (4.7)$$

### 4.5.4. Union (OU)

L'union de A et B ou  $A \cup B$ , est le plus petit sous-ensemble flou qui contient A et B (Figure 4.4) :

$$\forall x \in X, \mu_{A \cup B}(x) = \mu_{A \text{ OU } B}(x) = \max(\mu_A(x), \mu_B(x)). \quad (4.8)$$

### 4.5.5. Complément (NON)

Le complément de A ou  $\bar{A}$ , est le sous-ensemble flou de  $X$  dont les éléments n'appartiennent pas à A (Figure 4.5) :

$$\forall x \in X, \mu_{\bar{A}}(x) = 1 - \mu_A(x). \quad (4.9)$$

### 4.5.6. Produit cartésien

Le produit cartésien est une méthode de combinaison de sous-ensembles flous définis sur des univers du discours différents.

Soit  $A_1, A_2, \dots, A_n$  des sous-ensembles flous définis respectivement dans les univers du discours  $X_1, X_2, \dots, X_n$ . Le produit cartésien de  $A_1, A_2, \dots, A_n$ , que l'on note  $A = A_1 \times A_2 \times \dots \times A_n$ , est le sous-ensemble flou défini dans l'univers du discours produit  $X = X_1 \times X_2 \times \dots \times X_n$  par la fonction d'appartenance :

$$\forall x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in X, \mu_A(x) = \min(\mu_{A_1}(x_1), \mu_{A_2}(x_2), \dots, \mu_{A_n}(x_n)). \quad (4.10)$$

### 4.5.7. Relation floue

Une relation floue représente le degré de présence ou d'absence d'une association entre les éléments de plusieurs ensembles flous. Une relation floue du nième ordre est un sous ensemble flou dans l'univers du discours produit  $X = X_1 \times X_2 \times \dots \times X_n$ , qui s'exprime par :

$$R_X = \{((x_1, x_2, \dots, x_n), \mu_A(x_1, x_2, \dots, x_n)) | (x_1, x_2, \dots, x_n) \in X\}. \quad (4.11)$$

### 4.5.8. Implication floue

Soient p et q ( $q : x \text{ est } A$  et  $p : y \text{ est } B$ ), deux propositions telles que q est la prémisse et p est la conclusion. Leurs valeurs de vérité respectives sont :  $a = \mu_A(x)$  et  $b = \mu_B(y)$

Une implication floue, que l'on note  $I(a, b)$ , est une fonction :

$$I(a, b): [0,1] \times [0,1] \rightarrow [0,1]. \quad (4.12)$$

On peut également la noter par :

$$A \Rightarrow B.$$

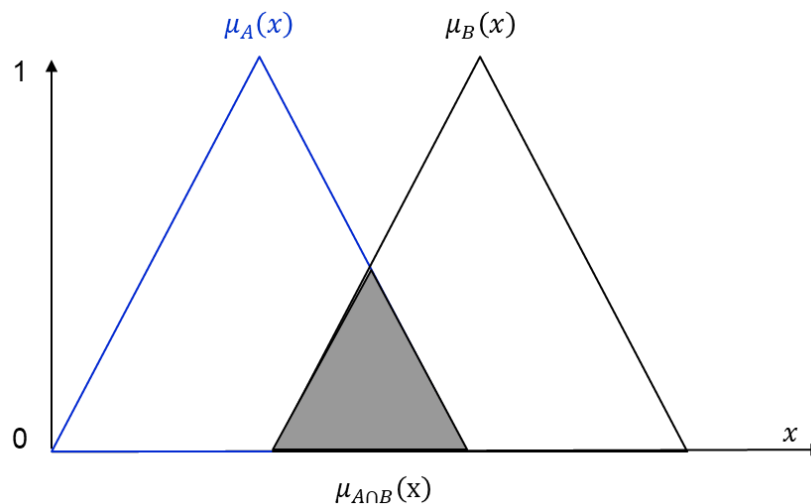


Figure 4.3 : L'opérateur ET.

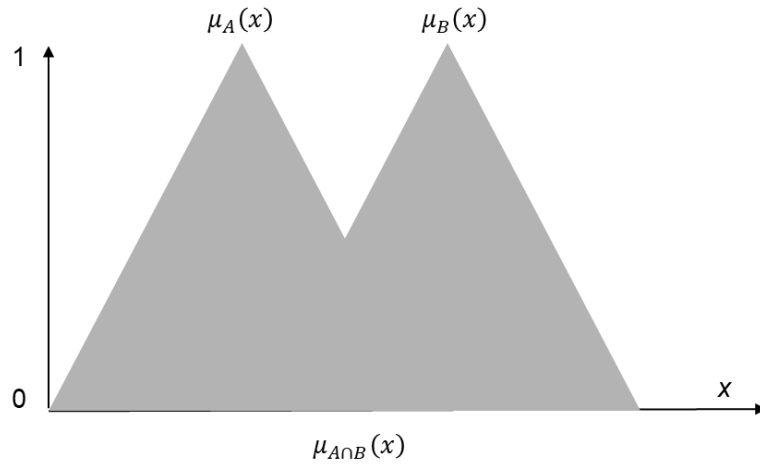


Figure 4.4 : L'opérateur OU.

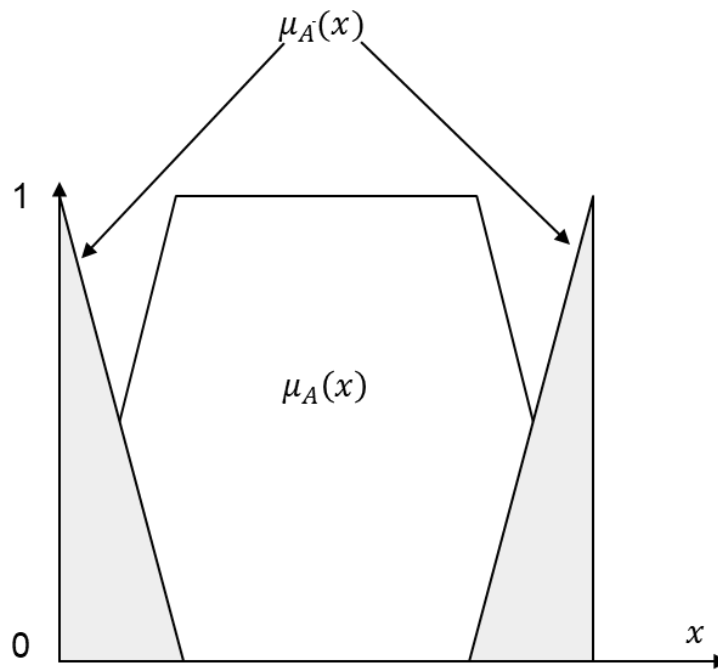


Figure 4.5 : L'opérateur NON.

