



**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE  
DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de  
la Recherche Scientifique



Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou  
Faculté des Sciences  
Département de Mathématiques

## Mémoire de Fin d'Études

En vue de l'obtention du diplôme de

**Master en Mathématiques Appliquées Spécialité Recherche  
Opérationnelle**

### Titre du Mémoire

Contrôle optimal d'un système immunitaire tumoral sur le  
modèle de Stepanova modifié

Réalisé par :

Ayad Abdelghani

Devant le jury d'examen composé de :

- |                         |     |           |               |
|-------------------------|-----|-----------|---------------|
| ➤ Mme. Oubakouk Lynda   | MAA | UMMTO     | Présidente    |
| ➤ Mme. Harrache Fazia   | MCB | UMMTO     | Examinatrice  |
| ➤ Mr. Belhadj Abdelaziz | MAA | UMMTO     | Promoteur     |
| ➤ Mme. Feredj Lila      | MAA | CLCC(DBK) | Co-encadrante |

Année universitaire : 2024–2025

# Remerciements

*Il y a des moments dans la vie où les mots semblent trop petits pour contenir l'émotion, où l'on sent que quelque chose se termine... et que quelque chose d'autre commence. Ce mémoire est l'un de ces instants suspendus, entre la nostalgie de ce qui a été et l'émotion de ce qui vient. Il symbolise non seulement la fin d'un cycle, mais aussi l'aboutissement de plusieurs années de travail, de rêves, de chutes et de renaissances.*

*Chaque page de ce travail porte la trace de nuits blanches, de silences pleins de doutes, mais aussi de sourires d'espoir, de mots encourageants, de regards bienveillants... et de mains tendues.*

*C'est avec un cœur profondément reconnaissant que je dédie ces lignes à ceux qui, de près ou de loin, ont accompagné cette aventure.*

*Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à **Monsieur Belhadj Abdelaziz**, mon encadreur universitaire, pour son écoute, sa rigueur scientifique, sa disponibilité généreuse, et la lumière de ses conseils. Il a été un phare dans l'obscurité, un repère dans la tempête, une voix de sagesse à chaque étape.*

*Je remercie également **Madame C. Sedkaoui**, cheffe de service d'oncologie au Centre de Lutte contre le Cancer de Draâ Ben Khedda (Tizi Ouzou), pour m'avoir accepté au sein du Centre et m'avoir offert cette précieuse opportunité de stage. Son accord bienveillant a constitué le premier pas vers cette expérience enrichissante.*

*Je souhaite également remercier très chaleureusement **Madame Lila Feradj**, tutrice de stage, pour sa confiance, son accueil chaleureux, sa patience et sa présence rassurante tout au long de cette période. Elle a su faire de ce stage non seulement un cadre d'apprentissage rigoureux, mais aussi une aventure humaine inoubliable.*

*J'adresse aussi ma reconnaissance sincère à **l'ensemble des travailleurs du centre**, pour leur aide précieuse, leur gentillesse au quotidien, leur solidarité silencieuse mais toujours présente. Grâce à eux, chaque journée passée dans ce centre a été une véritable leçon de simplicité, de respect et de coopération.*

*Un hommage sincère est adressé à **Madame Harrache Fazia** et **Madame Oubakouk Lynda**, membres du jury, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'évaluer ce travail. Leur attention, leur présence et leur regard critique donnent tout son sens à cette étape de validation académique.*

*Et comment ne pas remercier **tous mes professeurs**, depuis les bancs de la première année jusqu'à aujourd'hui ? À vous qui m'avez enseigné bien plus que des formules et des théorèmes : vous m'avez appris à penser, à douter, à comprendre, à ne jamais cesser d'apprendre. À travers votre exigence, vos encouragements, vos silences parfois, et votre passion toujours, vous m'avez aidé à devenir non seulement un étudiant, mais une personne. Je vous en serai éternellement reconnaissant.*

*Ce mémoire n'est pas uniquement le fruit de mon travail.  
Il est tissé des regards croisés, des gestes tendus, des voix bienveillantes.  
Il est le reflet d'une multitude d'âmes qui m'ont porté, soutenu, inspiré.*

*À vous tous... je le dédie.*

# Dédicace

À ceux qui sont la lumière de mes jours sombres,  
À ceux dont l'amour ne demande ni mots, ni preuves,  
À ceux qui m'ont élevé, entouré, consolé, et qui, de près ou de loin, vivent en moi. . .

À ma grand-mère Ouardia, trésor de sagesse et de tendresse. Que Dieu te préserve, te comble de paix et t'accorde une longue vie, douce et sereine, Inch'Allah.

À mes parents, Akli et Sadia, mes racines, ma force, mon abri. Aucun mot ne pourra jamais suffire pour dire l'ampleur de ce que je vous dois. Vos prières, vos regards, vos silences bienveillants m'accompagnent à chaque pas.

À mon frère Ghani, parti trop tôt. Que ton âme repose en paix, enveloppée de lumière. Tu es toujours là, dans mes pensées, dans les creux de mes souvenirs. Rien ne pourra effacer ta trace.

À mon frère Massi, à son épouse Amina, et à leurs enfants : Asia, Chayma, Safia, Yacine, merci pour votre amour simple, vos sourires vrais et votre présence rassurante.

À ma sœur Fatiha et son époux Arezki, pour votre douceur, votre générosité et votre soutien discret mais essentiel.

À ma sœur Sabrina, à son mari Kamel, et à leurs enfants : Retajd, Yourame et Romaïssa, que vos éclats de joie et d'innocence continuent d'emplir la maison.

À ma sœur Soraya, à la mémoire de son époux Mohammed, que Dieu l'accueille en Sa paix infinie. À leurs enfants Zizou, Houda, et à la petite Ahlame que nous attendons tous avec émotion, que ta naissance soit une bénédiction, douce étoile à venir, Inch'Allah.

À ma sœur Ghania, fidèle et précieuse.

À tous mes oncles et tantes, des deux côtés, pour leur affection sincère, leurs encouragements silencieux, leurs gestes remplis de bienveillance.

À tous mes cousins et cousines, avec qui j'ai grandi, partagé les rires, les secrets et les rêves d'enfant. Vous êtes une partie de moi, une extension de mon cœur.

À tous mes amis, merci du fond du cœur pour votre présence tout au long de ce parcours, votre soutien, vos encouragements et vos attentions ont compté plus que vous ne l'imaginez. Merci pour les moments partagés, les échanges sincères, votre écoute et votre bienveillance. Votre amitié m'a apporté une force précieuse, autant sur le plan personnel que moral. Vous êtes ma deuxième famille, celle que le sang n'a pas choisie mais que le cœur a reconnue.

Ce mémoire, au-delà des mots, est une offrande. Une pensée gravée pour vous tous. Il porte l'empreinte de votre amour, de vos prières, de vos sacrifices.

*« Seigneur, accorde-moi un cœur reconnaissant envers tes bienfaits, la loyauté envers mes proches, et la sincérité dans chaque pas sur le chemin que tu as tracé pour moi. Fais que ce travail soit un bien pour moi, pour ceux qui m'ont accompagné, et pour ceux à qui il servira.. »*

# Résumé

Ce mémoire s'inscrit dans le cadre de la modélisation mathématique appliquée à l'oncologie, avec pour objectif l'analyse et l'optimisation des stratégies thérapeutiques combinant chimiothérapie et immunothérapie. Nous nous appuyons sur une **version modifiée du modèle de Stepanova**, qui décrit les interactions dynamiques entre cellules tumorales et cellules immunitaires effectrices, en intégrant un terme supplémentaire représentant l'**effet immunosuppresseur** de la chimiothérapie.

Le problème est formulé comme un **problème de contrôle optimal** avec deux fonctions de contrôle : l'une pour la chimiothérapie et l'autre pour l'immunothérapie. Deux formulations sont considérées : une approche à **coût quadratique** ( $L_2$ ), favorisant des protocoles doux, continus et mieux tolérés ; et une approche à **coût linéaire** ( $L_1$ ), conduisant à des stratégies de type Bang-Bang, plus proches de certaines pratiques médicales réelles.

L'analyse repose sur le **Principe du Maximum de Pontryagin (PMP)**, permettant de caractériser les contrôles optimaux en dérivant les équations d'état et les équations adjointes associées. La résolution numérique est assurée par la méthode **Forward-Backward Sweep**, implémentée sous MATLAB. Des simulations détaillées ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité des traitements selon différents paramètres biologiques et poids de coût.

Les résultats obtenus mettent en évidence l'intérêt de l'approche Bang-Bang pour des interventions thérapeutiques brèves mais intenses, tandis que le coût quadratique assure une meilleure régularité des doses, limitant les effets indésirables. Ces travaux soulignent l'apport des outils mathématiques dans la conception de **protocoles thérapeutiques personnalisés**, et ouvrent des perspectives prometteuses pour le développement de modèles intégrés en **oncologie computationnelle**.

# Abstract

This thesis is part of mathematical modeling applied to oncology, with the aim of analyzing and optimizing therapeutic strategies combining chemotherapy and immunotherapy. We use a **modified version of Stepanova's model**, which describes the dynamic interactions between tumor cells and effector immune cells, incorporating an additional term representing the **immunosuppressive effect** of chemotherapy.

The problem is formulated as an **optimal control problem** with two control functions : one for chemotherapy and the other for immunotherapy. Two formulations are considered : a **quadratic cost (L2) approach**, favoring gentle, continuous, and better tolerated protocols ; and a **linear cost (L1) approach**, leading to Bang-Bang type strategies, closer to certain real medical practices.

The analysis is based on **Pontryagin's Maximum Principle (PMP)**, allowing the optimal controls to be characterized by deriving the state equations and associated adjoint equations. The numerical solution is provided by the **Forward Backward Sweep method**, implemented in MATLAB. Detailed simulations were carried out to evaluate the effectiveness of treatments according to different biological parameters and cost weights.

The results obtained highlight the value of the Bang-Bang approach for brief but intense therapeutic interventions, while the quadratic cost ensures better dose regularity, limiting adverse effects. This work underscores the contribution of mathematical tools in the design of **personalized therapeutic protocols** and opens up promising prospects for the development of integrated models in **computational oncology**.

# Mots-clés

## Concepts mathématiques et de contrôle optimal

- **PMP (Principe du Maximum de Pontryagin)** : Méthode mathématique utilisée en contrôle optimal pour déterminer les trajectoires de traitement idéales.
- **Programmation dynamique** : Méthode d'optimisation séquentielle qui repose sur le principe de Bellman pour résoudre des problèmes de décision complexes.
- **Hamilton-Jacobi-Bellman (HJB)** : Équation issue de la programmation dynamique continue, décrivant la valeur optimale d'un processus de contrôle.
- **Fonction  $L^1$  /  $L^2$**  : Fonctions objectif utilisées dans le contrôle optimal ;  $L^1$  favorise les contrôles « bang-bang »,  $L^2$  favorise les stratégies lisses (quadratiques).
- **Stratégie pulsée** : Administration intermittente de traitement selon des impulsions à intervalles définis.
- **Contrôle bang-bang** : Type de stratégie de traitement tout ou rien (valeurs extrêmes uniquement).
- **Méthode de Monte-Carlo** : Technique de simulation basée sur l'échantillonnage aléatoire pour estimer des quantités numériques.
- **Individualisation des traitements** : Ajustement personnalisé des protocoles thérapeutiques selon le profil du patient.
- **Toxicité cumulée** : Accumulation des effets toxiques des traitements au fil du temps.
- **Lois exponentielles / logistiques / gompertziennes** : Modèles mathématiques de croissance des tumeurs ou de cellules.
- **Métamodèle** : Modèle simplifié représentant le comportement d'un modèle complexe pour faciliter l'analyse.
- **Chaînes de Markov** : Modèles probabilistes décrivant des processus évolutifs à états discrets.
- **Équations différentielles stochastiques** : Équations modélisant des systèmes dynamiques affectés par des incertitudes aléatoires.
- **Fonctions lisses** : Fonctions continues et dérivables, utilisées en modélisation pour assurer des transitions douces.
- **Bifurcations des régimes dynamiques** : Changements de comportement soudains dans les systèmes dynamiques, souvent dus à une variation de paramètres.

## 2. Concepts liés à l'oncologie

- **Immunothérapie** : Traitement visant à stimuler ou restaurer les défenses naturelles du système immunitaire pour combattre les cellules tumorales.
- **Chimiothérapie** : Traitement utilisant des substances cytotoxiques pour détruire ou ralentir la prolifération des cellules cancéreuses.
- **Immunosuppression sévère** : Affaiblissement important du système immunitaire, souvent causé par la chimiothérapie, exposant à un risque accru d'infections.
- **Optimisation des stratégies thérapeutiques** : Recherche des meilleurs protocoles de traitement pour maximiser l'efficacité tout en minimisant les effets secondaires.
- **Effets immunosuppresseurs de la chimiothérapie** : Réduction des capacités immunitaires induite par certains agents cytotoxiques.
- **Oncologie computationnelle** : Domaine alliant modélisation mathématique, simulation et intelligence artificielle pour étudier le cancer et les traitements.
- **Dynamique des cellules tumorales** : Étude de l'évolution des cellules cancéreuses dans le temps, en fonction de divers facteurs biologiques et thérapeutiques.
- **Dynamique des cellules immunitaires** : Analyse de la réponse immunitaire au cancer, en particulier la prolifération et l'activation des lymphocytes.
- **Médicaments cytotoxiques** : Substances chimiques utilisées en chimiothérapie pour tuer les cellules cancéreuses.
- **Lymphocytes T / B** : Cellules clés du système immunitaire adaptatif. Les T détectent et détruisent les cellules infectées ou cancéreuses ; les B produisent des anticorps.
- **Effecteurs immunitaires** : Composants actifs du système immunitaire, comme les lymphocytes T cytotoxiques, chargés de l'élimination des cellules tumorales.
- **Suppression immunitaire** : Réduction de la réponse immunitaire, naturelle ou induite.
- **Organes lymphoïdes primaires** : Moelle osseuse et thymus, où les cellules immunitaires se développent.
- **Émergence de résistances** : Apparition de cellules tumorales insensibles au traitement, limitant son efficacité.
- **Fluctuations du taux de PSA** : Variations du marqueur tumoral du cancer de la prostate, souvent utilisées pour suivre l'évolution de la maladie.
- **Lymphocytes T cytotoxiques** : Sous-type de lymphocytes capables de tuer directement les cellules tumorales.
- **Phases d'échappement immunitaire** : Étapes où la tumeur parvient à éviter ou contrer la réponse immunitaire.
- **Modèles murins** : Études expérimentales menées sur des souris pour comprendre le comportement tumoral ou évaluer des traitements.

- **Immunogénicité** : Capacité d'une substance (ou cellule) à provoquer une réponse immunitaire.
- **Hypoxie / Angiogénèse** : Manque d'oxygène favorisant la croissance tumorale ; formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour alimenter la tumeur.
- **Cellules CAR-T** : Lymphocytes T modifiés génétiquement pour reconnaître et tuer les cellules cancéreuses.
- **ADN** : Support de l'information génétique, sujet à des mutations dans les cellules tumorales.
- **Apoptose** : Mort cellulaire programmée, processus souvent altéré dans les cancers.
- **Voie mitochondriale** : L'un des deux mécanismes principaux déclenchant l'apoptose.
- **Mammographie / Échographie / IRM** : Techniques d'imagerie utilisées pour le dépistage et le diagnostic du cancer du sein.
- **Pronostic** : Évaluation de l'évolution probable de la maladie et des chances de survie.
- **Chirurgie conservatrice** : Opération visant à retirer la tumeur tout en préservant une partie du sein.
- **Ganglions lymphatiques** : Petits organes impliqués dans la réponse immunitaire, souvent évalués pour détecter une extension tumorale.
- **Adénofibrome / Papillome intracanaire / Hyperplasie mammaire / Tumeur phyllode bénigne / Hémangiome / Lipome** : Types de lésions mammaires bénignes, parfois détectées lors d'un dépistage.
- **Hyperplasies canalaire atypiques / Néoplasies lobulaires** : Anomalies cellulaires précurseurs possibles de cancer, nécessitant une surveillance ou traitement.

# Table des matières

Les 5 grappes principales du mémoire	18
Le Langage de l'Univers : Les Mathématiques	19
Introduction	20
<b>I Partie Théorique</b>	<b>21</b>
<b>Chapitre 1 : Contexte Scientifique, Historique et Épidémiologique</b>	<b>23</b>
1.1 Contexte Épidémiologique du Cancer . . . . .	23
1.2 Historique du Contrôle Optimal et Intégration en Biologie, en Particulier en Oncologie . . . . .	24
1.2.1 Origines Mathématiques : Du Calcul des Variations au Principe du Maximum . . . . .	24
1.2.2 Développement Théorique et Expansion Disciplinaire (1960–1990) .	24
1.2.3 Fondements Théoriques Principaux . . . . .	25
1.2.4 Premières Applications en Biologie . . . . .	26
1.3 Enjeux Médicaux Actuels : Chimiothérapie et Immunothérapie . . . . .	27
1.3.1 Principe de la Chimiothérapie . . . . .	28
1.3.2 Principe de l'Immunothérapie . . . . .	28
1.3.3 Intérêt Croissant pour l'Optimisation des Doses . . . . .	28
1.3.4 Vers une Approche Plus Réaliste du Modèle . . . . .	29
1.4 Problématique et motivation . . . . .	29
1.5 Objectifs et originalité . . . . .	30
1.5.1 Objectif principal . . . . .	30
1.5.2 Objectifs spécifiques . . . . .	31
1.5.3 Originalité et valeur ajoutée . . . . .	31
1.6 Conclusion . . . . .	32
<b>Chapitre 2 : Approches Mathématiques et Thérapeutiques dans les Mo- dèles Tumeur–Immunité</b>	<b>34</b>
2.1 Modèles mathématiques en oncologie . . . . .	34

2.1.1	Évolution historique depuis les années 1980 . . . . .	34
2.1.2	Modèle de Stepanova (1980) . . . . .	35
2.1.3	Modèle de Gompertz . . . . .	36
2.1.4	Modèle logistique . . . . .	36
2.1.5	Modèles stochastiques . . . . .	37
2.2	Modélisation Classique de l'Interaction Tumeur-Immunité . . . . .	37
2.2.1	Modèle de Stepanova (1980) . . . . .	37
2.2.2	Modèle de Kuznetsov et al. (1994) . . . . .	38
2.2.3	Modèle de d'Onofrio (2012) . . . . .	39
2.3	Interactions tumeur-immunité dans les modèles classiques . . . . .	41
2.3.1	Phases de l'Interaction Tumeur-Immunité . . . . .	41
2.3.2	Mécanismes de suppression immunitaire . . . . .	41
2.4	Avancées en Chimiothérapie et Immunothérapie . . . . .	42
2.4.1	Mécanismes d'Action . . . . .	42
2.4.2	Essais Cliniques Majeurs . . . . .	42
2.4.3	Tendances Émergentes : Chimiothérapie Immunothérapie Combinée	43
2.5	Méthodes de contrôle optimal . . . . .	44
2.5.1	Principe du Maximum de Pontryagin (PMP) . . . . .	44
2.5.2	Programmation Dynamique et Équation de Bellman . . . . .	46
2.6	Exemple 1 : Chimio intermittente et continue . . . . .	47
2.7	Exemple 2 : Thérapie adaptative stochastique . . . . .	48
2.8	Exemple 3 : Combinaison chimio et immuno . . . . .	49
2.9	Limites des Approches Existantes : Absence des Effets Immunosuppresseurs	50
2.9.1	Modèles Simplifiés Ignorant les Mécanismes d'Échappement Immunitaire . . . . .	51
2.9.2	Manque de Données Biologiques Réalistes . . . . .	51
2.9.3	Limites des Méthodes de Contrôle Optimal . . . . .	52
2.9.4	Implications Cliniques et Perspectives . . . . .	52
2.9.5	Conclusion . . . . .	53

