

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud Mammerie de Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences
Département de Mathématiques



MEMOIRE DE MASTER

Filière : Mathématiques appliquées

Spécialité : Recherche Opérationnelle

Présenté par

SAIB Massiva & BEDRANE Sadia

Contrôle optimal impulsif appliqué aux stratégies combinées de traitement antitumoral par chimiothérapie et immunothérapie

Soutenue le 25 Juin 2025 devant le jury :

Pr.	Mohamed AIDENE	UMMTO	Président du jury
MAA.	Fariza REZKI	UMMTO	Examinatrice
Pr.	Abdelkader MERAKEB	UMMTO	Encadreur

2024 / 2025

Remerciements

Avant que nos mots ne prennent forme sur ces pages, il nous tient à cœur de marquer une pause, les yeux pleins de gratitude, le cœur chargé d'émotion.

Nous remercions avant tout **Allah**, le Clément, le Sage, qui nous a accompagnés à chaque étape. Quand l'espoir faiblissait, c'est vers Lui que nous revenions. Et chaque fois, Il nous a redonné la force d'avancer, le courage de continuer, et cette paix intérieure sans laquelle rien n'aurait été possible.

À nos chers parents, qui nous ont accompagnés bien avant le début de ce chemin. Leur soutien sans condition, leur patience et leurs encouragements ont été notre force dans les moments les plus difficiles. Ce mémoire leur rend humblement hommage.

À Monsieur **Merakeb Abdelkader**, notre encadrant, il est difficile de trouver des mots à la hauteur de notre reconnaissance. Aucun ne semble suffisant pour dire ce que son accompagnement a représenté. Disponible, patient, exigeant avec justesse, il a su nous guider sans imposer, corriger sans décourager. Travailler à ses côtés fut une chance rare, une expérience marquante que nous n'oublierons pas. Merci du fond du cœur.

Nous exprimons aussi notre gratitude aux **enseignants du département de Mathématiques**, pour la qualité de l'enseignement reçu. Leur exigence, leur expertise et leur sérieux ont posé les fondations solides de notre formation. Grâce à eux, nous avançons avec des repères sûrs.

Nous remercions chaleureusement Monsieur **Aiden Mohamed**, Professeur à l'Université de Tizi-Ouzou, pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire. C'est un réel privilège de pouvoir soumettre notre travail au regard d'un enseignant aussi expérimenté, dont le parcours force le respect.

Nous remercions également Madame **Rezki Fariza**, Maître assistante à l'Université de Tizi-Ouzou, pour avoir accepté de faire partie du jury de ce mémoire. C'est pour nous un honneur de pouvoir compter sur sa présence à cette étape importante de notre parcours.

Enfin, à tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont croisé notre route pendant cette aventure, par un mot, un sourire ou une main tendue, nous adressons un merci du fond du cœur.

Résumé

Face aux défis posés par l'hétérogénéité des tumeurs et la variabilité des réponses thérapeutiques, cette étude s'intéresse à l'apport des outils mathématiques avancés dans le renforcement de la prise de décision clinique et l'amélioration de la gestion thérapeutique du cancer. Nous développons une méthodologie interdisciplinaire intégrant modélisation dynamique et contrôle optimal pour concevoir des protocoles de traitement combinant chimiothérapie et immunothérapie. Notre approche repose sur un modèle mathématique formulé par des équations différentielles ordinaires, capturant les interactions complexes entre la prolifération tumorale et la réponse immunitaire. Ce cadre théorique nous a permis d'implémenter des algorithmes de contrôle impulsif pour concevoir des protocoles de traitement personnalisés, adaptés à la dynamique tumorale spécifique de chaque patient. Les simulations numériques réalisées confirment l'efficacité de cette approche chez des patients atteints d'un cancer du poumon, montrant une meilleure tolérance au traitement par rapport aux méthodes conventionnelles.

Mots clés : Modélisation mathématique des dynamiques tumorales, Contrôle optimal impulsif, Équations différentielles, Simulation numérique, Stratégie thérapeutique anticancéreuse, Calcul scientifique.

Abstract

In light of the challenges posed by tumor heterogeneity and variability in therapeutic responses, this study explores the contribution of advanced mathematical tools to strengthening clinical decision-making and improving cancer treatment management. We develop an interdisciplinary methodology that integrates dynamic modeling and optimal control to design treatment protocols combining chemotherapy and immunotherapy. Our approach is based on a mathematical model formulated through ordinary differential equations, capturing the complex interactions between tumor growth and the immune response. This theoretical framework enables the implementation of impulsive control algorithms to design personalized treatment protocols tailored to the specific tumor dynamics of each patient. Numerical simulations confirm the effectiveness of this approach in patients with lung cancer, demonstrating better treatment tolerance compared to conventional methods.

Keywords : Mathematical modeling of tumor dynamics ; Impulsive optimal control ; Differential equations ; Numerical simulation ; Anticancer therapeutic strategy ; Scientific computing.

Table des matières

Résumé	3
Abstract	3
Liste des figures	6
Liste des tableaux	6
INTRODUCTION GÉNÉRALE	7
1 GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER	9
1.1 INTRODUCTION	9
1.2 ORIGINE DU CANCER	9
1.3 MÉCANISMES BIOLOGIQUES DU DÉVELOPPEMENT TUMORAL	9
1.4 CLASSIFICATION DES CANCERS	10
1.5 LES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS DU CANCER	11
1.5.1 La radiothérapie	12
1.5.2 L'hormonothérapie	12
1.5.3 L'immunothérapie	12
1.5.4 La chimiothérapie	12
1.6 EFFETS INDÉSIRABLES DES TRAITEMENTS	12
1.7 LES PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES STANDARDS	13
1.8 INTERACTIONS IMMUNO-TUMORALE	13
1.9 CONSTRUCTION DU MODÈLE MATHÉMATIQUE	14
1.9.1 Modélisation de la croissance tumorale	14
1.9.2 Dynamique des macrophages M1 (pro-inflammatoires)	15
1.9.3 Dynamique des macrophages M2 (anti-inflammatoires)	16
1.9.4 Dynamique des cellules T cytotoxiques	17
1.10 ÉTUDE DE CAS : LE CANCER DU POUMON	18
1.10.1 Facteurs de risque du cancer du poumon	19
1.10.2 Classification histologique (selon leurs apparence microscopique)	19
1.10.3 Stratégies de traitement CBNPC / CBPC	20
1.11 CONCLUSION	20
2 ÉQUATION DIFFÉRENTIELLES ORDINAIRES	23
2.1 INTRODUCTION	23
2.2 VOCABULAIRE ET DÉFINITIONS	23
2.3 CLASSIFICATION DES ÉQUATIONS DIFFÉRENTIELLES ORDINAIRES	24
2.3.1 Équations différentielles de premier ordre	24
2.3.2 Équations différentielles linéaire de deuxième ordre	27
2.3.3 Équations différentielles ordinaires non linéaires	29
2.4 PROBLÈME DE CAUCHY	30
2.5 LES FONDEMENTS DE LA PRÉCISION D'UNE MÉTHODE NUMÉRIQUE	31
2.6 RÉOLUTION NUMÉRIQUES DES EDO	32
2.6.1 Méthode d'Euler	32
2.6.2 Méthodes de Runge-Kutta	34
2.7 Résultats et comparaison des méthodes numériques	36
2.8 CONCLUSION	38

3	GÉNÉRALITÉ SUR LE CONTRÔLE OPTIMAL	40
3.1	INTRODUCTION	40
3.2	FORMULATION DU PROBLÈME	40
3.3	LES GRANDES CLASSES DE PROBLÈMES EN CONTRÔLE OPTIMAL	41
3.4	CONTRÔLABILITÉ	43
3.4.1	Notion de contrôlabilité	43
3.4.2	Ensemble accessible	43
3.4.3	Contrôlabilité des systèmes linéaires	43
3.4.4	Contrôlabilité des systèmes non linéaires	44
3.5	CONTRÔLE IMPULSIONNEL	44
3.5.1	Nature et enjeux du contrôle impulsionnel	45
3.5.2	Modélisation mathématique du contrôle impulsionnel	45
3.6	PRINCIPE DU MAXIMUM DE PONTRYAGUIN (PMP)	46
3.6.1	Condition de transversalité	48
3.7	MÉTHODES NUMÉRIQUES EN CONTRÔLE OPTIMAL	48
3.7.1	Méthodes indirectes	49
3.7.2	Méthodes directes	50
3.7.3	Méthodes directes et indirectes : avantages et limites	51
3.7.4	Exemple d'application	51
3.8	CONCLUSION	57
4	STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ANTICANCÉREUSE PAR CONTRÔLE IMPULSIONNEL	59
4.1	INTRODUCTION	59
4.2	PREMIÈRE EXTENSION : MODÈLE AVEC CHIMIOTHÉRAPIE	59
4.2.1	Simulation du système dynamique selon un protocole clinique stan- dard	60
4.2.2	Étude des résultats sous l'effet exclusif de la chimiothérapie	64
4.3	VERS UNE THÉRAPIE COMBINÉE : CHIMIOTHÉRAPIE ET IMMUNO- THÉRAPIE	65
4.3.1	Extension du protocole thérapeutique : introduction de l'immuno- thérapie	66
4.4	ÉTUDE D'UN PATIENT ATTEINT D'UN CANCER PRÉCOCE	67
4.4.1	Problème à temps optimal	67
4.4.2	Problème à coût optimal	72
4.5	ÉTUDE D'UN PATIENT ATTEINT D'UN CANCER AVANCEE	76
4.5.1	Problème à temps optimal	76
4.5.2	Problème à coût optimal	78
4.5.3	1.6 Analyse comparative des deux cas cliniques	79
4.6	Conclusion	80
	CONCLUSION GÉNÉRALE	81
	Bibliographie	82

Table des figures

1	Interaction entre cellules immunitaires et le cancer	14
2	Solution approchée obtenue par la méthode d'Euler	34
3	Solution approchée obtenue par la méthode de Runge-Kutta 4	36
4	Comportement global	37
5	Comportement locale	37
6	Résultats de la Méthode de tir	55
7	Résultats de la Méthode Directe	56
8	Dynamique du cancer selon un protocole chimiothérapeutique standard pour le patient I	63
9	Dynamique du cancer selon un protocole chimiothérapeutique standard pour le patient II	63
10	Optimisation du temps final-Patient 1	71
11	Optimisation du Coût de traitement - Patient 1	75
12	Adaptation du script MATLAB pour le second patient.	77
13	Optimisation du temps final- Patient 2	77
14	Optimisation du coût du traitement- patient 2	79

Liste des tableaux

1	Classification du cancer selon le type de tissu atteint	11
2	Effets secondaires fréquents des principaux traitements du cancer	13
3	Stratégies thérapeutiques selon le stade et le type histologique du cancer bronchique	20
4	Comparaison des méthodes directes et indirectes en contrôle optimal	51
5	Données cliniques, biologiques et paramètres du modèle pour les patients	61
6	Doses optimales de chimiothérapie et d'immunothérapie	71
7	Doses optimales de chimiothérapie et d'immunothérapie	76
8	Doses optimales de chimiothérapie et d'immunothérapie	78
9	Calendrier des injections et doses administrées	79

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les mathématiques appliquées occupent aujourd'hui une place essentielle dans l'analyse et la résolution de nombreux problèmes issus du monde réel. Elles offrent un langage rigoureux pour modéliser des phénomènes physiques, biologiques ou économiques, permettant ainsi des analyses précises, des prévisions fiables et la conception de stratégies optimisées.

Dans le domaine de la santé, et plus particulièrement en oncologie, les modèles mathématiques s'imposent progressivement comme des outils puissants pour accompagner les décisions médicales. Face à la complexité des mécanismes biologiques impliqués dans l'apparition et l'évolution des tumeurs, et à la variabilité des réponses aux traitements, il devient indispensable de recourir à des approches quantitatives capables d'organiser et d'interpréter les connaissances issues de la recherche biomédicale.

Parmi ces approches, la théorie du contrôle optimal se distingue par sa capacité à déterminer les meilleures stratégies pour piloter un système dynamique, tout en respectant les contraintes existantes. Cette approche offre aujourd'hui des perspectives prometteuses en médecine, notamment pour améliorer la précision et l'efficacité des traitements.

Dès lors, une question s'impose : et si l'on pouvait traiter le cancer autrement ? Plutôt que d'appliquer un protocole uniforme à tous les patients, ne pourrait-on pas adapter les traitements à l'évolution réelle de la tumeur, au rythme propre de chaque organisme, à sa tolérance aux médicaments ? Et si les mathématiques pouvaient contribuer à élaborer des stratégies thérapeutiques plus personnalisées, plus efficaces, que celles fondées uniquement sur l'expérience clinique ?

Ce mémoire s'inscrit dans cette démarche. Il explore la possibilité d'optimiser les traitements du cancer à l'aide d'un modèle mathématique basé sur des équations différentielles. Ce modèle décrit l'évolution des différentes populations cellulaires en fonction du traitement administré.

L'objectif est clair : concevoir une stratégie thérapeutique optimale, capable de réduire significativement la masse tumorale tout en minimisant les effets secondaires. Pour y parvenir, nous faisons appel à des méthodes numériques et à des simulations permettant d'évaluer l'impact de différentes stratégies thérapeutiques.

Ce travail se situe à l'interface des mathématiques, de la biologie et de la médecine. Il montre concrètement comment des outils théoriques peuvent contribuer à améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer, en soulignant l'importance d'une approche interdisciplinaire face aux enjeux complexes de notre époque.

Structuré en quatre chapitres, ce manuscrit s'ouvre sur les bases de notions biologiques nécessaires à la modélisation des interactions entre les cellules tumorales et le système immunitaire. Dans le deuxième chapitre, on y introduit les équations différentielles comme outil de description de ces interactions, ouvrant la voie à la compréhension de la théorie du contrôle optimal exposée au chapitre 3. Enfin, au dernier chapitre, et sur la base des éléments développés précédemment, nous avons proposé des améliorations aux stratégies thérapeutiques existantes, en les mettant en œuvre dans des cas simulés associant chimiothérapie et immunothérapie. Les résultats obtenus soulignent l'efficacité de cette approche personnalisée, capable d'adapter les traitements aux profils cliniques spécifiques.

Chapitre 01 :GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER

1 GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER

1.1 INTRODUCTION

Avant de modéliser mathématiquement un phénomène aussi complexe que le développement d'une tumeur et son interaction avec le système immunitaire, il est indispensable de s'appuyer sur des notions biologiques et médicales solides.

Ce chapitre introduit les concepts fondamentaux liés à la biologie du cancer, en mettant l'accent sur la croissance tumorale, les interactions immunitaires et les principales approches thérapeutiques. Ces éléments fourniront le cadre nécessaire à la construction du modèle mathématique présenté par la suite.

1.2 ORIGINE DU CANCER

Le corps humain est constitué de milliards de cellules vivantes qui assurent le bon fonctionnement de l'organisme. En temps normal, ces cellules suivent un cycle précis : elles croissent, se divisent, puis meurent de façon ordonnée. Durant l'enfance et l'adolescence, ce processus s'accélère afin de permettre la croissance. Une fois la maturité atteinte, la division cellulaire se limite principalement au renouvellement des cellules mortes et à la réparation des tissus, assurant ainsi l'équilibre vital de l'organisme.

Cependant, ce mécanisme peut être perturbé. Certaines cellules deviennent alors anormales et échappent aux contrôles naturels. Elles se multiplient de manière excessive et incontrôlée, ce qui peut conduire à l'apparition d'un cancer. Ces cellules peuvent se développer dans n'importe quel tissu ou organe, formant des tumeurs qui nuisent au bon fonctionnement du corps.

1.3 MÉCANISMES BIOLOGIQUES DU DÉVELOPPEMENT TUMORAL

Le développement tumoral est un processus complexe qui résulte de plusieurs mécanismes biologiques interdépendants. Ces mécanismes permettent à une cellule normale de se transformer en cellule cancéreuse, puis à la tumeur de croître et de se propager. Parmi les principaux mécanismes [1], on peut citer :

1. Mutation génétique : Les processus tumoraux prennent généralement naissance à partir de modifications de l'ADN d'une cellule. Ces mutations peuvent être spontanées ou induites par des facteurs environnementaux (tabac, radiations, agents chimiques). Elles affectent des gènes clés impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire, tels que les oncogènes (qui stimulent la prolifération, processus par lequel les cellules se divisent et se multiplient) et les gènes suppresseurs de tumeur, responsables de la régulation de la division des cellules et de l'activation de l'apoptose, un processus naturel de mort cellulaire programmée. La perte de contrôle de ces mécanismes conduit à une prolifération anarchique des cellules.

2. Prolifération anarchique : Les cellules cancéreuses se divisent de manière incontrôlée, échappant aux signaux qui régulent normalement la croissance cellulaire. Cette prolifération excessive aboutit à la formation d'une masse tumorale. Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses échappent aux mécanismes d'autorégulation et

à la mort programmée (apoptose), ce qui leur permet de survivre et de se multiplier indéfiniment.

3. Angiogenèse : Pour soutenir leur croissance, les tumeurs stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans leur environnement, un processus appelé angiogenèse. Ces vaisseaux apportent les nutriments et l'oxygène nécessaires au développement tumoral. Ils constituent également une voie favorisant la dissémination des cellules cancéreuses depuis la tumeur initiale vers des organes éloignés, où elles peuvent former de nouveaux foyers tumoraux appelés métastases.

4. Échappement immunitaire : Bien que le système immunitaire soit chargé d'identifier et d'éliminer les cellules anormales, les cellules tumorales développent divers mécanismes pour contourner cette surveillance. Elles peuvent notamment altérer leur expression antigénique ou libérer des molécules immunosuppressives, ce qui affaiblit la réponse immunitaire et favorise la progression tumorale.

1.4 CLASSIFICATION DES CANCERS

La classification des cancers repose sur plusieurs axes d'analyse, notamment la localisation anatomique ou tissulaire de la tumeur, les propriétés morphologiques des cellules tumorales, ainsi que le stade d'évolution de la pathologie.

1. Classification selon le type de tissu atteint

Chaque type de cancer est souvent associé à un tissu particulier, ce qui permet une première catégorisation basée sur l'origine histologique de la tumeur. Voici les principaux types de cancers classés par tissu concerné [2] :

Type de cancer	Tissu d'origine de la tumeur	Fréquence (estimation)	Localisations
Adénocarcinome	Épithélium (tissu de recouvrement des glandes)	85 % de tous les cancers	Sein, foie, rein, prostate, ovaire, thyroïde, côlon, estomac, glandes salivaires, poumon. . .
Carcinome épidermoïde	Épithélium malpighien (peau, muqueuses, épiderme)	85 % de tous les cancers	Peau, voies digestives, poumon, sphère ORL (larynx, pharynx, cavité buccale), col utérin. . .
Sarcome	Tissu de soutien ou musculo-squelettique (os, muscles, tissu conjonctif ou graisseux. . .)	2 % de tous les cancers	Os, cartilage, tissu graisseux, vaisseaux. . .

Lymphome de Hodgkin	Lymphocytes B ou T, cancer caractérisé par la présence de grosses cellules atypiques	5 à 7 % de tous les cancers	Ganglions, rate
Lymphome non-Hodgkinien	Lymphocytes B ou T	5 à 7 % de tous les cancers	Ganglions, voies digestives, peau, cerveau, os, organes génitaux, poumon. . .
Leucémie	Cellules de la moelle osseuse	4 % de tous les cancers	Sang

TABLE 1: Classification du cancer selon le type de tissu atteint

Remarque 1.1. Chaque type de tissu peut être à l'origine d'un cancer spécifique. Les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes, issus des tissus épithéliaux (qui recouvrent les surfaces internes et externes du corps) sont les plus fréquents. En revanche, les sarcomes, les lymphomes et les leucémies sont plus rares, car ils se développent à partir de tissus plus profonds, tels que le sang, les ganglions ou les structures de soutien.

2. Classification selon l'évolution de la maladie

Le cancer peut également être décrit en fonction de son étendue dans l'organisme :

- **Forme localisée** : la tumeur est confinée à son site d'origine, ce qui facilite souvent l'approche thérapeutique.
- **Forme régionale** : la tumeur s'est étendue aux tissus voisins ou aux ganglions lymphatiques proches.
- **Forme métastatique** : les cellules cancéreuses ont migré vers d'autres organes via le sang ou la lymphe, rendant la prise en charge plus complexe.

3. Classification selon le stade de développement

Le stade tumoral constitue un repère essentiel pour apprécier l'évolution du cancer. En pratique, une classification en quatre stades principaux est couramment utilisée pour décrire la progression de la maladie et guider sa prise en charge :

Stade I : tumeur petite et strictement localisée.

Stade II : tumeur plus volumineuse .

Stade III : extension locale plus avancée, parfois avec atteinte régionale importante.

Stade IV : présence de métastases dans des organes distants.

1.5 LES DIFFÉRENTS TRAITEMENTS DU CANCER

Le cancer peut être traité de plusieurs façons, selon le type de tumeur, son stade d'évolution et l'état général du patient. Les médecins peuvent utiliser une seule méthode

ou bien en combiner plusieurs pour renforcer l'efficacité globale de la prise en charge du cancer. Voici les principaux traitements actuellement utilisés :

1.5.1 La radiothérapie :

Elle utilise des rayons très puissants pour détruire les cellules cancéreuses. Elle peut être utilisée avant ou après la chirurgie, ou même seule dans certains cas.

1.5.2 L'hormonothérapie :

Utilisée surtout pour les cancers du sein ou de la prostate, elle bloque l'effet de certaines hormones qui stimulent la croissance des cellules cancéreuses.

1.5.3 L'immunothérapie :

C'est un traitement qui aide le système immunitaire à reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Elle agit en renforçant les défenses naturelles de l'organisme et en bloquant les mécanismes utilisés par la tumeur pour échapper à l'immunité.

1.5.4 La chimiothérapie :

Elle repose sur l'administration de médicaments cytotoxiques qui agissent sur les cellules à division rapide, comme les cellules cancéreuses. Cependant, ces agents affectent également les cellules saines, ce qui entraîne des effets secondaires importants.

1.6 EFFETS INDÉSIRABLES DES TRAITEMENTS

Les traitements du cancer, bien qu'indispensables à la prise en charge de la maladie, sont souvent associés à des effets indésirables. Ces derniers varient d'un patient à l'autre selon plusieurs paramètres : le type de traitement administré (chimiothérapie, immunothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie), les doses utilisées, la durée du protocole, ainsi que la sensibilité individuelle et les organes exposés. Certains effets peuvent être transitoires, tandis que d'autres altèrent durablement la qualité de vie.

Le tableau ci-dessous offre une synthèse des effets indésirables les plus couramment observés, en fonction des zones de l'organisme affectées par chaque modalité thérapeutique.

Traitement	Zones touchées	Effets secondaires fréquents
Immunothérapie	Cerveau, thyroïde, cœur, poumons, intestins, peau, articulations, muscles, nerfs, yeux, bouche, hypophyse	Fièvre, fatigue, douleurs, éruptions, troubles digestifs, respiratoires, neurologiques
Chimiothérapie	Cheveux, sang, bouche, peau, estomac, intestins	Chute des cheveux, fatigue, nausées, aphtes, éruptions, risque infectieux
Radiothérapie	Poumons, œsophage (tube qui relie la gorge à l'estomac), peau, système respiratoire	Toux, inflammation, brûlures cutanées, essoufflement
Hormonothérapie	Système hormonal, os, humeur	Bouffées de chaleur, fatigue, sautes d'humeur, troubles osseux

TABLE 2 – Effets secondaires fréquents des principaux traitements du cancer

1.7 LES PROTOCOLES THÉRAPEUTIQUES STANDARDS

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande généralement des protocoles thérapeutiques standardisés organisés en cycles réguliers, dont le plus courant est un cycle de 21 jours. Chaque cycle comprend en général une phase d'administration du traitement, suivie d'une phase de repos, pendant laquelle l'organisme du patient peut récupérer, en particulier des effets indésirables liés à la toxicité. [3]

Ce rythme de 21 jours est basé sur des données cliniques qui montrent qu'il permet de conserver une bonne efficacité du traitement, tout en laissant à l'organisme le temps de récupérer. Cela est particulièrement important pour la moelle osseuse, qui joue un rôle clé dans le système immunitaire en produisant les cellules sanguines, notamment les cellules immunitaires essentielles à la défense de l'organisme. Ce délai limite les complications graves et améliore la tolérance du traitement.