#### 4.6. Commande floue

La structure de base d'un réglage par logique floue est représentée par la (Figure 4.6). Le régulateur flou de la (Figure 4.7) est constitué de quatre compartiments :

### 4.6.1. Fuzzification

La fuzzification est le processus de mappage des entrées du régulateur flou en valeurs d'appartenance aux ensembles flous dans les divers univers d'entrée du discours. Des décisions doivent être prises concernant [61-63]:

- nombre d'entrées
- taille des univers de discours
- nombre et forme des ensembles flous.

### 4.6.2. Base de connaissances

La base de connaissances consiste en un ensemble de règles floues linguistiques de la forme SI-ALORS. On définit le modèle de Mamdani:

$$R_i: \text{Si } x_1 \text{ est } A_{i1} \text{ et } \dots \text{ et } x_n \text{ est } A_{in} \text{ Alors } y \text{ est } B_i. \quad (4.13)$$

### 4.6.3. Moteur d'inférences

Une inférence floue n'est autre qu'une relation floue définie entre deux sous-ensembles. La définition de la relation peut théoriquement faire intervenir n'importe quel opérateur de combinaisons. Pourtant, on utilise souvent les inférences floues définies par Mamdani et Sugeno.

On donne l'exemple de l'inférence de Mamdani (min-max) qu'on utilisera pour notre régulateur :

Soit m règles, définies par (4.13). La fonction d'appartenance de la règle i est donnée par :

$$\mu_{R_i}(x) = \min(\mu_1(x_1), \mu_2(x_1), \dots, \mu_n(x_1)), \text{ avec } x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (4.14)$$

Alors la fonction d'appartenance associée à l'inférence de Mamdani est la suivante :

$$\mu_B(y) = \max(\mu_{R_1}(x), \mu_{R_2}(x), \dots, \mu_{R_m}(x)). \quad (4.15)$$

### 4.6.4. Défuzzification

La défuzzification est la procédure permettant de mapper un ensemble de signaux de contrôle flous inférés, vers un signal de contrôle non flou (clair). La méthode du centre de surface [62] est la technique de défuzzification la plus connue, qui peut être exprimée comme suit :

$$\text{Signal de control} = \frac{\text{somme des centres de surfaces}}{\text{somme des airs}} \quad (4.16)$$

Pour un système continu, on écrit :

$$\bar{y} = \frac{\int y \mu_B(y)}{\int \mu_B(y)} \quad (4.17)$$

Dans le cas d'un système discret, on écrit :

$$\bar{y} = \frac{\sum_1^m y_i \mu_{B_i}(y_i)}{\sum_1^m \mu_{B_i}(y_i)} \quad (4.18)$$

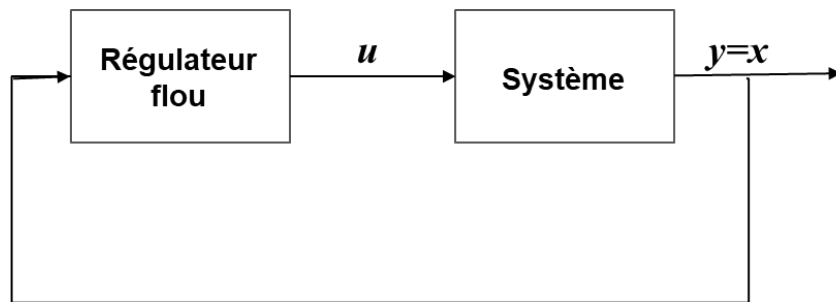


Figure 4.6 : Structure de réglage de base.

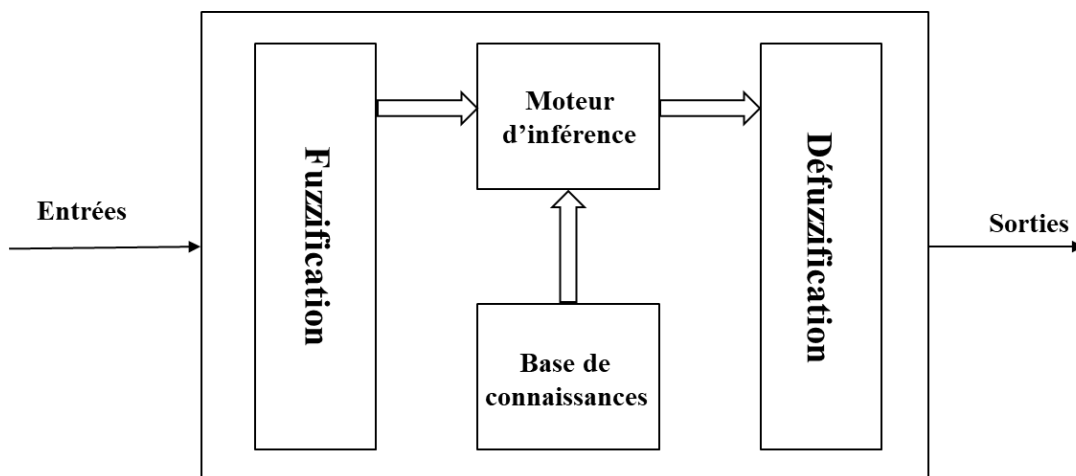


Figure 4.7 : Régulateur flou.

## 4.7. Application

### 4.7.1. Stratégie de commande :

Afin d'améliorer l'efficacité du traitement, nous proposons sa dose  $u(t)$  comme sortie du régulateur flou. L'objectif est d'éradiquer les cellules cancéreuses tout en conservant les cellules saines, pour le faire, on doit limiter la dose administré et donc  $\forall t, u(t) \in [0, u_{max}]$ .

Le traitement principal pour la plupart des types de LMA est la chimiothérapie, parfois associée à un médicament thérapeutique ciblé. Il est aussi courant d'utiliser un mélange d'agents thérapeutiques dotés de différents mécanismes d'activation [64] mais ayant le même objectif: éliminer directement les cellules malades ou en inhiber la prolifération [65]. Nous introduisons deux effets non linéaires du traitement représentant les actions de deux agents [6]. Le premier effet  $I_1(u)$  inhibe complètement la division des cellules cancéreuses en raison d'une dose importante (défini par la quantité quotidienne supportable de médicaments). Le deuxième effet  $R_2(u)$  réduit la durée de vie des cellules cancéreuses à certaines heures pour une forte dose de traitement également.