**Chapitre 3 : Contrôlabilité et modélisation mathématique du système tumeur-immunité** **55**

3.1	Introduction . . . . .	55
3.2	Modèles tumeur-immunité . . . . .	56
3.2.1	Modèle de Stepanova (1980) . . . . .	56
3.2.2	Modèle de Kuznetsov <i>et al.</i> (1994) . . . . .	57
3.2.3	Modèle enrichi avec cytokines (Moussa et al.2020) . . . . .	59
3.2.4	Synthèse des trois modèles . . . . .	60
3.3	Modèle étudié . . . . .	62

3.3.1	Variables du système . . . . .	62
3.3.2	Système d'équations différentielles . . . . .	63
3.3.3	Interprétation biologique des paramètres . . . . .	64
3.4	Comportement dynamique du système . . . . .	65
3.4.1	Simulation numérique . . . . .	65
3.4.2	Points d'équilibre . . . . .	65
3.5	Contrôlabilité du système . . . . .	65
3.6	Implications pour la stabilisation . . . . .	67
3.7	Méthodologie de contrôle optimal . . . . .	68
3.7.1	Le Principe du Maximum de Pontryagin (PMP) . . . . .	68
3.7.2	Approche $L^2$ – Contrôle quadratique . . . . .	69
3.7.3	Approche $L^1$ – Contrôle Bang-Bang . . . . .	74
3.8	Résultats Numériques et Simulations . . . . .	80
3.8.1	Résultats avec coût quadratique : trajectoires, doses, convergence . . . . .	80
3.8.2	Résultats avec coût linéaire : contrôles binaires, temps de stabilisation	84
3.8.3	Analyse de robustesse par Monte-Carlo ( $\eta \in [0, 2]$ ) . . . . .	85
3.9	Discussion et Perspectives . . . . .	87
3.9.1	Implications cliniques . . . . .	87
3.9.2	Limites du modèle . . . . .	87
3.9.3	Axes de recherche futurs . . . . .	87
<b>Conclusion générale</b>		<b>89</b>
 <b>II Partie Pratique</b>		 <b>90</b>
<b>Chapitre 4 : Cadre du stage et Pathologie Etudiée</b>		<b>92</b>
4.1	Présentation du Centre de Lutte contre le Cancer de Draâ Ben Khedda (Tizi Ouzou) . . . . .	92
4.2	Le cancer du sein comme modèle . . . . .	93
4.3	Épidémiologie descriptive . . . . .	94
4.3.1	Incidence et mortalité dans le monde . . . . .	94
4.3.2	Pronostic . . . . .	94
4.4	Épidémiologie analytique . . . . .	94
4.4.1	Facteurs de risque modifiables . . . . .	95
4.4.2	Facteurs hormonaux . . . . .	95
4.4.3	Facteurs de risque histologiques . . . . .	95
4.5	Prévention et dépistage . . . . .	96
4.5.1	Prévention primaire . . . . .	96

4.5.2	Prévention secondaire . . . . .	96
4.5.3	Techniques de dépistage . . . . .	97
4.6	Examen clinique . . . . .	97
4.6.1	Interrogatoire (anamnèse) . . . . .	97
4.6.2	Inspection . . . . .	98
4.6.3	Palpation . . . . .	98
4.6.4	Examen des aires ganglionnaires . . . . .	98
4.7	Diagnostic différentiel . . . . .	98
4.8	Classification TNM . . . . .	99
4.9	Options thérapeutiques du cancer du sein . . . . .	99
4.9.1	Traitements locaux . . . . .	99
4.9.2	Traitements généraux (systémiques) . . . . .	100
4.10	Surveillance du cancer du sein . . . . .	102
4.10.1	Pendant le traitement . . . . .	102
4.10.2	Après traitement (suivi post-thérapeutique) . . . . .	102
4.11	Cancer du sein chez l'homme . . . . .	102

**Chapitre 5 : Méthodologie d'Observation et d'Analyse** **105**

5.1	Introduction . . . . .	105
5.2	Répartition des patientes selon leur statut clinique . . . . .	105
5.3	Interprétation des résultats . . . . .	106
5.4	Présentation des données collectées . . . . .	107
5.5	Analyse statistique des paramètres hématologiques . . . . .	109
5.5.1	Présentation des données brutes et justification de la méthode . . . . .	109
5.5.2	Suivi longitudinal des paramètres hématologiques selon l'âge : Ap- proche statistique et seuils de normalité . . . . .	109
5.5.3	Regroupement par âge . . . . .	110
5.6	Analyse du respect des protocoles d'intervalle entre cures . . . . .	117
5.7	Comprendre les effets secondaires courants de la chimiothérapie . . . . .	118
5.8	Conclusion . . . . .	120

# Table des figures

3.1	Évolution de la taille tumorale sous contrôle quadratique optimal. . . . .	73
3.2	Profil du traitement optimal dans le cas quadratique. . . . .	73
3.3	Évolution de la taille tumorale sous une commande Bang-Bang. . . . .	77
3.4	Commande optimale de type Bang-Bang : traitement à pleine dose jusqu'à $t = 10$ puis arrêt. . . . .	77
3.5	(a) Trajectoires de la tumeur et (b) des cellules immunitaires sous l'effet des contrôles. . . . .	81
3.6	Profils de contrôle pour l'objectif quadratique ( $L_2$ ), où $u_1$ représente la chimiothérapie et $u_2$ l'immunothérapie. . . . .	82
3.7	Trajectoires de la tumeur (a) et des cellules immunitaires (b) sous l'objectif $L_1$ . . . . .	84
3.8	Profils de contrôle pour l'objectif $L_1$ , où $u_1$ représente la chimiothérapie et $u_2$ l'immunothérapie. Seuls les 5 premiers jours sont affichés. . . . .	85
5.9	Diagramme en secteurs représentant la répartition des patientes. . . . .	106
5.10	Suivi longitudinal des globules blancs pour une patiente au cours des cures. . . . .	108
5.11	Variation des GB ( $10^9/L$ ) selon les patientes. . . . .	115
5.12	Variation des PNN ( $10^9/L$ ) selon les patientes. . . . .	115
5.13	Variation de l'Hb (g/dL) selon les patientes. . . . .	116
5.14	Variation des plaquettes ( $10^9/L$ ) selon les patientes. . . . .	116
5.15	Répartition des valeurs sanguines par rapport aux seuils normaux (60–70 ans). . . . .	117
5.16	Répartition du nombre d'effets secondaires observés lors de la chimiothérapie selon les tranches d'âge des patientes. . . . .	118

# Liste des tableaux

1	Liste des symboles mathématiques utilisés . . . . .	16
2	Liste des abréviations biologiques et pharmacologiques . . . . .	17
2.3	Comparaison des modèles classiques d'interaction tumeur-immunité . . . . .	40
3.4	Comparaison synthétique des trois modèles . . . . .	62
3.5	Interprétation biologique des paramètres du modèle . . . . .	64
4.6	Résumé des indications thérapeutiques selon le stade du cancer du sein. . .	101
5.7	Répartition des patientes selon leur statut clinique . . . . .	105
5.8	Exemple de suivi biologique pour une patiente (extrait). . . . .	108
5.9	Répartition des patientes selon leur âge. . . . .	110
5.10	Paramètres biologiques – Patientes âgées moins de 30 ans. . . . .	110
5.11	Paramètres biologiques – Patientes âgées de 30 à 40 ans. . . . .	111
5.12	Paramètres biologiques – Patientes âgées de 40 à 50 ans. . . . .	112
5.13	Paramètres biologiques – Patientes âgées de 50 à 60 ans. . . . .	113
5.14	Paramètres biologiques – Patientes âgées de 60 à 70 ans. . . . .	114
5.15	Paramètres biologiques – Patientes âgées de 70 à 80 ans. . . . .	114
5.16	Principaux effets secondaires observés lors du traitement et leur interpré- tation clinique. . . . .	120

# Listes des symboles

TABLE 1 – Liste des symboles mathématiques utilisés

Symbole	Signification
$\alpha$	Coefficient ou paramètre, souvent lié à l'efficacité d'un traitement
$\beta$	Coefficient de transition ou d'interaction entre variables
$\delta$	Taux de disparition ou de suppression cellulaire
$\theta$	Seuil ou paramètre à estimer
$\eta$	Paramètre d'efficacité d'une réponse ou d'un traitement
$\lambda_i(t)$	Variable adjointe associée à l'état $i$ dans le PMP
$\mathcal{H}$	Hamiltonien du système de contrôle optimal
$J(u)$	Fonction coût à minimiser
$u(t)$	Variable de contrôle (chimiothérapie, immunothérapie. . .)
$x(t)$	Vecteur d'état du système
$x_0$	Condition initiale du système
$t$	Temps
$t_f$	Temps final de l'horizon de traitement
$\nabla \mathcal{H}$	Gradient du Hamiltonien
$\frac{dx}{dt}$	Équation différentielle du système
$\chi_A$	Fonction indicatrice de l'ensemble $A$
$L$	Terme de coût courant
$\rho$	Poids ou pénalité dans la fonction objectif
$f(x, u, t)$	Fonction de dynamique décrivant l'évolution du système : $\dot{x}(t) = f(x(t), u(t), t)$ .
$L(x, u, t)$	Fonction Lagrangienne : coût instantané dépendant de l'état, du contrôle et du temps.
$\lambda(t)$	Variable adjointe (ou coétat), associée à chaque équation d'état, introduite par le principe du maximum.
$\phi(x(t_f))$	Coût final : valeur terminale de la fonction objectif à minimiser ou maximiser.

TABLE 2 – Liste des abréviations biologiques et pharmacologiques

<b>Abréviation</b>	<b>Signification complète</b>	<b>Domaine</b>
GB	Globules blancs (leucocytes)	Hématologie
GR	Globules rouges (érythrocytes)	Hématologie
Hb / Hgb	Hémoglobine	Hématologie
Ht	Hématocrite	Hématologie
PLT	Plaquettes (thrombocytes)	Hématologie
Neut	Neutrophiles	Immunité / Hématologie
Lym	Lymphocytes	Immunité
ChT / CT	Chimiothérapie	Oncologie
IT	Immunothérapie	Oncologie
TILs	Lymphocytes infiltrant la tumeur	Immunologie / Oncologie
TNM	Classification Tumor / Node / Metastasis	Oncologie clinique
IFN- $\gamma$	Interféron gamma	Cytokine / Immunité
IL-2	Interleukine 2	Cytokine / Immunité
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Angiogenèse / Ciblage
PD-1	Récepteur d'inhibition immunitaire	Immunothérapie
PD-L1	Ligand de PD-1	Immunothérapie
ADC	Antibody-Drug Conjugate	Thérapies ciblées
PFS	Progression-Free Survival	Études cliniques
OS	Overall Survival	Études cliniques
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire	Prise en charge oncologique

# Les 5 grappes principales du mémoire



# Le Langage de l'Univers :

## Les Mathématiques

Les mathématiques, souvent perçues comme une science abstraite, constituent en réalité un langage universel qui permet de modéliser, comprendre et résoudre une multitude de problèmes du monde réel. Depuis l'Antiquité, elles se sont développées à travers des branches variées, allant de l'arithmétique à la géométrie, en passant par l'algèbre et l'analyse. Au fil des siècles, les mathématiques ont évolué pour devenir un outil fondamental dans de nombreux domaines scientifiques et techniques.

Parmi ces évolutions, les mathématiques appliquées jouent un rôle central dans la résolution de problèmes concrets issus de la physique, de l'économie, de l'ingénierie et même de la biologie. Elles visent à fournir des solutions efficaces à des problématiques réelles en s'appuyant sur des modèles et des méthodes analytiques, numériques ou statistiques. Par exemple, elles interviennent dans la modélisation des systèmes dynamiques, l'optimisation des ressources ou encore la simulation de phénomènes complexes. Contrairement aux mathématiques pures, qui se concentrent sur la théorie et la structure interne des objets mathématiques

Parmi les disciplines des mathématiques appliquées, la recherche opérationnelle se distingue par son approche de prise de décision optimisée. Elle s'appuie sur des outils tels que la programmation linéaire, la théorie des graphes, le contrôle optimal ou encore l'analyse stochastique pour résoudre des problèmes d'optimisation dans des contextes variés : logistique, finance, gestion des stocks ou encore planification stratégique. Le contrôle optimal, en particulier, permet de déterminer les meilleures stratégies pour piloter un système dynamique en fonction d'un objectif donné, tout en respectant certaines contraintes. Il trouve des applications dans de nombreux domaines, notamment en économie, en ingénierie et en biologie, où il permet de modéliser et d'optimiser des phénomènes complexes, comme le contrôle d'un système immunitaire tumoral.

Ainsi, les mathématiques, qu'elles soient théoriques ou appliquées, offrent un cadre rigoureux pour analyser et améliorer les systèmes du monde réel. La recherche opérationnelle et le contrôle optimal, en particulier, illustrent parfaitement l'apport des mathématiques appliquées dans la résolution de problèmes nécessitant une prise de décision rationnelle et efficace.

# Introduction

Le cancer constitue aujourd’hui l’un des enjeux majeurs de la santé publique mondiale. Malgré les progrès considérables réalisés en recherche clinique et fondamentale, cette pathologie reste associée à une morbidité et une mortalité élevées. Dans ce contexte, les thérapies anticancéreuses, notamment la chimiothérapie et l’immunothérapie, occupent une place centrale dans la prise en charge des patients. Cependant, leur efficacité reste étroitement liée à des paramètres biologiques complexes et à une gestion fine des interactions entre la tumeur et le système immunitaire.

Face à cette complexité, la modélisation mathématique s’impose comme un outil essentiel pour analyser et prédire l’évolution de la maladie, et pour optimiser les stratégies thérapeutiques. En particulier, les modèles de type tumeur-immunité permettent de mieux comprendre les dynamiques qui sous-tendent la régression, la stabilisation ou l’échappement tumoral. Le modèle de Stepanova, proposé par la mathématicienne Natalia A. Stepanova, constitue un cadre simplifié mais pertinent pour représenter quantitativement les interactions entre les cellules tumorales et les cellules immunitaires effectrices. Il représente une base précieuse pour la recherche en oncologie mathématique.

Le présent mémoire s’inscrit dans cette approche en proposant une étude approfondie d’une version modifiée du modèle de Stepanova, intégrant explicitement deux fonctions de contrôle correspondant à la chimiothérapie et à l’immunothérapie. L’objectif est de déterminer des protocoles thérapeutiques optimaux, capables de contenir ou d’éliminer la tumeur tout en minimisant les effets indésirables associés aux traitements. Pour ce faire, nous nous appuyons sur les méthodes du contrôle optimal, et plus particulièrement sur le Principe du Maximum de Pontryagin, qui permet de caractériser les stratégies efficaces selon des critères biologiques et médicaux.

Ce travail combine ainsi une analyse théorique rigoureuse et une étude numérique détaillée, s’appuyant sur des algorithmes de type Forward-Backward Sweep pour résoudre le système optimal. Il explore différents types de coûts (quadratique, linéaire) et met en lumière les compromis entre efficacité thérapeutique et toxicité. À la croisée des mathématiques appliquées, de la biologie des systèmes et de l’oncologie computationnelle, cette recherche vise à illustrer le potentiel des approches quantitatives dans la conception de traitements anticancéreux personnalisés, optimisés et plus respectueux de la physiologie du patient[14].

**Première partie**

**Partie Théorique**

# Chapitre 1

## Contexte Scientifique, Historique et Épidémiologique

# Chapitre 1 : Contexte Scientifique, Historique et Épidémiologique

## 1.1 Contexte Épidémiologique du Cancer

Le cancer est une pathologie caractérisée par une prolifération anarchique de cellules anormales capables d’envahir d’autres tissus et de former des métastases. Selon l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il s’agit aujourd’hui de l’une des principales causes de mortalité dans le monde, avec plus de 9 millions de décès annuels liés à cette maladie. Parmi les cancers les plus fréquents figurent ceux du poumon, du sein, du côlon et de la prostate, dont les taux de résistance aux traitements standards varient fortement selon les patients [24].

Malgré les progrès considérables en oncologie, notamment avec l’avènement de l’immunothérapie, les traitements restent souvent associés à des effets secondaires importants, tant sur le plan physique que psychologique. La chimiothérapie, bien qu’efficace contre les cellules tumorales, affecte également les cellules immunitaires, ce qui peut entraîner une immunosuppression sévère [23].

En Europe, le coût moyen annuel d’un protocole combiné chimio- et immunothérapie atteint environ 100 000 euros par patient, soulignant non seulement l’enjeu clinique mais aussi socio-économique crucial de l’optimisation des stratégies thérapeutiques [21].

Dans ce contexte, la modélisation mathématique offre des perspectives prometteuses pour simuler l’évolution tumorale sous traitement et optimiser les schémas thérapeutiques. C’est dans cette optique que notre travail s’inscrit, en utilisant des outils de contrôle optimal appliqués à un modèle tumeur-immunité modifié afin de proposer des stratégies personnalisées de chimio- et immunothérapie [9].

En particulier, nous utilisons une extension du modèle classique de Stepanova (1980), largement utilisé dans la littérature pour modéliser les interactions entre cellules tumorales et immunitaires sous traitement. Ce modèle intègre explicitement l’impact immunosuppresseur de la chimiothérapie, souvent négligé dans les travaux précédents. Ce terme supplémentaire  $-\eta u_1 x_2$  est central dans notre analyse et justifie l’intérêt de ce modèle modifié [23].

## 1.2 Historique du Contrôle Optimal et Intégration en Biologie, en Particulier en Oncologie

### 1.2.1 Origines Mathématiques : Du Calcul des Variations au Principe du Maximum

La théorie du contrôle optimal trouve ses racines dans le **calcul des variations**, une branche des mathématiques développée au XVIIIe siècle par *Euler* et *Lagrange*, visant à minimiser ou maximiser des fonctionnelles intégrales. Ces outils étaient initialement appliqués à des problèmes physiques, tels que la détermination de trajectoires optimales en mécanique classique [27].

Mais ce n'est qu'au XXe siècle, face aux besoins pratiques issus de domaines comme l'aéronautique, la balistique, l'économie ou encore la gestion des ressources naturelles, que ces concepts se sont formalisés en une **théorie du contrôle** proprement dite [28].