Ce cadre standardisé permet une gestion rigoureuse et reproductible des traitements, facilitant leur évaluation clinique. Cependant, il ne tient pas toujours compte des variations individuelles du patient ni de l'évolution dynamique de la maladie, ce qui peut limiter la performance thérapeutique.

Dans cette optique, les modèles mathématiques et la théorie du contrôle optimal proposent des outils pour adapter la durée et l'intensité des cycles thérapeutiques, avec pour but d'optimiser la réponse tumorale tout en minimisant les effets secondaires.

1.8 INTERACTIONS IMMUNO-TUMORALE

Nous commençons par quelques faits nécessaires à la construction du modèle mathématique. Le corps humain possède un système immunitaire complexe et efficace, capable de détecter et d'éliminer naturellement les cellules cancéreuses. Parmi les acteurs clés de cette défense, on trouve les cellules cytotoxiques T, une classe importante de cellules immunitaires spécialisées dans la reconnaissance et la destruction des cellules anormales, notamment les cellules tumorales.

Une autre catégorie de cellules impliquées dans la réponse immunitaire est celle des

macrophages, nous distinguons deux phénotypes : les macrophages pro-inflammatoires M1 et les macrophages anti-inflammatoires M2. Les macrophages M1 produisent une cytokine inflammatoire appelée interleukine IL-12, qui stimule l'activation des cellules T. En revanche, les macrophages M2 sécrètent une cytokine anti-inflammatoire, l'interleukine IL-10, qui inhibe cette activation.

Les cellules T activées jouent un rôle essentiel en détruisant les cellules tumorales. Ainsi, notre organisme dispose de mécanismes propres pour se défendre contre le développement du cancer, en mobilisant et en coordonnant ces cellules immunitaires.

Cependant, pour échapper à cette surveillance immunitaire, les cellules cancéreuses développent des stratégies d'évasion. L'une d'elles consiste à produire un facteur de croissance transformant **TGF-B(Transforming Growth Factor Beta)**, qui s'attache aux macrophages M1 et déclenche leur conversion en macrophages M2. Ce changement de phénotype affaiblit la réponse immunitaire en réduisant l'activation des cellules T, ce qui diminue leur capacité à éliminer les cellules cancéreuses.

Le schéma suivant résume les rôles respectifs des cellules T, des macrophages M_1 et M_2 , ainsi que des cytokines dans la lutte contre la tumeur.

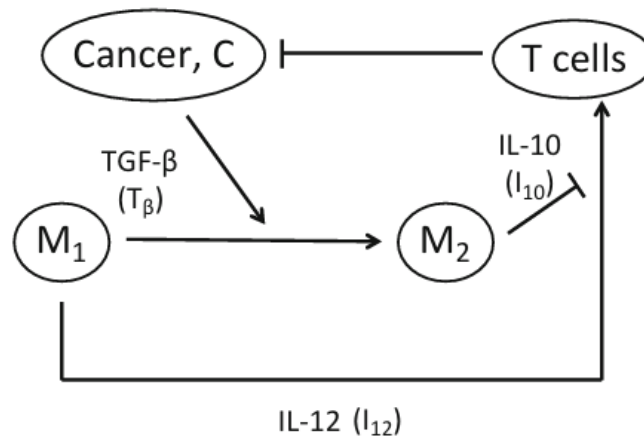


FIGURE 1 – Interaction entre cellules immunitaires et le cancer

1.9 CONSTRUCTION DU MODÈLE MATHÉMATIQUE

Pour formuler un modèle mathématique des interactions entre cellules tumorales et immunitaires, nous commençons par modéliser la croissance de la tumeur sans réponse immunitaire. Ensuite, nous ajoutons progressivement les différents types de cellules immunitaires et leurs effets, pour obtenir un modèle global des interactions.

1.9.1 Modélisation de la croissance tumorale

La dynamique de la population tumorale $C(t)$ est d'abord considérée isolément. La croissance des cellules cancéreuses est initialement rapide, mais ralentit au fur et à mesure que les ressources (nutriments, espace) deviennent limitées. Cette évolution est classiquement représentée par une équation logistique :

$$\frac{dC}{dt} = \lambda_C C \left(1 - \frac{C}{C_0}\right)$$

où λ_C correspond au taux maximal de croissance tumorale, et C_0 représente la capacité de charge du milieu, c'est-à-dire la taille maximale que peut atteindre la tumeur.

1.9.1.1 Effet des cellules T cytotoxiques sur la tumeur

Les cellules T cytotoxiques, interviennent dans la réponse immunitaire en reconnaissant et détruisant spécifiquement les cellules tumorales. Cette interaction est modélisée par un terme bilinéaire $-\mu_C TC$, qui reflète la réduction du nombre de cellules tumorales sous l'effet direct des cellules T. Le paramètre μ_C désigne le taux d'interaction cytotoxique entre les cellules T et les cellules tumorales. Il reflète l'efficacité du système immunitaire, via les lymphocytes T, à détruire les cellules cancéreuses.

Ainsi, l'équation décrivant la dynamique de la population tumorale, en tenant compte de l'action des cellules T, s'écrit :

$$\frac{dC}{dt} = \lambda_C C \left(1 - \frac{C}{C_0}\right) - \mu_C TC$$

1.9.2 Dynamique des macrophages M1 (pro-inflammatoires)

Les macrophages M1 jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire antitumorale. Ils favorisent un environnement pro-inflammatoire, capable de freiner la progression tumorale. Leur dynamique est influencée par plusieurs phénomènes biologiques, que nous traduisons ici à l'aide d'une modélisation mathématique :

Production des macrophages M1. Les macrophages M1 sont produits à un rythme constant, indépendamment de la présence de la tumeur. Ce recrutement ou activation basale est modélisé par un terme constant :

$$\text{Production}_{M_1} = k_1$$

où $k_1 > 0$ représente le taux de production ou d'activation des macrophages M1.

Conversion des M1 en M2 sous l'effet tumoral. En présence de cellules cancéreuses $C(t)$, les macrophages M1 peuvent être reprogrammés en macrophages M2 (de type anti-inflammatoire), sous l'effet des signaux immunosuppresseurs TGF- B sécrétés par la tumeur. Cette conversion est modélisée à l'aide d'un terme de type Michaelis-Menten [5] :

$$\text{Conversion} = \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C}$$

où :

- $\gamma > 0$ est le taux maximal de conversion de M1 en M2,
- $K_1 > 0$ est la constante de demi-saturation, reflétant le niveau de cellules tumorales pour lequel la vitesse de conversion est à moitié de son maximum.

Ce terme traduit un effet de saturation : au-delà d'un certain seuil, la capacité de la tumeur à convertir les macrophages n'augmente plus proportionnellement.

Mort naturelle des M1. Comme toute cellule immunitaire, les macrophages M1 ont une durée de vie limitée et disparaissent naturellement en l'absence de signaux de survie.

Cette mortalité est modélisée par un terme linéaire :

$$\text{Mort}_{M_1} = \mu M_1$$

où $\mu > 0$ est le taux de mortalité naturelle des macrophages M1.

Équation complète. En combinant ces trois effets — production, conversion induite par la tumeur, et mortalité naturelle — on obtient l'équation différentielle régissant l'évolution de la population $M_1(t)$:

$$\frac{dM_1}{dt} = k_1 - \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C} - \mu M_1$$

Cette équation met en évidence le rôle ambivalent de la tumeur : bien qu'attaquée par le système immunitaire, elle parvient à détourner les macrophages M1 pour les convertir en cellules favorables à sa propre progression.

1.9.3 Dynamique des macrophages M2 (anti-inflammatoires)

Contrairement aux macrophages M1, les macrophages M2 soutiennent un environnement immunosuppresseur propice à la croissance tumorale. Ils inhibent notamment l'action des cellules T cytotoxiques, via la sécrétion de cytokines telles que l'interleukine-10 (IL-10).

Leur apparition est majoritairement due à la reprogrammation des macrophages M1 sous l'influence des cellules cancéreuses.

Ce processus est modélisé par le même terme de conversion que celui décrit précédemment :

$$\text{Apparition des M2} = \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C}$$

Ce terme traduit la conversion des macrophages M1 en macrophages M2 sous l'effet des signaux immunosuppresseurs sécrétés par la tumeur.

Mort naturelle des M2. À l'instar des macrophages M1, les macrophages M2 ont une durée de vie limitée. Leur disparition est modélisée par un terme linéaire :

$$\text{Mort}_{M_2} = \mu_2 M_2$$

où $\mu_2 > 0$ désigne le taux de mortalité naturelle des macrophages M2.

Équation complète. Ainsi, l'évolution de la population $M_2(t)$ est donnée par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dM_2}{dt} = \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C} - \mu_2 M_2$$

Cette équation reflète l'accumulation progressive des macrophages M2 en réponse à l'environnement tumoral, contribuant à l'évasion immunitaire de la tumeur.

Ce mécanisme montre comment la tumeur arrive à se défendre contre le système immunitaire. En transformant les macrophages M1 en M2, elle diminue l'activité des cellules T, ce qui lui permet d'échapper à leur attaque.

1.9.4 Dynamique des cellules T cytotoxiques

Les cellules T cytotoxiques jouent un rôle central dans la réponse immunitaire anti-tumorale. Elles reconnaissent et détruisent les cellules cancéreuses, mais leur activation et leur efficacité dépendent de l'environnement immunitaire local, notamment des macrophages.

1. Activation des cellules T par les macrophages M1 Les macrophages pro-inflammatoires M_1 sécrètent des cytokines (comme l'IL-12) qui stimulent l'activation et la prolifération des cellules T. Ce processus est modélisé par un terme proportionnel à la quantité de M_1 . On considère donc une activation selon :

$$T = k_T \cdot M_1$$

où k_T est un coefficient d'activation.

2. Inhibition par les macrophages M2 Les macrophages anti-inflammatoires M_2 , au contraire, inhibent cette activation par la production de cytokines telles que l'IL-10. Pour traduire cette inhibition, on introduit un terme de type Michaelis-Menten dans le dénominateur :

$$\text{Activation régulée } T = \frac{k_T M_1}{K_2 + M_2}$$

où :

- k_T : taux maximal d'activation des cellules T,
- K_2 : constante de régulation mesurant la sensibilité à l'inhibition par M_2 .

Ce ratio exprime l'effet antagoniste des macrophages M1 et M2 sur l'activation des cellules T.

3. Mort naturelle des cellules T Comme toute population cellulaire, les cellules T ont une durée de vie limitée. Leur disparition naturelle est modélisée par un terme de décroissance linéaire :

$$\text{Perte } T = \mu_T T$$

où μ_T désigne le taux de mortalité des cellules T.

Équation dynamique complète En combinant les deux effets précédents (activation régulée et disparition naturelle), on obtient l'équation différentielle décrivant la dynamique des cellules T :

$$\frac{dT}{dt} = \frac{k_T M_1}{K_2 + M_2} - \mu_T T$$

Après avoir détaillé les mécanismes biologiques et les équations décrivant individuellement la dynamique des cellules tumorales, des lymphocytes T, ainsi que des macrophages M1 et M2, nous pouvons désormais rassembler ces éléments pour construire le modèle global suivant. [6]

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} &= \lambda_C C \left(1 - \frac{C}{C_0}\right) - \mu_C T C \\ \frac{dM_1}{dt} &= k_1 - \gamma M_1 \frac{C}{K_1 + C} - \mu_{M_1} M_1 \\ \frac{dM_2}{dt} &= \gamma M_1 \frac{C}{K_1 + C} - \mu_{M_2} M_2 \\ \frac{dT}{dt} &= k_T \frac{M_1}{K_2 + M_2} - \mu_T T \end{cases}$$

Ce modèle traduit mathématiquement l'ensemble des interactions complexes entre les différents types cellulaires, en intégrant les effets de stimulation, d'inhibition et de conversion, dans le but de mieux comprendre l'évolution de la tumeur sous l'influence du système immunitaire. Une commande de contrôle représentant le traitement est par la suite introduite, afin d'évaluer son influence sur la dynamique tumorale et d'en optimiser l'administration.

1.10 ÉTUDE DE CAS : LE CANCER DU POUMON

Le cancer du poumon est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité liées au cancer dans le monde. En Algérie, cette maladie représente un véritable défi de santé publique, du fait de son incidence élevée, de son taux de mortalité important et du diagnostic souvent tardif. Malgré les progrès enregistrés en matière de dépistage et de traitements, le pronostic reste sombre, en raison notamment d'une détection fréquente à des stades avancés.

Selon les statistiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publiées en 2020 sur World Life Expectancy :

- Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer en Algérie, avec environ 3 931 décès, représentant 2,12 % de l'ensemble des décès.
- Le taux de mortalité ajusté selon l'âge est estimé à 11,00 pour 100 000 habitants, plaçant le pays au 100^e rang mondial.
- En 2020, environ 4 774 nouveaux cas ont été recensés, ce qui en fait le troisième cancer le plus fréquent, après ceux du sein et du côlon.
- Environ 70 à 80 % des cas sont détectés à un stade avancé, ce qui réduit fortement les chances de survie.
- Dans certaines régions comme la wilaya de Sétif, 75 nouveaux cas ont été enregistrés entre septembre 2021 et août 2022, dont 80 % à des stades avancés.

Dans le cadre de ce mémoire, nous avons choisi de nous focaliser sur le cancer du poumon, en raison de sa forte incidence, de sa mortalité élevée et de la complexité qu'il présente en matière de traitement. Ce type de cancer demeure l'un des plus redoutables, tant par sa progression silencieuse que par les effets secondaires liés aux thérapies conventionnelles (fatigue, nausées, perte d'appétit, altération du système immunitaire, etc.).

Ces limitations thérapeutiques justifient l'exploration de nouvelles stratégies, plus efficaces et moins toxiques, que nous proposons d'étudier à travers une approche de modélisation dynamique.

1.10.1 Facteurs de risque du cancer du poumon

Le développement du cancer du poumon est généralement lié à une accumulation de mutations génétiques dans les cellules pulmonaires. Plusieurs facteurs de risque peuvent y contribuer :

1.Tabagisme

- Responsable de 85 à 90 % des cas dans le monde.
- La fumée du tabac contient plus de 70 substances cancérigènes (benzène, hydrocarbures aromatiques polycycliques, etc.).
- Le tabagisme passif est également un facteur aggravant, notamment en milieu clos : respirer involontairement la fumée de tabac produite par d'autres peut augmenter les risques de développer un cancer du poumon.

2.Exposition au radon

- Gaz radioactif naturel issu de la désintégration de l'uranium.
- Deuxième cause de cancer pulmonaire après le tabac.
- Responsable de 3 à 14 % des cas selon les zones géographiques.

3.Expositions professionnelles Certains milieux professionnels présentent des risques accrus :

- Amiante (bâtiment)
- Métaux lourds (arsenic, chrome, nickel)
- Silice, produits pétrochimiques, gaz d'échappement diesel

4.Facteurs individuels

- **Âge** : risque accru après 60 ans
- **Sexe** : plus fréquent chez les hommes historiquement, mais tendance à l'augmentation chez les femmes.
- **Prédisposition génétique** : présence de mutations ou antécédents familiaux de cancer, bien que cela reste rare.

1.10.2 Classification histologique (selon leurs apparence microscopique)

Les cancers du poumon sont également appelés cancers bronchiques ou cancers des bronches. En effet, dans la grande majorité des cas, ces cancers se développent à partir des cellules qui tapissent la paroi des bronches et des bronchioles, les conduits permettant à l'air de circuler dans les poumons. Il ne s'agit donc pas, au sens strict, d'une atteinte du tissu pulmonaire lui-même, mais plutôt des voies respiratoires internes.

Le cancer du poumon se divise en deux grandes catégories :

1. Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui représente environ **85 %** des cancers pulmonaires. Il regroupe plusieurs sous-types histologiques partageant des caractéristiques communes en termes de croissance, de dissémination et de réponse aux traitements, notamment :

— **L'adénocarcinome :**

C'est le sous-type le plus fréquent, en particulier chez les non-fumeurs. Il se développe généralement en périphérie du poumon et peut être associé à des mutations génétiques spécifiques, ce qui ouvre la voie à des thérapies ciblées.

— **Le carcinome épidermoïde :**

Étroitement lié au tabagisme, ce type de cancer se forme le plus souvent dans les voies respiratoires centrales. Il est caractérisé par une croissance plus lente et une tendance à rester localisé plus longtemps.

— **Le carcinome à grandes cellules :**

C'est une forme plus rare et agressive. Il se distingue par des cellules tumorales peu différenciées et peut apparaître dans n'importe quelle région du poumon.

Les traitements du CBNPC varient selon le stade de la maladie, le profil moléculaire de la tumeur et l'état général du patient. Ils peuvent inclure la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'immunothérapie ou des thérapies ciblées.

2. Le cancer du poumon à petites cellules (CBPC)

- Représente environ 15 % des cas.
- Très agressif, avec un fort potentiel métastatique précoce.
- Étroitement lié au tabagisme.

1.10.3 Stratégies de traitement CBNPC / CBPC

Le choix du traitement du cancer bronchique dépend à la fois du stade d'évolution de la maladie et du type histologique (CBNPC ou CBPC). Voici une présentation synthétique des principales options thérapeutiques en fonction de ces critères.

Stade	Caractéristiques	Traitement principal	CBNPC	CBPC
Stade I	Tumeur localisée	Chirurgie	Chirurgie seule ou avec chimiothérapie adjuvante (Cisplatine, Pemetrexed...)	Rare (diagnostique tardif)
Stade II	Extension locale ou ganglions proches atteints	Chirurgie + Chimiothérapie	Chirurgie + Cisplatine/Carboplatine	Cisplatine + Étoposide (si opérable)
Stade III	Ganglions médiastinaux atteints / tumeur étendue	Chimio + Radiothérapie + Immunothérapie	Chimiothérapie (Cisplatine, Docétaxel) + RT + Durvalumab	Cisplatine + RT + Atezolizumab
Stade IV	Métastases à distance	Traitement palliatif (chimio + immuno + RT)	Chimiothérapie + Immunothérapie (Nivolumab, Atezolizumab...)	Chimiothérapie + Immunothérapie

TABLE 3 – Stratégies thérapeutiques selon le stade et le type histologique du cancer bronchique

1.11 CONCLUSION

À travers ce chapitre, nous avons établi les connaissances biologiques nécessaires à la construction d'un modèle décrivant l'évolution tumorale et ses interactions avec le

système immunitaire. Cette base nous permettra d'introduire, plus loin, une formulation mathématique du problème en vue d'optimiser les stratégies thérapeutiques.

Chapitre 02 :ÉQUATION DIFFÉRENTIELLES ORDINAIRES

2 ÉQUATION DIFFÉRENTIELLES ORDINAIRES

2.1 INTRODUCTION

Les équations différentielles sont l'un des concepts mathématiques les plus universellement utilisés dans divers domaines scientifiques. Elles décrivent l'évolution de nombreux phénomènes naturels et se retrouvent en biologie, en chimie, en physique, ainsi qu'en économie. Comme le disait Henri Poincaré : Une équation différentielle est la clé qui ouvre les portes de l'univers mathématique des phénomènes naturels.

Cependant, la résolution analytique des équations différentielles ordinaires n'est possible que dans des cas particuliers. Lorsqu'elles sont fortement non linéaires, des méthodes numériques ou approximatives doivent être employées.

Ce chapitre a pour objectif d'introduire les équations différentielles ordinaires (EDO) ainsi que les principales méthodes utilisées pour les résoudre. Nous commencerons par étudier les méthodes exactes, qui permettent d'obtenir des solutions explicites. Ensuite, nous aborderons les méthodes numériques, qui sont essentielles pour résoudre des problèmes dont la solution exacte est inexistante ou difficile à obtenir.

2.2 VOCABULAIRE ET DÉFINITIONS

Une *équation différentielle ordinaire* (EDO) est une relation de la forme

$$\psi(t, y(t), \dots, y^{(m)}(t)) = 0 \quad (1)$$

liant la variable réelle t , une fonction inconnue $t \mapsto y(t)$ et un nombre fini m de ses dérivées au point t .

- La variable t est prise dans un intervalle I de \mathbb{R} (qui peut être \mathbb{R} tout entier).
- La solution y , définie sur I , est à valeurs dans \mathbb{R}^n pour un certain $n \in \mathbb{N}^*$.
- La fonction ψ est une fonction d'un ouvert $\Omega \subset \mathbb{R} \times (\mathbb{R}^n)^{m+1}$ dans l'espace \mathbb{R}^N , $N \in \mathbb{N}^*$. Lorsque $n = N = 1$, l'équation est dite *scalaire*. Lorsque $N \geq 2$, on parle de *système différentiel*.
- Quand $y^{(m)} \neq 0$, on dit que l'équation est **d'ordre m** .

Une solution de (1) est donc une fonction $\varphi(t) : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ telle que (1) soit vérifiée pour tout $t \in I$, en remplaçant $y(t)$ par $\varphi(t)$

Remarque 2.1. Le graphe Γ d'une solution quelconque d'une équation différentielle est appelé **arc intégral** ou **courbe intégrale**.

Le mot "**ordinaire**" signifie ici que la fonction inconnue y ne dépend que d'une seule variable réelle. Lorsque l'inconnue est une fonction de plusieurs variables, et que les dérivées partielles de cette inconnue apparaissent dans l'équation, on parle d'**équations aux dérivées partielles**.

Remarque 2.2. L'équation différentielle est dite **autonome** si elle ne dépend pas explicitement du temps t :

$$\psi(y(t), \dots, y(t)^{(m)}) = 0$$

2.3 CLASSIFICATION DES ÉQUATIONS DIFFÉRENTIELLES ORDINAIRES

2.3.1 Équations différentielles de premier ordre

Une équation différentielle de premier ordre est de la forme :

$$\psi(t, y(t), \dot{y}(t)) = 0 \Leftrightarrow \dot{y}(t) = \theta(t, y)$$

Pour déterminer la méthode de résolution appropriée, on s'appuie principalement sur la forme de cette équation, ainsi que sur la relation entre les variables t , y et sa dérivée. En fonction de cette structure, on distingue généralement trois grandes classes :

(i) Équations à variables séparables

Une équation est à variables séparables si elle peut s'écrire sous la forme :

$$\frac{dy}{dt} = \frac{f(t)}{g(y)}.$$

Résolution : On sépare les variables :

$$g(y) dy = f(t) dt$$

En intégrant cette équation, on obtient :

$$G(y) = F(t) + C$$

où G et F sont respectivement les primitives de g et f .

Sous l'hypothèse que la fonction G est inversible, l'expression générale des solutions de l'équation s'écrit alors :

$$y(t) = G^{-1}(F(t) + C)$$

Si on pose une condition initiale $y(t_0) = y_0$, alors :

$$F(t_0) = \int_{t_0}^t f(s) ds = 0 \Rightarrow C = G(y_0)$$

La solution devient alors :

$$y(t) = G^{-1} \left(\int_{t_0}^t f(s) ds + G(y_0) \right)$$

(ii) Équations différentielles homogènes

Une équation est dite homogène si elle peut s'écrire sous la forme :

$$\dot{x} = \frac{x}{t}.$$

Méthode de résolution :

On effectue le changement de la fonction inconnue $(x/t) = y$, pour se ramener à une équation à variables séparables.

On obtient ainsi :

$$\dot{x} = \dot{y}t + y$$

En égalant cette expression de \dot{x} avec $f\left(\frac{x}{t}\right) = f(y)$, on aboutit à l'équation suivante :

$$\dot{y}t + y = f(y)$$

On peut alors séparer les variables :

$$t \cdot \frac{dy}{dt} = f(y) - y \iff \frac{dt}{t} = \frac{dy}{f(y) - y} \quad \text{si } f(y) \neq y$$

Si l'on désigne par $F(y)$ une primitive de $\frac{1}{f(y)-y}$, on intègre les deux membres et on obtient :

$$\ln \frac{t}{k} = F(y) = \int \frac{dy}{f(y)-y}$$

C'est-à-dire :

$$t = ke^{F\left(\frac{x}{t}\right)}$$

ou encore sous forme paramétrique :

$$\begin{cases} t = ke^{F(y)} \\ x = ky e^{F(y)} \end{cases} \quad \text{où } k \text{ est une constante arbitraire.}$$

Si y_0 est racine de l'équation $f(y) = y$, la fonction constante $y = y_0$ vérifie l'équation :

$$t \cdot \frac{dy}{dt} = f(y) - y$$

alors $x = y_0t$ est une intégrale de cette équation différentielle homogène.