Les deux effets sont supposés satisfaire les conditions suivantes [6] :

$$I_1: [0, u_{max}] \rightarrow [0, 1]$$

et

$$R_2: [0, u_{max}] \rightarrow [\delta, 1 + \delta]$$

Par définition,  $I_1$  est à son maximum 1 quand  $u = 0$  et converge vers zéro pour une dose importante  $u_{max}$ .  $R_2$  est une fonction non linéaire croissante qui satisfait  $R(0) = \delta$ .

En combinant ces deux effets avec notre système (2.10), on obtient :

$$\begin{cases} \dot{x}_c(t) = -\{R_2(u) + \beta(z(t))\}x_c + I_1(u)L \int_0^t h(a) \omega_c(t-a)dt, \\ \dot{x}_{cf}(t) = -\tilde{\beta}(x_{cf}(t))x_{cf}(t) + I_1(u)\tilde{L} \int_0^t h(a) \omega_c(t-a)dt, \\ \dot{x}_h(t) = -\{\bar{\delta} + \bar{\beta}(z(t))\}x_h + \bar{L} \int_0^t \bar{h}(a) \omega_h(t-a)dt. \end{cases} \quad (4.20)$$

De plus, on considère les états  $(x_c(t), x_{cf}(t), x_h(t))$  comme entrées du régulateur flou (Figure 4.8).



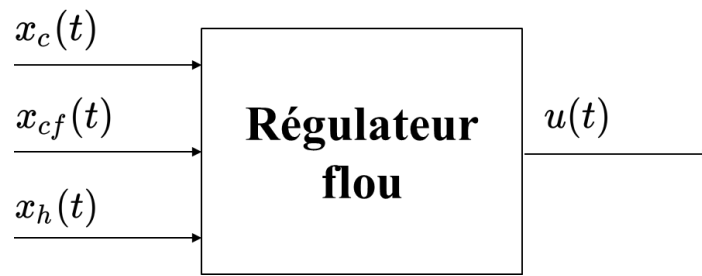


Figure 4.8 : Les entrées et la sortie du régulateur flou.

On prend la forme des effets  $I_1$  est  $R_2$  proposée dans [15] :

$$I_1(u) = \frac{1}{1+u}, \tag{4.21}$$

$$R_2(u) = \frac{u}{1+u} + \delta. \tag{4.22}$$

L'objectif étant d'obtenir une rémission, l'état d'équilibre souhaité est : ( $x_c = 0, x_{cf} = 0, x_h > 0$ ) qui signifie l'extinction des cellules cancéreuses et la survie des cellules saines.

#### 4.7.2. Fuzzification des signaux :

La nature des entrées (densité des cellules) du régulateur nous a amené à effectuer une subdivision de trois intervalles : rouge, jaune et vert. Chacun définit un état de santé : normal, modéré et aigu, respectivement. Chaque état est associé à une fonction d'appartenance triangulaire ou trapézoïdale marquée par une couleur. Pour la sortie (ou la commande) floue qui représente la dose du traitement, on a procédé de la même manière, en gardant le nombre des intervalles et le type des fonctions d'appartenance. Les intervalles indiquent la concentration de la dose : forte, moyenne ou faible.

Le (Tableau 4.1) et la (Figure 4.9) résument la fuzzification des signaux.

$x_c$	$x_{cf}$	$x_h$	$u$
vert (normal)	vert (normal)	rouge (aigu)	Faible
jaune (modéré)	jaune (modéré)	jaune (modéré)	Moyenne
rouge (aigu)	rouge (aigu)	vert (normal)	Forte

Tableau 4.1 : Fuzzification des entrées ( $x_c, x_{cf}$ , et  $x_h$ ) et de la sortie  $u$ .

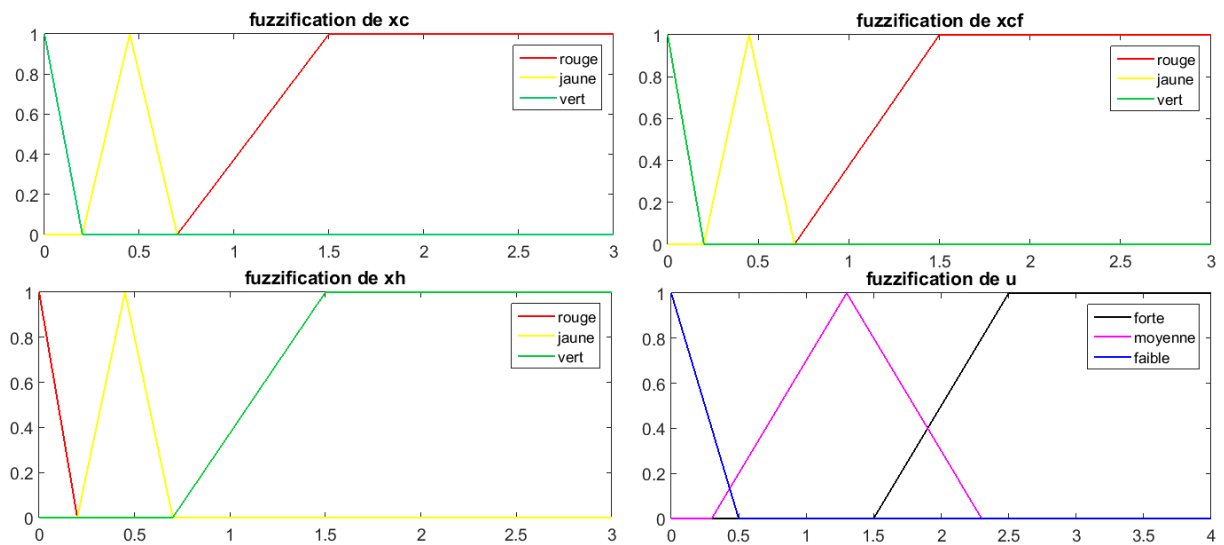


Figure 4.9 : Fuzzification des entrées (cellules cancéreuses et cellules saines) et de la sortie u (dose du traitement).

### 4.7.3. Moteur d'inférence :

Le (Tableau 4.2), constitué de  $3^3$  règles, traduit l'inférence du système.