Un tournant majeur arrive dans les années 1956 avec la formulation du **Principe du Maximum de Pontryagin** par une équipe russe menée par Lev Pontryagin [24]. Ce principe fournit des conditions nécessaires d'optimalité en introduisant des méthodes géométriques et des équations adjointes, marquant une rupture par rapport aux approches classiques basées sur l'équation d'Hamilton-Jacobi-Bellman.

Parallèlement, **Richard Bellman** développe la **programmation dynamique**, une méthode alternative utilisant des principes de décomposition temporelle pour résoudre des problèmes d'optimisation séquentielle. Bien que moins adaptée aux systèmes continus, cette approche a trouvé un large écho dans les domaines discrets comme l'informatique et la finance [6].

### 1.2.2 Développement Théorique et Expansion Disciplinaire (1960–1990)

Dans les décennies suivantes, le contrôle optimal s'enrichit de contributions interdisciplinaires. Les travaux de Hestenes puis de nombreux autres chercheurs étendent les cadres théoriques aux systèmes non linéaires et aux contraintes complexes [17].

Les années 1980–1990 marquent une évolution importante : les **méthodes numériques avancées** apparaissent, telles que :

- Les algorithmes de type *shooting*.
- La discrétisation directe.
- La programmation quadratique successive.

Ces outils permettent de résoudre des problèmes réels dans des domaines variés : ingénierie, physique, économie, etc.

Aujourd'hui, le contrôle optimal intègre des outils modernes comme l'**apprentissage automatique** et l'**optimisation convexe**, ouvrant la voie à des applications dans des systèmes dynamiques complexes comme les modèles biologiques [5].

### 1.2.3 Fondements Théoriques Principaux

#### Principe du Maximum de Pontryagin (PMP)

Le Principe du Maximum de Pontryagin (PMP), formulé en 1956 par Lev Pontryagin et son équipe, constitue l'un des fondements théoriques majeurs du contrôle optimal. Il fournit des **conditions nécessaires d'optimalité** pour les systèmes dynamiques, en introduisant un outil central : la fonction hamiltonienne.

$$H(t, x, u, p) = L(t, x, u) + p(t) \cdot f(t, x, u)$$

où :

$t$  : le temps, c'est la variable indépendante sur l'intervalle de contrôle  $[t_0, t_f]$ .

$x$  : état du système (ex. nombre de cellules tumorales).

$u$  : le contrôle appliqué au système à l'instant  $t$ .

$p$  : variable adjointe.

$L$  : fonction de coût instantané.

$f(t, x, u)$  : la dynamique du système.

Celle-ci permet de coupler l'état du système avec une variable dite **adjointe**, qui représente la sensibilité du coût par rapport à l'évolution du système. Grâce à ce formalisme, il devient possible de caractériser rigoureusement les trajectoires optimales ainsi que les lois de contrôle associées.

Le PMP est particulièrement adapté à l'analyse des systèmes non linéaires, ce qui correspond à de nombreux phénomènes biologiques, notamment dans le cadre des modèles d'interaction tumeur-système immunitaire. Il constitue aujourd'hui un outil fondamental dans la formulation et la résolution de problèmes de thérapie optimale, en particulier lorsque l'on cherche à minimiser les effets secondaires tout en maximisant l'efficacité thérapeutique [28].

#### Programmation Dynamique et Équation HJB

L'approche repose sur le *principe d'optimalité*, formulé par Richard Bellman, selon lequel :

"Une politique optimale a la propriété que, quel que soit l'état initial et la décision initiale, les décisions restantes constituent une politique optimale pour le système résultant de cette première décision."

Ce principe est à la base de la *programmation dynamique*, une méthode qui consiste à résoudre un problème complexe en le décomposant en sous-problèmes plus simples. Dans le cas continu, cela mène naturellement à l'équation de *Hamilton-Jacobi-Bellman (HJB)*, qui exprime une condition d'optimalité. Ainsi, la HJB peut être vue comme la version analytique continue du raisonnement de la programmation dynamique.

L'équation de **Hamilton-Jacobi-Bellman (HJB)** donne une *condition nécessaire et suffisante* d'optimalité dans le cadre du contrôle optimal. Elle s'écrit généralement sous la forme :

$$-\frac{\partial V}{\partial t} = \min_u [L(t, x, u) + \nabla V \cdot f(t, x, u)]$$

Où  $V(t, x)$  est la *fonction valeur*, représentant le *coût minimal* à partir de l'état  $x$  au temps  $t$ ,  $L$  le coût instantané, et  $f$  la dynamique du système.

Bien que cette équation offre une formulation élégante du contrôle optimal, sa résolution devient rapidement difficile lorsque la dimension du système augmente. Ce phénomène, connu sous le nom de *malédiction de la dimensionnalité*, limite fortement l'utilisation de cette approche à des systèmes relativement simples ou de faible dimension [6].

### 1.2.4 Premières Applications en Biologie

Depuis les années 1980, le contrôle optimal commence à migrer vers les **sciences biologiques**, grâce à sa capacité à gérer des systèmes **non linéaires, complexes** et **soumis à des contrôles externes**.

#### Modèle de Stepanova (1980)

Parmi les premiers travaux notables, on peut citer celui de **Stepanova (1980)** [27], qui propose un modèle mathématique décrivant les interactions entre cellules tumorales et immunitaires. Ce modèle devient rapidement un pilier dans la littérature en oncologie computationnelle.

Le modèle s'écrit sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_C x_1 - \left(\frac{\mu_C}{x_M}\right) x_1^2 - \gamma x_1 x_2 - \kappa_x x_1 u_1 \\ \dot{x}_2 = \mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2 - \delta x_2 + \alpha + \kappa_y x_2 u_2 - \eta u_1 x_2 \end{cases}$$

où :

$x_1$  : Densité ou nombre de cellules tumorales.

$x_2$  : Densité des cellules immunitaires (ex. lymphocytes T).

$u_1$  : Dose de chimiothérapie administrée.

$u_2$  : Dose d'immunothérapie administrée.

### Signification des paramètres

Pour  $\dot{x}_1$  — Dynamique des cellules tumorales :

$\mu_C$  : Taux de croissance intrinsèque des cellules tumorales.

$x_M$  : Capacité maximale de la tumeur (modèle logistique, limite biologique).

$\gamma$  : Coefficient d'élimination des cellules tumorales par les cellules immunitaires ( $x_2$ ).

$\kappa_x$  : Efficacité de la chimiothérapie sur les cellules tumorales ( $u_1$  réduit  $x_1$ ).

Pour  $\dot{x}_2$  — Dynamique des cellules immunitaires :

$\mu_I$  : Taux d'activation immunitaire induit par la tumeur ( $x_1$  stimule  $x_2$ ).

$\beta$  : Seuil au-delà duquel la réponse immunitaire diminue face à une tumeur trop volumineuse.

$\delta$  : Taux de mortalité naturel des cellules immunitaires.

$\alpha$  : Production basale des cellules immunitaires (en l'absence de stimulation tumorale).

$\kappa_y$  : Efficacité de l'immunothérapie ( $u_2$ ) sur la stimulation des lymphocytes.

$\eta$  : Effet néfaste de la chimiothérapie ( $u_1$ ) sur les cellules immunitaires.

### Intégration des Méthodes Modernes

Des auteurs comme **Ledzewicz & Schättler (2007)** ont exploité le PMP pour concevoir des protocoles personnalisés de chimiothérapie. Plus récemment, **Moussa et al. (2020)** ont proposé une extension du modèle de Stepanova en intégrant explicitement l'effet immunosuppresseur de la chimiothérapie, via le terme  $-\eta u_1 x_2$  [23].

Cette intégration explicite des effets secondaires a permis de proposer des schémas thérapeutiques plus réalistes, combinant chimio- et immunothérapie.

## 1.3 Enjeux Médicaux Actuels : Chimiothérapie et Immunothérapie

Malgré les progrès significatifs en oncologie ces dernières décennies, la gestion des traitements anticancéreux reste complexe. Les effets secondaires importants, la variabilité inter-patients, et les coûts élevés soulignent l'enjeu crucial de l'optimisation des stratégies thérapeutiques. Deux modalités principales dominent aujourd'hui la prise en charge médicale du cancer : la **chimiothérapie** et l'**immunothérapie**, chacune ayant ses forces, mais aussi ses limites.

### 1.3.1 Principe de la Chimiothérapie

La chimiothérapie est un pilier historique du traitement du cancer. Elle repose sur l'administration de médicaments cytotoxiques ciblant les cellules se divisant rapidement, ce qui inclut non seulement les cellules tumorales, mais aussi certaines cellules immunitaires comme les lymphocytes T et B.

Cet effet collatéral entraîne souvent une *immunosuppression sévère*, augmentant ainsi le risque d'infections opportunistes, de rechutes tumorales et de fatigue prolongée chez les patients [9].

Cette affirmation justifie pleinement l'intégration du terme  $-\eta u_1 x_2$  dans le modèle de Stepanova modifié, où :

$\eta$  : paramètre positif qui quantifie l'intensité de l'effet de la chimiothérapie sur les cellules immunitaires.

$x_2$  : la densité des cellules immunitaires.

$u_1$  : la dose de chimiothérapie.

Le paramètre  $\eta$  joue un rôle central dans la précision du modèle, car il représente l'effet néfaste de la chimio sur le système immunitaire.

### 1.3.2 Principe de l'Immunothérapie

L'immunothérapie représente une avancée majeure dans le domaine de l'oncologie moderne. Contrairement à la chimiothérapie, elle ne vise pas à détruire directement les cellules cancéreuses, mais à renforcer la réponse immunitaire contre la tumeur.

### 1.3.3 Intérêt Croissant pour l'Optimisation des Doses

Face à ces défis, il devient crucial de concevoir des **protocoles thérapeutiques personnalisés**. C'est ici qu'intervient l'intérêt croissant pour la **modélisation mathématique** et l'**application du contrôle optimal**.

Le modèle étudié propose une extension du modèle classique de Stepanova (1980), intégrant explicitement l'effet immunosuppresseur de la chimiothérapie via le terme  $-\eta u_1 x_2$ . Ce paramètre  $\eta$ , qui est **mal connu**, joue un rôle central dans la précision du modèle et la faisabilité des stratégies de dosage optimales.

Cette approche permet de simuler des scénarios thérapeutiques réalistes, en tenant compte à la fois de l'efficacité antitumorale et de la préservation du système immunitaire.

### 1.3.4 Vers une Approche Plus Réaliste du Modèle

Le système dynamique étudié est donné par :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_C x_1 - \left(\frac{\mu_C}{x_M}\right) x_1^2 - \gamma x_1 x_2 - \kappa_x x_1 u_1 \\ \dot{x}_2 = \mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2 - \delta x_2 + \alpha + \kappa_y x_2 u_2 - \eta u_1 x_2 \end{cases}$$

où :

$x_1$  : nombre de cellules tumorales.

$x_2$  : densité des cellules immunitaires.

$u_1$  : dose de chimiothérapie.

$u_2$  : dose d'immunothérapie.

$\eta$  : effet néfaste de la chimio sur les cellules immunitaires.

Ce modèle intègre explicitement les effets secondaires souvent sous-estimés dans les travaux précédents, ce qui le rend particulièrement pertinent pour explorer des stratégies thérapeutiques personnalisées.

## 1.4 Problématique et motivation

### Contexte et limites des travaux existants

Les modèles mathématiques appliqués à l'oncologie computationnelle ont joué un rôle fondamental dans l'analyse des interactions complexes entre les cellules tumorales et le système immunitaire. Néanmoins, une limite importante persiste : de nombreuses études se fondent sur des hypothèses thérapeutiques simplifiées, en négligeant des facteurs biologiques critiques. Parmi eux, l'effet immunosuppresseur de la chimiothérapie ( bien documenté en clinique ) reste largement sous-modélisé. Ce phénomène, pourtant déterminant dans la dynamique tumeur-immunité, est rarement intégré de manière explicite dans les formulations mathématiques, ce qui peut limiter la portée clinique des résultats obtenus [23].

En parallèle, les protocoles thérapeutiques simulés s'appuient souvent sur des schémas de traitement idéalisés, sans prendre en compte les modalités concrètes d'administration (durée, fréquence, intensité maximale), ni la variabilité interindividuelle des réponses. Or, dans la pratique, les traitements ne sont pas continus mais administrés sous forme de pulses, souvent binaires (présence ou absence de dose), ce qui soulève la question de la pertinence des commandes continues générées par les approches classiques.

Face à ces constats, une question centrale se pose :

*" Comment concevoir un cadre mathématique plus réaliste et plus flexible, capable d'intégrer les effets secondaires de la chimiothérapie tout en respectant les contraintes médicales réelles ? "*

## Enjeux scientifiques et cliniques

**Sur le plan scientifique** : cette recherche s'inscrit dans une volonté de raffinement des modèles classiques. Elle s'appuie sur le modèle de Stepanova (1980), encore très utilisé dans la littérature, et en propose une extension réaliste en intégrant un effet secondaire central. Elle évalue également l'influence du choix du fonctionnel de coût sur la dynamique du système et la forme des commandes obtenues.

**Sur le plan clinique** : l'étude ambitionne de proposer des stratégies thérapeutiques plus personnalisées, mieux adaptées à la variabilité inter-patients et aux contraintes d'administration. En remettant en question les approches standardisées, elle ouvre la voie à des protocoles combinant efficacité thérapeutique, faisabilité opérationnelle et réduction des effets secondaires.

## 1.5 Objectifs et originalité

Dans une perspective alliant rigueur théorique et pertinence clinique, cette étude poursuit un double objectif : **affiner la modélisation des interactions tumeur-immunité** en intégrant des paramètres biologiques souvent négligés, et **identifier des protocoles thérapeutiques combinés optimaux**, associant chimiothérapie et immunothérapie, capables de ramener le système vers un état sain.

### 1.5.1 Objectif principal

Il s'agit de **déterminer les schémas d'administration optimaux de chimiothérapie** ( $u_1$ ) et **d'immunothérapie** ( $u_2$ ), afin de stabiliser le système à un équilibre tumoral bas ou nul, tout en limitant les effets secondaires. L'approche repose sur une version enrichie du modèle de Stepanova, incluant un terme clé,  $-\eta u_1 x_2$ , qui **quantifie l'effet immunosuppresseur de la chimiothérapie** sur la population de lymphocytes. Cette formulation permet une meilleure prise en compte des compromis biologiques sous-jacents au traitement.

### 1.5.2 Objectifs spécifiques

Trois axes structurent la démarche :

- **Modélisation biologique améliorée**

L'ajout du terme  $-\eta u_1 x_2$ , fondé sur des données expérimentales (cf. Moussa et al, 2020), permet de capturer un effet secondaire majeur rarement intégré dans les modèles classiques. Cette inclusion renforce la fidélité du modèle à la réalité biologique.

- **Analyse de la contrôlabilité**

Une étude théorique, fondée sur les outils de la contrôlabilité non linéaire (crochets de Lie, rangs de matrices), montre que le système peut être piloté vers un état souhaité à l'aide des commandes  $u_1$  et  $u_2$ . Ce résultat garantit que les stratégies thérapeutiques proposées sont mathématiquement viables et biologiquement réalisables.

- **Optimisation des traitements**

Deux formulations du problème de contrôle sont explorées :

- **Coût quadratique ( $L_2$ )** : favorise des solutions continues, correspondant à des ajustements progressifs des doses, souvent utilisées en simulation.
- **Coût linéaire ( $L_1$ )** : induit des commandes bang-bang (0 ou dose maximale), proches des pratiques cliniques réelles.

Cette comparaison éclaire les avantages respectifs des deux approches, tant en termes de faisabilité clinique que de performance.

### 1.5.3 Originalité et valeur ajoutée

Plusieurs aspects novateurs renforcent l'intérêt de cette étude :

- **Une modélisation plus fidèle des effets secondaires**

En intégrant explicitement l'effet délétère de la chimiothérapie sur l'immunité, la dynamique simulée devient plus représentative de la réalité clinique, évitant ainsi des prédictions trop optimistes ou irréalistes.

- **Une première comparaison systématique  $L_1/L_2$  dans ce contexte**

L'étude confronte deux paradigmes de contrôle optimal aux propriétés complémentaires : le modèle  $L_2$ , idéal pour l'analyse mathématique, et le modèle  $L_1$ , adapté à la pratique médicale. Cette dualité ouvre la voie à une **individualisation fine des traitements**, selon les contraintes techniques et biologiques.

- **Des résultats validés par simulations Monte-Carlo**

En testant différentes valeurs du paramètre  $\eta \in [0, 2]$ , l'analyse montre que le système reste globalement contrôlable, même en présence d'incertitudes. Cette **robustesse** rend les protocoles proposés plus crédibles et transposables à des contextes cliniques hétérogènes.

- **Des perspectives cliniques concrètes**

Les simulations suggèrent qu'un traitement intensif mais bref (5 à 7 jours), combinant chimiothérapie et immunothérapie, peut suffire à faire basculer le système vers un équilibre favorable, tout en **minimisant la toxicité cumulée** et en préservant la qualité de vie du patient.

## 1.6 Conclusion

En définitive, ce travail s'inscrit dans la dynamique actuelle de l'oncologie computationnelle, qui vise à dépasser les limites des traitements classiques, souvent associés à des effets secondaires importants, une forte variabilité entre patients et des coûts élevés. Grâce aux outils du contrôle optimal, nous proposons une approche rigoureuse permettant d'améliorer les stratégies thérapeutiques en tenant compte de la complexité des interactions biologiques et des effets des traitements.

Plus précisément, notre modèle intègre de façon explicite les interactions entre cellules tumorales et immunitaires, l'effet immunosuppresseur de la chimiothérapie (représenté par le terme  $-\eta u_1 x_2$ ), ainsi que des stratégies de dosage combiné chimiothérapie-immunothérapie adaptées à chaque patient. Nous accordons également une attention particulière au choix de la fonction de coût, un élément clé qui influence fortement la forme et le comportement des contrôles obtenus.

Ce cadre mathématique pose les bases d'une approche plus précise et plus efficace de la prise en charge thérapeutique, en lien avec les principes de la médecine personnalisée. Les développements théoriques et numériques présentés dans les chapitres suivants ont pour but de montrer l'intérêt concret de ces méthodes pour orienter, à long terme, des décisions cliniques appuyées sur des modèles mathématiques fiables et adaptés à chaque situation.

## Chapitre 2

# Approches Mathématiques et Thérapeutiques dans les Modèles Tumeur–Immunité

# Chapitre 2 : Approches Mathématiques et Thérapeutiques dans les Modèles Tumeur–Immunité

## 2.1 Modèles mathématiques en oncologie

### 2.1.1 Évolution historique depuis les années 1980

La modélisation mathématique du cancer a connu un développement rapide. Les premiers modèles se concentraient sur la description de la croissance tumorale selon des lois simples (exponentielle, logistique ou gompertzienne), avant d'intégrer progressivement l'interaction avec le système immunitaire. Stepanova (1980) fut pionnière en proposant un modèle couplant tumeur et réponse immunitaire [27].

Des modèles ultérieurs ont enrichi ce cadre, révélant des comportements dynamiques complexes tels que la multi-stabilité ; c'est-à-dire la coexistence possible d'un état bénin et d'un état malin selon les conditions initiales. L'évolution de la discipline a aussi été marquée par l'intégration progressive des méthodes de contrôle optimal, visant à concevoir des protocoles thérapeutiques plus efficaces [12].