(iii) Équations différentielles linéaires du premier ordre

Une équation différentielle linéaire du premier ordre est de la forme :

$$a(t)\dot{y} + b(t)y = c(t). \quad (2.1)$$

où a , b et c sont des fonctions de t continues sur un intervalle ouvert I , $a(t)$ et $b(t)$ sont appelés coefficients et $c(t)$ le second membre.

Si $c(t) = 0$, l'équation est dite **homogène** :

$$a(t)\dot{y} + b(t)y = 0. \quad (2.2)$$

La solution générale de l'équation différentielle linéaire du premier ordre (2.1) s'écrit comme suit :

$$y(t) = y_h(t) + y_p(t),$$

où $y_h(t)$ désigne la solution générale de l'équation homogène (2.2), et $y_p(t)$ une solution particulière de l'équation complète (2.1).

La solution de l'équation différentielle linéaire homogène (2.2) est de la forme :

$$y_h = Ce^{\lambda(t)} \quad \forall t \in I, \quad \text{avec } C \in \mathbb{R}$$

où :

- λ est une primitive de la fonction $t \mapsto \frac{-b(t)}{a(t)}$, c'est-à-dire :

$$\lambda'(t) = \frac{-b(t)}{a(t)}, \quad \forall t \in I,$$

Pour déterminer une solution particulière $y_p(t)$, on utilise la méthode de la **variation de la constante**. Lorsqu'on connaît une solution de l'équation homogène, par exemple de la forme :

$$y_h(t) = Ke^{\lambda(t)},$$

alors on peut chercher une solution particulière de l'équation non homogène sous la forme :

$$y_p(t) = K(t)e^{\lambda(t)},$$

où $K(t)$ est une fonction à déterminer.

En remplaçant dans l'équation, on obtient :

$$a(t) \left(K'(t)e^{\lambda(t)} + K(t)\lambda'(t)e^{\lambda(t)} \right) + b(t)K(t)e^{\lambda(t)} = c(t),$$

ce qui revient à :

$$a(t)K'(t)e^{\lambda(t)} = c(t),$$

On en déduit donc :

$$K'(t) = \frac{c(t)e^{-\lambda(t)}}{a(t)},$$

qu'il suffit d'intégrer pour obtenir $K(t)$, puis en déduire la solution particulière $y_p(t)$.

Remarque 2.3. Certaines équations non linéaires se ramènent à des équations linéaires par changement de variables, c'est le cas, par exemple, des équations de Bernoulli :

$$\dot{x} = p(t)x + q(t)x^\beta$$

Les fonctions p et q étant continues. Lorsque β vaut 0 ou 1, l'équation est linéaire. Sinon : nous procédons ainsi On pose :

$$y = x^{1-\beta}$$

En dérivant, on obtient :

$$\dot{y} = (1 - \beta) x^{-\beta} \dot{x}$$

En remplaçant \dot{x} dans cette expression :

$$\dot{y} = (1 - \beta) x^{-\beta} \left(p(t)x + q(t)x^\beta \right)$$

On obtient finalement une équation différentielle linéaire du premier ordre :

$$\dot{y} = (1 - \beta) p(t) y + (1 - \beta) q(t)$$

C'est aussi le cas de l'équation de Riccati :

$$\dot{x} = a(t)x^2 + b(t)x + c(t),$$

qui se ramène à une équation de Bernoulli avec $\beta = 2$, dès qu'on connaît une solution particulière $x_1(t)$. En effet, il suffit de poser $x = x_1 + y$ et de le remplacer dans l'équation de Riccati, pour montrer que la variable y vérifie l'équation de Bernoulli suivante :

$$\dot{y} = 2a(t)x_1(t) + b(t)y + a(t)y^2.$$

2.3.2 Équations différentielles linéaire de deuxième ordre

i) À coefficients constants

On appelle **équation différentielle linéaire de second ordre à coefficients constants** toute équation de la forme :

$$a\ddot{y} + b\dot{y} + cy = d(t) \quad \text{avec } a, b, c \in \mathbb{R}, a \neq 0 \quad (2.3)$$

où y est la fonction inconnue de la variable indépendante t .

Si $d(t) = 0$, alors l'équation :

$$a\ddot{y} + b\dot{y} + cy = 0 \quad (2.4)$$

est dite **sans second membre** ou **homogène**.

Les fonctions $y_1(t)$ et $y_2(t)$ sont dites **linéairement indépendantes** si :

$$\forall (c_1, c_2) \in \mathbb{R}^2, \quad c_1 y_1(t) + c_2 y_2(t) = 0 \Rightarrow c_1 = c_2 = 0$$

Remarque 2.4. :

1- Deux fonctions $y_1(t)$ et $y_2(t)$ sont **linéairement dépendantes** s'il existe une constante $k \in \mathbb{R}$ telle que :

$$y_2(t) = k \cdot y_1(t)$$

2- On peut établir que deux fonctions y_1 et y_2 sont **linéairement indépendantes** sur un intervalle $]a, b[$ si, et seulement si, leur *wronskien*, défini par :

$$W(y_1, y_2)(t) = \begin{vmatrix} y_1(t) & y_2(t) \\ \dot{y}_1(t) & \dot{y}_2(t) \end{vmatrix} = y_1(t)\dot{y}_2(t) - y_2(t)\dot{y}_1(t)$$

n'est pas nul pour tout $t \in]a, b[$

Si y_1 et y_2 sont deux solutions de l'équation différentielle (2.4) et qu'il existe un point t_0 où le wronskien de y_1 et y_2 est non nul, alors l'ensemble des solutions

$$y_h = C_1 y_1(t) + C_2 y_2(t)$$

où C_1 et C_2 sont arbitraires, contient toutes les solutions de l'équation (2.4).

Considérons l'équation

$$ar^2 + br + c = 0, \quad (2.5)$$

que l'on appelle l'équation caractéristique associée à l'équation différentielle linéaire homogène d'ordre deux (2.4). Cette équation permet de déterminer les valeurs de r telles que la fonction

$$y(t) = e^{rt}$$

constitue une solution de l'équation différentielle (2.4). Autrement dit, chaque racine de l'équation caractéristique correspond à une solution exponentielle de l'équation différentielle considérée.

Puisque l'équation (2.5) est un polynôme quadratique à coefficients réels, ses racines peuvent appartenir à l'un des trois cas suivants : deux racines réelles et distinctes, une racine réelle double, ou une paire de racines complexes conjuguées.

1. Si l'équation caractéristique admet deux racines réelles distinctes $r_1 \neq r_2$, alors la solution générale est

$$y_h(t) = C_1 e^{r_1 t} + C_2 e^{r_2 t},$$

2. Si l'équation caractéristique admet une racine réelle double $r_1 = r_2 = r$, alors la solution générale est

$$y_h(t) = e^{rt}(C_1 t + C_2),$$

3. Si l'équation caractéristique admet deux racines complexes conjuguées $r_1 = \alpha + i\beta$ et $r_2 = \alpha - i\beta$, avec $(\alpha, \beta) \in \mathbb{R}^2$, alors la solution générale est

$$y_h(t) = e^{\alpha t} (C_1 \cos(\beta t) + C_2 \sin(\beta t)),$$

Pour déterminer une solution particulière de l'équation différentielle non homogène (2.3)

on cherche une solution de la forme :

$$y_p(t) = A(t)y_1(t) + B(t)y_2(t),$$

où y_1 et y_2 sont deux solutions linéairement indépendantes de l'équation homogène associée (2.4)

Les fonctions $A(t)$ et $B(t)$ sont déterminées en résolvant le système suivant :

$$\begin{cases} y_1(t)\dot{A}(t) + y_2(t)\dot{B}(t) = 0, \\ \dot{y}_1(t)\dot{A}(t) + \dot{y}_2(t)\dot{B}(t) = \frac{d(t)}{a(t)}, \end{cases}$$

Ce système admet une solution car y_1 et y_2 sont linéairement indépendants.

ii) À Coefficients non constants

Les équations différentielles linéaires du second ordre à coefficients non constants, généralement écrites sous la forme :

$$\ddot{y} + b(t)\dot{y} + c(t)y = d(t),$$

posent un défi théorique important en raison de l'absence de méthode générale permettant d'obtenir explicitement une solution complète. Celle-ci comprend à la fois la solution générale de l'équation homogène associée et une solution particulière de l'équation complète. Contrairement aux équations à coefficients constants, celles à coefficients variables ne permettent pas d'appliquer une approche systématique ou universelle.

En effet, il n'existe pas de méthode unique permettant de déterminer de manière générale les solutions homogènes et particulières dans ce type de situations. La résolution dépend fortement de la nature des fonctions $b(t)$, $c(t)$ et $d(t)$, ce qui impose le recours à des techniques spécifiques.

Parmi les méthodes les plus couramment utilisées, on peut citer la réduction d'ordre [16], la variation des constantes, la méthode de Frobenius (reposant sur des développements en séries de puissances autour de points réguliers) [4], ainsi que divers changements de variables adaptés. Lorsque ces techniques ne permettent pas d'obtenir une solution exploitable analytiquement, il devient nécessaire de recourir à des méthodes numériques ou approchées. Ainsi, la résolution de ces équations repose souvent davantage sur une analyse qualitative ou numérique du comportement des solutions que sur l'obtention d'une formule explicite.

Remarque 2.5. Les équations linéaires d'ordre n se ramènent à des systèmes d'équations d'ordre 1 :

$$y^{(n)} + a_{n-1}y^{(n-1)} + \dots + a_1\dot{y} + a_0y = 0$$

est équivalente au système

$$\begin{cases} \dot{y} = y_1 \\ \dot{y}_1 = y_2 \\ \vdots \\ \dot{y}_{n-2} = y_{n-1} \\ \dot{y}_{n-1} = -a_{n-1}y_{n-1} - \dots - a_1y_1 - a_0y \end{cases}$$

En posant : $Y = \begin{pmatrix} y \\ y_1 \\ \vdots \\ y_{n-1} \end{pmatrix}$ on aura $\dot{Y} = AY$, avec : $A = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 1 \\ -a_1 & -a_2 & \dots & \dots & -a_{n-1} \end{pmatrix}$

2.3.3 Équations différentielles ordinaires non linéaires

Une équation différentielle ordinaire (EDO) est qualifiée de non linéaire si la fonction recherchée ou ses dérivées interviennent de façon non linéaire dans l'équation. Concrètement, cela se traduit par des produits entre ces termes, des puissances ou leur inclusion dans des expressions plus élaborées, telles que des fonctions exponentielles, logarithmiques ou trigonométriques.

Contrairement aux EDO linéaires, celles qui sont non linéaires présentent souvent des défis majeurs en termes de résolution. En effet, il est fréquent qu'elles n'admettent pas de solution explicite, ce qui oblige à utiliser des méthodes numériques pour en approcher le comportement.

2.4 PROBLÈME DE CAUCHY

Le problème de Cauchy se formule de la manière suivante :
Trouver $y(t)$ définie et dérivable sur $[a, b]$ et à valeur dans \mathbb{R}^n tel que

$$\begin{cases} \dot{y}(t) = f(t, y(t)) & t \in [a, b] \\ y(t_0) = y_0 & t_0 \in [a, b] \end{cases} \quad (2.6)$$

où $f(t, y(t))$ est une fonction à valeur réelle définie sur $[a, b] \times \mathbb{R}^n$, et $y_0 \in \mathbb{R}^n$.
 (t_0, y_0) est appelée condition initiale.

Pour un tel problème, on doit chercher à déterminer la fonction $y(t)$.

Théorème de Cauchy-Lipschitz :

Soit le problème de Cauchy :

$$\begin{cases} \dot{y} = f(t, y), & t \in [a, b] \\ y(t_0) = y_0 \end{cases}$$

Si f est continue sur $[a, b] \times \mathbb{R}^n$ et lipschitzienne en y :

$$\exists K > 0, \forall t \in [a, b], \forall y_1, y_2 \in \mathbb{R}^n, \|f(t, y_2) - f(t, y_1)\| \leq K \|y_2 - y_1\|$$

Alors le problème avec la condition initiale (t_0, y_0) admet une solution unique dans $[a, b]$ donnée par :

$$y(t) = y_0 + \int_{t_0}^t f(s, y(s)) ds$$

La condition de Lipschitz assure l'unicité de la solution.

Par exemple, soit le problème suivant :

$$\begin{cases} \dot{y} = |y|^{1/3}, & t \in \mathbb{R}, \\ y(0) = 0. \end{cases}$$

La fonction $f(y) = |y|^{1/3}$ n'est pas lipschitzienne au voisinage de $y = 0$ car sa dérivée

$$f'(y) = \frac{1}{3}|y|^{-2/3}$$

devient infinie en $y = 0$, ce qui viole la condition de Lipschitz. Cette équation admet

plusieurs solutions de la forme :

$$y(t) = \begin{cases} \left(\frac{2}{3}(t-a)\right)^{3/2}, & \text{pour } t \geq a, \\ 0, & \text{pour } t < a. \end{cases}$$

où a est un paramètre libre. Ainsi, en choisissant différentes valeurs de a , on obtient différentes solutions, ce qui montre que l'unicité de la solution n'est pas assurée.

Remarque 2.6. L'intervalle de définition d'une solution dépend de la condition initiale. Par exemple :

$$\begin{cases} \dot{y} = y^2, & t \in \mathbb{R} \\ y(1) = -1 \end{cases}$$

admet comme solution $y(t) = -\frac{1}{t}$ qui n'est pas définie en $t = 0$, bien que la fonction $f(t, y) = y^2$ soit continue partout.

2.5 LES FONDEMENTS DE LA PRÉCISION D'UNE MÉTHODE NUMÉRIQUE

La convergence d'une méthode numérique pour une EDO est liée à deux notions : la **consistance** et la **stabilité** [15].

Considérons une méthode numérique définie (S). Soit y la solution exacte d'un problème de Cauchy. Considérons que ces méthodes peuvent être exprimées sous une forme générique, que nous adopterons comme suit :

$$y_{i+1} = y_i + h \Phi(t_i, y_i, h) \tag{S}$$

pour $i = 0, \dots, N-1$, avec y_0 donné (nous considérerons toujours $y_0 = y(t_0)$, où

$$\Phi : [t_0, t_0 + T] \times \mathbb{R}^n \times [0, 1] \longrightarrow \mathbb{R}^n$$

est une fonction continue. Par exemple, dans le cas de la méthode d'Euler :

$$\Phi(t, y, h) = f(t, y)$$

On appelle **erreur locale à l'instant t_i** de la méthode, la quantité

$$e_i = y(t_i) - y_i.$$

La méthode définie par (S) est dite **convergente** sur l'intervalle $[t_0, t_0 + T]$ si pour toute donnée initiale y_0 ,

$$\lim_{h \rightarrow 0} \left(\max_{i=0, \dots, N} \|e_i\| \right) = 0,$$

autrement dit si pour toute donnée initiale y_0 ,

$$\lim_{h \rightarrow 0} \left(\max_{i=0, \dots, N} \|y(t_i) - y_i\| \right) = 0.$$

On observe que la solution exacte y du problème (2.6) satisfait, pour tout $i =$

$0, \dots, N-1$, la relation :

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + h \Phi(t_i, y(t_i), h) + e_i$$

Remarque 2.7. La méthode est dite **consistante** si la somme des erreurs de consistance est petite :

$$\lim_{h \rightarrow 0} \sum_{i=0}^{N-1} \|e_i\| = 0$$

La méthode est dite **stable** s'il existe une constante $M > 0$, indépendante de h , telle que pour toutes suites y_i et \tilde{y}_i définies par :

$$\begin{aligned} y_{i+1} &= y_i + h \Phi(t_i, y_i, h), & i = 0, \dots, N-1, & \quad y_0 \text{ donné,} \\ \tilde{y}_{i+1} &= \tilde{y}_i + h \Phi(t_i, \tilde{y}_i, h) + \rho_i, & i = 0, \dots, N-1, & \quad \tilde{y}_0 \text{ donné,} \end{aligned}$$

avec $\rho_i \in \mathbb{R}$, représentant une perturbation introduite à chaque itération du schéma numérique, alors :

$$\max_{0 \leq i \leq N} \|y_i - \tilde{y}_i\| \leq M \left(\|y_0 - \tilde{y}_0\| + \sum_{i=0}^{N-1} \|\rho_i\| \right).$$

2.6 RÉOLUTION NUMÉRIQUES DES EDO

Les méthodes analytiques ne permettent pas de résoudre toutes les équations différentielles et ne s'appliquent qu'à un nombre restreint de cas. Par conséquent, la plupart de ces équations nécessitent le recours à des techniques numériques. Ces méthodes offrent une approche flexible et peuvent être adaptées à une grande variété d'équations différentielles.

Dans la suite, nous nous intéressons au problème de Cauchy (2.7) dans le but d'analyser et de comparer différentes méthodes numériques. Pour ce faire, nous commencerons par déterminer la solution analytique du problème, avant d'appliquer les méthodes numériques afin de mettre en évidence les écarts et les performances de chacune.

Le problème de Cauchy est donné par :

$$\begin{cases} \dot{y} = y - t^2 \\ y(0) = 0 \end{cases} \quad t \in [0, 1] \quad (2.7)$$

C'est une équation différentielle linéaire du premier ordre, non homogène, sa solution est donnée par :

$$y(t) = t^2 - 2e^t - 2t + 2$$

2.6.1 Méthode d'Euler

La méthode d'Euler constitue une approche numérique élémentaire permettant d'approximer la solution d'un problème de Cauchy associé à une équation différentielle du premier ordre. Malgré une précision relativement limitée, cette méthode représente un fondement essentiel dans l'étude des techniques de résolution numérique.

Pour mettre en œuvre cette méthode, on commence par introduire une subdivision de

l'intervalle considéré, définie de la manière suivante :

$$0 = t_0 < t_1 < \dots < t_i < t_{i+1} < \dots < t_N = T$$

et posons :

$$h_i = t_{i+1} - t_i,$$

La solution de (2.6) vérifie, pour $0 \leq i \leq N$:

$$y(t_{i+1}) = y(t_i) + \int_{t_i}^{t_{i+1}} f(s, y(s)) ds \quad (2.8)$$

On construit par récurrence une approximation $y_i \approx y(t_i)$ en remplaçant la relation précédente par :

$$y_{i+1} = y_i + h_i f(t_i, y_i), \quad i = 0, 1, \dots, N-1 \quad (2.9)$$

Ce qui revient à approximer, pour $s \in [t_i, t_{i+1}]$, $f(s, y(s))$ par $f(t_i, y_i)$.

Le schéma défini par l'équation (2.9) s'appelle **le schéma d'Euler** .

Remarque 2.8. La méthode d'Euler présente une efficacité limitée, notamment en raison du nombre élevé d'étapes requises pour atteindre une précision satisfaisante. Par ailleurs, l'accumulation progressive des erreurs d'arrondi peut, à terme, altérer significativement la qualité des résultats obtenus.

- **Application de la méthode d'Euler explicite au problème de Cauchy (2.7) :**

En prenant un pas de discrétisation $h_i = 0.1$, soit :

$$N = \frac{1-0}{h_i} = \frac{1}{0.1} = 10.$$

L'approximation par la méthode d'Euler explicite suit le schéma :

$$y_{i+1} = y_i + h_i \cdot f(t_i, y_i), \quad \text{où } f(t_i, y_i) = y_i - t_i^2.$$

Code MATLAB :

```

1
2 % D finir l' quation  diff rentielle : y' = y - t^2
3 f = @(t, y) y - t^2;
4 % Donn es du probl me
5 t0 = 0;           % Valeur initiale
6 y0 = 0;           % Condition initiale y(0)
7 T = 1;           % Valeur finale
8 h = 0.1;         % Pas de temps
9 t = t0:h:T; % Vecteur de temps
10 N = length(t);  % Nombre de points
11 % Initialisation du vecteur solution
12 y = zeros(1, N); y(1) = y0;
13 % M thode d'Euler
14 for i = 1:N-1
15     y(i+1) = y(i) + h * f(t(i), y(i));

```

```

16 end
17 % Affichage des r sultats
18 fprintf('R sultats de la m thode d''Euler :\n');
19 for i = 1:N
20     fprintf('t = %.2f, y = %.5f\n', t(i), y(i));
21 end
22 figure;
23 plot(t, y, 'b-', 'LineWidth', 2);
24 title('R solution du probl me de Cauchy avec Euler');
25 xlabel('t');ylabel('y(t)');grid on;

```

Listing 1 – Méthode d'Euler sous MATLAB

Le résultat est donné dans la figure suivante :

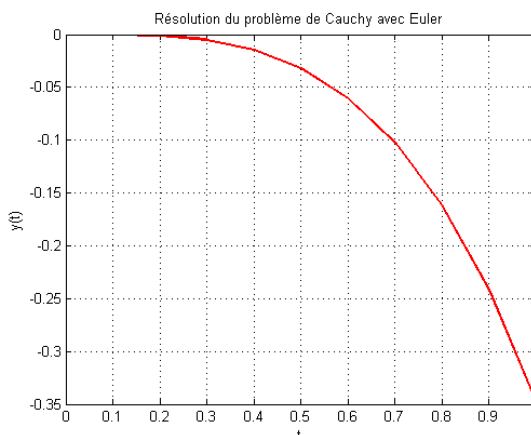


FIGURE 2 – Solution approchée obtenue par la méthode d'Euler

2.6.2 Méthodes de Runge-Kutta

La méthode de Runge-Kutta est une technique d'analyse numérique utilisée pour approximer les solutions d'équations différentielles. Elle tire son nom des mathématiciens Carl Runge et Martin Wilhelm Kutta, qui ont développé cette approche en 1895 en proposant une méthode pour résoudre un problème de Cauchy à l'aide d'un schéma itératif de la forme :

$$t_{i+1} = t_i + h, \quad y_{i+1} = y_i + h \cdot \varphi(t_i, y_i, h)$$

où la fonction d'incrémentation φ constitue une approximation de $f(t, y)$ sur l'intervalle $[t_i, t_{i+1}]$.

La méthode repose sur l'utilisation de plusieurs paramètres essentiels : un entier r représentant le nombre de stades, une matrice A de taille $r \times r$, généralement triangulaire inférieure, ainsi qu'un vecteur de pondération $b = (b_1, b_2, \dots, b_r)$. Ce vecteur doit satisfaire la condition de normalisation suivante :

$$\sum_{j=1}^r b_j = 1$$

On définit également un vecteur $c = (c_1, c_2, \dots, c_r)$, dont chaque composante c_j est

obtenue en sommant les éléments de la j -ième ligne de la matrice A :

$$c_j = \sum_{m=1}^r a_{jm}$$

Les coefficients A , b et c caractérisent intégralement une méthode de Runge-Kutta donnée. Ils ne sont pas issus d'une formule générale, mais sont déterminés de manière à satisfaire les conditions d'un ordre de précision spécifique [17]. À titre d'exemple, la méthode classique de Runge-Kutta à quatre stades (RK4) utilise un jeu de coefficients précis permettant d'atteindre une précision d'ordre 4. Par ailleurs, ces méthodes offrent la possibilité d'ajuster dynamiquement le pas h , en fonction des variations locales du comportement de la solution.

1.6.2.1 Formulation générale

L'algorithme de Runge-Kutta peut s'écrire comme suit :

$$\begin{aligned} y_{i+1} &= y_i + h_i(b_1k_1 + \dots + b_rk_r), \\ t_{i+1} &= t_i + h_i, \\ k_j &= f\left(t_i + c_j h_i, y_i + h_i \sum_{m=1}^{j-1} a_{jm}k_m\right), \quad j = 1, \end{aligned}$$

1.6.2.2 Méthode spécifique de Runge-Kutta - Méthode RK4

La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 est la plus largement employée en raison de sa précision accrue et de sa stabilité numérique. Son schéma symétrique est donné par :

$$\begin{aligned} k_1 &= h_i f(t_i, y(t_i)), \\ k_2 &= h_i f\left(t_i + \frac{1}{2} h_i, y(t_i) + \frac{1}{2} k_1\right), \\ k_3 &= h_i f\left(t_i + \frac{1}{2} h_i, y(t_i) + \frac{1}{2} k_2\right), \\ k_4 &= h_i f(t_i + h_i, y(t_i) + k_3), \\ y(t_{i+1}) &= y(t_i) + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4), \quad t_{i+1} = t_i + h_i. \end{aligned}$$

Remarque 2.9. La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 est fréquemment utilisée car elle nous permet d'obtenir des résultats d'une grande précision. En fait, plus l'ordre d'une méthode est élevé, plus elle devient précise. Pour améliorer l'efficacité du calcul, on utilise des méthodes à pas variable, c'est-à-dire des méthodes dans lesquelles le pas h varie à chaque itération.