Pour alléger l'écriture, on adopte les abréviations suivantes :

- V : vert
- J : jaune
- R : rouge
- f : faible
- M : moyenne
- F : forte

$x_c x_{cf}$	RR	RJ	RV	JR	JJ	JV	VR	VJ	VV
$x_h$									
R	F	F	F	F	M	M	F	M	f
J	F	F	F	F	M	M	F	M	f
V	F	F	F	F	M	f	F	f	f

Tableau 4.2 : Mécanisme d'inférence  $3 \times 3 \times 3$ .

Il est important de savoir que le choix des agents chimiothérapeutiques et les protocoles de traitement que font les oncologues, dépend des éléments suivants [66]:

- Type et stade du cancer.
- Age.
- Etat de santé globale.
- Traitements pris et planifiés.

Les médecins calculent les doses des médicaments de différentes façons, selon le ou les médicaments à administrer. La dose globale est habituellement déterminée en fonction de la surface corporelle de la personne, calculée selon sa taille et son poids et exprimée en mètres carrés. Pour certains médicaments, on calcule la dose en tenant compte uniquement du poids de la personne exprimé en kilogrammes [66]. Limiter les doses est primordial afin d'épargner les cellules saines qui assurent la survie du patient.

### 4.7.4. Réglage flou de la dose

Dans cette partie, on prend un cas cancéreux (Figure 4.10) pour lui administrer une dose contrôlée par notre régulateur flou.

Pour mieux dompter la dynamique du système et vérifier la possibilité de récurrence, on a effectué un test en boucle ouverte avec une dose maximale pendant une durée définie (Figure 4.11).

L'application du régulateur flou en boucle fermée est représenté par la (Figure 4.12).

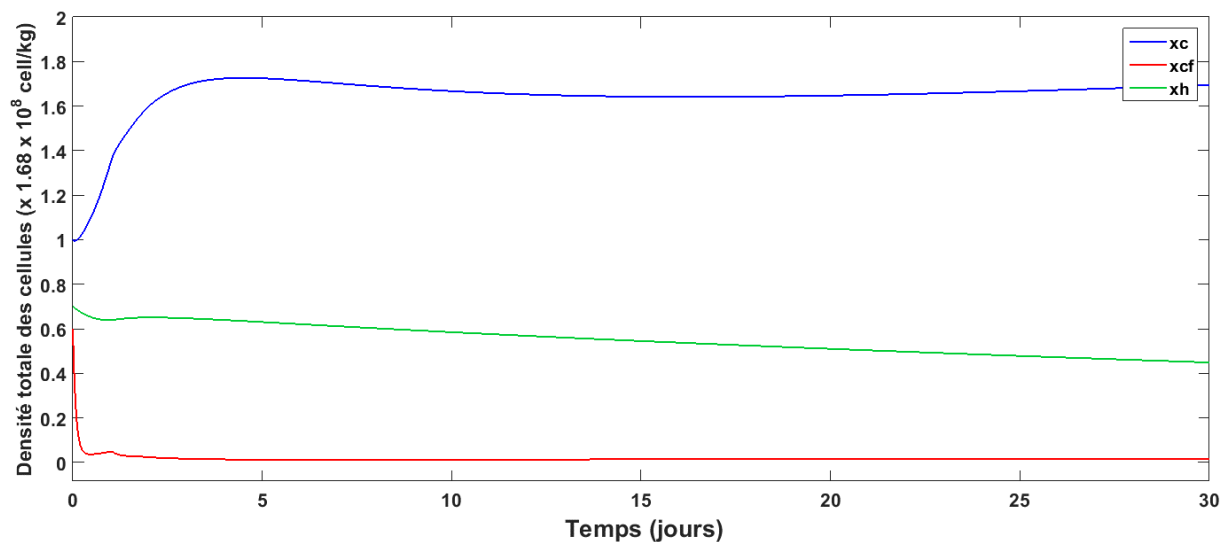
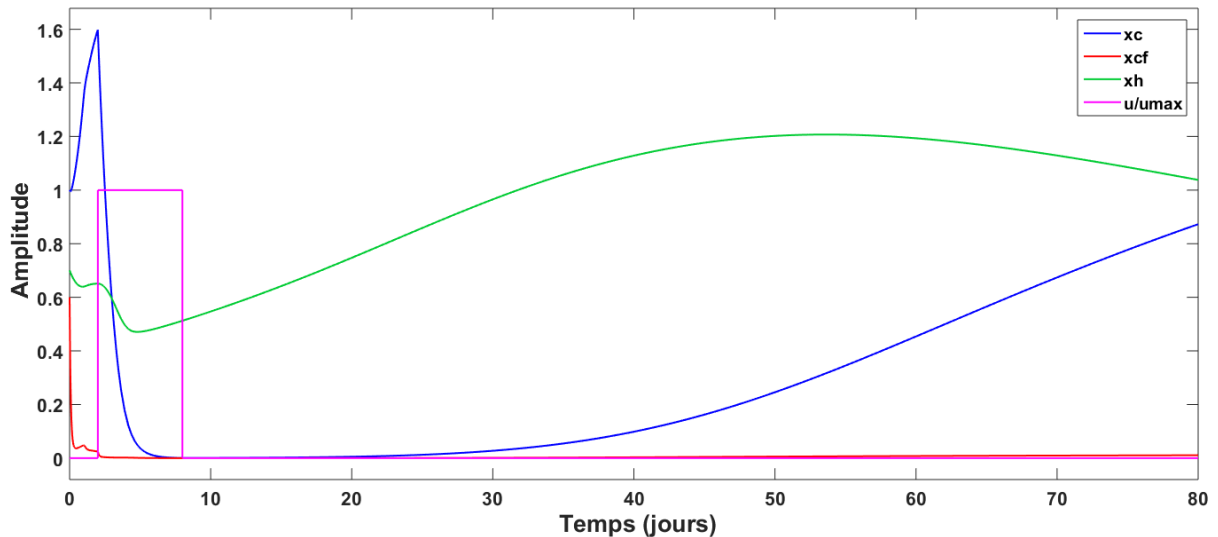


Figure 4.10 : Situation cancéreuse.

La figure ci-dessus (Figure 4.10) décrit un état cancéreux, la croissance de la courbe  $x_c$  indique une forte présence de cellules cancéreuses quiescentes et une présence minimale de cellules cancéreuses à renouvellement rapide observée à travers la courbe  $x_{cf}$ . On

remarque aussi que les cellules saines  $x_h$  sont en déclin, ce qui confirme le diagnostic d'un état cancéreux.