En particulier, Ledzewicz et Schättler (2020) ont mis en évidence que le choix de la fonctionnelle objectif ; c'est-à-dire le critère à minimiser dans un problème d'optimisation (taille tumorale, dose totale, etc.), influence fortement la nature des solutions obtenues[21]. Ces approches reposent sur des fondements solides en théorie du contrôle des systèmes dynamiques non linéaires, comme le développent Hedrick et Girard dans leurs notes de cours [18].

Enfin, d'Onofrio et al. (2012) ont formalisé un « métamodèle » regroupant plusieurs formulations classiques. Leur travail montre comment les traitements peuvent déplacer le système vers une région de stabilité bénigne, ouvrant la voie à des thérapies personnalisées fondées sur la dynamique [12].

Cette évolution souligne que les modèles actuels sont à la fois plus riches biologiquement, et de plus en plus orientés vers l'optimisation des traitements combinés (chimiothérapie, immunothérapie), en lien étroit avec les données et contraintes cliniques. Dans ce contexte, notre travail propose une extension réaliste du modèle classique de Stepanova, intégrant un terme de toxicité immunitaire ( $-\eta u_1 x_2$ ), et compare les performances des stratégies de contrôle optimal basées sur les normes  $L_1$  (Bang-bang) et  $L_2$  (quadratique).

### 2.1.2 Modèle de Stepanova (1980)

Le modèle de Stepanova (1980) est un système différentiel à deux variables (tumeur et effecteurs immunitaires) qui décrit l'interaction entre la tumeur et le système immunitaire. Dans une forme couramment utilisée (Ledzewicz et Naghnaeian, 2009), les équations du modèle sont les suivantes :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_C x_1 - \left(\frac{\mu_C}{x_M}\right) x_1^2 - \gamma x_1 x_2 \\ \dot{x}_2 = \mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2 - \delta x_2 + \alpha \end{cases}$$

où

$x_1$  représente le volume tumoral et  $x_2$  la densité des lymphocytes T.

Les coefficients dans ce modèle ont les interprétations biologiques suivantes :

$\mu_C$  (respectivement  $\mu_I$ ) : est le taux de croissance intrinsèque des cellules cancéreuses (respectivement la prolifération des lymphocytes en réponse à la tumeur).

$\gamma$  : quantifie l'élimination des cellules cancéreuses par les lymphocytes.

$-\beta x_1^2$  : modélise la suppression immunitaire par la tumeur : pour de petites tumeurs, la stimulation immunitaire est proportionnelle à  $x$ , mais au-delà de  $1/\beta$ , la tumeur déprime l'immunité.

$\delta$  : est le taux de mortalité naturelle des lymphocytes, et  $\alpha$  représente le flux constant d'entrée de nouvelles cellules T issues des organes lymphoïdes primaires.

Ainsi, le modèle de Stepanova présente un équilibre « sans tumeur » ( $x = 0$ ) et selon les paramètres, peut admettre soit un équilibre tumoral stable, soit une croissance non bornée. Ce modèle minimal reproduit qualitativement l'observation clinique du contrôle immunitaire des petites tumeurs et de l'échec du système immunitaire lorsque la tumeur croît de manière excessive. Il a inspiré de nombreuses extensions : par exemple, Kuznetsov et al. (1994) ont adopté une croissance logistique pour mieux représenter la saturation de la tumeur, tandis que d'Onofrio (2012) a généralisé la forme des fonctions non linéaires pour rendre compte d'effets coopératifs.

Cependant, ce modèle présente plusieurs limites importantes. D'une part, il suppose une croissance tumorale purement exponentielle, ce qui ne prend pas en compte la saturation naturelle des ressources nécessaires à la tumeur. D'autre part, il repose sur l'hypothèse d'une unique population immunitaire, ce qui simplifie la réalité de la réponse immunitaire. De plus, le modèle ne tient pas compte des traitements, tels que la chimiothérapie ou l'immunothérapie, qui sont cruciaux dans la lutte contre le cancer. Néanmoins, ce cadre a servi de base pour l'analyse du contrôle optimal, comme le montrent les travaux de Ledzewicz et al. (2009), qui ont modifié ce modèle pour intégrer des stratégies de traitement dans une approche de contrôle optimal.

### 2.1.3 Modèle de Gompertz

Le modèle de Gompertz est largement utilisé pour décrire la croissance tumorale. Il permet de modéliser une croissance initialement rapide qui ralentit progressivement à mesure que la tumeur atteint une taille limite [16]. Ce modèle s'écrit sous la forme :

$$\dot{x} = ax \ln \left( \frac{K}{x} \right)$$

où :

$x(t)$  : représente la taille de la tumeur à l'instant  $t$  (en nombre de cellules, masse ou volume).

$a$  : est le taux de croissance initial (une constante positive).

$K$  : désigne la taille maximale (ou asymptotique) que la tumeur peut atteindre, également appelée capacité de charge.

### 2.1.4 Modèle logistique

Le modèle logistique proposé par Verhulst en 1838, est l'un des modèles les plus classiques pour décrire la croissance limitée d'une population, notamment d'une tumeur [29]. Il est défini par l'équation différentielle suivante :

$$\dot{x} = rx \left( 1 - \frac{x}{K} \right)$$

où :

$x(t)$  : désigne la taille de la tumeur à l'instant  $t$ .

$r$  : est le taux de croissance intrinsèque de la tumeur.

$K$  : est la capacité maximale (ou de charge) que peut atteindre la tumeur.

### 2.1.5 Modèles stochastiques

Pour tenir compte des fluctuations aléatoires, telles que le bruit intrinsèque ou les variations individuelles, des modèles stochastiques ont été développés. Leur origine remonte à la volonté de décrire l'imprévisibilité de la croissance cellulaire ou de l'activation immunitaire à petite échelle. Les modèles stochastiques les plus courants sont basés sur des processus de type \*birth-death\* (naissance–mort) ou sur des équations aux dérivées partielles stochastiques.

Un exemple courant est l'utilisation de chaînes de Markov pour modéliser la naissance et la mort aléatoires des cellules tumorales et immunitaires. Par ailleurs, des équations différentielles stochastiques (SDE) ou des simulations de type Gillespie sont employées pour inclure les variations temporelles dans le modèle. Ces approches sont particulièrement utiles pour étudier des phénomènes comme l'émergence de résistances, les fluctuations du taux de PSA (antigène spécifique de la prostate) en suivi clinique, ou la persistance d'un cancer minimal résiduel.

## 2.2 Modélisation Classique de l'Interaction Tumeur-Immunité

Comprendre l'interaction complexe entre la tumeur et le système immunitaire est essentiel pour développer des traitements efficaces contre le cancer. Les modèles mathématiques classiques permettent de simuler cette dynamique et de mieux cerner les mécanismes de progression tumorale ou de contrôle immunitaire. Nous présentons ici les modèles les plus significatifs, leurs apports, leurs limites et les pistes d'amélioration actuelles.

### 2.2.1 Modèle de Stepanova (1980)

Le modèle de Stepanova repose sur un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) qui décrit l'interaction entre la croissance tumorale et la réponse immunitaire. Les équations sont les suivantes :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_C x_1 - \left(\frac{\mu_C}{x_M}\right) x_1^2 - \gamma x_1 x_2 \\ \dot{x}_2 = \mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2 - \delta x_2 + \alpha \end{cases}$$

#### Définitions des variables et des paramètres

##### Variables dynamiques :

$x_1(t)$  : Population de cellules tumorales (ou masse tumorale) à l'instant  $t$ .

$x_2(t)$  : Population de lymphocytes effecteurs (cellules immunitaires), comme les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), à l'instant  $t$ .

**Paramètres biologiques :**

$\mu_C$  : Taux de croissance des cellules tumorales.

$\gamma$  : Taux de destruction tumorale par interaction avec les cellules immunitaires.

$\mu_I$  : Taux de prolifération des cellules immunitaires stimulé par la présence tumorale.

$\beta$  : Paramètre de suppression immunitaire par la tumeur à forte densité ( $\beta x^2$  modélise une inhibition à haute densité tumorale).

$\delta$  : Taux de dégradation naturelle (ou apoptose) des cellules immunitaires.

$\alpha$  : Source constante de recrutement de cellules immunitaires (production basale ou stimulation externe).

Ce modèle permet de représenter la croissance tumorale, l'activation immunitaire, et l'inhibition des lymphocytes T par la tumeur. Il reproduit qualitativement les observations cliniques où les petites tumeurs sont contrôlées efficacement par l'immunité, tandis que les tumeurs massives échappent au contrôle immunitaire.

**Limites :**

- La croissance tumorale est simplifiée par un modèle exponentiel, ce qui ne tient pas compte des effets de saturation.
- Les effets immunosuppresseurs (comme TGF- $\beta$  ou PD-L1) ne sont pas pris en compte.

**2.2.2 Modèle de Kuznetsov et al. (1994)**

Le modèle de Kuznetsov a été proposé dans le but de mieux comprendre la dynamique de l'interaction entre tumeur et système immunitaire, en particulier pour simuler les effets de la croissance tumorale dans un environnement limité.

Kuznetsov et ses collègues ont cherché à ajuster le modèle de Stepanova pour mieux refléter la réalité biologique, en particulier en introduisant une fonction de croissance tumorale logistique. Leur approche a permis de simuler une plus grande variété de comportements tumoraux, y compris la régression et la persistance, tout en tenant compte des limites des ressources et des interactions entre la tumeur et le système immunitaire.

Ce modèle est particulièrement utile pour explorer la transition entre les états de croissance tumorale rapide et de régression, en mettant l'accent sur les phases critiques d'interaction entre les lymphocytes T et la tumeur.

Les équations du modèle sont les suivantes :

$$\begin{cases} \dot{x} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right) - \gamma xy \\ \dot{y} = sxy - \delta y \end{cases}$$

avec :

$x(t)$  : taille de la tumeur.

$y(t)$  : concentration des lymphocytes T.

$r$  : taux de croissance tumorale intrinsèque.

$K$  : capacité limite du tissu (saturation des ressources).

$\gamma$  : efficacité des lymphocytes T contre les cellules tumorales.

$s$  : stimulation immunitaire par la tumeur.

$\delta$  : taux de mortalité des lymphocytes T.

### 2.2.3 Modèle de d’Onofrio (2012)

Le modèle de d’Onofrio s’inscrit dans une évolution plus complexe de la modélisation de l’interaction entre tumeur et immunité. Il intègre des mécanismes plus sophistiqués de régulation immunitaire, notamment la saturation de la réponse immunitaire, influencée par la taille tumorale et la densité des lymphocytes T.

Inspiré par les premiers modèles comme celui de Kuznetsov, ce modèle introduit une fonction de réponse immunitaire non linéaire. Cette approche permet de mieux capturer les phases d’échappement immunitaire, où la tumeur résiste à la réponse immunitaire. Ce modèle est particulièrement pertinent pour simuler les effets de l’immunothérapie (ex. : inhibiteurs de PD-1 ou CTLA-4).

Les équations du modèle sont :

$$\begin{cases} \dot{x} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right) - \gamma xy \\ \dot{y} = \mu_I f(x, y) - \delta y + \alpha \end{cases}$$

où  $f(x, y)$  est une fonction de réponse immunitaire non linéaire, souvent choisie sous forme sigmoïde :

$$f(x, y) = \frac{x^n y^m}{1 + \lambda x^n y^m}$$

Ce modèle a été largement utilisé pour explorer diverses stratégies thérapeutiques, en particulier celles visant à restaurer une réponse immunitaire efficace contre la tumeur.

TABLE 2.3 – Comparaison des modèles classiques d’interaction tumeur–immunité

Caractéristiques	Modèle de Stepanova (1980)	Modèle de Kuznetsov et al. (1994)	Modèle de d’Onofrio (2012)
Objectif principal	Représenter les interactions de base entre tumeur et immunité	Intégrer la croissance tumorale logistique et simuler la dynamique complète	Introduire une réponse immunitaire non linéaire pour modéliser l’échappement tumoral
Type de croissance tumorale	Exponentielle (via une fonction générique $F(x)$ )	Logistique ( $rx(1 - \frac{x}{K})$ )	Logistique ( $rx(1 - \frac{x}{K})$ )
Type de réponse immunitaire	Linéaire ou quadratique avec l’effet de la tumeur	Stimulation proportionnelle à $x$ (via $sxy$ )	Réponse immunitaire non linéaire, saturable ( $f(x, y)$ )
Variables principales	Taille tumorale $x(t)$ , lymphocytes CTL $y(t)$	Idem	Idem
Mécanismes inclus	Activation immunitaire, inhibition tumorale simple	Capacité limite du tissu, stimulation immunitaire, effets saturants	Saturation de la réponse immunitaire, effets d’échappement, immunothérapie
Applications principales	Analyse qualitative de la dynamique	Étude des équilibres, immunothérapie basique	Simulation avancée, stratégies thérapeutiques personnalisées
Limites	Peu réaliste pour les grosses tumeurs, pas de saturation	Peu de prise en compte de l’immunosuppression active	Complexité du modèle, dépend du choix de $f(x, y)$

## 2.3 Interactions tumeur-immunité dans les modèles classiques

### 2.3.1 Phases de l'Interaction Tumeur–Immunité

L'interaction entre le système immunitaire et la tumeur suit un ensemble complexe de dynamiques qui peut être divisé en trois phases distinctes. Ces phases sont souvent observées dans des modèles biologiques et sont représentées par des régimes dynamiques spécifiques, qui peuvent être capturés par des bifurcations dans les paramètres des modèles mathématiques.

- **Élimination :**

L'immunosurveillance détecte et détruit efficacement les cellules tumorales, conduisant à la régression de la tumeur. Cette phase a été initialement mise en évidence par des études sur des modèles murins, mais des analyses chez l'homme confirment la capacité du système immunitaire à contrôler certaines tumeurs naissantes [13].

- **Équilibre :**

Une coexistence dynamique s'instaure, où la prolifération tumorale est contenue par l'action immunitaire, sans éradication complète ni progression incontrôlée. Mathématiquement, cela se traduit par des points d'équilibre stables dans les équations différentielles du modèle [25].

- **Échappement :**

La tumeur développe des mécanismes d'évasion (bifurcations de régime dynamique), comme la réduction de l'immunogénicité ou l'activation de voies immunosuppressives, lui permettant de proliférer malgré la présence d'une réponse immune [22].

### 2.3.2 Mécanismes de suppression immunitaire

L'efficacité de la réponse immunitaire antitumorale peut être fortement altérée par divers mécanismes de suppression, mis en place ou détournés par la tumeur pour échapper à l'immunosurveillance. Ces mécanismes incluent des **cytokines immunosuppressives**, des **points de contrôle immunitaire** et des **cellules immunosuppressives spécialisées**.

## 2.4 Avancées en Chimiothérapie et Immunothérapie

Les progrès récents dans la lutte contre le cancer ont vu l'émergence de traitements plus ciblés et plus efficaces. Parmi eux, la chimiothérapie et l'immunothérapie représentent deux piliers majeurs, souvent utilisés de manière combinée pour améliorer les chances de survie. Cette section explore les mécanismes d'action de ces approches, les principaux essais cliniques, ainsi que les perspectives futures de personnalisation des soins.

### 2.4.1 Mécanismes d'Action

L'efficacité des traitements anticancéreux repose en grande partie sur leur mécanisme d'action. Tandis que la chimiothérapie vise à détruire les cellules en division rapide, l'immunothérapie cherche à réactiver le système immunitaire du patient. Comprendre ces mécanismes permet de mieux cibler les tumeurs et de limiter les effets secondaires.

#### **Chimiothérapie : Ciblage des Cellules Prolifératives**

La chimiothérapie agit principalement en interférant avec la division cellulaire. Elle cible préférentiellement les cellules à renouvellement rapide, ce qui inclut les cellules tumorales mais aussi certaines cellules saines. Les mécanismes incluent :

- L'endommagement de l'ADN pour empêcher la réplication cellulaire.
- L'inhibition de la synthèse d'ADN par des antimétabolites (ex. gemcitabine).
- Le blocage de la mitose par des agents anti-microtubules (ex. taxanes).
- L'induction de l'apoptose par la voie mitochondriale.

Cette action globale explique son efficacité contre de nombreuses tumeurs solides, mais aussi ses effets indésirables fréquents, tels que les nausées, la chute des cheveux ou les infections.

#### **Immunothérapie : Activation du Système Immunitaire**

L'immunothérapie repose sur la stimulation du système immunitaire pour qu'il reconnaisse et élimine les cellules cancéreuses.

### 2.4.2 Essais Cliniques Majeurs

Les avancées cliniques reposent sur des essais rigoureux qui évaluent l'efficacité et la sécurité des traitements. Les deux essais ci-dessous ont marqué un tournant dans l'utilisation combinée de l'immunothérapie et de la chimiothérapie.

#### **KEYNOTE-189 : Cancer du Poumon Non à Petites Cellules (NSCLC)**

- **Objectif** : Évaluer l'efficacité de la combinaison pembrolizumab (anti-PD-1) + chimiothérapie standard contre chimiothérapie seule [15].

- **Phase** : III
- **Effectif** : 616 patients
- **Résultats** : Survie globale à 12 mois : 69,2% avec la combinaison, contre 49,4% avec la chimiothérapie seule .
- **Impact** : Cette combinaison est devenue un nouveau standard pour le NSCLC avancé.

#### CheckMate-067 : Mélanome Avancé

- **Objectif** : Comparer nivolumab, ipilimumab, et leur combinaison chez des patients naïfs de traitement [20].
- **Phase** : III
- **Effectif** : 945 patients
- **Résultats** : ORR de 57,6% pour la combinaison ; réponses durables (> 2 ans) chez 35% .
- **Implication** : La combinaison offre une réponse rapide, nivolumab seul est préféré pour la tolérance à long terme.

### 2.4.3 Tendances Émergentes : Chimiothérapie Immunothérapie Combinée

L'intégration de la chimiothérapie avec l'immunothérapie représente une stratégie émergente prometteuse. En agissant simultanément sur les cellules tumorales et sur le système immunitaire, ces approches combinées visent à renforcer l'efficacité des traitements tout en réduisant les risques de rechute.

- **Couplage anticorps-chimiothérapie** : Exemple du trastuzumab emtansine (T-DM1) dans les cancers HER2+.
- **Sensibilisation tumorale** : L'immunothérapie peut rendre les tumeurs plus sensibles à la chimiothérapie en modifiant leur micro-environnement.

## 2.5 Méthodes de contrôle optimal

Les méthodes de contrôle optimal permettent d'identifier les protocoles thérapeutiques (dosages, calendriers) qui optimisent un critère de coût (taille tumorale, toxicité) tout en respectant la dynamique biologique du système. Deux approches dominent :

- **Principe du Maximum de Pontryagin (PMP) :**

Procure des conditions nécessaires d'optimalité via la construction d'un Hamiltonien couplant états, contrôles et variables adjointes ; s'illustre notamment par des lois de commande « bang–bang » optimales [24, 8].