- **Application de la méthode RK4 au problème de Cauchy (2.7) :**

Nous allons implémenter la méthode RK4 sous MATLAB afin d'estimer la solution approchée.

Code MATLAB :

```

1 % D finition de la fonction
2 f = @(t, y) y - t^2;
3 % Param tres
4 t0 = 0;          % Temps initial
5 tf = 1;          % Temps final
6 y0 = 0;          % Condition initiale y(0) = 0
7 h = 0.1;         % Pas de discr tisation
8 N = (tf - t0) / h; % Nombre d'it rations
9 % Initialisation des vecteurs t et y
10 t = t0:h:tf;
11 y = zeros(1, length(t));
12 y(1) = y0;
13 % M thode de Runge-Kutta 4
14 for i = 1:N
15     k1 = f(t(i), y(i));
16     k2 = f(t(i) + h/2, y(i) + h*k1/2);
17     k3 = f(t(i) + h/2, y(i) + h*k2/2);
18     k4 = f(t(i) + h, y(i) + h*k3);
19     y(i+1) = y(i) + (h/6)*(k1 + 2*k2 + 2*k3 + k4);
20 end
21 % Affichage du r sultat en vert
22 figure;
23 plot(t, y, 'g-', 'LineWidth', 2); % Courbe verte
24 xlabel('t');
25 ylabel('y(t)');
26 title('R solution avec la m thode de Runge-Kutta 4');
27 grid on;

```

Listing 2 – Méthode de Runge-Kutta 4 sous MATLAB

Le résultat est donné dans la figure suivante :

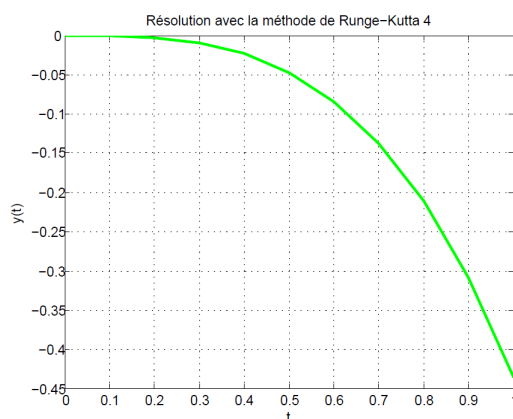


FIGURE 3 – Solution approchée obtenue par la méthode de Runge-Kutta 4

2.7 Résultats et comparaison des méthodes numériques

Le tableau ci-dessous présente une comparaison des résultats obtenus à l'aide de différentes méthodes d'intégration numérique appliquées au problème de Cauchy (2.7) sur l'intervalle $[0, 1]$. Les solutions ont été calculées en utilisant un pas de discrétisation $h_i = 0,1$.

Les méthodes présentées dans cette comparaison sont : la méthode d'Euler, la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4, ainsi que la solution exacte. Ce tableau illustre l'évolution de l'erreur entre les solutions numériques et la solution analytique à différents instants.

n	t_n	Solution exacte	Méthode d'Euler	Méthode de RK 4
0	0.0	0.00000	0.00000	0.00000
1	0.1	0.00047	0.00000	0.00048
2	0.2	0.00186	0.00000	0.00188
3	0.3	0.00456	0.00019	0.00461
4	0.4	0.00886	0.00065	0.00896
5	0.5	0.01521	0.00146	0.01526
6	0.6	0.02384	0.00269	0.02384
7	0.7	0.03509	0.00442	0.03505
8	0.8	0.04923	0.00675	0.04914
9	0.9	0.06663	0.00977	0.06649
10	1.0	0.08754	0.01361	0.08739

Les différentes méthodes ont été implémentées et visualisées sur un même graphique à l'aide de MATLAB, dans le but de faciliter une analyse comparative approfondie de leurs performances respectives.

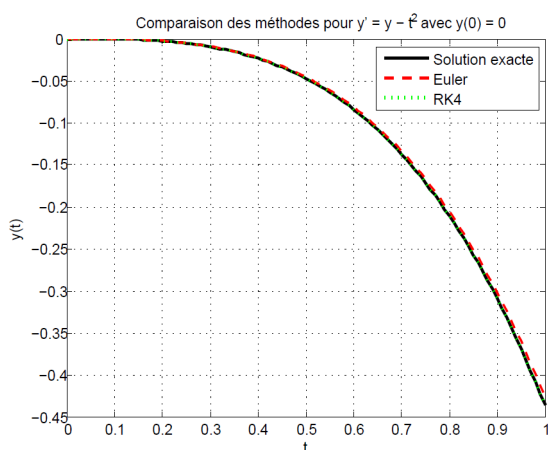


FIGURE 4 – Comportement global

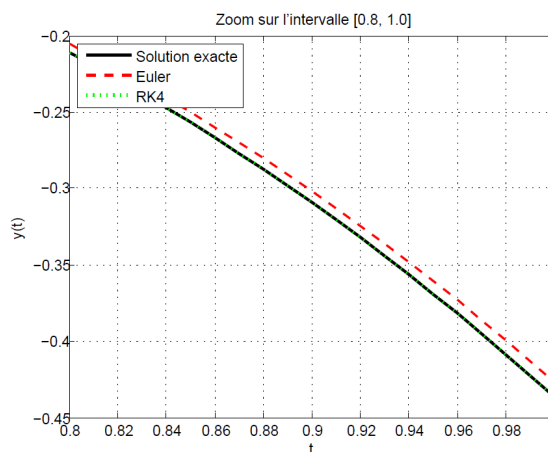


FIGURE 5 – Comportement locale

Analyse des résultats

- La méthode d'Euler, bien qu'appréciée pour sa simplicité d'implémentation, présente des limitations notables en termes de précision numérique. L'erreur locale, non compensée d'un pas à l'autre, tend à s'accumuler, conduisant à une dégradation progressive de l'approximation.

- La méthode de Runge-Kutta d'ordre 4 (RK4) offre une approximation nettement plus précise de la solution du problème de Cauchy, même pour un pas de discrétisation relativement large.

- La méthode d'Euler, de faible coût computationnel, peut convenir à des situations simples ou exploratoires, mais se révèle inadaptée lorsque la précision est un critère essentiel.

- En comparaison, la méthode RK4, bien qu'elle soit plus coûteuse en calculs, constitue une approche fiable et précise, particulièrement adaptée aux simulations nécessitant une grande rigueur numérique.
- Dans le cas étudié, la solution numérique obtenue via la méthode RK4 coïncide presque parfaitement avec la solution exacte, validant ainsi son efficacité et sa pertinence pour la résolution d'équations différentielles ordinaires.

2.8 CONCLUSION

Les équations différentielles ordinaires (EDO) constituent un outil fondamental dans la modélisation des systèmes dynamiques. Une bonne maîtrise de ces équations est indispensable pour aborder les concepts du contrôle optimal. En effet, cette base permet de passer de la simple description de l'évolution d'un système à la recherche de stratégies permettant de le contrôler de manière optimale afin d'atteindre un objectif donné.

**Chapitre 03 : GÉNÉRALITÉ SUR LE CONTRÔLE
OPTIMAL**

3 GÉNÉRALITÉ SUR LE CONTRÔLE OPTIMAL

3.1 INTRODUCTION

À mesure que les systèmes dynamiques deviennent plus complexes, il devient essentiel de disposer d'approches permettant de guider leur évolution de manière efficace. Le contrôle optimal se présente comme une réponse rigoureuse à cette problématique, en établissant un cadre mathématique permettant d'orienter un système vers un objectif donné tout en respectant des contraintes dynamiques strictes. Héritier des travaux fondateurs du calcul des variations, initiés par Euler et Lagrange, la théorie du contrôle optimal a connu un essor considérable au XXe (20ème) siècle grâce aux contributions majeures de Pontryaguine (1962) et Bellman (1957), qui ont respectivement introduit le principe du maximum et la programmation dynamique menant à l'équation de Hamilton-Jacobi-Bellman (HJB).

Aujourd'hui, le contrôle optimal s'impose comme un outil incontournable dans des disciplines aussi diversifiées que l'aérospatiale, la robotique, l'économie et s'étend même jusqu'à la médecine, où il révolutionne l'optimisation des stratégies thérapeutiques et la modélisation des processus biologiques complexes.

D'un point de vue formel, le contrôle optimal repose sur la détermination de stratégies de commande optimales pour un système dynamique, en maximisant un critère de performance ou en minimisant un coût, tout en respectant un ensemble de contraintes opérationnelles et structurelles. Cette approche, qui s'appuie sur des outils analytiques et numériques avancés, constitue un levier puissant pour résoudre des problématiques complexes nécessitant une gestion efficace des ressources et du temps.

3.2 FORMULATION DU PROBLÈME

La résolution d'un problème pratique repose avant tout sur une modélisation rigoureuse, qui doit allier réalisme, simplicité et fidélité au système étudié. Dans le cadre d'un problème de contrôle optimal, cela implique la définition mathématique du système à contrôler, l'intégration des contraintes physiques qui lui sont associées, ainsi que la spécification d'un critère de performance à optimiser, qui représente l'objectif du contrôle.

Les problèmes de contrôle optimal sont de la forme générale suivante :

$$\begin{cases} \min_u J(u) = g(t_f, x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} f_0(t, x, u) dt \\ \dot{x} = f(t, x(t), u(t)), \\ x(t_0) = x_0 \in M_0, \\ x(t_f) = x_1 \in M_1, \\ u \in U, \quad t \in [t_0, t_f]. \end{cases}$$

où :

- $\mathbf{x}(t) \in \mathbb{R}^n$. est le vecteur d'état du système, décrivant l'évolution du processus étudié au cours du temps.

- $\mathbf{f}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u})$ est la fonction de la dynamique du système qui peut être linéaire ou non, qui régit l'évolution de l'état $x(t)$ en fonction du contrôle $u(t)$.

• $J(\mathbf{u})$ est la fonctionnelle coût à optimiser qui mesure la performance du système et se compose de :

- i)* **Un coût terminal** $g(t_f, x(t_f))$, qui dépend du temps final t_f et de l'état final $x(t_f)$. Ce terme permet d'intégrer des objectifs spécifiques à atteindre à la fin du processus, comme l'atteinte d'une cible donnée.
- ii)* **Un coût intégral** $\int_{t_0}^{t_f} f_0(t, x, u) dt$, qui représente la somme des coûts accumulés tout au long de l'évolution du système.

• \mathbf{M}_0 et \mathbf{M}_1 définissent respectivement les ensembles des états initiaux et finals, où l'on impose des conditions sur l'état initial $x_0 \in \mathbf{M}_0$ et sur l'état final $x_1 \in \mathbf{M}_1$.

• \mathbf{U} est l'ensemble des contrôles admissibles, qui impose des limitations sur les valeurs que peut prendre la commande $u(t)$.

Remarque 3.1. L'ensemble $U = \{u(t), t \in [t_0, t_f]\}$ est l'ensemble des contrôles admissibles qui peuvent être bornés, de type bang-bang ou de type impulsionnel.

• On qualifie une commande $u_j(t)$ de **commande bornée** lorsqu'elle est encadrée par deux constantes a_j et b_j , c'est-à-dire qu'elle satisfait la condition suivante :

$$a_j \leq u_j(t) \leq b_j, \quad j = 1, \dots, m, \quad t \in [t_0, t_f].$$

• Un cas particulier de commande bornée est le **contrôle bang-bang**, qui prend uniquement ses valeurs extrêmes. On dit qu'un contrôle $u \in U$ est bang-bang si, pour tout t et pour tout indice $j = 1, \dots, m$, on a :

$$|u_j(t)| = 1.$$

• On appelle **commande impulsionnelle** $u_j(t)$ un contrôle s'exerçant à des moments déterminés par des impulsions, au lieu d'être appliqué de manière continue tout au long de l'intervalle de temps.

3.3 LES GRANDES CLASSES DE PROBLÈMES EN CONTRÔLE OPTIMAL

Selon la manière dont le critère de performance $J(\mathbf{u})$ est défini, les problèmes de commande optimale se classent en trois catégories principales : **Problèmes de Lagrange, de Mayer et de Bolza**.

- i)* **Problème de Lagrange** : Le critère de performance à minimiser ou maximiser est donné par l'intégrale suivante :

$$J(u(t)) = \int_{t_0}^{t_f} f_0(t, x, u) dt$$

Dans ce problème, le critère dépend de l'état du système $x(t)$, du contrôle $u(t)$, et du temps t . L'objectif est d'optimiser la trajectoire du système au cours du temps en minimisant (ou maximisant) la fonction coût $f_0(t, x, u)$, qui peut dépendre de l'état actuel, du contrôle appliqué et du temps. Ce critère ne prend pas en compte explicitement l'état final $x(t_f)$.

ii) Problème de Mayer : Dans ce cas, le critère à optimiser dépend uniquement de la valeur terminale de l'état du système, à savoir $x(t_f)$, et non de l'évolution du système au cours du temps. Le critère est donné par :

$$J(u(t)) = g(t_f, x(t_f))$$

Ici, le but est de minimiser ou maximiser la fonction coût $g(t_f, x(t_f))$, qui dépend uniquement de l'état du système à la fin de l'intervalle de temps $[t_0, t_f]$. Cette formulation est courante lorsqu'on cherche à atteindre un objectif spécifique à un instant donné, sans tenir compte des détails de la trajectoire intermédiaire.

iii) Problème de Bolza : Le problème de Bolza combine les deux formulations précédentes : il inclut à la fois un terme dépendant de l'état du système à la fin de l'intervalle de temps (comme dans le problème de Mayer) et un terme intégral qui prend en compte l'évolution du système au cours du temps (comme dans le problème de Lagrange). Le critère est donc défini comme suit :

$$J(u(t)) = g(t_f, x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} f_0(t, x, u) dt$$

Dans ce cas, on cherche à minimiser à la fois la valeur terminale de l'état (comme dans Mayer) et l'intégrale du coût au cours du temps (comme dans Lagrange). Ce problème est souvent utilisé dans des situations où l'on doit à la fois optimiser l'état final du système et prendre en compte la performance de la trajectoire pendant l'évolution du système.

Remarque 3.2. Les différents types de problèmes de contrôle optimal (Lagrange, Mayer, Bolza) peuvent être utilisés pour modéliser des critères spécifiques, tels que le contrôle à temps minimal et le contrôle à coût minimal, en fonction de l'objectif à atteindre. Ces critères, qui cherchent à optimiser soit le temps, soit le coût, s'intègrent dans les formulations classiques de contrôle optimal.

Parmi les formulations classiques, deux types de contrôle se distinguent fréquemment dans les applications pratiques :

1. Contrôle à temps minimal

Ce critère vise à minimiser la durée nécessaire pour atteindre l'objectif fixé. La fonctionnelle associée est définie par :

$$J = \int_{t_0}^{t_f} 1 dt = t_f - t_0$$

Minimiser J revient à rechercher la trajectoire et la loi de commande permettant d'atteindre l'état final en un temps minimal, sous réserve du respect des contraintes dynamiques et des limitations sur le contrôle.

2. Contrôle à coût minimal

On parle d'un problème en coût optimal lorsque le temps final t_f est fixé dans l'expression.

$$\min_u \left(\int_{t_0}^{t_f} f_0(t, x, u) dt + g(t_0, x(t_0), t_f, x(t_f)) \right)$$

le but de ce type de problème est de trouver la stratégie de contrôle optimale qui minimise les coûts à la fois pendant le processus (coût instantané) et à la fin du processus (coût terminal).

3.4 CONTRÔLABILITÉ

3.4.1 Notion de contrôlabilité

La contrôlabilité est l'un des concepts centraux de la théorie du contrôle. Elle vise à déterminer si une cible est atteignable avant même de chercher une trajectoire optimale reliant un état initial à cette cible. Autrement dit, il s'agit de savoir si, pour un point $x_1 \in \mathbb{R}^n$, il existe un contrôle u permettant de faire évoluer le système de x_0 à x_1 en un temps fini t_f . Ce concept de contrôlabilité a été développé en 1960 par Kalman, en particulier pour les systèmes linéaires.

3.4.2 Ensemble accessible

Considérons le système dynamique suivant :

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t)), \quad x(0) = x_0, \quad t \in [t_0, t_f]$$

On appelle **ensemble accessible** à l'instant final t_f , l'ensemble des positions que le système peut atteindre à partir de l'état initial x_0 , en faisant varier le contrôle u . Cet ensemble est noté :

$$\text{Acc}(x_0, t_f) = \{x_u(t_f) \mid u \in \mathcal{U}\}$$

où $x_u(t)$ désigne la solution du système associée au contrôle u .

On dit que le système est **contrôlable en temps** t_f si tout point de \mathbb{R}^n est accessible depuis x_0 . Autrement dit :

$$\text{Acc}(x_0, t_f) = \mathbb{R}^n$$

Cela signifie que, pour n'importe quels états x_0 et x_1 dans \mathbb{R}^n , il existe un contrôle $u(t)$ qui permet de passer de x_0 à x_1 en un temps fini t_f .

3.4.3 Contrôlabilité des systèmes linéaires

Un système est dit *contrôlable en temps* t_f si, pour $x_0, x_f \in \mathbb{R}^n$, il existe un contrôle U tel que la trajectoire associée relie x_0 à x_f en un temps t_f . Considérons le système dynamique linéaire suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = A(t)x(t) + B(t)u(t), & t \in I = [t_0, t_f] \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}$$

où :

- $x(t) \in \mathbb{R}^n$ est l'état du système.
- $u(t) \in \mathbb{R}^m$ est le contrôle appliqué.
- $A(t) \in \mathbb{R}^{n \times n}$ et $B(t) \in \mathbb{R}^{n \times m}$ décrivent respectivement la dynamique du système et l'effet du contrôle.

Les contrôles $u(t)$ sont considérés comme des fonctions mesurables localement bornées sur I_v .

$$x(t) = M(t, t_0)x_0 + \int_{t_0}^t M(t, s)B(s)u(s) ds, \quad \forall t \in I_v$$

où $M(t, t_0)$ est la matrice de transition du système homogène associé. La contrôlabilité du système est assurée si la matrice de contrôlabilité :

$$C(t_f) = \int_{t_0}^{t_f} M(t, t_0)B(t)B(t)^\top M(t, t_0)^\top dt$$

est inversible. Cette condition garantit qu'il est possible d'atteindre n'importe quel état final en temps fini t_f .

3.4.4 Contrôlabilité des systèmes non linéaires

Dans l'étude des systèmes dynamiques non linéaires, une méthode courante pour analyser localement leur comportement consiste à effectuer une linéarisation autour d'un point d'équilibre. On considère un système de la forme :

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

avec la condition initiale $x(0) = x_0$, et une fonction f est supposée de classe C_1 dans un voisinage du point d'équilibre x_0, u_0 . Un point d'équilibre du système est défini comme une paire (x_0, u_0) telle que :

$$f(x_0, u_0) = 0.$$

Cela signifie que si le système est à l'état x_0 et que l'on applique la commande constante u_0 , alors son état ne varie pas dans le temps : il reste figé à x_0 .

C'est autour de ce point d'équilibre (x_0, u_0) que l'on effectue la linéarisation du système. Cette opération consiste à approximer le comportement du système non linéaire par un système linéaire, en développant la fonction f au premier ordre en x et u :

$$\dot{x}(t) \approx A(x(t) - x_0) + B(u(t) - u_0),$$

où :

$$A = \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, u_0) \quad \text{et} \quad B = \frac{\partial f}{\partial u}(x_0, u_0)$$

sont respectivement les matrices jacobiennes de f par rapport à l'état x et à la commande u . On obtient que si la matrice de contrôlabilité

$$\mathcal{C} = [B \mid AB \mid A^2B \mid \dots \mid A^{n-1}B]$$

est de rang plein, alors le système est localement contrôlable en x_0 .

De manière générale, la contrôlabilité globale demeure un problème complexe. Toutefois, certaines approches permettent d'établir la contrôlabilité locale en s'appuyant sur la linéarisation du système.

3.5 CONTRÔLE IMPULSIONNEL

Après avoir introduit les différentes formes de contrôle admissibles, notamment le contrôle borné et le contrôle bang-bang, nous nous intéressons ici au contrôle impulsionnel, qui constitue une classe particulière du contrôle optimal.

3.5.1 Nature et enjeux du contrôle impulsionnel

Le contrôle impulsionnel désigne une stratégie de contrôle où les actions sont appliquées sous forme d'interventions instantanées à des instants bien déterminés. Contrairement aux contrôles classiques continus ou bang-bang, ce type de contrôle repose sur des impulsions qui modifient brutalement l'état du système.

Ce cadre est particulièrement pertinent lorsque des modifications continues ne sont ni possibles ni optimales, par exemple dans des systèmes nécessitant des ajustements rapides ou des corrections instantanées. Il est souvent employé dans des domaines où l'on cherche à optimiser des interventions discrètes avec des ressources limitées. Parmi les raisons principales justifiant l'utilisation du contrôle impulsionnel, on retrouve :

- **Efficacité et rapidité** : permet d'obtenir des résultats immédiats avec un minimum d'interventions.
- **Optimisation des ressources** : évite des actions prolongées et coûteuses en optimisant des interventions ponctuelles.
- **Contraintes physiques ou biologiques** : dans certains systèmes, il est impossible d'agir de manière continue, et les corrections doivent être appliquées de manière instantanée.

3.5.2 Modélisation mathématique du contrôle impulsionnel

Le système suit généralement une équation différentielle continue qui décrit son comportement entre les impulsions. Soit un système dynamique représenté par l'équation :

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

Cette relation exprime la dynamique continue du système, c'est-à-dire son comportement en dehors des instants t_k où des impulsions sont appliquées.

Autrement dit, entre deux impulsions, le système évolue de façon fluide, selon une loi dépendant de son état actuel $x(t)$ et du contrôle continu $u(t)$. La fonction f représente cette dynamique naturelle (biologique, physique, etc.).

Impulsions discrètes a des instants t_k :

Cependant, à certains instants discrets t_k , appelés *instants d'impulsion*, le système subit un changement brusque et instantané. Ce changement est modélisé par :

$$x(t_k^+) = x(t_k^-) + g(x(t_k^-), u_k)$$

où :

- $x(t_k^-)$ désigne l'état juste avant l'impulsion,
- $x(t_k^+)$ désigne l'état juste après,
- g est une fonction décrivant l'effet de l'impulsion,
- u_k est le contrôle impulsionnel appliqué à l'instant t_k .

Caractérisation du contrôle impulsionnel :

Le contrôle u_k représente l'intensité de l'impulsion appliquée au moment t_k . Ce contrôle peut être, par exemple, une action d'une magnitude déterminée, comme une impulsion de force, de courant ou toute autre forme d'action qui agit sur le système de manière instantanée.

Combinaison des dynamiques continues et des impulsions discrètes :

Le comportement du système peut alors être vu comme un mélange de dynamiques continues (évolution du système entre les impulsions) et de transitions discontinues (modifications instantanées dues aux impulsions). La solution complète du système est donc une combinaison de trajectoires continues entre les impulsions et de transitions discrètes aux instants où les impulsions sont appliquées.

Exemple 3.1 Prenons l'exemple d'un **robot mobile**. Imaginons que ce robot suive une trajectoire continue, mais qu'il soit corrigé périodiquement par des impulsions (par exemple, un ajustement brutal de la vitesse ou de la direction). Entre les impulsions, la dynamique du robot suit une équation différentielle classique. Cependant, lorsqu'une impulsion est appliquée, l'état du robot (sa direction ou sa vitesse) change instantanément, ce qui est décrit par la relation de saut.