**Figure 4.11 :** Test sur la réponse et la récédité du système.

Afin d'étudier la réponse du système aux deux effets  $I_1$  et  $R_2$  et la possibilité de récédive, on a administré une dose maximale  $u_{max}$  à partir du deuxième jour pendant 6 jours.

Les résultats présentés par la (Figure 4.11) montrent clairement que le système répond positivement aux deux effets  $I_1$  et  $R_2$ , au moment où le traitement est injecté, la courbe  $x_c$  change subitement de direction et décroît jusqu'à s'annuler au huitième jour. Ce qui signifie l'extinction des cellules cancéreuses quiescentes mais aussi celles à renouvellement rapide puisque la courbe  $x_{cf}$ , qui prend déjà de petites valeurs, s'annule après l'administration des médicaments. A l'inverse de ces deux courbes,  $x_h$  croît après une petite baisse qu'on peut expliquer par le compromis du traitement qui affecte aussi les cellules saines.

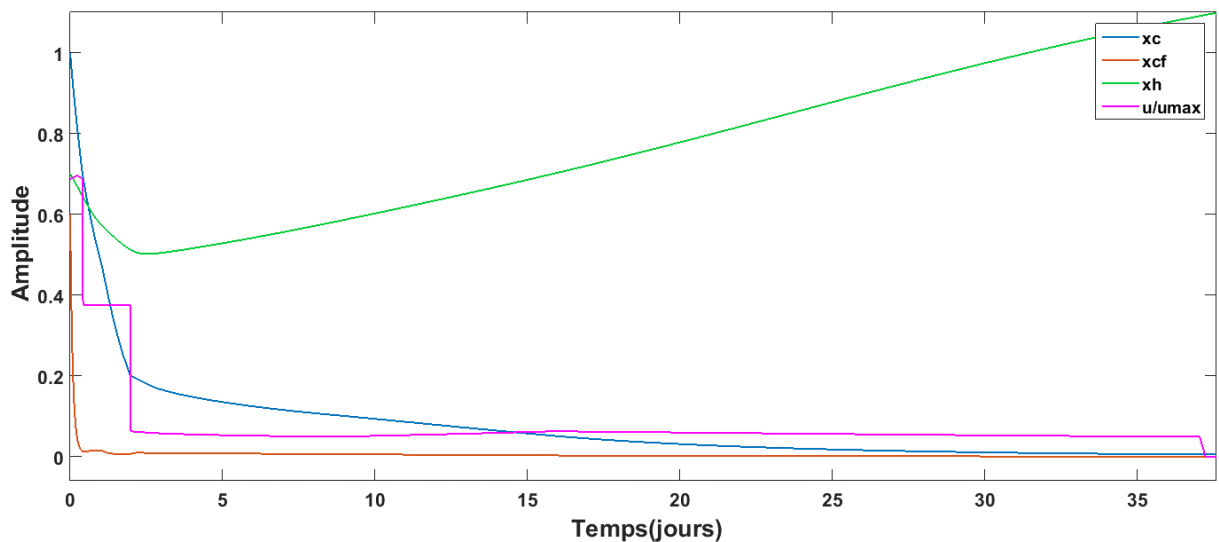
Au 25<sup>ème</sup> jour, la rechute est exprimée par la croissance apparente de  $x_c$  et une faible augmentation de  $x_{cf}$ , mais encore la décroissance de  $x_h$ . Cette observation peut donc affirmer que le système est exposé à une récédive. Malgré l'efficacité des effets utilisés, ils restent des acteurs extérieurs au système puisqu'ils le forcent vers un état sain sans changer les paramètres responsables de cette situation.

Remarque : la commande des (Figure 4.11) et (Figure 4.12) est normalisée  $\frac{u}{u_{max}}$ .

La figure ci-dessous (Figure 4.12) affiche les résultats de l'application de la commande floue.

Les deux courbes  $x_c$  et  $x_{cf}$ , représentant les cellules cancéreuses, décroissent pour s'annuler après un mois de traitement exprimant l'extinction des cellules cancéreuses. Les cellules saines décrites par  $x_h$ , subissent une hausse dans la production. Ces observations traduisent une rémission.

Le profil de la commande s'approche de celui d'une fonction en escalier, une dose de  $0.7u_{max}$  est injectée durant le 1<sup>er</sup> jour, puis une dose de  $0.37u_{max}$  les deux jours qui suivent. Une dose de  $0.06u_{max}$  varie lentement jusqu'au 37<sup>ème</sup> jour où la commande s'annule. Les doses du traitement sont très basses, un aspect que nous cherchions, et une cure de 5 semaines est un résultat prometteur. On peut dire aussi que les 3 premiers jours, où la dose est relativement importante, représentent la phase d'induction et le reste de la durée du traitement dont la dose est faible, la phase de consolidation. Un patient est dit en rémission, si la population des cellules cancéreuses est inférieure à 5% de la population totale des cellules dans la moelle osseuse [66]. De ce fait, on peut donc affirmer une rémission avant 1 mois dans notre cas.



**Figure 4.12 :** Application de la commande floue sur un état cancéreux.

Le risque de récurrence qu'on a exploré précédemment, exige un suivi après cette cure. Une chose que cette commande ne le permet pas. Néanmoins, le suivi pourra se faire à travers

les protocoles définis par les oncologues. La forme de la commande suggère une administration des médicaments par intervalle, on pourra donc proposer une discrétisation et tester son efficacité. Comme on pourra l'identifier par une fonction exponentielle, qui est proche de son profil, pour une injection en continu et voir la qualité de cette approche. Une autre perspective qui promet de meilleurs résultats, c'est de collecter plus d'informations sur le système et avoir un apport de spécialistes pour pouvoir cerner sa dynamique et proposer des améliorations pour la commande, et par la même répondre à un critère important dans le réglage flou qui exige une très bonne connaissance du système. Pour le problème de récurrence, une étude de stabilité et de convergence plus pointue pourra exhiber les causes de ce phénomène et apporter des solutions. Proposer de nouveaux effets relatifs à d'autres médicaments pourrait permettre d'agir directement sur les paramètres provoquant un état cancéreux et les combiner avec les effets  $I_1$  et  $R_2$  pour obtenir une rémission définitive. Ajouter les effets des traitements sur les cellules saines, donnerait plus de validité à cette approche qui ne considère cet effet qu'à travers l'interconnexion entre les cellules.