- **Programmation Dynamique (Bellman et HJB) :**

Repose sur le principe d'optimalité dynamique, résolvant récursivement l'équation de Hamilton–Jacobi–Bellman (HJB) pour caractériser le coût optimal [6, 11].

En oncologie, ces méthodes ont permis d'optimiser chimiothérapies et immunothérapies (monothérapies ou combinaisons), de modéliser la résistance tumorale et d'introduire des incertitudes stochastiques pour personnaliser les stratégies. Cependant, leur mise en œuvre numérique reste délicate : résolution de problèmes aux limites pour le PMP et explosion combinatoire (« curse of dimensionality ») pour la HJB. Des travaux récents explorent l'hybridation avec l'apprentissage automatique pour pallier ces limitations.

### 2.5.1 Principe du Maximum de Pontryagin (PMP)

#### Fondements mathématiques

Le Principe du Maximum de Pontryagin (PMP) fournit des conditions nécessaires d'optimalité pour un problème de commande continue. On définit l'Hamiltonien

$$H(x, u, \lambda, t) = L(x, u, t) + \lambda^\top f(x, u, t) \quad (2.1)$$

#### 1. Terme de coût instantané $L(x, u, t)$

Ce terme représente la fonction de coût à minimiser à chaque instant. Une forme courante est :

$$L(x, u, t) = \frac{1}{2}(Ax_1^2 + Bx_2^2 + Cu_1^2 + Du_2^2)$$

où :

$x_1(t)$  : population de cellules tumorales.

$x_2(t)$  : population de cellules immunitaires (lymphocytes CTL).

$u_1(t)$  : intensité de la chimiothérapie.

$u_2(t)$  : intensité de l'immunothérapie.

$A, B, C, D > 0$  : coefficients de pondération.

## 2. Terme dynamique $f(x, u, t)$

Le système dynamique contrôlé (modèle tumeur-immunité) est donné par :

$$f(x, u, t) = \begin{pmatrix} \mu_C x_1 F(x_1) - \gamma x_1 x_2 - u_1 x_1 \\ \mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2 - \delta x_2 + \alpha + u_2 \end{pmatrix}$$

## 3. Produit $\lambda^\top f(x, u, t)$

$$\lambda^\top f(x, u, t) = \lambda_1 [\mu_C x_1 F(x_1) - \gamma x_1 x_2 - u_1 x_1] + \lambda_2 [\mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2 - \delta x_2 + \alpha + u_2]$$

## 4. Expression complète de l'Hamiltonien

$$\begin{aligned} H(x, u, \lambda, t) &= \frac{1}{2}(Ax_1^2 + Bx_2^2 + Cu_1^2 + Du_2^2) \\ &+ \lambda_1 [\mu_C x_1 F(x_1) - \gamma x_1 x_2 - u_1 x_1] \\ &+ \lambda_2 [\mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2 - \delta x_2 + \alpha + u_2] \end{aligned}$$

Les conditions de Pontryagin sont :

$$\dot{x}(t) = \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \lambda}(x, u, \lambda, t) \tag{2.2}$$

$$\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x}(x, u, \lambda, t) \tag{2.3}$$

$$u^*(t) \in \arg \max_{u \in \mathcal{U}} \mathcal{H}(x(t), u, \lambda(t), t) \tag{2.4}$$

## Applications en oncologie

- **Optimisation des doses de chimiothérapie / immunothérapie :**

Minimisation simultanée de la masse tumorale et de la toxicité par choix de  $L$  et de contraintes sur  $u$  [30].

- **Lois Bang–bang :**

Lorsque le coût en  $u$  est de norme  $L_1$ , la commande optimale alterne entre valeurs extrêmes ( $u = 0$  ou  $u = u_{\max}$ ) [30].

- **Modèles semi-linéaires :**

Extension aux équations différentielles partielles (EDP) semi-linéaires pour modéliser le micro-environnement tumoral [30].

## Défis numériques

- **Méthode de tir :**

Résolution de problèmes aux limites (états connus à  $t = 0$ , adjoints connus à  $t = T$ ) via algorithmes de tir, souvent mal conditionnés [8].

- **Sensibilité aux paramètres :**

Calibrage délicat des constantes de coût et des conditions initiales pour garantir la convergence et le réalisme biologique [8].

## 2.5.2 Programmation Dynamique et Équation de Bellman

### Principe et formulation

La Programmation Dynamique repose sur le principe d'optimalité de Bellman. On introduit la fonction de valeur :

$$V(x, t) = \min_{u(\cdot)} \left\{ \int_t^T L(x(s), u(s), s) ds + \Phi(x(T)) \right\} \quad (2.5)$$

et on obtient par passage à la limite continue l'équation de Hamilton–Jacobi–Bellman (HJB) :

$$-\frac{\partial V}{\partial t}(x, t) = \min_{u \in \mathcal{U}} \left\{ L(x, u, t) + \nabla_x V(x, t)^\top f(x, u, t) \right\} \quad (2.6)$$

avec condition terminale  $V(x, T) = \Phi(x)$ .

### Extensions stochastiques

Pour modéliser les incertitudes (variabilité inter-patients, fluctuations biomoléculaires), on considère un processus stochastique

$$dx = f(x, u) dt + \sigma(x) dW_t,$$

et l'Hamilton–Jacobi–Bellman (HJB) stochastique prend la forme

$$-\frac{\partial V}{\partial t} = \min_u \left\{ L(x, u) + \nabla_x V^\top f(x, u) + \frac{1}{2} \text{Tr} [\sigma \sigma^\top \nabla_x^2 V] \right\} \quad (2.7)$$

### Atouts et limites

- **Avantages :**

Gestion de coûts non linéaires, intégration de contraintes complexes (seuils de toxicité), stratégies adaptatives en temps réel [7].

• **Limites :**

Explosion combinatoire (“curse of dimensionality”), restreint aux modèles de faible dimension ou nécessitant des approximations par réseaux de neurones [19].

## 2.6 Exemple 1 : Chimio intermittente et continue

### Revue de littérature

Les protocoles classiques de chimiothérapie reposent souvent sur la dose maximale tolérable (MTD), administrée en cycles fixes, ce qui conduit à une toxicité cumulative élevée et à des fenêtres de récupération favorisant la repousse tumorale et la sélection de clones résistants. La dynamique tumorale non linéaire est fréquemment modélisée par une croissance logistique ou de type Lotka–Volterra, intégrant des interactions tumorales et immunitaires ainsi que les effets cytotoxiques des médicaments. Le Principe du Maximum de Pontryagin (PMP) a été largement appliqué pour dériver des lois de commande optimales (bang–bang ou lisses) qui équilibrent la réduction tumorale et la minimisation de la toxicité [7].

### Détails mathématiques

#### Modèle d'état

$$\dot{T}(t) = r_T T(t) \left(1 - \frac{T(t)}{K}\right) - \delta u(t) T(t), \quad u(t) \in [0, u_{\max}] \quad (2.8)$$

#### Critère à minimiser

$$J(u) = \int_0^{T_f} (w_T T^2(t) + w_u u^2(t)) dt \quad (2.9)$$

#### Hamiltonien

$$\mathcal{H}(T, u, \lambda) = w_T T^2 + w_u u^2 + \lambda \left[ r_T T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - \delta u T \right] \quad (2.10)$$

#### Équations d'état et adjointes

$$\begin{aligned} \dot{T}(t) &= \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \lambda} = r_T T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - \delta u T \\ \dot{\lambda}(t) &= -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial T} = -\left[ 2 w_T T + \lambda \left( r_T \left(1 - \frac{2T}{K}\right) - \delta u \right) \right] \\ \lambda(T_f) &= 0. \end{aligned} \quad (2.11)$$

#### Condition de maximisation

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 2 w_u u - \lambda \delta T = 0 \quad \implies \quad u^*(t) = \text{Proj}_{[0, u_{\max}]} \left( \frac{\lambda(t) \delta T(t)}{2 w_u} \right) \quad (2.12)$$

### Solutions numériques types

Pour un faible poids sur la toxicité ( $w_u/w_T \approx 0.1$ ), la commande optimale est de type *bang–bang* (commutation à  $t_s \approx 7$  j). Pour  $w_u/w_T \approx 1$ , on obtient une loi de commande continue décroissante sur  $\sim 10$  j, réduisant la dose cumulée tout en conservant l’efficacité antitumorale [7].

## 2.7 Exemple 2 : Thérapie adaptative stochastique

### Revue de littérature

Les modèles déterministes négligent la variabilité inter-patients (pharmacocinétique, hétérogénéité clonale) et les fluctuations micro-environnementales : l’introduction d’un terme de bruit blanc  $\sigma T dW_t$  en rend compte .

La programmation dynamique stochastique via l’équation de Hamilton–Jacobi–Bellman (HJB) permet de dériver des contrôles adaptatifs en feedback pour minimiser l’espérance et la variance du coût thérapeutique . Toutefois, la présence d’un terme de diffusion  $\frac{1}{2}\sigma^2 T^2 \frac{\partial^2 V}{\partial T^2}$  complique la résolution numérique, d’où le recours à des méthodes d’approximation (apprentissage par renforcement, réseaux neuronaux) [30].

### Formulation mathématique

**Modèle stochastique :**

$$dT = \left[ rT \left( 1 - \frac{T}{K} \right) - uT \right] dt + \sigma T dW_t \quad (2.13)$$

**Équation HJB :**

$$-\frac{\partial V(t, T)}{\partial t} = \min_{u \in [0, u_{\max}]} \left\{ w_T T^2 + w_u u^2 + \frac{\partial V}{\partial T} \left[ rT \left( 1 - \frac{T}{K} \right) - uT \right] + \frac{1}{2} \sigma^2 T^2 \frac{\partial^2 V}{\partial T^2} \right\} \quad (2.14)$$

**Commande optimale (feedback) :** En posant le Hamiltonien stochastique :

$$H = w_T T^2 + w_u u^2 + \frac{\partial V}{\partial T} \left[ rT \left( 1 - \frac{T}{K} \right) - uT \right] + \frac{1}{2} \sigma^2 T^2 \frac{\partial^2 V}{\partial T^2} \quad (2.15)$$

On obtient la commande optimale :

$$u^*(t, T) = \text{Proj}_{[0, u_{\max}]} \left( \frac{1}{2w_u} \frac{\partial V(t, T)}{\partial T} T \right) \quad (2.16)$$

### Solutions numériques types

Pour  $\sigma = 0.2$ , la commande est prudente pour  $T < 5 \times 10^5$  cellules, puis s’intensifie quand  $T$  croît, avec un seuil de commutation à  $T \approx 5 \times 10^5$  .

La variance du coût final diminue d'environ 30 % par rapport au cas déterministe, tout en conservant une réduction tumorale comparable [30].

## 2.8 Exemple 3 : Combinaison chimio et immuno

### Revue de littérature

Les traitements combinés associant chimiothérapie et immunothérapie doivent répondre à plusieurs objectifs thérapeutiques parfois contradictoires : réduire efficacement la masse tumorale, limiter la toxicité induite par les agents cytotoxiques et immunomodulateurs, et maintenir une réponse immunitaire antitumorale durable.

L'individualisation des protocoles passe par une calibration fine des paramètres biologiques du modèle (par exemple, l'efficacité cytotoxique de la chimiothérapie ou la capacité de stimulation immunitaire des anticorps anti-PD-L1 ou anti-CTLA-4), à partir de données cliniques spécifiques au patient.

Dans ce cadre, le Principe du Maximum de Pontryagin (PMP) appliqué à un système à plusieurs contrôles permet de dériver des trajectoires de traitement optimales  $(u_1^*(t), u_2^*(t))$ , où :

- $u_1^*(t)$  désigne la stratégie optimale de chimiothérapie à l'instant  $t$ .
- $u_2^*(t)$  correspond à l'intensité optimale de l'immunothérapie à l'instant  $t$ .

Ces trajectoires optimales révèlent souvent une structure en phases relais : une phase d'attaque initiale reposant principalement sur la chimiothérapie pour réduire rapidement la charge tumorale, suivie d'une phase de maintien immunologique, assurée par l'immunothérapie, visant à contrôler la tumeur sur le long terme tout en réduisant les effets secondaires. [10].

### Détails mathématiques

**Modèle couplé :**

$$\begin{cases} \dot{T} = r_T T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - \delta_1 u_1 T - \alpha IT \\ \dot{I} = r_I I + \beta u_2 T - \mu I \end{cases} \quad (2.17)$$

**Coût à minimiser :**

$$J(u_1, u_2) = \int_0^{T_f} (a_1 T^2 + a_2 u_1^2 + a_3 u_2^2) dt \quad (2.18)$$

**Hamiltonien et équations adjointes :**

$$H = a_1 T^2 + a_2 u_1^2 + a_3 u_2^2 + \lambda_T \left[ r_T T \left( 1 - \frac{T}{K} \right) - \delta_1 u_1 T - \alpha I T \right] + \lambda_I [r_I I + \beta u_2 T - \mu I] \quad (2.19)$$

$$\dot{\lambda}_T = -\frac{\partial H}{\partial T} = - \left[ 2a_1 T + \lambda_T \left( r_T \left( 1 - \frac{2T}{K} \right) - \delta_1 u_1 - \alpha I \right) + \lambda_I \beta u_2 \right] \quad (2.20)$$

$$\dot{\lambda}_I = -\frac{\partial H}{\partial I} = - [-\alpha T \lambda_T + (r_I - \mu) \lambda_I] \quad (2.21)$$

avec les conditions terminales :

$$\lambda_T(T_f) = \lambda_I(T_f) = 0. \quad (2.22)$$

**Commandes optimales :**

$$u_1^* = \text{Proj}_{[0, u_{1, \max}]} \left( \frac{\lambda_T \delta_1 T}{2a_2} \right) \quad (2.23)$$

$$u_2^* = \text{Proj}_{[0, u_{2, \max}]} \left( -\frac{\lambda_I \beta T}{2a_3} \right) \quad (2.24)$$

**Stratégie optimale :**

La trajectoire optimale se décompose en :

- **Phase d'attaque** :  $u_1 = u_{1, \max}$ ,  $u_2 = 0$ .
- **Phase relais** :  $u_1$  décroît,  $u_2 = u_{2, \max}$ .

Ces trois cas d'étude illustrent comment les outils de contrôle optimal (PMP et HJB) sont mobilisés pour concevoir des schémas thérapeutiques efficaces et personnalisés en oncologie.

## 2.9 Limites des Approches Existantes : Absence des Effets Immunosuppresseurs

Les modèles mathématiques ont été largement utilisés pour modéliser les interactions entre les tumeurs et le système immunitaire, ainsi que pour optimiser les stratégies thérapeutiques. Cependant, de nombreuses approches existantes simplifient ou négligent les mécanismes d'échappement immunitaire, limitant ainsi leur pertinence clinique.

### 2.9.1 Modèles Simplifiés Ignorant les Mécanismes d'Échappement Immunitaire

Les modèles classiques, tels que ceux de Stepanova et Kuznetsov, reposent sur des hypothèses simplifiées qui négligent les mécanismes complexes d'échappement immunitaire. Cependant, des études récentes ont intégré ces mécanismes dans des modèles mathématiques plus sophistiqués. Par exemple :

- **Sécrétion de cytokines immunosuppressives :**

Des modèles ont incorporé l'effet de cytokines telles que TGF- $\beta$  et IL-10, qui inhibent la réponse immunitaire antitumorale.

- **Expression de points de contrôle immunitaire :**

L'expression de molécules telles que PD-L1/PD-1 et CTLA-4 par les cellules tumorales est désormais modélisée pour représenter leur rôle dans l'inhibition des cellules T.

- **Recrutement de cellules suppressives :**

Des modèles prennent en compte le recrutement de cellules myéloïdes suppressives (MDSC) et de cellules T régulatrices (Tregs) par la tumeur pour échapper à la surveillance immunitaire.

Ces avancées permettent une représentation plus fidèle des interactions tumeur-système immunitaire, bien que leur complexité augmente significativement.

### 2.9.2 Manque de Données Biologiques Réalistes

Les modèles antérieurs utilisaient souvent des paramètres constants, sans tenir compte des variations inter-patients ou des données biologiques récentes. Cependant, des efforts ont été faits pour intégrer des données plus réalistes :

- **Paramètres dynamiques :**

Des modèles intègrent désormais des paramètres variables dans le temps pour représenter l'évolution de la réponse immunitaire et de la progression tumorale.

- **Données multi-omiques :**

L'utilisation de données génomiques et transcriptomiques permet de calibrer les modèles de manière plus précise, bien que leur intégration reste un défi.

Malgré ces améliorations, la disponibilité limitée de données patient-spécifiques et la complexité des interactions biologiques posent encore des défis pour la personnalisation des modèles.

### 2.9.3 Limites des Méthodes de Contrôle Optimal

Les approches de contrôle optimal, telles que le principe de Pontryagin et la programmation dynamique de Bellman, ont été appliquées à des systèmes simplifiés. Des études récentes ont tenté d'intégrer des effets immunosuppresseurs :

- **Modèles avec immunosuppression :**

Des modèles ont été développés pour inclure les effets suppressifs des traitements sur le système immunitaire, permettant une meilleure représentation des dynamiques tumorales.

- **Stratégies de traitement optimales :**

L'application de la théorie du contrôle optimal a permis de déterminer des protocoles de traitement qui minimisent la charge tumorale tout en préservant la fonction immunitaire.

Cependant, la complexité accrue de ces modèles nécessite des méthodes numériques avancées et une validation expérimentale rigoureuse.

### 2.9.4 Implications Cliniques et Perspectives

L'intégration des effets immunosuppresseurs dans les modèles mathématiques a des implications cliniques importantes :

- **Prédiction de la résistance aux traitements :**

Des modèles plus complets permettent de mieux anticiper les échecs thérapeutiques liés à l'échappement immunitaire.

- **Personnalisation des traitements :**

L'utilisation de données patient-spécifiques dans les modèles ouvre la voie à des protocoles thérapeutiques adaptés à chaque individu.

- **Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques :**

La modélisation des interactions complexes entre tumeur et système immunitaire peut guider la conception de traitements combinés plus efficaces.

Pour progresser, il est essentiel de poursuivre l'intégration de données biologiques détaillées et de développer des modèles capables de capturer la complexité du microenvironnement tumoral.

### 2.9.5 Conclusion

En résumé, les modèles classiques tels que ceux de Stepanova, Kuznetsov ou d'Onofrio ont joué un rôle fondamental dans la compréhension des dynamiques tumorales et de l'immuno-édition. Toutefois, les avancées en biologie et les progrès en chimiothérapie et immunothérapie exigent aujourd'hui des approches plus intégrées. L'introduction de la toxicité immunitaire, de la suppression immunitaire, de l'hétérogénéité cellulaire et du calibrage clinique constitue un pas décisif vers une modélisation plus réaliste. Pour que ces modèles soient transposables en pratique clinique, une collaboration étroite entre modélisateurs, biologistes et cliniciens demeure essentielle afin de relever les défis liés à la validation et à la personnalisation des traitements.