3.6 PRINCIPE DU MAXIMUM DE PONTRYAGUIN (PMP)

Le Principe du Maximum de Pontryagin peut être vu comme une extension du principe des multiplicateurs de Lagrange en optimisation classique, mais appliqué aux problèmes de contrôle. Il constitue un outil puissant en fournissant des conditions nécessaires d'optimalité.

Principe du maximum de pontryagin (PMP) : la version forte

La version forte du **principe du maximum de Pontryagin** (PMP) est particulièrement générale, car elle s'applique à des systèmes différentiels variés et prend en compte des contraintes sur le contrôle. On considère un système dynamique dans \mathbb{R}^n gouverné par l'équation :

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

où $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction de classe C^1 , $u(t)$ est un contrôle appartenant à l'ensemble admissible $U \subset \mathbb{R}^m$, et $u(\cdot)$ est une fonction mesurable et bornée définie sur un intervalle $[0, t_f]$ de \mathbb{R}^+ .

L'objectif est de minimiser un coût défini par :

$$J(t_f, u) = \int_0^{t_f} f_0(s, x(s), u(s)) ds + g(t_f, x(t_f)),$$

où $f_0 : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}$ est une fonction de classe C^1 représentant un coût instantané, et $g : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ est une fonction de classe C^1 représentant un coût terminal.

Le problème consiste à trouver un contrôle $u^*(t)$ qui minimise ce coût tout en assurant une transition entre les deux états M_0 et M_1 , c'est-à-dire $x(0) \in M_0$ et $x(t_f) \in M_1$. Le temps final t_f peut être fixé ou libre.

Si $u^*(t)$ est un **contrôle optimal** sur $[0, t_f]$, alors il existe un **vecteur adjoint** $p(t) : [0, t_f] \rightarrow \mathbb{R}^n$, absolument continu, et un réel $p_0 \leq 0$, tels que le couple $(p(\cdot), p_0)$ est non trivial et satisfait les équations :

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= \frac{\partial H}{\partial p}(t, x(t), p(t), p_0, u(t)), \\ \dot{p}(t) &= -\frac{\partial H}{\partial x}(t, x(t), p(t), p_0, u(t)). \end{aligned}$$

où le **Hamiltonien** du système est défini par :

$$H(t, x, p, p_0, u) = \langle p, f(t, x, u) \rangle + p_0 f_0(t, x, u).$$

Le contrôle optimal $u^*(t)$ satisfait la condition de maximisation :

$$H(t, x^*(t), p(t), p_0, u^*(t)) = \max_{v \in U} H(t, x^*(t), p(t), p_0, v)$$

pour presque tout $t \in [0, t_f]$.

Si le temps final t_f n'est **pas fixé**, une condition supplémentaire doit être satisfaite :

$$\max_{v \in U} H(t_f, x(t_f), p(t_f), p_0, v) = -p_0 \frac{\partial g}{\partial t}(t_f, x(t_f)).$$

Cette relation traduit l'équilibre entre la valeur finale du Hamiltonien et la variation temporelle du coût terminal.

Le principe du maximum de Pontryagin fournit ainsi une condition nécessaire d'optimalité en exprimant l'évolution des variables d'état et des variables d'état adjoints à l'aide du Hamiltonien. Cette approche s'applique aux systèmes dynamiques généraux et aux problèmes où le contrôle est soumis à des contraintes, ce qui la rend particulièrement utile en optimisation des systèmes physiques et en commande optimale.

Remarque 3.3. : Version faible du Principe du Maximum de Pontryagin

La version faible du Principe du Maximum de Pontryagin (PMP) est une approche simplifiée du contrôle optimal, appliquée aux systèmes dynamiques où les contrôles ne sont soumis à aucune contrainte explicite. Elle permet d'obtenir des conditions nécessaires d'optimalité pour des systèmes où les contrôles peuvent être choisis librement au sein d'un ensemble admissible.

Considérons un système dynamique décrit par l'équation :

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t)), \quad t \in [0, t_f],$$

avec la condition initiale $x(0) = x_0$ et l'objectif de minimiser un coût de la forme :

$$J(u) = \int_0^{t_f} g(x(t), u(t), t) dt.$$

Dans ce cas, si $u(t)$ est un contrôle optimal alors, il existe un vecteur adjoint $p(t)$ absolument continu sur $[0, t_f]$ et un réel $p_0 \leq 0$, tels que les équations suivantes sont satisfaites pour presque tout $t \in [0, t_f]$:

Équation d'état :

$$\dot{x}(t) = \frac{\partial H}{\partial p}(t, x(t), p(t), p_0, u(t)),$$

Équation adjoint :

$$\dot{p}(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}(t, x(t), p(t), p_0, u(t)),$$

Condition sur le contrôle :

$$\frac{\partial H}{\partial u}(t, x(t), p(t), p_0, u(t)) = 0,$$

où le Hamiltonien $H(t, x, p, p_0, u)$ est défini par :

$$H(t, x, p, p_0, u) = \langle p, f(t, x, u) \rangle + p_0 g(t, x, u).$$

Cette version du PMP ne prend en compte aucune contrainte explicite sur le contrôle. Elle est donc particulièrement utile dans les situations où le contrôle peut être ajusté librement au sein de l'ensemble admissible, ce qui simplifie l'analyse tout en fournissant un cadre robuste pour déterminer les trajectoires optimales.

Cependant, bien que cette version du PMP soit théoriquement intéressante, elle est moins directement applicable aux systèmes réels qui impliquent des contraintes pratiques sur le contrôle, comme c'est souvent le cas dans des applications physiques ou industrielles. C'est pourquoi, pour des systèmes plus complexes, il est nécessaire de recourir à la version forte du PMP, qui prend en compte ces contraintes et permet de formuler des conditions d'optimalité adaptées aux situations réelles.

3.6.1 Condition de transversalité

Si M_0 et M_1 (ou l'un des deux uniquement) sont des sous-variétés de \mathbb{R}^n avec des espaces tangents bien définis en $x(0) \in M_0$ et $x(t_f) \in M_1$, alors le vecteur adjoint $p(t)$ peut être déterminé de manière à satisfaire les conditions de transversalité aux extrémités pertinentes :

$$p(0) \perp T_{x(0)}M_0$$

et

$$p(t_f) - p_0 \frac{\partial g}{\partial x}(t_f, x(t_f)) \perp T_{x(t_f)}M_1.$$

Quelques cas particuliers se dégagent :

- Si M_0 (respectivement M_1) est réduit à un point unique, alors aucune contrainte de transversalité n'est imposée sur $p(0)$ (respectivement $p(t_f)$).
- Si $M_0 = \mathbb{R}^n$ (respectivement $M_1 = \mathbb{R}^n$), cela entraîne la condition :

$$p(0) = 0 \quad (\text{respectivement } p(t_f) - p_0 \frac{\partial g}{\partial x}(t_f, x(t_f)) = 0)$$

3.7 MÉTHODES NUMÉRIQUES EN CONTRÔLE OPTIMAL

Les problèmes de contrôle optimal sont, dans la plupart des cas, de nature non linéaire en raison des caractéristiques intrinsèques des systèmes dynamiques qu'ils modélisent. Cette non-linéarité peut provenir de plusieurs facteurs :

- **La dynamique du système**, souvent décrite par des équations différentielles non linéaires.
- **La fonction coût à optimiser**, qui peut inclure des termes quadratiques, exponentiels ou d'autres expressions complexes.
- **Les contraintes sur les contrôles ou les états**, pouvant être formulées sous forme non linéaire.

Cette non-linéarité complique considérablement la résolution analytique du problème. En l'absence de linéarité, les équations gouvernant l'évolution du système deviennent difficiles, voire impossibles à résoudre avec des méthodes classiques. Il est donc généralement

nécessaire de recourir à des méthodes numériques afin d'obtenir une solution approximative, mais suffisamment précise pour être exploitée en pratique.

Les méthodes de résolution des problèmes de contrôle optimal se divisent principalement en deux catégories : les méthodes directes et les méthodes indirectes.

3.7.1 Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes reposent sur le **principe du maximum de Pontryaguin**, qui fournit une condition nécessaire d'optimalité. Les trajectoires optimales sont alors déterminées numériquement à l'aide de la méthode de tir. Cette approche est privilégiée en raison de sa rapidité de convergence, lorsque celle-ci est assurée, et de sa haute précision dans le calcul des trajectoires optimales.

Méthode de tir simple

On considère le problème de contrôle optimal suivant :

$$\begin{cases} \min J(u(t)) = g(x(t_f)) + \int_{t_0}^{t_f} f_0(t, x(t), u(t)) dt \\ \dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t)), \quad t \in [t_0, t_f] \\ u(t) \in U, \quad x(t_0) = x_0, \quad x(t_f) = x_1. \end{cases} \quad (3.1)$$

Et supposons que le temps final t_f est fixé. Le principe du maximum permet d'établir une condition nécessaire d'optimalité et affirme que toute trajectoire optimale est la projection d'une extrémale. Si l'on est capable, à partir de la condition de maximum, d'exprimer le contrôle extrémal en fonction de $(x(t), p(t))$, alors le système extrémal est un système différentiel de la forme :

$$\dot{z}(t) = F(t, z(t)), \quad \text{où } z(t) = (x(t), p(t)),$$

et les conditions initiales, finales, et les conditions de transversalité, se mettent sous la forme $R(z(0), z(t_f)) = 0$.

Finalement, on obtient le problème aux valeurs limites suivant (deux bouts) :

$$\begin{cases} \dot{z}(t) = F(t, z(t)), \\ R(z(0), z(t_f)) = 0. \end{cases} \quad (3.2)$$

Notons $z(t, z_0)$ la solution du problème de Cauchy

$$\dot{z} = F(t, z(t)), \quad z(0) = z_0.$$

Et posons $G(z_0) = R(z_0, z(t_f, z_0))$, le problème aux deux bouts (3.2) est alors équivalent à $G(z_0) = 0$, c'est-à-dire il s'agit de déterminer un zéro de la fonction G . Ce qui peut se résoudre efficacement par **la méthode de Newton**.

Remarque 3.4. Lorsqu'on cherche à optimiser un système avec un *temps final* t_f libre (non fixé), une approche consiste à le considérer comme une *variable d'état* en ajoutant l'équation

$$\frac{dT}{dt} = 0.$$

Cela permet de transformer le problème en un cas classique où T est optimisé comme une inconnue supplémentaire. Cette méthode est aussi utile pour les *contrôles bang-bang*, afin

de déterminer les instants de commutation.

Cependant, une approche souvent plus efficace repose sur la *condition de transversalité sur le Hamiltonien*, qui impose :

$$H(t_f, x(t_f), p(t_f), u(t_f)) = 0.$$

Cette condition permet de déterminer directement t_f sans augmenter la dimension du système, rendant ainsi le problème plus simple à résoudre.

Remarque 3.5. La méthode de Newton assure une convergence quadratique et une grande précision si l'approximation initiale est proche de la solution. Toutefois, son domaine de convergence est limité, et un mauvais choix du point de départ peut entraîner une divergence. Il est donc préférable d'utiliser une méthode plus robuste, comme la bissection, avant d'affiner la solution avec Newton.

3.7.2 Méthodes directes

Les méthodes directes consistent à convertir le problème de contrôle optimal en un problème de programmation non linéaire en effectuant une discrétisation totale du problème.

Cette approche repose sur plusieurs étapes fondamentales :

i) Discrétisation du domaine temporel

L'intervalle de temps $[0, t_f]$ est subdivisé en N sous-intervalles, définissant ainsi un maillage temporel $\{t_0, t_1, \dots, t_N\}$. Les variables d'état et de contrôle sont alors représentées uniquement en ces instants, ce qui permet une approximation numérique du système dynamique.

ii) Approximation des variables de décision

Les trajectoires des variables d'état $x(t)$ et de commande $u(t)$ sont remplacées par des représentations discrètes. La commande peut être considérée comme constante par morceaux, affine par morceaux, ou encore modélisée à l'aide de fonctions spline pour une interpolation plus précise.

iii) Discrétisation des équations d'état L'équation différentielle régissant la dynamique du système,

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

est remplacée par une approximation discrète, telle que :

$$x_{i+1} = x_i + hf(x_i, u_i, t_i),$$

où $h = t_{i+1} - t_i$ est le pas de discrétisation. D'autres schémas numériques, comme Runge-Kutta ou Adams-Moulton, peuvent être employés pour une meilleure précision.

iv) Formulation du problème d'optimisation non linéaire (NLP) En intégrant les expressions discrètes des états et des commandes dans la fonction objectif et les contraintes, le problème de contrôle optimal initial est reformulé sous la forme d'un problème de programmation non linéaire (NLP) :

$$\min_y F(y) \quad \text{sous contraintes} \quad g_i(y) \leq 0, \quad h_j(y) = 0.$$

où y représente l'ensemble des variables d'état et de commande discrétisées.

v) **Résolution numérique du NLP** Le problème obtenu est résolu à l'aide de méthodes d'optimisation adaptées, telles que les algorithmes SQP (Sequential Quadratic Programming) ou les méthodes de points intérieurs, qui exploitent la structure du NLP pour garantir une convergence efficace vers une solution optimale.

3.7.3 Méthodes directes et indirectes : avantages et limites

Le tableau ci-dessous compare les principales caractéristiques des méthodes directes et indirectes en contrôle optimal.

Caractéristique	Méthodes Directes	Méthodes Indirectes
Principe	Discrétisation avant optimisation	Conditions d'optimalité avant résolution
Connaissance a priori	Non requise	Nécessaire (structure du contrôle)
Mise en œuvre	Simple	Complexe
Sensibilité à l'initialisation	Faible	Forte
Gestion des contraintes	Facile à intégrer	Difficile à intégrer
Précision numérique	Moyenne à faible	Très élevée
Efficacité selon la dimension	Adaptée aux faibles dimensions	Adaptée à toutes les dimensions
Coût en ressources	Élevé (mémoire)	Plus efficace en calcul
Robustesse	Peu sensible aux perturbations	Très sensible aux erreurs d'initialisation
Convergence	Risque de minima locaux	Domaine restreint de convergence

TABLE 4 – Comparaison des méthodes directes et indirectes en contrôle optimal

Remarque 3.6. Pour atténuer la sensibilité des méthodes indirectes à la condition initiale, une approche efficace consiste à adopter **une méthode hybride**, combinant successivement méthodes directes et indirectes.

Dans une première étape, une méthode directe est appliquée pour obtenir une approximation de la trajectoire optimale $x^*(t)$ et du vecteur adjoint $p^*(t)$. Cette solution sert ensuite de point de départ pour une méthode indirecte, telle que la méthode de tir, qui consiste à résoudre le problème du tir en ajustant $p(0)$ de manière à satisfaire les conditions aux limites.

De plus, les multiplicateurs de Lagrange obtenus via la résolution du problème de programmation non linéaire en méthode directe offrent une estimation utile de l'état adjoint, facilitant ainsi l'implémentation des méthodes indirectes.

Cette approche hybride permet ainsi d'améliorer la précision numérique tout en réduisant les risques de divergence associés aux méthodes indirectes.

3.7.4 Exemple d'application

On considère le problème suivant :

$$(P) = \min_u J(u) = \min_u \frac{1}{2} \int_0^2 u(t)^2 dt$$

sous les contraintes :

$$\begin{cases} \dot{x}_1(t) = x_2(t), \\ \dot{x}_2(t) = u(t), \\ u(t) \in \mathbb{R}, \\ x_1(0) = 1, \quad x_1(2) = 1 \\ x_2(0) = 2, \quad x_2(2) = 0. \end{cases}$$

Il s'agit de déterminer la commande optimale $u(t)$ permettant de transférer le système depuis l'état initial $x(0) = (1, 2)$ vers l'état final $x(2) = (1, 0)$, tout en minimisant le coût défini par l'intégrale quadratique :

$$J(u) = \frac{1}{2} \int_0^2 u^2(t) dt$$

Résolution par la méthode indirecte sous MatLab

Le problème aux deux bouts est le suivant :

$$(PDB) = \begin{cases} \dot{x}_1(t) = x_2(t) \\ \dot{x}_2(t) = u(t) \\ \dot{p}_1(t) = 0 \\ \dot{p}_2(t) = -p_1(t) \\ x_1(0) = 1, \quad x_1(2) = 1 \\ x_2(0) = 2, \quad x_2(2) = 0. \end{cases}$$

L'Hamiltonien du système est donné par :

$$H(x_1(t), x_2(t), p_1(t), p_2(t), u(t)) = -\frac{1}{2}u^2(t) + p_1(t)x_2(t) + p_2(t)u(t)$$

Les équations adjointes sont :

$$\dot{p}_1(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_1} = 0 \quad \Rightarrow \quad p_1(t) = c_1$$

$$\dot{p}_2(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_2} = -p_1(t) = -c_1 \quad \Rightarrow \quad p_2(t) = -c_1 t + c_2$$

On maximise l'Hamiltonien H en utilisant le principe du maximum de Pontryagin (avec $p_0 = -1$), on obtient :

$$\begin{aligned} \max_{u \in \mathbb{R}} H &= \max_{u \in \mathbb{R}} \left(-\frac{1}{2}u^2 + p_2 u + p_1 x_2 \right) \\ &\Leftrightarrow \max_{u \in \mathbb{R}} \left(-\frac{1}{2}u^2 + p_2 u \right) \end{aligned}$$

On a également :

$$\frac{\partial H}{\partial u} = -u(t) + p_2(t) = 0 \quad \Rightarrow \quad u(t) = p_2(t)$$

Et :

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} = -1 < 0 \quad \Rightarrow \quad u(t) = p_2(t) \text{ est un maximum}$$

On obtient donc le contrôle optimal suivant :

$$u^*(t) = p_2(t)$$

On pose :

$$y(t) = (y_1(t), y_2(t), y_3(t), y_4(t)) = (x_1(t), x_2(t), p_1(t), p_2(t))$$

Le système aux deux bouts devient :

$$\begin{cases} \dot{y}_1(t) = y_2(t) \\ \dot{y}_2(t) = p_2(t) \\ \dot{y}_3(t) = 0 \\ \dot{y}_4(t) = -y_3(t) \\ y_1(0) = 1, \quad y_2(0) = 2 \\ y_3(0) \in \mathbb{R}, y_4(0) \in \mathbb{R} \\ y_1(2) = 1, \quad y_2(2) = 0 \\ y_3(2) \in \mathbb{R}, y_4(2) \in \mathbb{R} \end{cases}$$

Posons :

$$Y = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ y_4 \end{pmatrix}$$

Le problème aux deux bouts est équivalent à :

$$\begin{cases} \dot{Y} = F(t, Y), & Y(0) = \begin{pmatrix} 1 \\ 2 \\ y_3(0) \\ y_4(0) \end{pmatrix} \text{ et } Y(t_f) = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ y_3(t_f) \\ y_4(t_f) \end{pmatrix} \end{cases}$$

Le problème de Cauchy associé est :

$$\begin{cases} \dot{Y} = F(t, Y) \\ Y(0) = h \end{cases}$$

La fonction de tir est définie par :

$$S(h) = Y(t_f, h) - Y(t_f)$$

Résoudre le problème (PDB) revient à chercher un zéro de la fonction $S(h)$, c'est-à-dire à déterminer h tel que $S(h) = 0$. Cela revient à trouver les valeurs initiales de $y_3(0)$ et $y_4(0)$, de façon à ce que le système vérifie les conditions imposées sur x_1 et x_2 au début et à la fin.

Programme : Méthode de tir simple

```

1 function tir_simple
2   clear all; clf; clc;
3   global x0 tf;
4   x0 = [1;2];           % condition initiale : x(0) = [1;2]
5   tf = 2;
6   P0 = [1;1];          % estimation initiale de p(0)
7   %====Calcul du zero de la fonction de tir=====
8   options = optimset('Display','iter','Algorithm','levenberg-
9     marquardt');
10  [P0f, FVAL, EXITFLAG] = fsolve(@S, P0, options);
11  disp('P0 final :'); disp(P0f)
12  disp('Valeur de la fonction de tir :'); disp(FVAL)
13  disp('EXITFLAG :'); disp(EXITFLAG)
14  %===== Trac des trajectoires =====
15  options_ode = odeset('AbsTol',1e-9,'RelTol',1e-9);
16  [t, y] = ode45(@sys, [0 tf], [x0; P0f], options_ode);
17  subplot(321); plot(t, y(:,1)); title('Trajectoire de x_1(t)')
18  ; grid on
19  ylim([min(y(:,1)) - 0.5, max(y(:,1)) + 0.5]);
20  subplot(322); plot(t, y(:,2)); title('Trajectoire de x_2(t)')
21  ; grid on
22  subplot(323); plot(t, y(:,3)); title('Trajectoire de p_1(t)')
23  ; grid on
24  subplot(324); plot(t, y(:,4)); title('Trajectoire de p_2(t)')
25  ; grid on
26  %===== Trajectoire du contr le optimal=====
27  u = -y(:,4); % u(t) = -p2(t)
28  subplot(325); plot(t, u); title('Contr le optimal u(t)');
29  grid on;
30  end
31 %=====D finition de la fonction de tir =====
32 function Yzero = S(p0)
33   global x0 tf;
34   options = odeset('AbsTol',1e-9,'RelTol',1e-9);
35   [t, y] = ode45(@sys, [0 tf], [x0; p0], options);
36   xf = y(end,1:2); % x(tf)
37   Yzero = [xf(1) - 1; xf(2) - 0]
38   ; end
39 %===== Systeme extr mal =====
40 function ydot = sys(t, y)
41   x1 = y(1); x2 = y(2);
42   p1 = y(3); p2 = y(4);
43   u = -p2; % contr le optimal (loi de Pontryagin)
44   dx1 = x2; dx2 = u; dp1 = 0; dp2 = -p1 ydot = [dx1; dx2; dp1; dp2]
45   ;end

```

Listing 3 – Méthode de tir simple sous MATLAB

Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous :

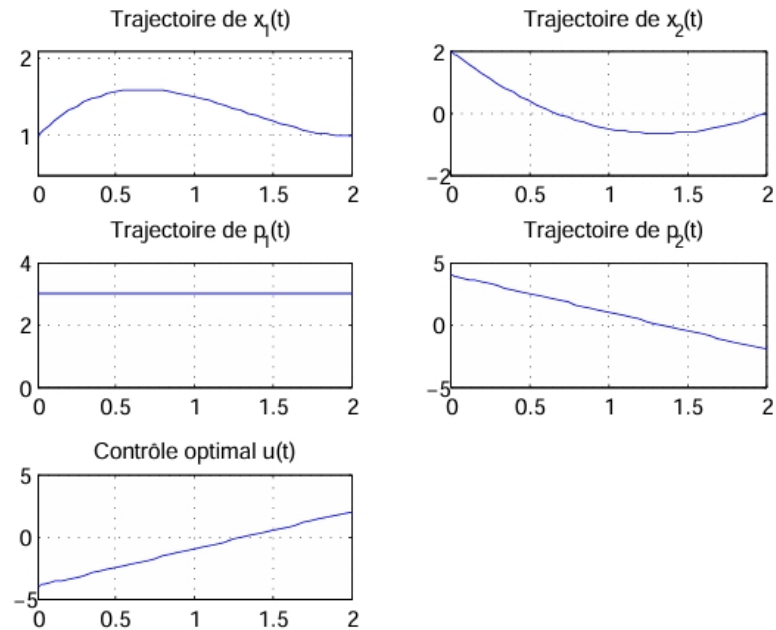


FIGURE 6 – Résultats de la Méthode de tir

Résolution par la méthode directe sous MatLab

On se ramène à un problème discret dont la résolution se fait sous Matlab, en utilisant l'intégrateur numérique RK4, avec la routine `fmincon.m`.