### 4.8. Conclusion

La logique floue essaie de mimer le raisonnement humain, l'incertitude et l'aspect linguistique font d'elle un outil de commande adapté aux systèmes ayant une modélisation large. Les phénomènes biologiques font partie de ce type de systèmes notamment celui de la LMA.

La commande floue a montré des signes de concordance avec notre système en obtenant des résultats prometteurs. Pourtant, elle reste insuffisante et nécessite un apport que seuls les médecins spécialistes peuvent fournir pour assurer l'amélioration des performances et la prévention des récurrences. Le régulateur utilisé pour cette commande est de type flou Mamdani. Une des améliorations qu'on pourra ajouter, c'est de lui augmenter le nombre de subdivision dans la partie fuzzification avec des intervalles basés sur des données réelles. D'autres types de régulateurs flous, dont on cite le régulateur Takagi-Sugeno, feront de bons candidats pour une application pareille.

## Conclusion générale

### Conclusion générale

L'hématopoïèse est le processus de production des cellules sanguines, régulé par les facteurs de croissance, il assure l'approvisionnement du sang en type et en quantité de cellules. Une déficience dans ce mécanisme risque de provoquer des maladies hématologiques dont le cancer du sang fait partie (leucémie). La leucémie myéloblastique aigue (LMA), une forme fatale de ce cancer plus répandu chez l'adulte.

L'utilisation d'un système d'équations à retard distribué comme modèle, étant prédisposé à décrire les phénomènes biologiques, a permis d'extraire les situations biologiques (saine, composée et purement leucémique) à travers l'étude de stabilité. Un cas particulier comporte un cycle limite présent chez les patients atteints de maladies hématologiques cycliques ou en voie de récurrence.

L'application de la recherche d'extremum (ESC) comme méthode de minimisation du cycle limite, a fait ses preuves. Par ailleurs, elle est applicable pour toutes les maladies hématologiques cycliques. Etant un moyen d'optimisation locale, elle reste prisonnière du dilemme de valeur initiale. La sensibilité, figurant parmi les facteurs déclencheurs d'une production cyclique représente un paramètre potentiel pour agir sur ce phénomène oscillatoire. Un autre paramètre d'optimisation, qui est la durée de prolifération, pourra être utilisé mais sous certaines conditions.

La logique floue avec son aspect incertain et linguistique correspond parfaitement à une application dans le biomédical. Sa performance est prometteuse mais nécessite encore des améliorations pour plus d'efficacité et prévenir le problème de récurrence.

Des perspectives très attrayantes apparaissent à travers ce travail, certaines apporteraient des améliorations pour le compléter tandis que d'autres nous pousseraient à adopter différentes approches. Une implication de spécialistes et l'accessibilité aux données cliniques permettrait d'identifier les valeurs des paramètres dans les cas normaux (sains) et cancéreux, ainsi nous pourrions fonder notre étude sur des valeurs numériques réelles, définir des valeurs initiales à prendre pour l'ESC qui éviteraient de tomber sur des minimums locaux et faire plus de subdivisions dans la fuzzification. Subdivisions représentatives et détaillées sur la progression de la maladie ce qui donnerait de meilleures performances de la commande floue. Remplacer la perturbation sinusoïdale qui représente le pas de recherche de l'ESC par une perturbation

## **Conclusion générale**

stochastique où la recherche est aléatoire, ce qui est mieux adaptée pour les phénomènes biologiques qui sont imprédictibles généralement. Utiliser d'autres types de régulateurs flous tels que celui de Takagi-Sugeno pour une identification de certaines fonctions dans le modèle comme les fonctions de Hill. Etudier l'effet de plusieurs médicaments sur les cellules cancéreuses et les cellules saines et les modéliser pour trouver des effets qui pourront faire un changement direct sur les paramètres en relation avec la maladie et par la même résoudre le problème de récurrence.

Un plus pourra être apporté au modèle en prenant en compte la régulation des facteurs de croissance de l'hématopoïèse, qui permettrait de détecter les anomalies liées à la production cellulaires et de proposer des solutions.

Sachant que l'effet du jeûne atténue la toxicité de la chimiothérapie en donnant une certaine résistance aux cellules saines. Sa modélisation enclencherait une nouvelle approche.



## Bibliographie

### Bibliographie

- [1] Atul B. Mehta, A. Victor Hoffbrand. Hématologie. De Boeck Université. 2003.
- [2] Société canadienne du cancer. [En ligne]. [consulté le 4 mai 2019]. Disponible sur [www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-myelogenous-aml/acute-myelogenous-leukemia/?region=qc](http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-myelogenous-aml/acute-myelogenous-leukemia/?region=qc)
- [3] American Cancer Society. [En ligne]. [consulté le 4 mai 2019]. Disponible sur <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/treating.html>
- [4] NORDQVIST, Christian, Acute myeloid leukemia: What you need to know. Medical News Today. MediLexicon, Intl., 10 Apr. 2017. [consulté le 4 May 2019].  
Disponible sur : <https://www.medicalnewstoday.com/articles/215538.php>
- [5] ZENATI, CHAKIR, M., TADJINE, M.. Study of cohabitation and interconnection effects on normal and leukaemic stem cells dynamics in acute myeloid leukaemia, IET Systems Biology, December, 2018, vol. 12, no. 6, pp. 279-288.
- [6] ZENATI, A., CHAKIR, M., Tadjine, M.. Global stability analysis and optimal control therapy of blood cell production process (hematopoiesis) in acute myeloid leukemia, Journal of Theoretical Biology, Volume 458, 2018, Pages 15-30, ISSN 0022-5193.
- [7] MACKEY, M. C.. Unified hypothesis for the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis, Blood, 1978, 51, (5), pp. 941–956.
- [8] ZENATI, A., CHAKIR, M., TADJINE, M., et al.. Global stability analysis of strictly positive steady state for a surviving hematopoietic stem cells models. American Control Conf., Milwaukee, USA, 27–29 June 2018.
- [9] AVILA, J.L., BONNET, C., CLAIRAMBAULT, J., et al.: ‘Analysis of a new model of cell population dynamics in acute myeloid leukemia’, Delay Syst. Adv. Delays Dyn., 2014, 1, pp. 315–328.
- [10] JAN, M., CHAO, M.P., CHA, A.C., et al.: ‘Prospective separation of normal and leukemic stem cells based on differential expression of TIM3, a human acute myeloid leukemia stem cell marker’, Proc. Natl. Acad. Sci., 2011, 108, (12), pp. 5009–5014.