**Chapitre 3**  
**Contrôlabilité et Modélisation**  
**Mathématique**  
**du Système Tumeur-Immunité**

# Chapitre 3 : Contrôlabilité et modélisation mathématique du système tumeur-immunité

## 3.1 Introduction

Le cancer est caractérisé par une prolifération cellulaire dérégulée, résultant de mutations somatiques qui confèrent aux cellules tumorales un avantage de croissance. En réponse, le système immunitaire agit comme une première ligne de défense via des mécanismes d'immunosurveillance. Toutefois, les cellules tumorales peuvent développer des stratégies d'évasion immunitaire, rendant le contrôle tumoral plus complexe. Pour formaliser et comprendre ces interactions dynamiques, la communauté scientifique utilise depuis plusieurs décennies des **modèles mathématiques non spatiaux**, basés sur des **équations différentielles ordinaires (EDO)**.

- Les premières modélisations qualitatives sont dues à **Stepanova (1980)**, qui introduit un système « prédateur-proie » tumeur/lymphocytes T.

- **Kuznetsov et al. (1994)** proposent ensuite un modèle où la saturation de la stimulation immunitaire est gérée par une loi de type Michaelis–Menten.

- Plus récemment, **Moussa et al. (2020)** intègrent explicitement les cytokines (ex : IL-2) et l'inhibition tumorale de ces médiateurs, afin de capturer la boucle de rétroaction positive CTL ; cytokines et l'échappement immunitaire.

Ces modèles constituent des outils précieux pour explorer la dynamique entre tumeur et système immunitaire, tester des hypothèses biologiques et simuler l'effet de traitements (immunothérapie, chimiothérapie, etc.).

## 3.2 Modèles tumeur–immunité

### 3.2.1 Modèle de Stepanova (1980)

Au début des années 1980, Stepanova a été l'une des premières chercheuses à formuler mathématiquement l'interaction entre une tumeur et le système immunitaire. Son objectif principal était de montrer, dans un cadre très simple de type « prédateur–proie », comment une réponse immunitaire pouvait, selon certains paramètres, contrôler ou laisser progresser une tumeur.

Elle définit deux variables :

$x_1(t)$  : taille (ou volume) de la population tumorale.

$x_2(t)$  : densité (ou nombre) des lymphocytes T cytotoxiques (CTL).

Le système se lit ainsi :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_C x_1 - \left(\frac{\mu_C}{x_M}\right) x_1^2 - \gamma x_1 x_2 \\ \dot{x}_2 = \mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2 - \delta x_2 + \alpha \end{cases}$$

#### Première équation : croissance tumorale.

Le terme  $\mu_C x_1 - \left(\frac{\mu_C}{x_M}\right) x_1^2$  représente la croissance tumorale intrinsèque.

Le terme  $-\gamma x_1 x_2$  modélise la **destruction tumorale** due à l'action des lymphocytes. Ce terme bilinéaire suppose que chaque rencontre entre une cellule tumorale et un CTL peut aboutir à une élimination, avec une efficacité proportionnelle à  $\gamma$ .

#### Deuxième équation : réponse immunitaire.

Le terme  $\mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2$  modélise la **stimulation de la prolifération des CTL par la tumeur**. Pour de faibles valeurs de  $x_1$ , la stimulation est croissante. Toutefois, lorsque la tumeur devient trop volumineuse, le terme quadratique  $-\beta x_1^2$  domine, traduisant une **saturation de la réponse immunitaire** (ex. inhibition via PD-L1 ou TGF- $\beta$ ).

Le terme  $-\delta x_2$  correspond à la **mortalité naturelle** des lymphocytes effecteurs, tandis que  $+\alpha$  est une **source constante** de renouvellement (flux basal), pouvant représenter une stimulation exogène ou la production naturelle du système immunitaire.

### Comportements dynamiques possibles

Selon les paramètres du modèle, on peut observer :

- **Croissance tumorale incontrôlée** si  $\mu_C$  est trop grand ou  $\gamma$  trop faible.
- **Élimination tumorale** si la réponse immunitaire domine, avec  $x(t) \rightarrow 0$ .
- **État de dormance** si un équilibre stable s’installe avec  $x(t) > 0$  constant.

### Intérêts et limites du modèle

#### Points forts :

- Modèle simple à deux variables, facilement analysable.
- Outil pédagogique utile pour introduire l’idée de prédateur–proie en cancérologie.
- Permet d’illustrer qualitativement les phases de l’immuno-édition : élimination, équilibre, échappement.

#### Limites :

- Absence de médiateurs moléculaires (ex. cytokines comme l’IL-2).
- Saturation immunitaire modélisée de manière très générique par  $-\beta x_1^2$ .
- Incapacité à simuler des traitements ciblés ou des immunothérapies complexes.

Le modèle de Stepanova constitue une base conceptuelle efficace pour une première exploration des interactions tumeur–immunité. Néanmoins, sa simplicité limite son applicabilité dès que l’on souhaite intégrer des aspects moléculaires ou des stratégies thérapeutiques ciblées.

### 3.2.2 Modèle de Kuznetsov *et al.* (1994)

Une quinzaine d’années plus tard, Kuznetsov *et al.* (1994) ont cherché à pallier certaines carences de Stepanova en introduisant la notion de saturation de la stimulation immunitaire via une forme Michaelis–Menten. Ils considèrent toujours deux variables :

$T(t)$  : nombre de cellules tumorales.

$E(t)$  : nombre de lymphocytes T cytotoxiques (CTL).

Ils proposent alors :

$$\frac{dT}{dt} = \alpha T (1 - \beta T) - \nu ET, \tag{2.a}$$

$$\frac{dE}{dt} = \sigma + \frac{\rho ET}{\eta + T} - \mu ET - \delta E. \tag{2.b}$$

Dans l'équation (2.a)

Le terme  $\alpha T(1 - \beta T)$  (taux  $\alpha$ , saturation  $1/\beta$ ) remplace la croissance exponentielle par une croissance logistique : si la population tumorale est inférieure à  $1/\beta$ , elle croît pratiquement exponentiellement, puis se stabilise quand  $T$  approche  $1/\beta$ . Le terme  $-\nu ET$  reste la destruction bilinéaire CTL→tumeur.

Dans l'équation (2.b)

$\sigma$  représente un flux constant de production de CTL, indépendant de la présence tumorale : c'est le mécanisme de surveillance immunitaire de fond.

L'élément central du modèle est le terme de stimulation  $\frac{\rho ET}{\eta + T}$ .

Lorsque  $T \ll \eta$ , cette expression est quasi-linéaire et se rapproche de  $\frac{\rho ET}{\eta}$ .

En revanche, lorsque  $T \gg \eta$ , elle tend vers  $\rho E$ , ce qui reflète une saturation : cliniquement, cela correspond au fait qu'au-delà d'une certaine taille, l'augmentation de la tumeur ne provoque plus de stimulation proportionnelle des CTL, les cytokines (comme l'IL-2) devenant limitantes.

Le terme  $-\mu ET$  modélise l'épuisement ou l'inactivation des CTL en cas de charge antigénique élevée, tandis que  $-\delta E$  représente leur *mortalité naturelle*.

Ce modèle permet de distinguer plusieurs régimes dynamiques :

- **Élimination** : si la réponse immunitaire est suffisamment forte (paramètres  $\rho/\eta$  élevés,  $\nu$  grand, etc.), la tumeur décroît jusqu'à disparition.
- **Dormance** : un équilibre stable peut s'établir pour  $T^* > 0$ ,  $E^* > 0$ , la tumeur contenue sans progression.
- **Progression** : si l'inactivation des CTL ( $\mu$ ) est trop forte ou si la stimulation saturée est insuffisante, les CTL s'effondrent et la tumeur atteint sa capacité limite  $1/\beta$ .

#### Points forts :

- Le terme de saturation de type Michaelis-Menten  $\frac{\rho ET}{\eta + T}$  rend le modèle plus réaliste en intégrant indirectement l'effet des cytokines, sans modéliser explicitement leur concentration.
- Le modèle permet d'identifier plusieurs points d'équilibre et d'étudier des bifurcations selon  $\rho$ ,  $\eta$ ,  $\alpha$ ,  $\nu$ .
- Il constitue une base flexible pour ajouter d'autres compartiments (cytokines, cellules régulatrices, traitements...).

#### Limites :

- Les cytokines ne sont pas représentées explicitement : on ne peut ni simuler un apport exogène d'IL-2, ni modéliser son inhibition tumorale directe.

- Les cellules immunosuppressives (Treg, macrophages M2...) sont absentes, bien qu'elles jouent un rôle crucial dans l'échappement immunitaire.
- L'absence de délai implique que l'activation, la prolifération et la migration des CTL sont instantanées, alors qu'en réalité ces processus prennent plusieurs heures voire jours.

Ainsi, le modèle de Kuznetsov constitue un compromis pertinent : il reste simple (deux variables), mais intègre la saturation immunitaire. Il est particulièrement adapté à une étude de bifurcation ou comme point de départ vers un modèle de contrôle optimal.

### 3.2.3 Modèle enrichi avec cytokines (Moussa et al.2020)

Pour aller plus loin, Moussa et ses collaborateurs (2020) proposent un modèle intégrant un suivi explicite de la concentration en cytokines, notamment l'IL-2, et tenant compte de l'immunosuppression tumorale ciblant directement ces médiateurs. Un troisième compartiment est introduit, et le modèle devient :

$$\frac{dx_1}{dt} = rx_1(1 - bx_1) - px_1x_2, \quad (3.a)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{au_1x_2}{u_1 + h} - mx_2 - qx_1x_2, \quad (3.b)$$

$$\frac{du_1}{dt} = sx_2 - gu_1 - \eta u_1x_2. \quad (3.c)$$

Les variables du modèle sont :

$x_1(t)$  : nombre de cellules tumorales,

$x_2(t)$  : nombre de lymphocytes cytotoxiques (CTL),

$u_1(t)$  : concentration en cytokines (IL-2).

#### Interprétation biologique des termes :

- Croissance tumorale logistique :  $rx_1(1 - bx_1)$ , avec  $r$  le taux de prolifération et  $1/b$  la capacité limite.
- Destruction tumorale :  $-px_1x_2$ , interaction bilinéaire représentant l'action des CTL.
- Activation/prolifération des CTL :  $\frac{au_1x_2}{u_1+h}$  est quasi-linéaire si  $u_1 \ll h$ , saturée si  $u_1 \gg h$ .
- Mortalité des CTL :  $-mx_2$ , due à l'apoptose et à la contraction clonale.
- Inhibition des CTL par la tumeur :  $-qx_1x_2$ , via des médiateurs comme TGF- $\beta$ , PD-L1.
- Production d'IL-2 par les CTL :  $+sx_2$ , boucle d'activation positive.
- Dégradation naturelle de l'IL-2 :  $-gu_1$ , reflétant sa demi-vie courte.

- Neutralisation de l'IL-2 par la tumeur :  $-\eta u_1 x_2$ , mécanisme clé d'échappement immunitaire.

### Points forts

- Il permet un **suiti explicite de l'IL-2**, ce qui rend possible la simulation d'injections exogènes (contrôle optimal) ou l'évaluation de la capacité de la tumeur à la neutraliser.
- Il modélise **deux mécanismes d'évasion** : inhibition directe des CTL ( $q$ ) et neutralisation des cytokines ( $\eta$ ).
- Il permet une **analyse de bifurcation approfondie** : si  $\eta$  reste en dessous d'un seuil critique ( $\approx 0,006$ ), la boucle CTL-IL-2 prédomine et peut conduire à l'élimination de la tumeur ; au-delà de ce seuil, l'immunosuppression devient dominante et favorise la progression tumorale.
- Il constitue une **base pertinente pour l'optimisation thérapeutique** : un terme de contrôle  $u(t)$ , représentant une dose exogène d'IL-2, peut être introduit dans l'équation (3.c) afin d'optimiser la dynamique tumorale tout en respectant des contraintes de toxicité.

### Limites du modèle :

- Il comporte **10 paramètres** à calibrer, nécessitant des données expérimentales fiables.
- Il ne prend en compte **qu'une seule population immunitaire** (les CTL), ignorant Treg, NK, macrophages, etc.
- Il ne modélise **aucun délai**, alors que la latence d'activation peut influencer la dynamique.
- Il **néglige l'hétérogénéité spatiale** du microenvironnement tumoral, ce qui limite sa validité en situation réelle.

### 3.2.4 Synthèse des trois modèles

Nous résumons ci-dessous les caractéristiques essentielles des trois modèles présentés, en mettant en évidence leurs structures, leurs apports et leurs limites.

#### Stepanova (1980) :

- **Équations** : (1.a)–(1.b), système à deux variables. La stimulation des lymphocytes cytotoxiques (CTL) est de type linéaire :  $mI(x - bx_2)$ .
- **Avantages** : Grande simplicité, base historique pour introduire la dynamique

tumeur–immunité via un modèle « prédateur–proie ».

- **Limites** : Pas de cytokines, ni de mécanismes sophistiqués d’immunoévasion.

**Kuznetsov et al. (1994)** :

- **Équations** : (2.a)–(2.b), deux variables également. La stimulation des CTL est modélisée par une fonction saturante :  $\rho ET/(\eta + T)$ .
- **Avantages** : Prend en compte la saturation de la réponse immunitaire, permet plusieurs points d’équilibre, base solide pour des développements ultérieurs.
- **Limites** : Pas de suivi explicite des cytokines, absence d’autres types cellulaires, aucun délai ou effet de mémoire immunitaire.

**Moussa et al. (2020)** :

- **Équations** : (3.a)–(3.c), modèle à trois variables. Introduction d’un compartiment pour l’IL-2 ( $u_1$ ) et immunosuppression via le terme  $-\eta u_1 x_2$ .
- **Avantages** : suit explicitement la boucle CTL  $\leftrightarrow$  IL-2, modélise finement l’échappement immunitaire, constitue une base adaptée au contrôle optimal.
- **Limites** : modèle plus complexe avec de nombreux paramètres, pas d’autres lignées cellulaires, absence de délais et d’effets spatiaux.

En présent ces trois modèles illustrent une évolution progressive de la modélisation des interactions tumeur–immunité : depuis une description minimaliste (Stepanova), vers une prise en compte plus fine des mécanismes biologiques comme la saturation (Kuznetsov), jusqu’à une modélisation explicite des cytokines et de l’échappement tumoral (Moussa). Cette montée en complexité vise à mieux coller à la réalité biologique et à ouvrir la voie à des approches de contrôle optimal des traitements.

TABLE 3.4 – Comparaison synthétique des trois modèles

Caractéristiques	Stepanova (1980)	Kuznetsov et al. (1994)	Moussa et al. (2020)
Nombre de variables	2	2	3
Stimulation CTL	Linéaire	Saturée	Saturée via IL-2
Cytokines modélisées	Non	Non	Oui (IL-2)
Immunoévasion	Simpliste	Modérée	Détails via deux mécanismes
Contrôle optimal possible	Non adapté	Limité	Oui (injection IL-2)
Autres cellules immunitaires	Non	Non	Non
Délais / Mémoire	Non	Non	Non
Aspect spatial	Non	Non	Non

### 3.3 Modèle étudié

Dans cette étude, nous considérons un modèle dynamique à trois variables représentant les interactions entre une tumeur, les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), et les cytokines (notamment l'interleukine-2, IL-2). Ce modèle, inspiré des travaux de Moussa et al. (2020), permet de capter à la fois la dynamique tumorale, la réponse immunitaire, ainsi que les effets de rétroaction et d'échappement associés aux cytokines.

#### 3.3.1 Variables du système

Les variables d'état du modèle sont les suivantes :

$x_1(t)$  : population tumorale (nombre de cellules cancéreuses ou masse tumorale),

$x_2(t)$  : population de lymphocytes T cytotoxiques (CTL),

$u_1(t)$  : concentration de cytokines de type IL-2 (interleukine-2), jouant un rôle de signalisation pour la prolifération des CTL.

Ces trois composantes interagissent selon des mécanismes biologiques complexes, modélisés mathématiquement par le système d'équations suivant.

### 3.3.2 Système d'équations différentielles

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = rx_1(1 - bx_1) - px_1x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{au_1x_2}{u_1 + h} - mx_2 - qx_1x_2 \\ \frac{du_1}{dt} = sx_2 - gu_1 - \eta u_1x_2 \end{cases} \quad (3.26)$$

Chaque équation représente une composante biologique spécifique :

**Équation (1) – Dynamique tumorale :**

$$\frac{dx_1}{dt} = rx_1(1 - bx_1) - px_1x_2$$

La tumeur croît selon une loi logistique, avec un taux de croissance  $r$  limité par une capacité de charge  $1/b$ . La destruction des cellules tumorales est assurée par les CTL selon une interaction de type bilinéaire  $px_1x_2$ , représentant une action cytotoxique proportionnelle aux deux populations.

**Équation (2) – Dynamique des CTL :**

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{au_1x_2}{u_1 + h} - mx_2 - qx_1x_2$$

La prolifération des CTL est activée par la présence d'IL-2, selon une fonction de réponse saturée de Michaelis–Menten  $\frac{au_1x_2}{u_1+h}$ , où  $a$  est le taux de prolifération et  $h$  un paramètre de demi-saturation. Cette prolifération est contrebalancée par une mortalité naturelle ( $mx_2$ ) et par une inhibition directe induite par la tumeur ( $qx_1x_2$ ), représentant un effet immunosuppresseur.

**Équation (3) – Dynamique des cytokines IL-2 :**

$$\frac{du_1}{dt} = sx_2 - gu_1 - \eta u_1x_2$$

Les IL-2 sont produites par les CTL à un taux  $sx_2$ , subissent une dégradation naturelle ( $gu_1$ ), et sont également neutralisées par la tumeur via un mécanisme d'immunosuppression représenté par  $\eta u_1x_2$ .

**Résumé :**

Ce système traduit la complexité des interactions tumeur–immunité–cytokines à travers trois composantes principales :

- la croissance tumorale est limitée mais résistante à l’immunité,
- la réponse immunitaire est dépendante des signaux IL-2 mais vulnérable à l’inhibition tumorale,
- les IL-2, essentielles à la prolifération des CTL, sont elles-mêmes soumises à un double contrôle : production immunitaire et dégradation tumorale.

Ce modèle constitue ainsi une base cohérente et biologiquement plausible pour explorer des stratégies de contrôle optimal visant à moduler la réponse immunitaire (par exemple, via l’injection d’IL-2) afin de contenir ou éradiquer la tumeur.

**3.3.3 Interprétation biologique des paramètres**

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des paramètres du modèle, leur signification biologique et leur rôle fonctionnel dans la dynamique du système :

TABLE 3.5 – Interprétation biologique des paramètres du modèle

Paramètre	Description	Rôle
$r$	Taux de croissance tumorale	Croissance exponentielle de la tumeur
$b$	Inverse de la capacité de charge	Saturation logistique de la croissance
$p$	Taux de destruction tumorale par CTL	Définit l’efficacité immunitaire
$a$	Taux de prolifération des CTL par cytokines	Reflète la puissance de stimulation
$h$	Constante de demi-saturation	Régule la réponse en IL-2
$m$	Mortalité naturelle des CTL	Élimination basale
$q$	Inhibition des CTL par la tumeur	Mécanisme d’évasion immunitaire
$s$	Production de cytokines par les CTL	Amplification de la réponse
$g$	Dégradation naturelle des cytokines	Retour à l’équilibre
$\eta$	Inhibition des cytokines par la tumeur	Évasion par neutralisation des signaux

## 3.4 Comportement dynamique du système

### 3.4.1 Simulation numérique

Pour illustrer le comportement du modèle, nous avons simulé l'évolution des populations tumorales ( $x_1$ ), des cellules tueuses (CTL,  $x_2$ ) et des cytokines IL-2 ( $u_1$ ) au cours du temps, en variant le paramètre clé  $\eta$ , représentant l'échappement immunitaire via la neutralisation des cytokines par la tumeur.