Programme : Méthode directe

```

1 function methode_directe
2   clear all; close all; clc;
3   global tf n;
4   n = 50;          % Nombre de points de discrétisation
5   tf = 2;         % Temps final
6   uinit = linspace(-5, 5, n)'; % Initialisation du contrôle
7   % Résolution du problème avec fmincon
8   options = optimset('Display', 'iter', 'Algorithm', 'interior-
9     point');
10  [res, Fval, exitflag] = fmincon(@fobj, uinit, [], [], [], [],
11    [], [], @cond, options);
12  disp(['Exit flag: ', num2str(exitflag)]);
13  x(1) = 1; y(1) = 2;
14  for i = 1 : n-1
15    h = tf/n;
16    k1x = h * y(i);
17    k1y = h * res(i);
18    k2x = h * (y(i) + 0.5*k1y);
19    k2y = h * (res(i) + 0.5*k1x);
20    k3x = h * (y(i) + 0.5*k2y);
21    k3y = h * (res(i) + 0.5*k2x);
22    k4x = h * (y(i) + k3y);
23    k4y = h * (res(i) + k3x);
24    x(i+1) = x(i) + (k1x + 2*k2x + 2*k3x + k4x)/6;

```

```

23     y(i+1) = y(i) + (k1y + 2*k2y + 2*k3y + k4y)/6;
24 end
25 t = linspace(0, tf, n);
26 subplot(221); plot(t, x, 'b'); title('Trajectoire de x');
    grid on;
27 subplot(222); plot(t, y, 'b'); title('Trajectoire de y');
    grid on;
28 subplot(223); plot(t, res, 'b'); title('Contrôle optimal');
    grid on;
29 end
30 function [c, ceq] = cond(u)
31     global tf n;
32     x = 1; y = 2; h = tf/n;
33     for i = 1:n-1
34         k1x = h * y;
35         k1y = h * u(i);
36         k2x = h * (y + 0.5*k1y);
37         k2y = h * (u(i) + 0.5*k1x);
38         k3x = h * (y + 0.5*k2y);
39         k3y = h * (u(i) + 0.5*k2x);
40         k4x = h * (y + k3y);
41         k4y = h * (u(i) + k3x);
42         x = x + (k1x + 2*k2x + 2*k3x + k4x)/6;
43         y = y + (k1y + 2*k2y + 2*k3y + k4y)/6;
44     end
45     ceq = [x - 1; y - 0]; c = [];
46 end
47 function val = fobj(u)
48     global tf n;
49     val = 0.5 * tf/n * sum(u.^2); % Fonction objectif
50 end

```

Listing 4 – Méthode directe avec RK4 et fmincon

Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous :

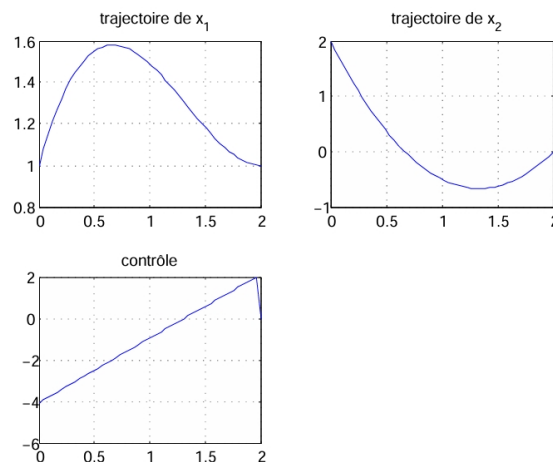


FIGURE 7 – Résultats de la Méthode Directe

3.8 CONCLUSION

Ce chapitre a permis d'établir les principes fondamentaux du contrôle optimal en abordant les concepts essentiels et les principales méthodes de résolution. Le chapitre suivant se penchera sur l'application de ces outils pour concevoir une stratégie visant à optimiser l'administration des traitements de chimiothérapie, en maximisant leur efficacité tout en minimisant les effets secondaires.

**Chapitre 04 : STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE
ANTICANCÉREUSE PAR CONTRÔLE
IMPULSIONNEL**

4 STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ANTICANCÉREUSE PAR CONTRÔLE IMPULSIONNEL

4.1 INTRODUCTION

Ce chapitre s'inscrit dans la continuité de l'étude dynamique du système tumoral en intégrant les outils du contrôle optimal dans le cadre des traitements anticancéreux. Après avoir établi un modèle décrivant l'interaction entre les cellules tumorales et les principales composantes du système immunitaire, nous nous intéressons désormais à la manière d'influer sur cette dynamique par le biais d'interventions thérapeutiques modélisées sous forme de fonctions de commande.

Les thérapies considérées englobent notamment la chimiothérapie et l'immunothérapie, envisagées comme des actions extérieures susceptibles de modifier l'évolution du système biologique. L'introduction de ces commandes dans le modèle permet de formaliser des problèmes de contrôle optimal en associant des objectifs tels que minimiser le temps de traitement ou minimiser la dose de médicament durant la période de la thérapie pour réduire les effets indésirables associés aux traitements .

Dans cette optique, différentes formulations mathématiques sont proposées, prenant en compte les contraintes physiologiques du patient, les limites d'administration des agents thérapeutiques, ainsi que les objectifs médicaux. La résolution de ces problèmes d'optimisation est ensuite abordée à l'aide de méthodes numériques (méthode directe de contrôle optimal), permettant de simuler et d'analyser l'effet de diverses stratégies de contrôle sur la dynamique tumorale.

4.2 PREMIÈRE EXTENSION : MODÈLE AVEC CHIMIO- THÉRAPIE

Dans cette première phase expérimentale, notre étude porte sur l'évaluation de l'efficacité d'un protocole standard fondé exclusivement sur le traitement chimiothérapeutique , envisagée ici comme unique modalité thérapeutique. Le protocole adopté s'inspire de pratiques cliniques couramment mises en œuvre dans plusieurs établissements hospitaliers du National Health Service (NHS) [21] .

Ce schéma repose sur l'administration combinée de deux agents chimiothérapeutiques cytotoxiques : le **cisplatine** et le **pemetrexed**. Le cisplatine agit en se fixant de manière covalente à l'ADN des cellules tumorales, perturbant ainsi le mécanisme de réplication. Cette altération entraîne une accumulation de dommages génétiques irréversibles, qui déclenche l'apoptose (mort cellulaire programmée). Le pemetrexed, quant à lui, inhibe plusieurs enzymes clés impliquées dans la synthèse des bases nucléiques nécessaires à la production d'ADN et d'ARN. En bloquant ces voies métaboliques, il freine significativement la prolifération cellulaire, en ciblant particulièrement les cellules à division rapide comme les cellules tumorales.

Bien que ces agents ciblent prioritairement les cellules tumorales, leur action reste relativement peu spécifique. En conséquence, certaines cellules saines, notamment celles à renouvellement rapide, peuvent également être affectées. Cette faible sélectivité est à l'origine de divers effets secondaires, parfois significatifs. Les effets indésirables fréquemment rapportés incluent des nausées sévères, une fatigue marquée, des troubles gastro-

intestinaux (comme la diarrhée), une néphrotoxicité (effet toxique sur les reins), ainsi qu'une myélosuppression (diminution des cellules sanguines).

La prise en compte de cette toxicité constitue donc un enjeu central dans l'évaluation des compromis à opérer entre efficacité thérapeutique et tolérance du traitement pour le patient. C'est précisément cet équilibre que nous cherchons à étudier dans cette phase expérimentale.

À partir du modèle mathématique développé au chapitre 1, nous simulons à présent l'évolution du système sous l'effet d'une chimiothérapie administrée selon un protocole standard. Pour cela, nous modifions l'équation décrivant la dynamique des cellules cancéreuses en y ajoutant un terme $u(t)$, représentant la dose de médicament administrée à chaque instant t . Il ne s'agit pas ici d'un contrôle optimisé, mais d'une modélisation d'une thérapie classique appliquée de manière uniforme.

$$\frac{dC}{dt} = \lambda_C C \left(1 - \frac{C}{C_0}\right) - \mu_C TC - u(t)C$$

Le terme $-u(t)C$ modélise l'effet direct du traitement chimiothérapeutique sur la tumeur. Le contrôle $u(t)$ est supposé être une fonction bornée, contrainte dans un intervalle biologiquement plausible :

$$u(t) \in [u_{\min}, u_{\max}], \quad \text{avec } u_{\min} = 0,5\lambda_C \text{ et } u_{\max} \leq 0,9\lambda_C$$

Cette borne supérieure vise à prévenir une décroissance trop rapide et irréaliste de la masse tumorale. En effet, si $u(t) > \lambda_C$, le terme $-u(t)C$ devient dominant et entraîne une décroissance exponentielle trop rapide du nombre de cellules tumorales, ce qui peut ne pas être biologiquement réaliste. En pratique, une valeur typique pour u_{\max} se situe dans l'intervalle $[0,5\lambda_C, 0,9\lambda_C]$.

L'introduction de ce contrôle chimiothérapeutique conduit ainsi au système dynamique suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC}{dt} = \lambda_C C \left(1 - \frac{C}{C_0}\right) - \mu_C TC - u(t)C \\ \frac{dM_1}{dt} = k_1 - \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C} - \mu_{M_1} M_1 \\ \frac{dM_2}{dt} = \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C} - \mu_{M_2} M_2 \\ \frac{dT}{dt} = \frac{k_T M_1}{K_2 + M_2} - \mu_T T \\ \text{avec } u(t) \in [u_{\min}, u_{\max}], \quad t \in [0, t_f] \end{array} \right.$$

4.2.1 Simulation du système dynamique selon un protocole clinique standard

Dans un premier temps, notre objectif est d'analyser la réponse du corps humain à un protocole standard de chimiothérapie, sans recourir à une stratégie de contrôle optimal. Pour cela, nous utilisons le modèle dynamique, dans lequel la commande $u(t)$ représente l'injection du traitement chimiothérapeutique.

Dans cette simulation, il s'agit simplement d'évaluer l'évolution du système sous l'effet

d'une chimiothérapie administrée selon un protocole standard. Ce protocole repose sur une injection tous les 21 jours, durant 4 à 6 cycles, comme cela se pratique couramment en milieu clinique [22]. À chaque cycle, la dose maximale tolérable est administrée afin d'observer l'état du système immunitaire et la capacité de l'organisme à supporter le traitement.

Dans cette phase de simulation, nous appliquons un protocole thérapeutique standard sur deux patients fictifs atteints d'un cancer du poumon bronchique non à petites cellules (CBNPC) : l'un diagnostiqué à un stade précoce (stade II), l'autre à un stade plus avancé (stade III). Chaque patient est caractérisé par des paramètres biologiques spécifiques, reflétant des profils cliniques distincts. Cette simulation vise à évaluer la sensibilité individuelle au même protocole de chimiothérapie, en particulier sa capacité à réduire la masse tumorale d'au moins 30 %. Ce seuil, couramment retenu en pratique clinique, permet d'envisager une intervention chirurgicale dans des conditions plus favorables, en facilitant l'exérèse de la tumeur après réduction. [23]

Les données cliniques et biologiques initiales de ces patients sont présentées dans le tableau suivant :

TABLE 5 – Données cliniques, biologiques et paramètres du modèle pour les patients

Paramètre	Patient I	Patient II
Âge	54 ans	62 ans
Sexe	Féminin	Masculin
Tabagisme	Non fumeuse	Ancien fumeur
Antécédents médicaux	Aucun	HTA, diabète type 2
Taille / Poids	1,65 m / 65 kg	1,72 m / 74 kg
Données cliniques et biologiques initiales		
Cellules cancéreuses $C(0)$	1×10^5	5×10^5
Macrophages M1 $M_1(0)$	7.5×10^3	2.5×10^4
Macrophages M2 $M_2(0)$	1.5×10^3	5×10^3
Cellules T cytotoxiques $T(0)$	2×10^3	5×10^3
Paramètres du modèle		
λ_C (taux de prolifération tumorale)	10^{-2}	10^{-2}
μ_C (taux de destruction tumorale)	10^{-5}	10^{-5}
μ (taux de différenciation $M_0 \rightarrow M_1$)	0,3	0,3
k_1 (recrutement de M1)	3 000	3 000
γ (activation immunitaire)	200	200
μ_T (mort des cellules T)	0,2	0,2
k_T (recrutement des T)	3 300	3 300
K_1 (constante de demi-saturation)	$0,05 \times C_0$	$0,05 \times C_0$
K_2 (constante de demi-saturation)	10^5	10^5

Implémentation sous MATLAB

Le système dynamique présenté précédemment a été implémenté dans l'environnement MATLAB, afin de simuler et analyser l'évolution des populations cellulaires sous l'effet d'un traitement standard de chimiothérapie. Pour la résolution numérique du système différentiel, nous avons utilisé la fonction `ode45`, fondée sur une méthode de Runge-Kutta explicite d'ordre 4, dont le principe a été détaillé dans le chapitre 2.

CODE MATLAB :

```

1 function simulation_eq_diff
2     clear all; close all; clc; format long;
3     parameters;
4     global t_f Cinit M1init M2init Tinit u_max
5     n = 6; % nombre de s ances th rapeutiques
6     t_f = 126; % temps de traitement fix
7     Cinit = 1e5; M1init = 7.5e3; M2init = 1.5e3; Tinit = 2e3; %
8     % Cinit = 5e5; M1init = 2.5e4; M2init = 5e3; Tinit = 5e3; %
9     % tat initial du patient 1
10    % Cinit = 5e5; M1init = 2.5e4; M2init = 5e3; Tinit = 5e3; %
11    % tat initial du patient 2
12    u_max = 0.9 * lambda_c; % 90% du taux de prolif ration
13    tumorale
14    res = [u_max * ones(n,1); 0];
15    fprintf('Contr le optimal u = \n');
16    disp(res(1:n)');
17    C(1) = Cinit; M1(1) = M1init; M2(1) = M2init; T(1) = Tinit;
18    x0 = [C(1); M1(1); M2(1); T(1)];
19    sol = res(1);
20    hold on
21    for i=1:n
22        options = odeset('AbsTol',1e-9,'RelTol',1e-9);
23        [t, xx] = ode45(@sys_edo(t,z, sol), [(i-1)*t_f/n i*
24            t_f/n], [x0;sol], options);
25        x0 = [xx(end,1); xx(end,2); xx(end,3); xx(end,4)];
26        sol = res(i+1);
27        subplot(1,3,1); plot(t, xx(:,1)); title('Cellules
28            canc reuses C');grid on; hold on;
29        subplot(1,3,2); plot(t, xx(:,4)); title('Lymphocytes T');
30        grid on; hold on;
31        subplot(1,3,3); plot(t, xx(:,5)); title('Injection chimio
32            u (mg/kg/jour)'); grid on; hold on;
33    end
34    x1 = 0:t_f/n:t_f-t_f/n; y1 = res(1:n);
35    subplot(1,3,3); plot(x1,y1,':bo'); reline(0, u_max);
36    title('Injection chimio u (mg/kg/jour)'); grid on;
37    fprintf('Cellules canc reuses finales = %f\n', xx(end,1));
38    fprintf('Lymphocytes T finaux = %f\n', xx(end,4));
39 end
40 function zdot = sys_edo(t, z, u)
41     global t_f
42     parameters;
43     n = length(u);
44     tgrid = linspace(0, t_f, n+1);
45     for i = 1:n
46         if t >= tgrid(i) && t <= tgrid(i+1)
47             U = u(i);
48             zdot = [
49                 lambda_c * z(1) * (1 - z(1)/C_0) - mu_c * z(4) *
50                     z(1) - U * z(1);
51                 k1 - Gamma * z(2) * z(1) / (K1 + z(1)) - Mu * z
52                     (2);
53                 Gamma * z(2) * z(1) / (K1 + z(1)) - Mu * z(3);

```

```

44         k_T * z(2) / (K2 + z(3)) - mu_T * z(4);
45         0];
46     end
47 end
48 end

```

Listing 5 – Simulation du système différentiel pour le traitement par chimiothérapie

Les résultats de la simulation sont présentés ci-après pour chacun des deux patients étudiés.

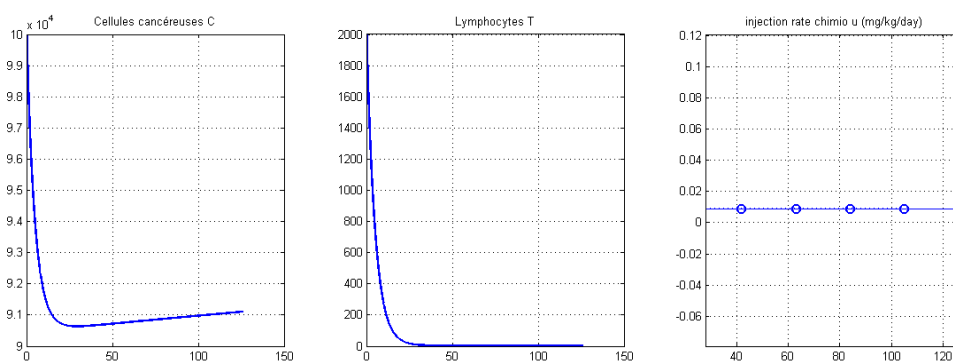


FIGURE 8 – Dynamique du cancer selon un protocole chimiothérapeutique standard pour le patient I

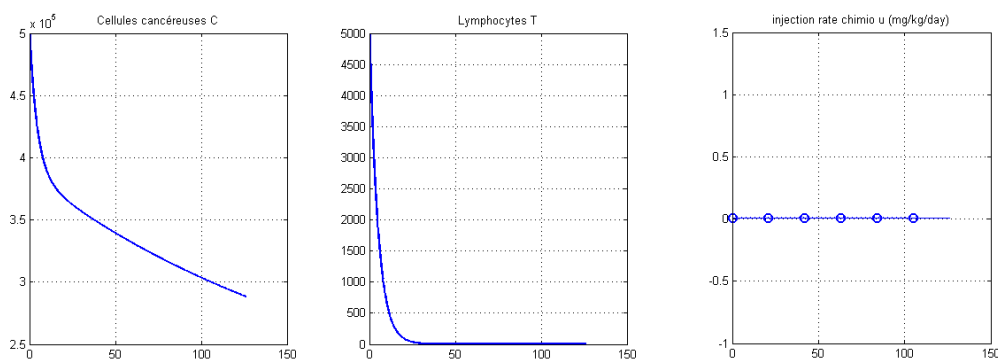


FIGURE 9 – Dynamique du cancer selon un protocole chimiothérapeutique standard pour le patient II

Dans cette simulation, nous avons modélisé un protocole de chimiothérapie basé sur six cycles répartis sur une période de 126 jours, avec l'administration d'une dose fixe de 0,09 mg à chaque cycle. Cette posologie correspond à la dose maximale tolérable (DMT), conformément aux standards cliniques.

Dans le but d'évaluer l'efficacité de ce protocole thérapeutique, nous procédons à l'analyse des courbes de simulation obtenues pour chaque patient.

1. Évaluation de la réponse thérapeutique du Patient I

Le patient I, atteint d'un cancer au stade précoce (stade II), présente initialement une charge tumorale estimée à 10^5 cellules. Après l'administration du protocole standard de chimiothérapie, la population tumorale n'a diminué que très modestement, atteignant environ 91 106 cellules. Cela représente 91 % du volume tumoral initial, bien supérieure au seuil de 30 % généralement requis pour envisager une intervention chirurgicale dans des conditions optimales. Ce résultat suggère une efficacité limitée du traitement sur le contrôle de la masse tumorale.

Sur le plan immunitaire, la réponse est encore plus préoccupante. Le nombre de cellules T cytotoxiques, essentielles à la réponse antitumorale, chute drastiquement au cours du traitement : passant de 2×10^3 cellules à une valeur finale de 3,47 cellules. Ce niveau extrêmement bas est largement inférieur à la plage physiologique (comprise entre 500 et 1 200 cellules) [25], traduisant une immunodépression sévère.

Ces observations soulignent les limites du protocole étudié : non seulement il ne parvient pas à réduire suffisamment la tumeur, mais il induit également une altération importante de la réponse immunitaire, remettant en question sa pertinence.

1. Évaluation de la réponse thérapeutique du Patient II

Le patient II, atteint d'un cancer au stade avancé (stade III), présente une masse tumorale initiale estimée à 5×10^5 cellules. Après le protocole standard de chimiothérapie, la population tumorale est réduite à environ 288 257 cellules. Cela correspond à 57,65 % de la charge initiale, soit une réduction d'environ 42 %.

Bien que cette diminution soit cliniquement significative, la masse résiduelle reste trop importante pour envisager une chirurgie. En effet, plus de la moitié des cellules tumorales initiales sont encore présentes — bien au-delà du seuil critique de 30 % requis pour une exérèse chirurgicale.

Cependant, cette efficacité relative s'accompagne d'une atteinte sévère du système immunitaire. Le nombre de cellules T cytotoxiques, initialement de 5×10^3 , chute à 2,63 à la fin du traitement. Cette réduction extrême traduit une immunosuppression marquée, comparable à celle observée chez le premier patient. Cette chute compromet non seulement les capacités de défense de l'organisme, mais augmente également le risque de rechute ou de complications infectieuses.

Ainsi, bien que le protocole permette ici une meilleure réduction tumorale, il induit une toxicité immunitaire alarmante, ce qui remet en question sa viabilité en tant que traitement unique.

4.2.2 Étude des résultats sous l'effet exclusif de la chimiothérapie

Lors de cette première simulation, seule la chimiothérapie, représentée par le contrôle $u(t)$, a été prise en compte. Cette configuration nous a permis d'observer les comportements dynamiques suivants :

- La population tumorale $C(t)$ ne parvient pas à descendre en dessous du seuil critique de 30%, malgré l'intensité maximale du traitement administré. Cela montre que le protocole suivi reste insuffisant pour obtenir une réduction tumorale significative. Dans ces conditions, une intervention chirurgicale ne pourrait être envisagée, car

la tumeur n'a pas suffisamment régressé pour permettre une exérèse dans de bonnes conditions .

- La forte diminution des populations cellulaires observée lors de cette simulation soulève des inquiétudes. Elle indique non seulement que le traitement peut être contre-productif, mais aussi qu'il risque d'affaiblir gravement l'état général du patient. Une telle toxicité constitue un signal d'alerte, suggérant que le protocole standard utilisé pourrait ne pas être suffisamment adapté. Il devient alors nécessaire de remettre en question son efficacité réelle et sa tolérance, en envisageant des stratégies thérapeutiques plus équilibrées

Évaluation critique du protocole thérapeutique standard : Les résultats des simulations pour les deux patients mettent en évidence les **limites majeures** du protocole standard de chimiothérapie. Bien qu'il permette une *réduction partielle de la masse tumorale* — plus marquée chez le patient au stade avancé (42 %) —, celle-ci reste **insuffisante** pour envisager une chirurgie dans de bonnes conditions. Dans le cas du premier patient, la diminution est encore plus faible, confirmant l'**inefficacité tumorale du traitement à court terme**.

Ce qui demeure particulièrement préoccupant, c'est que dans les deux cas, le traitement s'accompagne d'une **baisse drastique des cellules T cytotoxiques** (environ 2,6 en fin de traitement), révélant une *immunosuppression sévère*. Un tel déséquilibre affaiblit considérablement les défenses immunitaires du patient et augmente le risque de rechute ou de complications infectieuses.

Par ailleurs, les résultats révèlent une **hétérogénéité interindividuelle** : à protocole identique, les réponses varient selon les caractéristiques propres à chaque patient. Cela souligne le *manque de personnalisation* du schéma thérapeutique, dont l'**efficacité variable** et la **toxicité élevée** limitent la viabilité.

Dans la suite de notre travail, nous chercherons donc à concevoir des *stratégies thérapeutiques plus équilibrées*, en tenant compte de la dynamique tumorale et immunitaire. L'objectif est de proposer un **modèle de traitement plus optimal**, combinant efficacité antitumorale et préservation du système immunitaire, par le biais notamment de *contrôles optimaux* et d'*approches combinées*.

4.3 VERS UNE THÉRAPIE COMBINÉE : CHIMIOTHÉRAPIE ET IMMUNOTHÉRAPIE

Après avoir constaté que la chimiothérapie seule ne permet pas de faire disparaître complètement les cellules cancéreuses, nous proposons d'explorer une stratégie thérapeutique combinée. Cette approche consiste à associer la chimiothérapie à l'immunothérapie, en s'inspirant du protocole clinique de l'étude KEYNOTE-671, un essai clinique international de phase III qui évalue l'efficacité de l'ajout d'une immunothérapie (pembrolizumab) à la prise en charge standard du cancer du poumon non à petites cellules, chez des patients opérables à un stade précoce ou localement avancé.

Le protocole suivi s'inspire d'une approche couramment adoptée par plusieurs établissements du *National Health Service* (NHS) [26]. La chimiothérapie repose sur l'association de la cisplatine et du pemetrexed, deux agents cytotoxiques déjà présentés dans la première partie. L'immunothérapie, quant à elle, fait appel au pembrolizumab qui agit en modifiant le système de contrôle du système immunitaire.