## Bibliographie

- [11] JAYACHANDRAN, D., RUNDELL, A.E., HANNEMANN, R.E., et al.: ‘Optimal chemotherapy for leukemia: a model-based strategy for individualized treatment’, *PLoS One*, 2014, 9, (10), pp. 1–18.
- [12] FOLEY, C., MACKEY, M.C.: ‘Dynamic hematological disease: a review’, *J. Math. Biol.*, 2008, 58, (1–2), pp. 285–322.
- [13] CROWELL, H.L., MACLEAN, A.L., STUMPF, M.P.: ‘Feedback mechanisms control coexistence in a stem cell model of acute myeloid leukaemia’, *J. Theor. Biol.*, 2016, 401, pp. 43–53.
- [14] RICHARD, J.-P.: ‘Time-delay systems: an overview of some recent advances and open problems’, *Automatica*, 2003, 39, (10), pp. 1667–1694.
- [15] DJEMA, W., MAZENC, F., BONNET, C., et al.: ‘Stability of a delay system coupled to a differential-difference system describing the coexistence of ordinary and mutated hematopoietic stem cells’. 2016 IEEE 55th Conf. Decision and Control, Las Vegas, USA, 2016.
- [16] WANG, S., SCHÄTTLER, H.: ‘Optimal control of a mathematical model for cancer chemotherapy under tumor heterogeneity’, *Math. Biosci. Eng.*, 2016, 13, (6), pp. 1223–1240.
- [17] DINGLI, D., MICHOR, F.: ‘Successful therapy must eradicate cancer stem cells’, *Stem Cells*, 2006, 24, (12), pp. 2603–2610 [42] Ledzewicz, U., Schättler, H.: ‘Anti angiogenic therapy in cancer treatment as an optimal control problem’, *SIAM J. Control Optim.*, 2007, 46, (3), pp. 1052–1079.
- [18] LEDZEWICZ, U., SCHÄTTLER, H.: ‘Anti angiogenic therapy in cancer treatment as an optimal control problem’, *SIAM J. Control Optim.*, 2007, 46, (3), pp. 1052–1079.
- [19] AVILA, J.L., BONNET, C., FRIDMAN, E., et al.: ‘Stability analysis of PDEs modelling cell dynamics in acute myeloid leukemia’. 53rd IEEE Conf. Decision and Control, Los Angeles, USA, 2014.
- [20] AVILA, J., BONNET, C., ÖZBAY, H., et al: ‘A coupled model for healthy and cancerous cells dynamics in acute myeloid leukemia’, *IFAC Proc. Vol.*, 2014, 47, (3), pp. 7529–7534.

## Bibliographie

- [21] JANZ S, POTTER M, RABKIN CS. Lymphoma- and leukemia-associated chromosomal translocations in healthy individuals. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2003;36(3):211–23.
- [22] STIEHL T, MARCINIAK-CZOCHRA A. Mathematical modeling of leukemogenesis and cancer stem cell dynamics. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* 2012;7(1):166–202.
- [23] STIEHL T, BARAN N, HO AD, MARCINIAK-CZOCHRA A. Clonal selection and therapy resistance in acute leukaemias: mathematical modelling explains different proliferation patterns at diagnosis and relapse. *Journal of The Royal Society Interface* 2014;11(94):20140079–.
- [24] AVILA J, BONNET C, FRIDMAN , MAZENC F, E. , CLAIRAMBAULT J. Stability analysis of pdes modelling cell dynamics in acute myeloid leukemia. *IEEE 53st Conference on Decision and Control, Los Angeles, USA 2014*;:3059–3054.
- [25] ZENATI A, CHAKIR M, TADJINE M. Global stability analysis of healthy situation for a coupled model of healthy and cancerous cells dynamics in acute myeloid leukemia. *IFAC World congress 2017*;50(1):15103–8.
- [26] STIEHL, T., MARCINIAK-CZOCHRA, A.: ‘Mathematical modeling of leukemogenesis and cancer stem cell dynamics’, *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2012, 7, (1), pp. 166–202.
- [27] KORDE N., KRISTINSSON SY., LANDGREN O.. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering multiple myeloma (Smm): novel biological insights and development of early treatment strategies. *Blood*, 117 (2011), No. 21, 5573–5581.
- [28] BEJAR R., LEVINE R. and EBERT BL.. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol.*, 29 (2011), No. 5, 504–514.
- [29] BELAIR J., MACKEY M.C. et MAHAFFY J.M., Age-structured and two-delay models for erythropoiesis, *Math. Biosci.* 128, 317-346 (1995).
- [30] SINTILLAN M., BELAIR J., MAHAFFY J.M. et MACKEY M.C., Regulation of platelet production : The normal response to perturbation and cyclical platelet disease, *J. Theor. Biol.* 206, 585-603 (2000).

## Bibliographie

- [31] CRAUSTE, F.. Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles hyperboliques modélisant les processus de régulation des cellules sanguines - Applications aux maladies hématologiques cycliques. Mathématiques [math]. Université de Pau et des Pays de l'Adour, 2005. Français.
- [32] BERNARD, S. (2003). Équations différentielles à retard et leur application en hématopoïèse, avec étude du cas de la neutropénie cyclique [microforme].
- [33] MORLEY A. ET STOHLMAN F., 1970. Cyclophosphamide induced cyclical neutropenia. *New Engt. J. Med.*, 282, 643 —646.
- [34] DALE D.C., ALLING D.W., ET WOLFF S.M., 1973. Application of time series analysis to serial blood neutrophil counts in normal individuals and patients receiving cyclophosphamide. *Brit. J. Haematol.*, 24, 57—64.
- [35] GURNEY C.W., SIMMONS E.L., ET GASTON E.O., 1981. Cyclic erythropoiesis in W/W<sup>0</sup> mice following a single small dose of <sup>89</sup>Sr. *Exp. Hematol.*, 9, 118—122.
- [36] GIBSON C.M., GURNEY C.W., GASTON E.O., ET SIMMONS E.L., 1984. Cyclic erythropoiesis in the 51151d mouse. *Exp. Hematol.*, 12, 343—348.
- [37] GIBSON C.M., GURNEY C.W., SIMMONS E.L., ET GASTON E.O., 1985. Further studies on cyclic erythropoiesis in mice. *Exp. Hematol.*, 13, 855—860.
- [38] BENNETT M. ET GRUNWALD A.J., 2001. Hydroxyurea and periodicity in myeloproliferative disease. *Eu. J. Haematol.*, 66, 317—323.
- [39] STEENSMA D.P., HARRISON C.N., ET TEFFERI A., 2001. Hydroxyurea-associated platelet count oscillations in polycythemia vera : a report of four new cases and a review. *Leuk. Lymphoma*, 42, 1243—1253.
- [40] LIU, S.J., KRSTIC, M., *Stochastic Averaging and Stochastic Extremum Seeking, Communications and Control Engineering*, DOI 10.1007/978-1-4471-4087-0\_2, © Springer-Verlag London 2012.
- [41] KRSTIC M, WANG HH (2000) Stability of extremum seeking feedback for general nonlinear dynamic systems. *Automatica* 36:595–601
- [42] ARIYUR KB, KRSTIC M (2003) Real-time optimization by extremum seeking control. Wiley, Hoboken.