**Cas 1 : faible**  $\eta = 10^{-7}$ , la réponse immunitaire est efficace. Les cytokines persistent, stimulent la prolifération des CTL, qui à leur tour contrôlent la croissance tumorale. La population tumorale diminue ou se stabilise à un faible niveau.

**Cas 2 : fort**  $\eta = 10^{-5}$ , la neutralisation des cytokines est trop importante. La stimulation des CTL s'effondre, la population immunitaire chute, et la tumeur croît rapidement, échappant au contrôle immunitaire.

La simulation montre clairement comment une augmentation de  $\eta$  fait basculer le système d'un état de contrôle vers un état tumoral incontrôlé.

### 3.4.2 Points d'équilibre

Le système présente deux états stables potentiels :

- **État sain** :  $x_1 = 0$ ,  $x_2 > 0$ ,  $u_1 > 0$ .

La tumeur est éliminée, la réponse immunitaire active est maintenue.

- **État tumoral** :  $x_1 > 0$ ,  $x_2 \approx 0$ ,  $u_1 \approx 0$ .

La tumeur progresse, la réponse immunitaire est affaiblie.

Une bifurcation critique existe autour d'un seuil de  $\eta$  qui détermine la stabilité de ces états. Ce phénomène illustre la dynamique d'échappement tumorale à l'immunité.

## 3.5 Contrôlabilité du système

La notion de contrôlabilité est un concept fondamental en théorie du contrôle, car elle permet d'évaluer la capacité d'un système dynamique à évoluer, sous l'effet d'actions de contrôle appropriées, d'un état initial vers un état final. Appliquée au modèle tumeur-immunité de Stepanova modifié, cette notion prend un intérêt particulier dans le cadre de la lutte contre le cancer, où l'objectif est de guider l'évolution du système biologique vers un état de santé, en réduisant la masse tumorale et en stabilisant la réponse immunitaire.

Dans cette perspective, même si la contrôlabilité globale au sens strict (c'est-à-dire la possibilité d'atteindre tout état final à partir de n'importe quel état initial) n'est pas toujours vérifiée pour ce système, en raison de sa structure fortement non linéaire, des termes de contrôle multiplicatifs, et de la possible présence de régions inaccessibles, il demeure pertinent d'analyser la contrôlabilité local autour d'états biologiquement significatifs.

Le modèle enrichi par deux entrées de contrôle,  $u_1(t)$  pour la chimiothérapie et  $u_2(t)$  pour l'immunothérapie, présente une capacité potentielle à orienter le système vers un état stable caractérisé par une faible population tumorale et une réponse immunitaire soutenue. L'étude de cette dynamique ouvre la voie à une meilleure compréhension des stratégies de traitement ciblé, et permet d'évaluer dans quelle mesure un état sain peut être atteint ou approché grâce à un pilotage optimal du système.

Cette section s'intéresse ainsi à une analyse qualitative de la contrôlabilité locale du système, et examine comment des stratégies thérapeutiques bien conçues peuvent influencer l'évolution du modèle vers une stabilisation bénéfique pour le patient.

Nous considérons un système dynamique représentant l'interaction entre les cellules tumorales  $x_1(t)$  et les cellules immunitaires  $x_2(t)$ , sous l'effet combiné de la chimiothérapie  $u_1(t)$  et de l'immunothérapie  $u_2(t)$ , décrit par le système suivant :

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = \mu_C x_1 - \left(\frac{\mu_C}{x_M}\right) x_1^2 - \gamma x_1 x_2 - \kappa_x x_1 u_1 \\ \dot{x}_2 = \mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2 - \delta x_2 + \alpha + \kappa_y x_2 u_2 - \eta u_1 x_2 \end{cases}$$

avec

$x_1(0) = x_{10}$  : la valeur initiale de la variable d'état  $x_1$  (la tumeur), une constante donnée.

$x_2(0) = x_{20}$  : l'état initial de la réponse immunitaire.

et les contrôles admissibles :

$$u_1(t) \in [0, u_1^{\max}], \quad u_2(t) \in [0, u_2^{\max}]$$

## Fonctionnelle de coût

On cherche à minimiser la fonctionnelle suivante :

$$J(u_1, u_2) = \int_0^T [Ax_1^2(t) + Bu_1^2(t) + Cu_2^2(t)] dt$$

où  $A, B, C$  sont des coefficients positifs.

## Hamiltonien

Le Hamiltonien associé est donné par :

$$\begin{aligned} H &= Ax_1^2 + Bu_1^2 + Cu_2^2 \\ &+ \lambda_1 \left( \mu_C x_1 - \frac{\mu_C}{x_M} x_1^2 - \gamma x_1 x_2 - \kappa_x x_1 u_1 \right) \\ &+ \lambda_2 \left( \mu_I (x_1 - \beta x_1^2) x_2 - \delta x_2 + \alpha + \kappa_y x_2 u_2 - \eta u_1 x_2 \right) \end{aligned}$$

## Équations adjointes

D'après le Principe du Maximum de Pontryagin, les équations des multiplicateurs adjoints sont :

$$\begin{cases} \dot{\lambda}_1 = -2Ax_1 - \lambda_1 \left( \mu_C - 2\frac{\mu_C}{x_M} x_1 - \gamma x_2 - \kappa_x u_1 \right) - \lambda_2 \mu_I x_2 (1 - 2\beta x_1) \\ \dot{\lambda}_2 = \lambda_1 \gamma x_1 - \lambda_2 (\mu_I (x_1 - \beta x_1^2) - \delta + \kappa_y u_2 - \eta u_1) \end{cases}$$

avec les conditions terminales :

$$\lambda_1(T) = 0, \quad \lambda_2(T) = 0$$

## Conditions d'optimalité

Les contrôles optimaux  $u_1^*$  et  $u_2^*$  minimisent le Hamiltonien, et sont donnés par :

$$\begin{aligned} u_1^*(t) &= \min \left( u_1^{\max}, \max \left( 0, \frac{\lambda_1 \kappa_x x_1 + \lambda_2 \eta x_2}{2B} \right) \right) \\ u_2^*(t) &= \min \left( u_2^{\max}, \max \left( 0, \frac{\lambda_2 \kappa_y x_2}{2C} \right) \right) \end{aligned}$$

## 3.6 Implications pour la stabilisation

Le fait que le système soit localement contrôlable signifie qu'il est en principe possible de choisir des stratégies de contrôle  $u(t)$  permettant de forcer le système à évoluer vers un **état souhaité**, par exemple un **état sain** où la population tumorale  $T(t)$  est très faible voire nulle, et la réponse immunitaire  $E(t)$  est stable. Cette propriété ouvre la voie à des techniques de commande optimale, de rétroaction ou de stabilisation.

Des travaux futurs pourraient porter sur la conception de tels contrôles stabilisants, en tenant compte des contraintes biologiques et des effets secondaires potentiels.

## 3.7 Méthodologie de contrôle optimal

La modélisation de l'interaction entre tumeur et système immunitaire fait appel à des systèmes dynamiques non linéaires représentant l'évolution de diverses populations cellulaires (cellules tumorales, effecteurs immunitaires, etc.). Le contrôle optimal intervient alors comme une méthode mathématique puissante permettant d'optimiser l'administration des thérapies (chimiothérapie, immunothérapie), de manière à réduire la charge tumorale, préserver la réponse immunitaire, minimiser la toxicité et limiter les coûts thérapeutiques.

Deux grandes familles d'approches sont classiquement utilisées :

- Le contrôle **quadratique** (approche  $L^2$ ), qui favorise des stratégies douces et continues.
- Le contrôle **Bang-Bang** (approche  $L^1$ ), où les traitements sont appliqués à leur intensité maximale ou minimale selon les besoins.

Ces deux approches s'appuient sur un cadre commun : le **Principe du Maximum de Pontryagin (PMP)**.

### 3.7.1 Le Principe du Maximum de Pontryagin (PMP)

Le **Principe du Maximum de Pontryagin**, formulé par Pontryagin et ses collaborateurs dans les années 1960, fournit des conditions nécessaires d'optimalité pour les systèmes dynamiques contrôlés.

#### Formulation du système

Soit un système dynamique contrôlé :

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)), \quad x(0) = x_0, \quad u(t) \in U \subset \mathbb{R}^m \quad (3.27)$$

où :

$x(t) \in \mathbb{R}^n$  représente l'état du système (densité tumorale, lymphocytes, etc.) ;

$u(t)$  est le vecteur de contrôle (par exemple : dose de chimiothérapie ou immunothérapie) ;

$f$  est une fonction vectorielle définissant la dynamique du système.

On cherche à minimiser une fonctionnelle de coût de la forme :

$$J(u) = \int_0^T L(x(t), u(t), t) dt + \Phi(x(T)) \quad (3.28)$$

où :

$L$  est la densité de coût instantanée (représentant par exemple la toxicité ou la charge tumorale) ;

$\Phi$  est le coût terminal (par exemple la charge tumorale finale à l'instant  $T$ ).

### Construction du Hamiltonien

Le PMP introduit le **Hamiltonien** défini par :

$$H(x, u, \lambda, t) = L(x, u, t) + \lambda^\top f(x, u) \quad (3.29)$$

où  $\lambda(t) \in \mathbb{R}^n$  est le vecteur des variables adjointes (ou co-états), représentant la sensibilité du coût total vis-à-vis de l'état du système.

### Conditions du PMP

Le contrôle optimal  $u^*(t)$  doit satisfaire les conditions suivantes :

- **Équation d'état** (système dynamique) :

$$\dot{x}^*(t) = f(x^*(t), u^*(t)), \quad x^*(0) = x_0 \quad (3.30)$$

- **Équation adjointe** (résolue à rebours) :

$$\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial H}{\partial x}(x^*(t), u^*(t), \lambda(t)), \quad \lambda(T) = \nabla_x \Phi(x(T)) \quad (3.31)$$

- **Condition d'optimalité du Hamiltonien** :

$$u^*(t) = \underset{u \in U}{\operatorname{argmin}} H(x^*(t), u, \lambda(t), t) \quad (3.32)$$

## 3.7.2 Approche $L^2$ – Contrôle quadratique

### Formulation du coût quadratique

On considère une fonctionnelle de coût quadratique de la forme :

$$J(u) = \int_0^T [x(t)^\top Q x(t) + u(t)^\top R u(t)] dt \quad (3.33)$$

où :

$Q \in \mathbb{R}^{n \times n}$  est une matrice symétrique définie positive, représentant la pondération des états ;

$R \in \mathbb{R}^{m \times m}$  est une matrice symétrique définie positive, représentant la pondération de l'effort thérapeutique.

Ce coût pénalise :

- l'augmentation de la tumeur (via  $Q$ );
- l'utilisation excessive des médicaments (via  $R$ ).

### Hamiltonien associé

Le Hamiltonien associé s'écrit :

$$H(x, u, \lambda) = x^\top Qx + u^\top Ru + \lambda^\top f(x, u) \quad (3.34)$$

### Conditions d'optimalité

Pour minimiser  $H$  par rapport à  $u$ , on annule le gradient :

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 2Ru + \left(\frac{\partial f}{\partial u}\right)^\top \lambda = 0 \quad (3.35)$$

Ce qui donne l'expression du contrôle optimal :

$$u^*(t) = -\frac{1}{2}R^{-1} \left(\frac{\partial f}{\partial u}\right)^\top \lambda(t) \quad (3.36)$$

### Méthode de résolution : Forward-Backward Sweep

Pour résoudre un problème de contrôle optimal issu du Principe du Maximum de Pontryagin, il est nécessaire de traiter un système couplé formé par les équations d'état, les équations adjointes, et une condition d'optimalité sur le contrôle. La méthode dite Forward-Backward Sweep constitue l'une des approches numériques les plus répandues pour obtenir une solution approchée de ce système. Elle repose sur une procédure itérative qui alterne entre l'intégration directe du système d'état et l'intégration rétrograde du système adjoint, suivie d'une mise à jour du contrôle :

1. **Initialisation** : choisir une estimation initiale  $u^{(0)}(t)$ , par exemple constante ou nulle.
2. **Résolution de l'équation d'état (en avant)** :

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

3. **Résolution de l'équation adjointe (en arrière)** :

$$\dot{\lambda}(t) = -\left(\frac{\partial H}{\partial x}\right)^\top = -\left(2Qx(t) + \left(\frac{\partial f}{\partial x}\right)^\top \lambda(t)\right)$$

avec condition terminale :

$$\lambda(T) = \begin{cases} 0 & \text{si } \Phi = 0 \\ \nabla_x \Phi(x(T)) & \text{sinon} \end{cases}$$

4. **Mise à jour du contrôle :**

$$u^{(k+1)}(t) = -\frac{1}{2}R^{-1} \left( \frac{\partial f}{\partial u} \right)^\top \lambda^{(k)}(t)$$

5. **Itération :** répéter les étapes 2 à 4 jusqu'à convergence.

### Avantages

- Lissage des doses administrées (évite les changements brusques).
- Ajustement précis possible via les matrices  $Q$  et  $R$ .
- Méthode très utilisée en biomédecine et en ingénierie du contrôle (voir Lenhart & Workman, 2007 ; Fister et al., 1998).

### Exemple : Contrôle optimal de chimiothérapie dans un modèle tumeur–immunité

On considère le système suivant décrivant l'interaction entre une population tumorale  $x(t)$ , une réponse immunitaire  $y(t)$ , et une chimiothérapie modélisée par une commande  $u(t)$ .

Le système dynamique s'écrit :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = \mu x(t) \left( 1 - \frac{x(t)}{K} \right) - \gamma x(t) y(t) - \eta u(t) x(t) \\ \dot{y}(t) = s + \rho x(t) y(t) - \delta y(t) \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0 \end{cases} \quad (3.37)$$

où :

$\mu$  est le taux de croissance tumorale,

$K$  est la capacité limite (croissance logistique),

$\gamma$  est l'efficacité de la réponse immunitaire sur la tumeur,

$\eta$  est l'efficacité de la chimiothérapie,

$\rho$  est le taux de stimulation immunitaire par la tumeur,

$\delta$  est le taux de mortalité des cellules immunitaires,

$s$  est le flux basal de lymphocytes effecteurs,

$\sigma$  est l'efficacité de l'immunothérapie.

Le contrôle  $u(t) \in [0, u_{\max}]$  représente l'intensité d'un traitement cytotoxique (chimiothérapie), qui détruit directement les cellules tumorales.

L'objectif est de minimiser la fonctionnelle de coût quadratique du type :

$$J(u) = \int_0^T [a_1 x(t)^2 + a_2 u(t)^2] dt,$$

où  $a_1 > 0$  mesure la priorité donnée à la réduction tumorale, et  $a_2 > 0$  pénalise la toxicité.

La méthode *Forward-Backward Sweep* est appliquée selon les étapes suivantes :

1. **Initialisation** : choix d'une estimation initiale  $u^{(0)}(t)$  (nulle ou constante).
2. **Étape forward – Intégration du système d'état** :

$$\begin{cases} \dot{x}^{(k)}(t) = \mu x^{(k)}(1 - x^{(k)}/K) - \gamma x^{(k)}y^{(k)} - \eta u^{(k)}x^{(k)}, \\ \dot{y}^{(k)}(t) = s + \rho x^{(k)}y^{(k)} - \delta y^{(k)}, \end{cases}$$

avec  $x(0) = x_0$ ,  $y(0) = y_0$ .

3. **Étape backward – Intégration des équations adjointes** : on construit le Hamiltonien :

$$\mathcal{H} = a_1 x^2 + a_2 u^2 + \lambda_x \dot{x} + \lambda_y \dot{y},$$

d'où les équations adjointes :

$$\begin{cases} \dot{\lambda}_x(t) = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = -\left[2a_1 x + \lambda_x \left(\mu \left(1 - \frac{2x}{K}\right) - \gamma y - \eta u\right) + \lambda_y \rho y\right], \\ \dot{\lambda}_y(t) = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial y} = -[-\gamma x \lambda_x + \lambda_y(\rho x - \delta)], \end{cases}$$

avec conditions terminales  $\lambda_x(T) = \lambda_y(T) = 0$ .

4. **Mise à jour du contrôle** à partir de la condition d'optimalité :

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = 2a_2 u - \eta x \lambda_x \quad \Rightarrow \quad u^{(k+1)}(t) = \frac{\eta x^{(k)}(t) \lambda_x^{(k)}(t)}{2a_2},$$

puis projection sur l'intervalle admissible :  $u^{(k+1)}(t) \in [0, u_{\max}]$ .

5. **Itération** : répéter les étapes 2 à 4 jusqu'à convergence :

$$\|u^{(k+1)} - u^{(k)}\| < \varepsilon$$

pour une tolérance fixée  $\varepsilon > 0$ .

Ce cadre permet d'obtenir une stratégie de chimiothérapie optimale équilibrant efficacité antitumorale et limitation des effets secondaires.

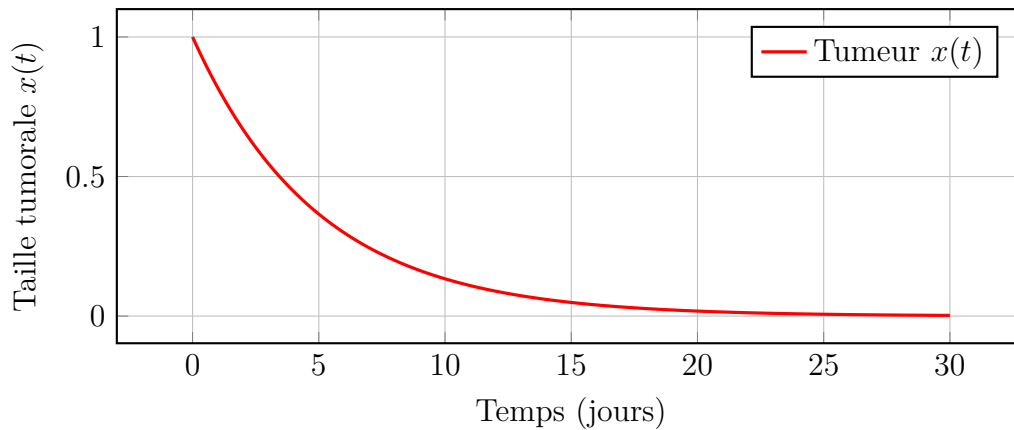


FIGURE 3.1 – Évolution de la taille tumorale sous contrôle quadratique optimal.