Normalement, le système immunitaire possède des « freins » appelés *points de contrôle*, comme la protéine **PD-1**, qui empêchent une activation excessive des lymphocytes T, évitant ainsi des attaques non désirées contre le corps. Les cellules cancéreuses exploitent ce frein en exprimant un ligand, **PD-L1**, qui se lie à **PD-1**, bloquant ainsi l'attaque des lymphocytes T sur la tumeur. Le *pembrolizumab* est un anticorps monoclonal qui bloque cette liaison.

Pour modéliser l'effet du *pembrolizumab*, on introduit un **terme de contrôle**, noté $v(t)$, dans l'équation qui décrit l'évolution des lymphocytes T, et le terme $v(t)$ permet de représenter cette stimulation externe dans le modèle.

L'équation devient alors :

$$\frac{dT}{dt} = k_T \frac{M_1}{K_2 + M_2} - \mu_T T + v(t)$$

Afin d'éviter une réponse immunitaire excessive, on impose une plage de valeurs pour $v(t)$:

$$0 \leq v(t) \leq v_{\max}$$

Le corps humain dispose d'un mécanisme naturel de régulation de la production des lymphocytes T, contrôlé notamment par le paramètre k_T . Celui-ci représente un seuil physiologique à ne pas dépasser afin que la réponse immunitaire demeure équilibrée.

Or, lorsqu'un traitement thérapeutique stimule fortement cette production, et que le taux d'activation $v(t)$ dépasse significativement la valeur de k_T , cela peut entraîner une surréaction du système immunitaire. Ce phénomène est connu sous le nom de *tempête cytokinique* : une réponse inflammatoire excessive pouvant être dangereuse, voire létale, pour le patient.

Pour éviter de déclencher une *tempête cytokinique*, il est pertinent d'imposer une contrainte de sécurité sur le contrôle $v(t)$. L'objectif est de ne pas stimuler excessivement la production de lymphocytes T, afin de préserver un équilibre immunitaire et d'éviter toute réponse inflammatoire incontrôlée.

Dans ce cadre, maintenir $v(t)$ en dessous d'un certain seuil permet de stabiliser la réponse immunitaire sans risque de sur activation. Une stratégie prudente consiste à restreindre la valeur maximale du contrôle immunitaire $v(t)$ à l'intervalle suivant :

$$v_{\max} \leq 0.5 \times k_T$$

Ce choix garantit une stimulation suffisante du système immunitaire, tout en préservant une marge de sécurité pour éviter toute sur-activation pouvant mener à une tempête cytokinique (réponse immunitaire excessive).

Cette borne traduit l'idée que le système immunitaire doit être stimulé de manière modérée, sans être brusqué, pour garantir l'efficacité du traitement tout en minimisant les risques.

4.3.1 Extension du protocole thérapeutique : introduction de l'immunothérapie

Dans la première phase de notre étude, nous avons analysé les effets d'un traitement basé uniquement sur la chimiothérapie. Bien que cette approche ait permis une réduction

partielle de la masse tumorale, elle s'est révélée insuffisante pour garantir une rémission complète, tout en induisant une toxicité importante sur les cellules immunitaires.

Pour pallier ces limites, nous enrichissons désormais notre modèle en introduisant une seconde modalité thérapeutique : **l'immunothérapie**. Cette stratégie vise à stimuler le système immunitaire afin de renforcer la lutte contre la tumeur.

Sur le plan mathématique, cela se traduit par l'ajout d'un second terme de contrôle, noté $v(t)$, représentant l'administration de l'immunothérapie. Ce nouveau terme est intégré à la **troisième équation du système différentiel**, correspondant à la dynamique des lymphocytes T cytotoxiques. Ainsi, le modèle prend désormais en compte l'effet combiné de la chimiothérapie ($u(t)$) et de l'immunothérapie ($v(t)$), ouvrant la voie à l'étude d'un protocole thérapeutique optimisé et mieux équilibré. Ainsi on obtient le nouveau système dynamique suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC}{dt} = \lambda_C C \left(1 - \frac{C}{C_0}\right) - \mu_C TC - u(t)C, \\ \frac{dM_1}{dt} = k_1 - \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C} - \mu M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} = \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C} - \mu M_2, \\ \frac{dT}{dt} = \frac{k_T M_1}{K_2 + M_2} - \mu_T T + v(t), \\ \text{avec} \\ u(t) \in [u_{\min}, u_{\max}], \quad v(t) \in [0, v_{\max}] \quad t \in [0, t_f] \end{array} \right.$$

Nous abordons à présent la résolution de ce problème dans le cadre des deux scénarios cliniques présentés dans la section précédente. Cette démarche a pour objectif d'identifier, pour chacun des cas, les stratégies thérapeutiques les plus adaptées en fonction du profil clinique spécifique de chaque patient.

4.4 ÉTUDE D'UN PATIENT ATTEINT D'UN CANCER PRÉ-COCE

Nous reprenons ici le même patient fictif étudié dans la première section, mais cette fois dans le but de lui appliquer un protocole de traitement différent. Contrairement à l'approche standard utilisée précédemment, nous cherchons maintenant à optimiser le protocole thérapeutique en utilisant une méthode de contrôle optimal.

Deux objectifs principaux sont visés dans cette nouvelle approche : d'une part, réduire la durée totale du traitement en contrôlant la maladie le plus rapidement possible ; d'autre part, minimiser le coût associé aux injections, c'est-à-dire la quantité totale de médicament administrée.

4.4.1 Problème à temps optimal

Dans un premier temps, nous nous concentrons sur l'optimisation de la durée du traitement. L'objectif ici est de déterminer la période optimale qui permet de ramener la tumeur à un état maîtrisé(voire éradiqué) dans le délais le plus court possible

Pour cela, nous formulons le problème de contrôle à temps optimal, comme suit :où nous cherchons seulement à déterminer la meilleure durée de traitement t_f :

Le problème de contrôle optimal, intégrant désormais les deux modalités thérapeutiques, la chimiothérapie via le contrôle $u(t)$, et l'immunothérapie via le contrôle $v(t)$, peut s'écrire de la manière suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \min_{u(t), v(t), t_f} J(u, v, t_f) = \int_0^{t_f} 1 dt, \\ \frac{dC}{dt} = \lambda_C C \left(1 - \frac{C}{C_0}\right) - \mu_C T C - u(t)C, \\ \frac{dM_1}{dt} = k_1 - \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C} - \mu M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} = \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C} - \mu M_2, \\ \frac{dT}{dt} = \frac{k_T M_1}{K_2 + M_2} - \mu_T T + v(t), \\ \text{où } u(t) \in [u_{\min}, u_{\max}], \quad v(t) \in [0, v_{\max}], \quad t \in [0, t_f] \\ C(0) = C_{init}, M_1(0) = M_{1init}, M_2(0) = M_{2init}, T(0) = T_{init} \\ T(t_f) \in [500, 1200], \quad C(t_f) \leq 30\%C(0) \end{array} \right.$$

Les conditions initiales spécifiques du **Patient I**, telles que rapportées dans le tableau clinique en début de chapitre, sont les suivantes :

$$C(0) = 1 \times 10^5, \quad M_1(0) = 7,5 \times 10^3, \quad M_2(0) = 1,5 \times 10^3, \quad T(0) = 2 \times 10^3.$$

Implémentation sous Matlab

L'implémentation numérique du problème de contrôle optimal a été réalisée sous MATLAB. Elle repose principalement sur la résolution d'un problème d'optimisation contrainte à l'aide de la fonction `fmincon`, en exploitant les dynamiques biologiques modélisées précédemment.

Afin de guider la résolution vers des résultats physiologiquement pertinents, deux contraintes biologiques majeures ont été imposées :

- La population de cellules cancéreuses $C(t)$ doit être réduite à un niveau inférieur ou égal à 30% de sa valeur initiale $C(0)$. Cette contrainte représente une condition clinique minimale pour envisager une intervention chirurgicale.
- Le nombre de lymphocytes $T(t)$ (cellules immunitaires) doit rester dans un intervalle de sécurité compris entre 500 et 1200 cellules, afin d'éviter une immunosuppression critique ou une réaction immunitaire excessive.

Le traitement est divisé en 5 cycles ou séances thérapeutiques. À chaque cycle, deux contrôles sont ajustés : $u(t)$ (dose de chimiothérapie) et $v(t)$ (dose de stimulation immunitaire). L'intervalle de temps global $[0, t_f]$ est discrétisé en n sous-intervalles, et pour chaque sous-intervalle, une dose constante est appliquée.

Une boucle temporelle est mise en place dans le programme pour simuler le comportement du système biologique entre chaque cycle. Après chaque injection thérapeutique, on observe l'évolution des variables d'état : cellules cancéreuses C , monocytes M_1 , macrophages M_2 et lymphocytes T . Ces valeurs finales servent d'état initial au cycle suivant. Ce principe reflète la réalité clinique où les effets d'un traitement ne sont pas instantanés, mais s'observent après un certain délai de réaction de l'organisme.

Code Matlab

```
1 function opt_temps_  
2     clear all; close all; clc; format long;  
3     parameters;  
4     global Cinit M1init M2init Tinit u_max v_max  
5  
6  
7     n = 5; % nombre de s ances th rapeutiques  
8     Cinit = 1e5; M1init = 7.5e3; M2init = 1.5e3; Tinit = 2e3; %  
9     %tat initial du patient 1  
10    %Cinit = 5e5; M1init = 2.5e4; M2init = 5e3; Tinit = 5e3; %  
11    %tat initial du patient 2  
12  
13    u_max = 0.7 * lambda_c;  
14    v_max = 0.5 * k_T;  
15  
16    %%%%%%%%%%%%% Initialisation pour fmincon %%%%%%%%%%%%%  
17    tfinit = 100;  
18    xinit = [u_max * rand(n*1); v_max * rand(n*1); tfinit];  
19    lb = [zeros(2*n+1,1)];  
20    ub = [u_max * ones(n,1); v_max * ones(n,1);100];  
21  
22    %%%%%%%%% Optimisation %%%%%%%%%  
23    options = optimset('Display','iter','Algorithm','active-set',  
24    'MaxFunEvals',100000);  
25    [res, Fval, exitflag] = fmincon(@tempsfinal, xinit, [], [],  
26    [], [], lb, ub, @cond, options);  
27    fprintf('Contr le optimal u = \n'); disp(res(1:n));  
28    fprintf('Contr le optimal v = \n'); disp(res(n+1:2*n));  
29    fprintf('EXITFLAG = %f\n', exitflag);  
30    fprintf('temps minimum = %f\n', res(2*n+1));  
31    %%%Simulation finale, trac des trajectoires optimales%%  
32    x0 = [Cinit; M1init; M2init; Tinit];  
33    t_f = res(end);  
34    options = odeset('AbsTol',1e-6,'RelTol',1e-6);  
35    [t, xx] = ode45(@(t,z) sys_edo(t,z,res), [0; t_f], x0,  
36    options);  
37    figure;  
38    subplot(221); plot(t, xx(:,1), 'r');title('Cellules  
39    canc reuses C'); grid on;  
40    subplot(222); plot(t, xx(:,4), 'r');title('Lymphocytes T');  
41    grid on;  
42    x1 = 0:t_f/n:t_f - t_f/n;  
43    y1 = res(1:n); y2 = res(n+1:2*n);  
44    subplot(223); plot(x1, y1, ':bo'); reffline(0, u_max);  
45    title('chimioth rapie u (mg/kg/day)'); grid on;  
46    subplot(224); plot(x1, y2, ':bo'); reffline(0, v_max);  
47    title('immunoth rapie v (mg/kg/day)'); grid on;  
48    fprintf('Cellules prolif rantes finales = %f\n', xx(end,1));  
49    fprintf('Cellules lymphocytes finales = %f\n', xx(end,4));  
50 end  
51 %%%%%%%%%%%%% Contraintes %%%%%%%%%%%%%  
52 function [c, ceq] = cond(u)  
53     global Cinit M1init M2init Tinit
```

```
46     parameters;
47     n = (length(u)-1)/2;
48     t_f = u(end);
49
50     C(1) = Cinit; M_1(1) = M1init; M_2(1) = M2init; T(1) = Tinit;
51     c = [];
52
53     for i = 1:n
54         options = odeset('AbsTol',1e-6,'RelTol',1e-6);
55         [t, zz] = ode45(@SYS_ODE, [(i-1)*t_f/n; i*t_f/n], ...
56             [C(i); M_1(i); M_2(i); T(i); u(i); u(n+i)],
57             options);
58         C(i+1) = zz(end,1);
59         M_1(i+1) = zz(end,2);
60         M_2(i+1) = zz(end,3);
61         T(i+1) = zz(end,4);
62     end
63
64     c = [abs(T(end) - 850) - 350; % T(t_f) [500, 1200]
65         C(end) - 0.3*Cinit]; % C(t_f) 30% de Cinit
66     ceq = [];
67 end
68 %%%%%%%%%%%%%%% Fonction objectif %%%%%%%%%%%%%%%
69 function val = tempsfinal(u_tf)
70     val = u_tf(end);
71 end
72 %%%%%%%%%%%%%%% Syst me dynamique %%%%%%%%%%%%%%%
73 function zdot = sys_edo(t, z, u)
74     parameters;
75     n = (length(u)-1)/2;
76     t_f = u(end);
77     past = linspace(0, t_f, n+1);
78
79     for i = 1:n
80         if (t >= past(i)) && (t <= past(i+1))
81             U = u(i); V = u(n+i);
82         end
83     end
84
85     zdot = [
86         lambda_c * z(1) * (1 - z(1)/C_0) - mu_c * z(4) * z(1) - U
87             * z(1);
88         k_1 - gamm * z(2) * z(1)/(K_1 + z(1)) - m_u * z(2);
89         gamm * z(2) * z(1)/(K_1 + z(1)) - m_u * z(3);
90         k_T * z(2)/(K_2 + z(3)) - mu_T * z(4) + V
91     ];
92 end
93 %%%%%%%%%%%%%%% Syst me dynamique contraintes %%%%%%%%%%%%%%%
94 function ydot = SYS_ODE(t, x)
95     parameters;
96     ydot = [
```

```

97     lambda_c * x(1) * (1 - x(1)/C_0) - mu_c * x(4) * x(1) - x(5) *
      x(1);
98     k_1 - gamm * x(2) * x(1)/(K_1 + x(1)) - m_u * x(2);
99     gamm * x(2) * x(1)/(K_1 + x(1)) - m_u * x(3);
100    k_T * x(2)/(K_2 + x(3)) - mu_T * x(4) + x(6);
101    0;
102    0
103 ] ;
104 end

```

Listing 6 – Fonction opt_temps_

Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure suivante :

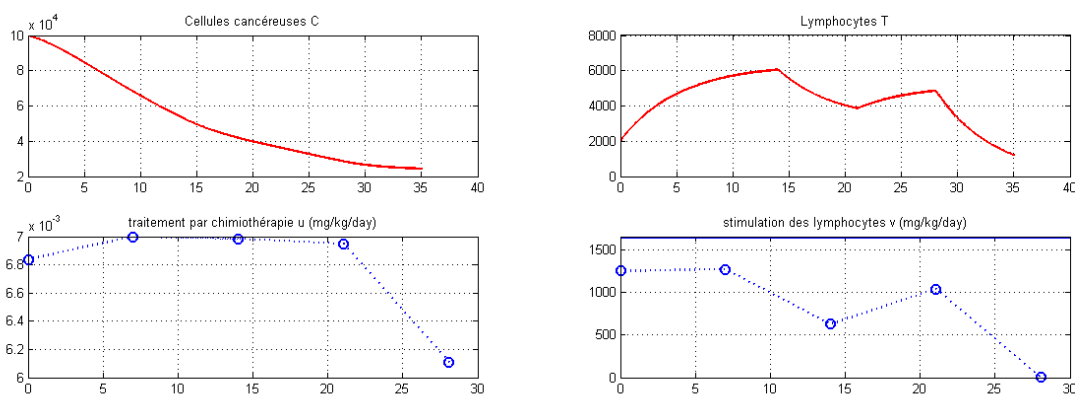


FIGURE 10 – Optimisation du temps final-Patient 1

Analyse des résultats numériques

L’algorithme d’optimisation a permis de déterminer les profils temporels optimaux des contrôles $u(t)$ (chimiothérapie) et $v(t)$ (immunothérapie) dans le cadre d’un protocole thérapeutique réparti sur **35 jours**, soit cinq cycles hebdomadaires de 7 jours chacun. Le tableau suivant présente les doses optimales administrées au cours de chaque cycle.

TABLE 6 – Doses optimales de chimiothérapie et d’immunothérapie

Cycle	Dose de chimiothérapie u ($\times 10^{-3}$ mg/jour)	Dose d’immunothérapie v ($\mu\text{g}/\text{jour}$)
1	6,84	11 250
7	7,00	1 265
14	6,98	628
21	6,94	1 036
28	6,11	0

On observe que les doses de chimiothérapie restent proches du maximum autorisé durant les premières séances, puis diminuent légèrement, ce qui traduit une stratégie de choc initial sur la tumeur. Du côté de l’immunothérapie, une dose très forte est appliquée au début, puis elle est progressivement réduite jusqu’à être totalement arrêtée, indiquant une réaction favorable du système immunitaire.

- À l'issue du traitement, il ne reste que 25 % de la masse tumorale initiale. Cette réduction importante permet d'envisager une **intervention chirurgicale**, conformément aux critères cliniques adoptés.
- Concernant les lymphocytes $T(t)$, on observe que leur concentration finale atteint $T(t_f) = 1200$ cellules, ce qui correspond à la borne supérieure de l'intervalle de sécurité fixé (entre 500 et 1200). Cela signifie que l'immunité du patient est conservée de manière optimale, malgré l'agressivité du traitement.

Nous avons démontré que le système dynamique est contrôlable : il est possible, en 35 jours, de ramener l'état initial, marqué par une charge tumorale élevée, à un état cible satisfaisant, avec une population tumorale réduite à moins de 30 %, conformément à l'objectif thérapeutique fixé.

Cependant, cette stratégie implique un enchaînement intensif des cures, avec des cycles rapprochés, ce qui peut s'avérer cliniquement contraignant, voire difficilement supportable pour le patient. Pour cette raison, nous cherchons à concevoir un protocole plus réaliste, en élargissant l'intervalle entre les cycles, tout en conservant l'efficacité du traitement.

Dans cette optique, nous poursuivons l'optimisation du protocole à travers un nouveau problème de contrôle, cette fois basé sur la **minimisation d'une fonction coût**.

4.4.2 Problème à coût optimal

Après avoir étudié une première approche visant à minimiser la durée du traitement, nous nous intéressons à présent à une stratégie centrée sur la **minimisation de la quantité totale de médicaments administrés**, incluant à la fois la chimiothérapie et l'immunothérapie.

Ce critère est motivé par des considérations cliniques : une réduction des doses permettrait de **limiter les effets secondaires**, d'améliorer la tolérance du patient et de diminuer la toxicité globale du protocole thérapeutique.

Dans cette approche, la durée du traitement est supposée **fixée à 105 jours**. L'objectif devient alors de déterminer, sur cet intervalle imposé, les fonctions de contrôle optimales $u(t)$ et $v(t)$ minimisant la charge thérapeutique globale.

$$\left\{ \begin{array}{l} \min_{u(t), v(t)} J(u, v) = \int_0^{105} (w_1 u(t) + w_2 v(t)) dt \\ \frac{dC}{dt} = \lambda_C C \left(1 - \frac{C}{C_0}\right) - \mu_C TC - u(t)C, \\ \frac{dM_1}{dt} = k_1 - \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C} - \mu M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} = \frac{\gamma M_1 C}{K_1 + C} - \mu M_2, \\ \frac{dT}{dt} = \frac{k_T M_1}{K_2 + M_2} - \mu_T T + v(t), \\ \text{avec } u(t) \in [u_{\min}, u_{\max}], \quad v(t) \in [0, v_{\max}], \quad t \in [0, 105] \\ C(0) = 1 \times 10^5, \quad M_1(0) = 7,5 \times 10^3, \quad M_2(0) = 1,5 \times 10^3, \quad T(0) = 2 \times 10^3, \\ T(t_f) \in [500, 1200], \quad C(t_f) \leq 0,3 C(0) \end{array} \right.$$

Le protocole est réparti sur **5** séances, et le but est de calculer les profils de commande

optimaux (u_i, v_i) qui satisfont les contraintes biologiques tout en minimisant le coût total.

Pour refléter l'impact clinique différent des traitements, des **poids différenciés** sont utilisés dans la fonction objectif. Étant donné que la chimiothérapie induit généralement des effets secondaires plus importants que l'immunothérapie, elle reçoit un poids plus élevé :

$$w_1 = 0,7 \quad (\text{chimiothérapie}), \quad w_2 = 0,3 \quad (\text{immunothérapie}).$$

Remarque 4.1. On observe une différence notable dans les ordres de grandeur des fonctions de contrôle : les valeurs de $u(t)$ (chimiothérapie) sont de l'ordre de 10^{-3} , tandis que celles de $v(t)$ (immunothérapie) se situent entre 10^2 et 10^3 . Une telle disparité peut fausser l'évaluation de la fonction coût si les poids w_1 et w_2 ne sont pas choisis avec précaution.

Pour éviter ce déséquilibre, il est judicieux d'effectuer une **normalisation** des contrôles, en divisant chaque u_i et v_i par leurs valeurs maximales respectives (u_{\max} et v_{\max}). Cette démarche permet de travailler avec des quantités sans dimension, assurant ainsi une pondération plus équitable dans la fonction objective.

Implémentation sous MATLAB

L'implémentation numérique de ce problème est réalisée à l'aide de la fonction `fmincon` de MATLAB.