## Bibliographie

- [43] CHOI J-Y, KRSTIC M, ARIYUR KB, Lee JS (2002) Extremum seeking control for discrete time systems. *IEEE Trans Autom Control* 47:318–323.
- [44] ROTEA MA (2000) Analysis of multivariable extremum seeking algorithms. In: *Proceedings of the 2000 American control conference, Chicago, IL, USA, June 28–30*, pp 433–437.
- [45] WANG H-H, KRSTIC M (2000) Extremum seeking for limit cycle minimization. *IEEE Trans Autom Control* 45:2432–2437.
- [46] KILLINGSWORTH NJ, KRSTIC M (2006) PID tuning using extremum seeking. *IEEE Control Syst Mag* 26:70–79.
- [47] KRSTIC M (2000) Performance improvement and limitations in extremum seeking control. *Syst Control Lett* 39:313–326.
- [48] COCHRAN J, KRSTIC M (2009) Nonholonomic source seeking with tuning of angular velocity. *IEEE Trans Autom Control* 54(4):717–731.
- [49] COCHRAN J, KANSO E, KELLY SD, XIONG H, KRSTIC M (2009) Source seeking for two nonholonomic models of fish locomotion. *IEEE Trans Robot* 25:1166–1176.
- [50] ZHANG C, ARNOLD D, GHODS N, SIRANOSIAN A, KRSTIC M (2007) Source seeking with nonholonomic unicycle without position measurement and with tuning of forward velocity. *Syst Control Lett* 56:245–252.
- [51] WANG H-H, KRSTIC M, BASTIN G (1999) Optimizing bioreactors by extremum seeking. *Int J Adapt Control Signal Process* 13:651–669.
- [52] CREABY J, LI Y, SEEM JE. (2009) Maximizing wind turbine energy capture using multivariable extremum seeking control. *Wind Eng* 33:361–387.
- [53] KARTIC B., ARIYUR, KRSTIC M., *Real-time optimization by extremum-seeking control*. p. cm. “A Wiley-Interscience publication.”
- [54] PUJOT-MENJOUET L. et MACKEY M.C., Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia, *C. R. Biologies* 327, 235-244 (2004).
- [55] FORTION P. et MACKEY M. C., Periodic chronic myelogenous leukemia : Spectral analysis of blood cell counts and etiological implications, *Brit. J. Haematol.* 104, 336-345 (1999).

## Bibliographie

- [56] MACKEY M.C., Unified hypothesis of the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis, *Blood* 51, 941-955 (1978).
- [57] ZADEH, L. A. Soft computing and fuzzy logic. *IEEE Software*, 11(6), pp 48-56, 1994.
- [58] MAMDANI, E.H., ASSILIAN, S. An experiment in linguistic synthesis with a fuzzy logic controller. *Int. J. Man Mach. Studies*, 7(1) : 1–13, 1975.
- [59] TAMAKAWA, HIGH T. speed fuzzy controller hardware system. *Proc. 2nd Fuzzy System Symp.*, pages 122–130, 1986.
- [60] MOKEDDAM Diab. *Contrôle Flou des Processus Biotechnologiques à Base d'Algorithmes Génétiques*. Electronique. Université Ferhat Abbas de Sétif, 2010.
- [61] ŠTIMAC G., BRAUT S., ŽIGULIĆ R., “Comparative analysis of PSO algorithms for PID controller tuning”, *Chinese Journal of Mechanical Engineering*, Vol. 27, No. 5, 2014, pp. 928936.
- [62] ANDRIES P. E. 'Computational Intelligence: An Introduction, Second Edition', ( John Wiley & Sons, 2007).
- [63] JEYALAKSHMI V., SUBBURAJ P., “PSO-scaled fuzzy logic to load frequency control in hydrothermal power system”, *Soft Computing* , 2015, pp. 1-18.
- [64] WANG S.,SCHÄTTLER H. Optimal control of a mathematical model for cancer chemotherapy under tumor heterogeneity. *Mathematical Biosciences and Engineering* 2016;13(6):1223–40.
- [65] CASTIGLIONE F, PICCOLI B. Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control. *Journal of Theoretical Biology* 2007; 247(4) :723–32.
- [66] Société canadienne du cancer. [En ligne]. [consulté le 4 mai 2019]. Disponible sur <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/?region=pe>
- [67] OSTERGAAD, J.J. Fuzzy logic control of a heat exchange process. in *Fuzzy Automata and Decision Processes*, M.M. Gupta, G.N. Saridis, and B.R. Gaines,Eds., pages 285–320, 977.

## **Bibliographie**

- [68] WILLAYS, D., MALVACHE, N. Use of fuzzy model for process control. IEEE International Conference on Cybernetics and Society, 1978.
- [70] KHODJA M. A. Contribution et la Commande et la Supervision des Systèmes robotisés. Automatique. Ecole Nationale Supérieure Polytechnique, 2018.
- [71] ANTOINE Sinzinkayo. Application de la logique floue au choix d'une méthode d'assemblage. Mécanique. Ecole Polytechnique de Montréal, 2000.
- [72] DORFF, TANYA B., GROSHEN, SUSAN, GARCIA, AGUSTIN, SHAH, MANALI, TSAO-WEI, DENICE, PHAM, HUYEN, CHENG, CHIA-WEI, BRANDHORST, SEBASTIAN, COHEN, PINCHAS, WEI, MIN, LONGO, VALTER, QUINN, DAVID I. « Safety and feasibility of fasting in combination with platinum-based chemotherapy ». BMC Cancer, Vol. 16, No. 1, 2016, pp. 360.