Code Matlab :

```

1 function opt_cout
2     clear all; close all; clc; format long;
3     parameters;
4     global t_f Cinit M1init M2init Tinit u_max v_max w1 w2
5     n = 5;
6     t_f = 105;
7     Cinit = 1e5; M1init = 7.5e3; M2init = 1.5e3; Tinit = 2e3; %
           tat   initial du patient 1
8     % Cinit = 5e5; M1init = 2.5e4; M2init = 5e3; Tinit = 5e3; %
           tat   initial du patient 2
9     u_max = 0.7 * lambda_c;
10    v_max = 0.5 * k_T;
11    w1 = 0.7; w2 = 0.3;
12
13    xinit = [u_max * rand(n*1); v_max * rand(n*1)];
14    lb = [zeros(2*n,1)];
15    ub = [u_max * ones(n,1); v_max * ones(n,1)];
16
17
18    options = optimset('Display','iter','Algorithm','active-set',
           'MaxFunEvals',100000);
19    [res, Fval, exitflag] = fmincon(@coutfinal, xinit, [], [],
           [], [], lb, ub, @cond, options);
20
21    fprintf('Contr le optimal u = \n');
22    disp(res(1:n)');
23    fprintf('Contr le optimal v = \n');
24    disp(res(n+1:2*n)');

```

```
25     fprintf('EXITFLAG = %f\n', exitflag);
26
27     x0 = [Cinit; M1init; M2init; Tinit];
28     options = odeset('AbsTol',1e-6,'RelTol',1e-6);
29     [t, xx] = ode45(@(t,z) sys_edo(t,z,res), [0; t_f], x0,
30                   options);
31
32     figure;
33     subplot(2,2,1); plot(t, xx(:,1)); title('Cellules
34           canc reuses C'); hold on; grid on;
35     subplot(2,2,2); plot(t, xx(:,4)); title('Lymphocytes T');
36           hold on; grid on;
37
38     x1 = 0:t_f/n:t_f-t_f/n;
39     y1 = res(1:n); y2 = res(n+1:2*n);
40     subplot(2,2,3); plot(x1,y1,':bo'); refline(0, u_max); title('
41           Chimioth rapie u (mg/kg/day)'); hold on; grid on;
42     subplot(2,2,4); plot(x1,y2,':bo'); refline(0, v_max); title('
43           Immunoth rapie v (mg/kg/day)'); hold on; grid on;
44
45     fprintf('Cellules canc reuses finales = %f\n', xx(end,1));
46     fprintf('Cellules lymphocytes finales = %f\n', xx(end,4));
47 end
48 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
49 function [c, ceq] = cond(u)
50     global t_f Cinit M1init M2init Tinit
51     parameters;
52     n = length(u)/2;
53     C = zeros(1,n+1); M1 = C; M2 = C; T = C;
54     C(1) = Cinit; M1(1) = M1init; M2(1) = M2init; T(1) = Tinit;
55     c = [];
56     for i = 1:n
57         options = odeset('AbsTol',1e-6,'RelTol',1e-6);
58         [~, zz] = ode45(@SYS_ODE, [(i-1)*t_f/n i*t_f/n], ...
59             [C(i); M1(i); M2(i); T(i); u(i); u(n+i)], options);
60         C(i+1) = zz(end,1);
61         M1(i+1) = zz(end,2);
62         M2(i+1) = zz(end,3);
63         T(i+1) = zz(end,4);
64     end
65     c = [c; abs(T(end) - 850) - 350;
66         C(end) - 0.01 * Cinit];
67     ceq = [];
68 end
69 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
70 function val = coutfinal(u)
71     global u_max v_max w1 w2
72     n = length(u)/2;
73     val = sum(w1*u(1:n)/u_max + w2*u(n+1:2*n)/v_max);
74 end
75 %%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
76 function zdot = sys_edo(t, z, u)
77     global t_f
```

```

73 parameters;
74 n = length(u)/2;
75 tgrid = linspace(0, t_f, n+1);
76 for i = 1:n
77     if t >= tgrid(i) && t <= tgrid(i+1)
78         U = u(i); V = u(n+i);
79     end
80 end
81 zdot = [lambda_c * z(1) * (1 - z(1)/C_0) - mu_c*z(4) * z(1) -
        U*z(1);
82         k1 - Gamma * z(2) * z(1) / (K1 + z(1)) - Mu * z(2);
83         Gamma * z(2) * z(1) / (K1 + z(1)) - Mu * z(3);
84         k_T * z(2) / (K2 + z(3)) - mu_T * z(4) + V ];
85 end
86 %%%%%%%%%% syst me dynamique pour les contraintes %%%%%%%%%%%
87 function ydot = SYS_ODE(t, x)
88     parameters;
89     ydot = [lambda_c*x(1) * (1 - x(1)/C_0) -mu_c*x(4)* x(1)-x(5)*
        x(1);
90             k1 - Gamma * x(2) * x(1) / (K1 + x(1)) - Mu * x(2);
91             Gamma * x(2) * x(1) / (K1 + x(1)) - Mu * x(3);
92             k_T * x(2) / (K2 + x(3)) - mu_T * x(4) + x(6);
93             0;
94             0 ];
95 end

```

Listing 7 – Code d’optimisation du coût total du traitement

Les résultats sont visualisé dans la figure suivante :

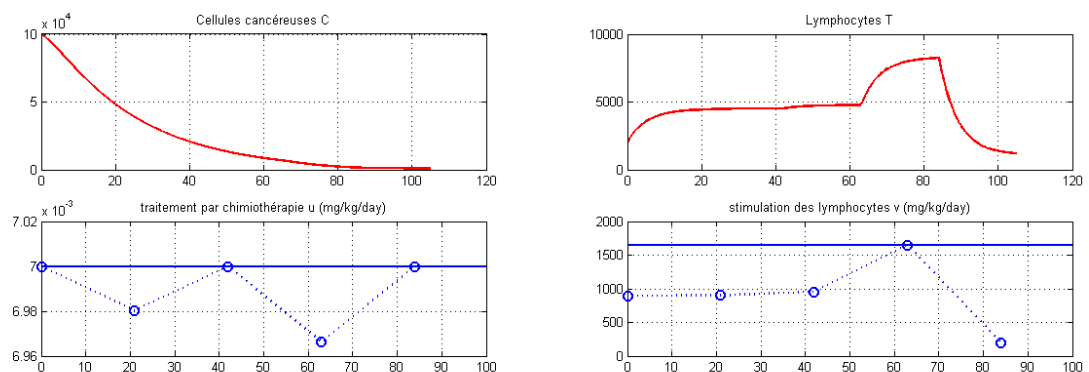


FIGURE 11 – Optimisation du Coût de traitement - Patient 1

Analyse des résultats numériques

Les résultats obtenus suite à l’optimisation du protocole montrent une stratégie thérapeutique équilibrée entre efficacité antitumorale et préservation des cellules immunitaires.

Les doses optimales de chimiothérapie u_i et d'immunothérapie v_i calculées pour les cinq cycles de traitement sont les suivantes :

TABLE 7 – Doses optimales de chimiothérapie et d'immunothérapie

Cycle	Dose de chimiothérapie u ($\times 10^{-3}$ mg/jour)	Dose d'immunothérapie v ($\mu\text{g}/\text{jour}$)
1	7,00	894
21	6,98	902
42	7,00	950
63	6,96	1650
84	7,00	198

L'évolution des populations cellulaires au cours du traitement montre une nette régression de la tumeur. Le nombre de cellules cancéreuses passe de $C(0) = 10 \times 10^4$ à $C(t_f) = 1 \times 10^3$ à la fin du protocole, ce qui représente une réduction de **99%** du volume tumoral initial. Ce seuil est cliniquement significatif, et permettrait d'envisager une intervention chirurgicale dans de bonnes conditions.

Du côté des lymphocytes T, le niveau final est de $T(t_f) = 1200$, ce qui correspond à une valeur maximale tolérable. Cette préservation du système immunitaire valide l'intérêt de l'approche mixte chimiothérapie-immunothérapie, et confirme que le protocole respecte les contraintes biologiques fixées (entre 500 et 1200 cellules)

Les résultats obtenus indiquent une quasi-rémission, traduisant une guérison clinique chez les patients. À ce stade, deux stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées : soit une intervention chirurgicale pour retirer les cellules tumorales résiduelles, soit la mise en place d'une immunothérapie de maintenance afin de consolider la réponse obtenue et prévenir toute récurrence.

4.5 ÉTUDE D'UN PATIENT ATTEINT D'UN CANCER AVANCÉ

Nous nous intéressons à présent au cas du deuxième patient, diagnostiqué à un stade avancé de la maladie relativement au premier patient, en nous appuyant sur les paramètres cliniques présentés dans le tableau en début de chapitre. À l'instar du premier cas étudié, notre objectif est de déterminer le schéma optimal d'administration du traitement ainsi que le coût associé, en appliquant la même approche méthodologique.

4.5.1 Problème à temps optimal

Comme pour le premier patient, nous cherchons ici à déterminer le temps de traitement optimal. L'objectif est de minimiser la durée nécessaire pour atteindre l'effet thérapeutique souhaité.

Implémentation sous MATLAB

Afin de simuler l'évolution tumorale du deuxième patient, le script MATLAB initialement conçu pour le premier cas a été réutilisé. Les paramètres spécifiques au patient 1 ont été conservés dans le code sous forme de commentaires, tandis que ceux du patient 2, atteint d'un stade plus avancé de la pathologie, ont été introduits à leur place. Cette

démarche assure une personnalisation du modèle en fonction des caractéristiques cliniques du second patient, permettant une analyse plus fidèle de sa réponse au traitement.

La figure ci-dessous illustre clairement cette modification, en montrant la substitution directe des paramètres cliniques du patient 1 par ceux du patient 2 dans le script MATLAB.

```
function opt_temps_
    clear all; close all; clc; format long;
    parameters;
    global Cinit M1init M2init Tinit u_max v_max

    n = 5; % nombre de s ances th rapeutiques
    %Cinit = 1e5; M1init = 7.5e3; M2init = 1.5e3; Tinit = 2e3; %
    %tat initial du patient 1
    Cinit = 5e5; M1init = 2.5e4; M2init = 5e3; Tinit = 5e3; %
    %tat initial du patient 2
```

FIGURE 12 – Adaptation du script MATLAB pour le second patient.

Les résultats de cette nouvelle simulation sont présentés ci-dessous :

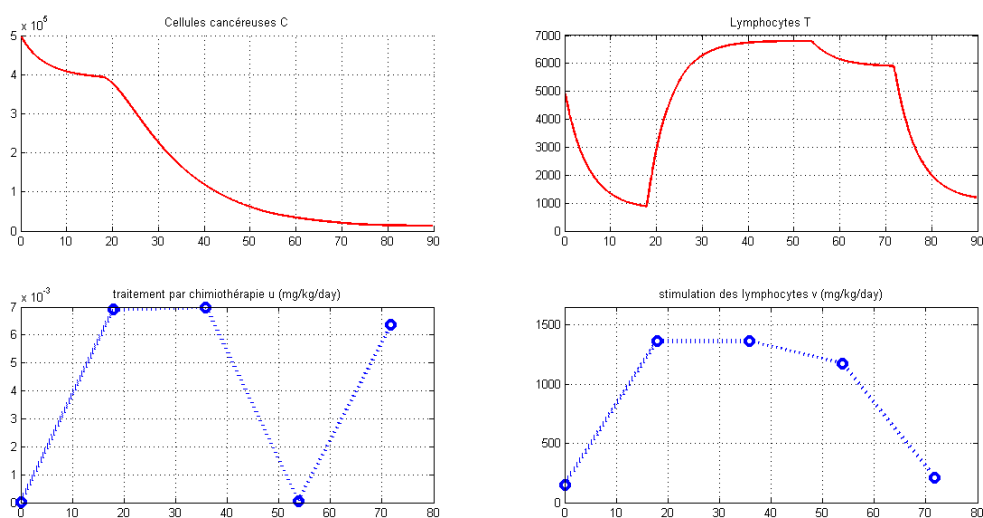


FIGURE 13 – Optimisation du temps final- Patient 2

Analyse des résultats numériques

En observant les résultats obtenus, nous avons pu identifier un protocole thérapeutique combinant chimiothérapie et immunothérapie, structuré en **cinq cures successives espacée de 18 jours**. Ces cures ont été administrées selon le calendrier suivant : **jours 1, 18, 36, 53 et 71**, comme le montre le tableau ci-dessous.

TABLE 8 – Doses optimales de chimiothérapie et d'immunothérapie

Cycle	Chimiothérapie u ($\times 10^{-3}$ mg/j)	Immunothérapie v (μ g/j)
1	0	151
18	6,91	1363
36	7,00	1361
54	0,062	1175
71	6,36	211

Grâce à l'application de ce protocole, la **durée totale du traitement** a pu être réduite à **90 jours** (temps minimal). En parallèle, une **diminution notable de la charge tumorale** a été observée : la population de cellules cancéreuses est passée de $5,0 \times 10^5$ cellules à seulement $1,31 \times 10^4$. Cela correspond à **2,7 %** de la charge tumorale initiale, traduisant une **réduction de 97,3 %**, et indiquant ainsi une réponse thérapeutique marquée et significative.

4.5.2 Problème à coût optimal

Dans l'étape précédente, nous avons établi que le système est contrôlable en 90 jours, c'est-à-dire qu'il est possible de ramener l'état tumoral à un niveau cliniquement acceptable dans ce laps de temps. Ce résultat fournit un repère temporel intéressant, mais il ne garantit pas que le protocole utilisé soit le plus équilibré possible du point de vue de l'intensité des traitements.

Nous explorons à présent une approche alternative : la minimisation d'une fonction coût pondérant l'usage des traitements $u(t)$ et $v(t)$, ainsi que l'état final de la tumeur. L'objectif est de trouver un compromis entre efficacité et toxicité, en évitant des doses excessives qui pourraient nuire au patient, tout en assurant une bonne réponse thérapeutique.

Implémentation sous MATLAB

L'implémentation de cette nouvelle phase d'optimisation repose sur le même script MATLAB que celui utilisé pour le patient 1 dans le cadre du problème à coût optimal. Seules les données du patient ont été modifiées : les paramètres cliniques du premier patient ont été désactivés (placés en commentaires), et ceux du deuxième patient ont été introduits à leur place dans le script.

La structure du modèle, la méthode de résolution et la formulation de la fonction objectif restent strictement identiques, garantissant ainsi une comparaison cohérente entre les deux cas cliniques.

Les résultats obtenus pour le deuxième patient sont illustrés dans la figure ci-dessous :

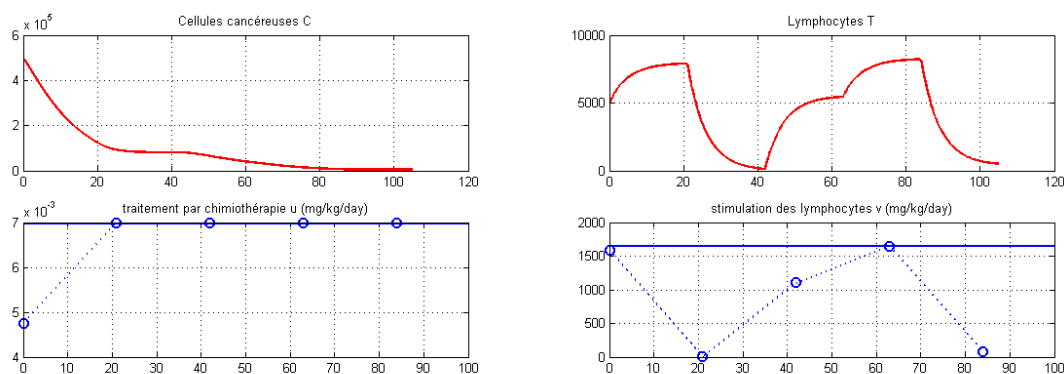


FIGURE 14 – Optimisation du coût du traitement- patient 2

Analyse des résultats numériques

Suite à l'optimisation du protocole thérapeutique pour le deuxième patient, un schéma de traitement a été défini sur une durée totale de 105 jours. Celui-ci comprend cinq cycles, répartis à intervalles réguliers de 21 jours, avec des administrations combinées de chimiothérapie et d'immunothérapie aux jours 1, 21, 42, 63 et 84. Le tableau suivant détaille les doses administrées à chaque étape :

TABLE 9 – Calendrier des injections et doses administrées

Cycle	Dose de chimiothérapie u ($\times 10^{-3}$ mg/jour)	Dose d'immunothérapie v ($\mu\text{g}/\text{jour}$)
1	4,76	1590
21	7	0
42	7	1106
63	7	1650
84	7	73

Les simulations montrent une réponse thérapeutique particulièrement favorable : la charge tumorale, initialement estimée à 5×10^5 cellules, est réduite à seulement 5000 cellules en fin de traitement. Cela correspond à une élimination de 99% des cellules tumorales, traduisant une quasi-rémission de l'état pathologique.

Dans ce contexte, deux options cliniques se présentent :

- La première consiste à recourir à une intervention chirurgicale afin de retirer les cellules résiduelles encore présentes.
- La seconde repose sur la mise en place d'une immunothérapie de maintenance, visant à stabiliser la maladie et à prévenir toute progression ultérieure.

Cette dernière approche s'inscrit pleinement dans les recommandations issues de l'étude *KEYNOTE-671*, qui souligne l'importance d'un traitement de fond prolongé après une réponse initiale positive, afin de réduire les risques de rechute à long terme.

4.5.3 1.6 Analyse comparative des deux cas cliniques

Les deux simulations menées sur des patients atteints de cancers à des stades différents ont permis de mettre en évidence l'influence du stade de la maladie sur la stratégie théra-

peutique optimale. Tandis que le patient au stade II a pu atteindre un contrôle tumoral satisfaisant avec un protocole plus court, le deuxième patient a nécessité une intensification des cycles thérapeutiques et une durée de traitement plus longue (105 jours). Ces résultats confirment l'intérêt d'une approche personnalisée basée sur des outils de contrôle optimal.

4.6 Conclusion

Ce travail a permis de formuler et d'analyser des problèmes de contrôle optimal appliqués à la combinaison de la chimiothérapie et de l'immunothérapie, dans une perspective de traitement personnalisé. En s'appuyant sur des modèles dynamiques intégrant les interactions entre cellules cancéreuses, macrophages et lymphocytes T, différentes stratégies ont été simulées et optimisées en fonction de profils cliniques spécifiques.

Pour le premier patient, la stratégie proposée permet d'atteindre une réduction tumorale suffisante pour envisager une chirurgie curative dans des conditions optimales. Pour le second, l'évolution simulée montre une régression marquée de la masse tumorale, ramenée à un niveau résiduel de l'ordre de 1 %, indiquant une réponse thérapeutique très favorable.

Ces résultats soulignent l'intérêt d'approches quantitatives pour adapter les traitements anticancéreux aux caractéristiques propres de chaque patient. En intégrant les contraintes cliniques et biologiques, cette méthode offre un cadre pertinent pour concevoir des protocoles thérapeutiques individualisés, à la fois plus efficaces et mieux tolérés.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Ce travail s'inscrit dans une démarche interdisciplinaire alliant biologie, mathématiques appliquées et médecine, avec pour objectif d'optimiser les traitements thérapeutiques du cancer à travers des outils de modélisation et de contrôle optimal.

Nous avons tout d'abord posé les fondations biologiques nécessaires à la compréhension des mécanismes tumoraux et de leurs interactions complexes avec le système immunitaire. Ces connaissances ont ensuite été traduites mathématiquement à l'aide d'équations différentielles ordinaires, permettant de modéliser l'évolution dynamique du système étudié.

L'étude s'est poursuivie par l'introduction des concepts clés du contrôle optimal, dont l'objectif est de déterminer les meilleures stratégies d'action sur un système, dans un cadre contraint. En combinant ces outils à notre modèle biologique, nous avons pu simuler des protocoles thérapeutiques optimisés, tenant compte des spécificités cliniques de chaque patient.

Les résultats obtenus illustrent clairement l'efficacité de cette approche : pour chacun des profils considérés, les stratégies personnalisées proposées permettent une régression significative de la tumeur, tout en minimisant les effets secondaires du traitement. Ces simulations témoignent du potentiel des approches quantitatives dans l'amélioration des décisions médicales, en offrant un cadre rigoureux et adaptable à chaque situation clinique.

Ainsi, cette étude met en lumière l'apport précieux des mathématiques appliquées dans la lutte contre le cancer, et ouvre la voie à de futures recherches visant à affiner les modèles, intégrer davantage de données réelles, et renforcer les passerelles entre les sciences exactes et les pratiques médicales.

Références

- [1] Kritter, Thibaut. *Utilisation de données cliniques pour la construction de modèles en oncologie*. Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, 2018. NNT : 2018BORD0166. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01951801>
- [2] Cancer Québec, *Classification du cancer*, consulté le 6 juin 2025. <https://cancerquebec.ca/information-sur-le-cancer/le-cancer/classification-cancer/>
- [3] M. Yoshimura, F. Imamura, K. Ueno, J. Uchida, et al. *Gemcitabine/carboplatin in a modified 21-day administration schedule for advanced-stage non-small-cell lung cancer*. *Clinical Lung Cancer*, 8(3) :208–213, 2006.
- [4] *Ordinary Differential Equations Lecture Notes Method of Frobenius*, Joseph M. Mahaffy. Department of Mathematics and Statistics, Computational Sciences Research Center. San Diego State University. En ligne : <https://jmahaffy.sdsu.edu/courses/f19/math537/beamer/frobenius.pdf>.
- [5] S. T. R. Pinho, D. S. Rodrigues, and P. F. A. Mancera. A mathematical model of chemotherapy response to tumour growth. *Canadian Applied Mathematics Quarterly*, 19(4), Winter 2011.
- [6] *Introduction to Mathematical Biology : Modeling, Analysis, and Simulations*, Springer, 2020.
- [7] Miller R.G., Hodi F.S., Wolchok J.D., et al. *Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer*. *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 22, pp. 2093–2104, 2018. DOI : <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>
- [8] Organitzem x Tu. *T - Nombre de cellules : Tout ce que vous devez savoir sur la façon dont il est fait et comment préparer*. [En ligne]. Disponible sur : <https://organitzemxtu.com/fr/t-nombre-de-cellules-tout-ce-que-vous-devez-savoir-sur-la-facon-dont/-il039s-fait-et-comment-preparer/> (consulté le 18 juin 2025).
- [9] World Life Expectancy. *Lung Cancer in Algeria*. Disponible sur : <https://www.worldlifeexpectancy.com/fr/algeria-lung-cancers>, consulté en juin 2025.
- [10] Institut Curie. *Cancer du poumon : un nouveau traitement réduit de près de 40 % le risque de récidence*, 2024. En ligne : <https://curie.fr/actualite/aacr/cancer-du-poumon-un-nouveau-traitement-reduit-de-pres-de-40-le-risque-de-recidive-et>. Consulté le 27 mai 2025.
- [11] Thomas Michel. *Analyse mathématique et calibration de modèles de croissance tumorale*. Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, 2016. Mathématiques générales [math.GM]. NNT : 2016BORD0222. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01419843v2>
- [12] Y. Louzoun, C. Xue, G. B. Lesinski, and A. Friedman, *A mathematical model for pancreatic cancer growth and treatments*, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 351, pp. 74–82, 2014.
- [13] IARC/Globocan. “*Lung cancer factsheet Algeria*.” Disponible sur : <https://gco.iarc.who.int>.
- [14] Thomas Duyckaerts. *Équations différentielles ordinaires*. Cours CP2i, 2024-2025. Université Paris13 (Page d’enseignement CP2i, version du 26 mars 2025), accessible depuis : <https://www.math.univ-paris13.fr/~duyckaer/enseignement.html>

- [15] Cours accéléré d'analyse numérique - M2 AMS : *Schémas de différences finies pour les équations différentielles I- ÉDO*. Université Paris-Saclay, Année 2021-2022.
- [16] *Variation of Parameters :A Better Reduction of Order Method for Nonhomogeneous Equations by Dr. Kevin B. Howell*. University of Alabama in Huntsville (UAH). En ligne : <https://www.uah.edu/images/people/faculty/howellkb/DEText-Ch23.pdf>.
- [17] *Runge-kutta methods by Marko V. Ž. Rozman, professeur au sein du Department of Physics à Université du Connecticut (UConn)*. accessible depuis :<https://www.phys.uconn.edu/~rozman>.
- [18] A.MERAKEB, F.ACHEMINE. *cours de contrôle optimal :aspects théoriques et numériques*.Département mathématiques U.M.M.T.O 2014.
- [19] E. TRELAT.*Contrôle optimal : théorie et applications*.Vuibert, Collection "Mathématiques Concrètes", 2005.
- [20] OUABDESSELAM Lysa et MEDJKANE Dyhia. *Contrôle optimal d'une navette spatiale en phase de rentrée atmosphérique*. Mémoire de Master, spécialité Recherche Opérationnelle, U.M.M.T.O ,Promotion 2018/2019
- [21] NHS (National Health Service). *Chemotherapy Protocol : Lung Cancer – Non-Small Cell (NSCLC) – Cisplatin-Pemetrexed*. Consulté en ligne : <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lung-cancer-non-small-cellNSCLC/CisplatinandPemetrexedver12.pdf/>
- [22] Nivolumab et al. *Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Protocols*. eMedicine/Medscape. Consulté en ligne : <https://emedicine.medscape.com/article/2007153-overview>
- [23] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours : revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer.
- [24] J. L. Whisenant, R. A. Bankhead, S. J. Antonia, et al. *Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer : current perspectives and challenges*. JAMA Oncology, 2022 ; 8(9) : 1330–1338. doi : <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.2317>
- [25] Organitzem x Tu. *T - Nombre de cellules : Tout ce que vous devez savoir sur la façon dont il est fait et comment préparer*. Disponible sur : <https://organitzemxtu.com/fr/t-nombre-de-cellules-tout-ce-que-vous-devez-savoir-sur-la-facon-dont-il-est-fait-et-comment-preparer/>
- [26] NHS (National Health Service). *Chemotherapy-immunothérapie Protocol : Lung Cancer – Non-Small Cell (NSCLC) – Cisplatin-Pembrolizumab-Pemetrexed*. Consulté en ligne, disponible sur : <https://www.uhs.nhs.uk/Media/UHS-website-2019/Docs/Chemotherapy-SOPs1/Lung-cancer-non-small-cellNSCLC/Cisplatin-Pembrolizumab-Pemetrexed.pdf>.
- [27] A. Hanoteau, C. Henin, M. Moser. *L'immunothérapie au service de la chimiothérapie, de nouvelles avancées*. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

29269009/

- [28] C. Pei, X. Zhang, K. Liu, Y. Zhang, et al. *Deep learning-based prediction of tumor shrinkage in patients with lung cancer using serial CT images*. arXiv preprint arXiv :2011.01513, 2020. <https://arxiv.org/abs/2011.01513>