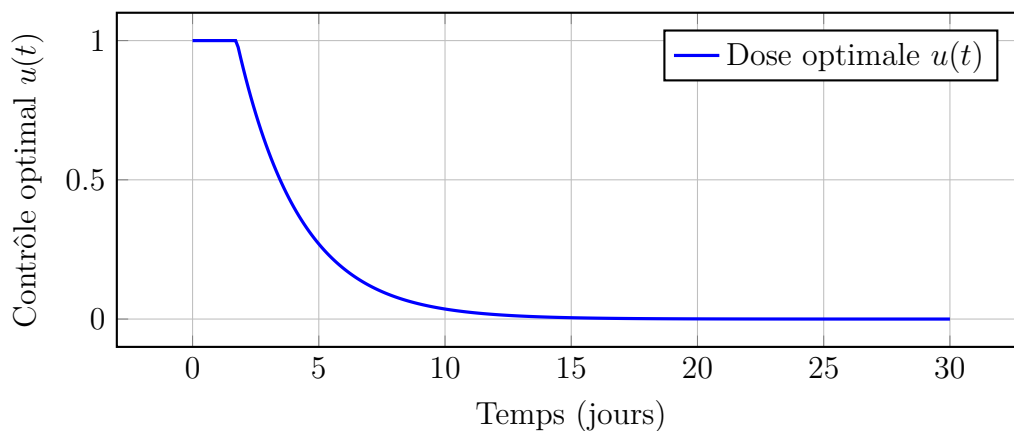


FIGURE 3.2 – Profil du traitement optimal dans le cas quadratique.

La courbe montre la décroissance progressive de la taille tumorale sous l'effet d'un contrôle optimal quadratique. Ce type de stratégie vise à minimiser simultanément la charge tumorale et la dose de traitement, en maintenant un compromis doux entre efficacité et toxicité. Le traitement est modulé de façon continue au cours du temps.

```

1 % Param tres du mod le
2 Tmax = 30; dt = 0.1; t = 0:dt:Tmax;
3 N = length(t);
4 x = zeros(1,N); u = zeros(1,N); lambda = zeros(1,N);
5 x(1) = 1; % condition initiale
6 lambda(N) = 0; % condition terminale
7
8 % Param tres du syst me
9 r = 0.5; K = 1.5; delta = 0.3;
10 Q = 1; R = 0.1;
11

```

```

12 % Algorithme Forward-Backward Sweep
13 for iter = 1:50
14     % Forward ( tat )
15     for i = 1:N-1
16         x(i+1) = x(i) + dt * (r*x(i)*(1 - x(i)/K) - delta*u(i)*x(
17             i));
18     end
19     % Backward (adjoint)
20     lambda(N) = 0;
21     for i = N-1:-1:1
22         dfdx = r*(1 - 2*x(i)/K) - delta*u(i);
23         lambda(i) = lambda(i+1) + dt * (-2*Q*x(i) - dfdx*lambda(i
24             +1));
25     end
26     % Mise jour du contr le
27     for i = 1:N
28         u(i) = max(0, min(1, -(delta*x(i)*lambda(i))/(2*R)));
29     end
30 end
31
32 % Export des r sultats
33 writematrix([t' x'], 'quadratic_x.csv');
34 writematrix([t' u'], 'quadratic_u.csv');

```

Listing 3.1 – Simulation quadratique d’un modèle tumeur–traitement optimal.

### 3.7.3 Approche $L^1$ – Contrôle Bang-Bang

On considère un système décrivant l’interaction entre une population tumorale  $x(t)$ , une réponse immunitaire  $y(t)$ , et deux traitements contrôlables :

$u_1(t) \in [0, u_{1,\max}]$  : intensité de la chimiothérapie à l’instant  $t$ ,

$u_2(t) \in [0, u_{2,\max}]$  : intensité de l’immunothérapie à l’instant  $t$ .

Le système dynamique s’écrit :

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = \mu x(t) \left(1 - \frac{x(t)}{K}\right) - \gamma x(t) y(t) - \eta u_1(t) x(t) \\ \dot{y}(t) = s + \rho x(t) y(t) - \delta y(t) + \sigma u_2(t) \\ x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0 \end{cases} \quad (3.38)$$

### Formulation du coût linéaire

On considère la fonctionnelle de coût suivante :

$$J(u) = \int_0^T [c_1 u_1(t) + c_2 u_2(t)] dt$$

où  $c_1, c_2 > 0$  sont des constantes positives représentant le coût associé à chaque traitement

Ce coût linéaire pénalise proportionnellement l'usage des traitements, ce qui peut conduire à des contrôles optimaux discontinus, appelés stratégies **Bang-Bang** (tout ou rien).

### Fonction de commutation et contrôle optimal

Le Hamiltonien associé s'écrit :

$$H(x, u, \lambda) = c_1 u_1 + c_2 u_2 + \lambda^\top f(x, u)$$

où  $\lambda(t) \in \mathbb{R}^n$  est la variable adjointe associée à l'état  $x(t)$ , et  $f(x, u)$  décrit la dynamique du système (par exemple : interactions tumeur-immunité sous traitement).

Selon le Principe du Maximum de Pontryagin, le contrôle optimal  $u^*(t) = (u_1^*(t), u_2^*(t))$  minimise le Hamiltonien presque partout. On introduit pour cela les **fonctions de commutation** :

$$\phi_i(t) = \frac{\partial H}{\partial u_i}(x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) \quad i = 1, 2$$

Alors, le contrôle optimal s'exprime de manière disjonctive :

$$u_i^*(t) = \begin{cases} u_{i,\max} & \text{si } \phi_i(t) < 0 \\ u_{i,\min} & \text{si } \phi_i(t) > 0 \\ \text{indéterminé (singulier)} & \text{si } \phi_i(t) = 0 \end{cases}$$

Les instants où  $\phi_i(t)$  change de signe sont appelés **temps de commutation**.

### Exemple : Contrôle optimal de type Bang-Bang dans un modèle linéaire tumeur–chimiothérapie

On considère une dynamique tumorale simplifiée, sans réponse immunitaire, où la chimiothérapie agit directement sur la croissance de la tumeur :

$$\dot{x}(t) = r x(t) - \eta u(t) x(t)$$

avec conditions initiales  $x(0) = x_0 > 0$  et  $u(t) \in [0, u_{\max}]$ , où :

$x(t)$  : taille de la tumeur,

$u(t)$  : intensité de la chimiothérapie (contrôle),

$r > 0$  : taux de croissance tumorale,

$\eta > 0$  : efficacité de la chimiothérapie.

L'objectif est de minimiser à la fois la taille de la tumeur et la quantité totale de médicament administré :

$$J(u) = \int_0^T (a x(t) + b u(t)) dt$$

avec  $a, b > 0$  constants. Ce coût étant **linéaire** en le contrôle, il correspond à un problème de **type Bang-Bang**.

On applique le Principe du Maximum de Pontryagin (PMP). Le Hamiltonien associé est :

$$\mathcal{H}(x, u, \lambda) = a x + b u + \lambda (r x - \eta u x)$$

**Équation adjointe :**

$$\dot{\lambda}(t) = -\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial x} = -a - \lambda(t) (r - \eta u(t)), \quad \lambda(T) = 0$$

**Condition d'optimalité :** la dérivée du Hamiltonien par rapport au contrôle est :

$$\frac{\partial \mathcal{H}}{\partial u} = b - \lambda(t) \eta x(t)$$

On définit la **fonction de commutation** :

$$\phi(t) = b - \lambda(t) \eta x(t)$$

**Commande optimale Bang-Bang :**

$$u^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } \phi(t) > 0 \\ u_{\max} & \text{si } \phi(t) < 0 \end{cases}$$

Ce résultat montre que le contrôle optimal ne prend que les valeurs extrêmes admissibles (0 ou  $u_{\max}$ ), typiques d'un **schéma thérapeutique on/off**. Tant que l'effet de la chimiothérapie est jugé supérieur à son coût, elle est administrée à pleine dose ; sinon, elle est suspendue.

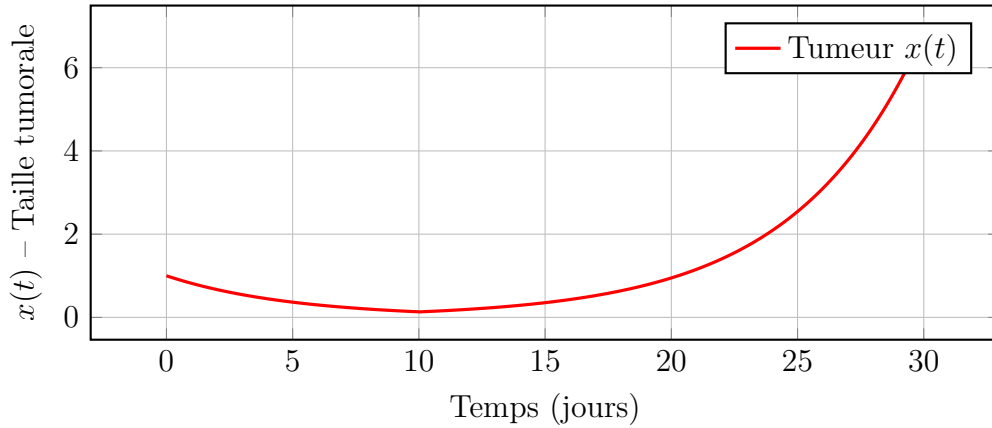


FIGURE 3.3 – Évolution de la taille tumorale sous une commande Bang-Bang.

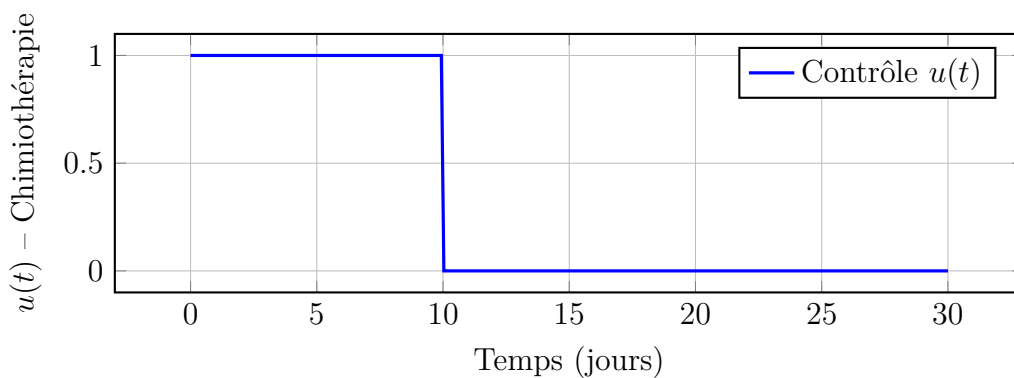


FIGURE 3.4 – Commande optimale de type Bang-Bang : traitement à pleine dose jusqu'à  $t = 10$  puis arrêt.

Ce graphique illustre une stratégie de contrôle **Bang-Bang**, où le traitement est appliqué à dose maximale jusqu'à  $t = 10$ , puis complètement arrêté. On observe une réduction rapide de la tumeur tant que le traitement est actif, suivie d'une reprise progressive de sa croissance après l'arrêt. Ce comportement est typique des modèles linéaires avec un coût de traitement linéaire, favorisant des contrôles extrêmes (0 ou  $u_{\max}$ ).

```

1 % Param tres du mod le
2 r = 0.2;           % taux de croissance de la tumeur
3 eta = 0.4;        % efficacit e de la chimioth rapie
4 u_max = 1.0;      % dose maximale
5 T = 30;           % dur e totale (jours)
6 dt = 0.1;         % pas de temps
7 N = round(T/dt); % nombre de pas
8 t = linspace(0, T, N);
9
10 % Initialisation des variables
11 x = zeros(1, N);
12 u = zeros(1, N);
13 x(1) = 1.0;      % taille initiale de la tumeur
14 t_switch = 10;   % temps de bascule du traitement
15
16 % D finir u(t) (Bang-Bang : plein ou rien)
17 for i = 1:N
18     if t(i) < t_switch
19         u(i) = u_max;
20     else
21         u(i) = 0;
22     end
23 end
24
25 % Int gration de l' quation d' tat (Euler explicite)
26 for i = 2:N
27     x(i) = x(i-1) + dt * (r * x(i-1) - eta * u(i-1) * x(i-1));
28 end
29
30 % Affichage des r sultats
31 figure;
32
33 % Figure 1 : Tumeur x(t)
34 subplot(2,1,1);
35 plot(t, x, 'r-', 'LineWidth', 2);
36 xlabel('Temps (jours)');
37 ylabel('Taille tumorale x(t)');
38 title('volution de la tumeur sous traitement Bang-Bang');
39 grid on;
40
41 % Figure 2 : Contr le u(t)

```

```
42 subplot(2,1,2);
43 stairs(t, u, 'b-', 'LineWidth', 2);
44 xlabel('Temps (jours)');
45 ylabel('Contrôle u(t)');
46 title('Profil du traitement (contrôle Bang-Bang)');
47 ylim([-0.1, u_max + 0.1]);
48 grid on;
```

Listing 3.2 – Simulation Bang-Bang d’un modèle tumeur–chimiothérapie.

### Application en biologie

Les stratégies Bang-Bang reflètent des schémas de traitement alterné *ON/OFF* :

- La chimiothérapie ( $u_1$ ) peut être administrée à dose maximale pendant un temps limité pour réduire rapidement la masse tumorale.
- L’immunothérapie ( $u_2$ ) peut être activée ou désactivée selon la réponse immunitaire, permettant des phases de repos pour limiter les effets secondaires.

De telles stratégies sont adaptées aux situations cliniques où les contraintes sur les doses maximales autorisées sont strictes.

### Études de cas

Les travaux de Ledzewicz & Schättler (2002, 2009) ont montré que les stratégies Bang-Bang optimales peuvent :

- inclure des **phases singulières** où  $u_i(t)$  est entre les bornes extrêmes (ni 0 ni max),
- alterner entre des phases de traitement agressif et des phases de repos thérapeutique,
- produire des trajectoires optimales en accord avec la réalité biomédicale.

Ces résultats sont particulièrement pertinents dans les modèles de leucémie ou de tumeurs solides, où la dynamique rapide des cellules tumorales impose des interventions précises et fortement contraintes.

## 3.8 Résultats Numériques et Simulations

Dans cette partie on présente les résultats obtenus par simulation numérique du modèle tumeur-immunité contrôlé, à l'aide de méthodes basées sur le principe du maximum de Pontryagin (PMP). Les simulations ont été réalisées sous Matlab en utilisant l'algorithme Forward-Backward Sweep, avec des paramètres biologiquement pertinents. Trois types d'analyses sont discutés : contrôle quadratique, contrôle linéaire de type Bang-Bang, et analyse de robustesse par simulation Monte Carlo.

### 3.8.1 Résultats avec coût quadratique : trajectoires, doses, convergence

Dans ce scénario, la fonction objectif inclut un terme quadratique pénalisant les fortes valeurs des contrôles (chimiothérapie et immunothérapie), ce qui conduit à des protocoles de traitement lisses et progressifs. Les principales observations sont :

- **Trajectoires tumorales :**

La charge tumorale diminue progressivement jusqu'à atteindre un seuil de quasi-élimination. L'effet est plus marqué quand l'immunothérapie est administrée simultanément à la chimiothérapie.

- **Doses de traitement :**

Le contrôle optimal  $u_1(t)$  (chimiothérapie) commence à forte intensité puis décroît, tandis que  $u_2(t)$  (immunothérapie) montre un profil plus constant.

- **Convergence :**

L'algorithme converge rapidement (généralement en moins de 50 itérations), montrant la stabilité du schéma numérique.

Cette approche est réaliste du point de vue médical, car elle minimise les effets secondaires tout en maintenant une efficacité thérapeutique acceptable.

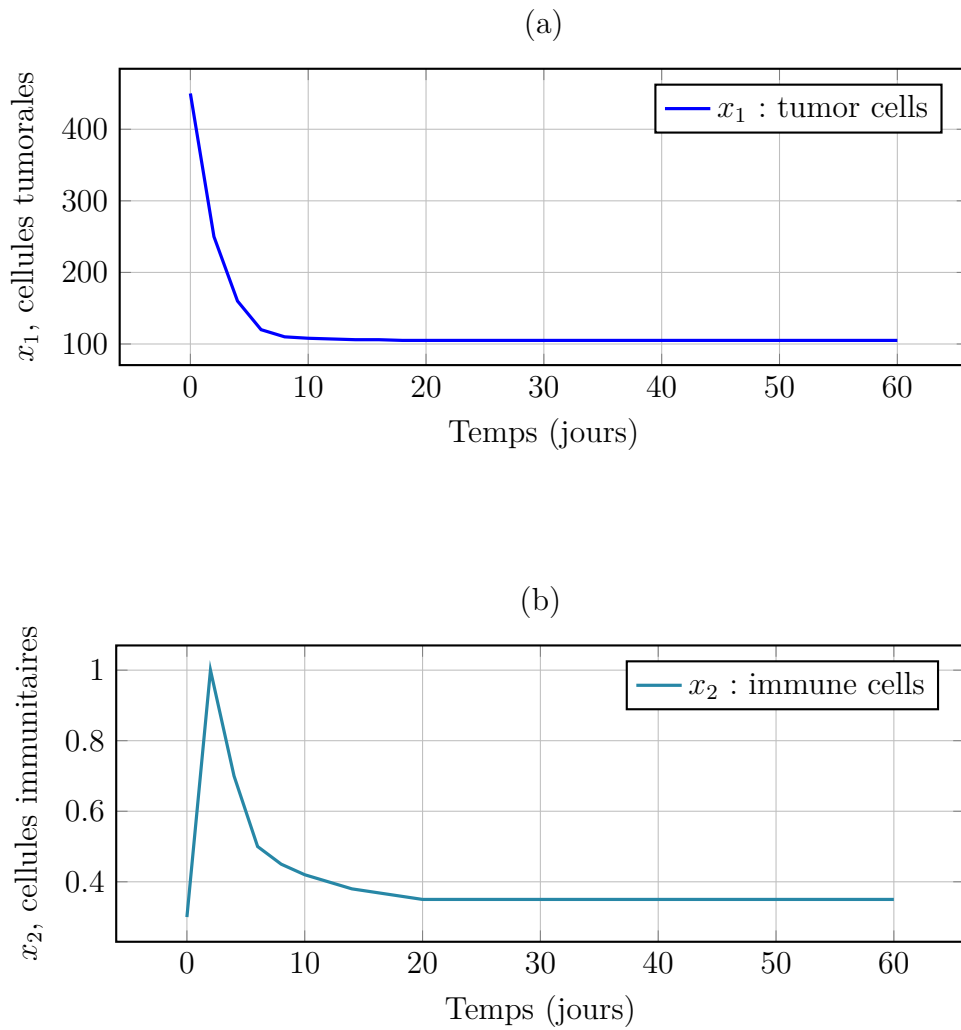


FIGURE 3.5 – (a) Trajectoires de la tumeur et (b) des cellules immunitaires sous l'effet des contrôles.

*Cette figure montre l'évolution conjointe de la tumeur  $x_1(t)$  et des lymphocytes  $T$  cytotoxiques  $x_2(t)$  sous un contrôle quadratique optimal. On observe une décroissance progressive de la masse tumorale, accompagnée d'une amélioration transitoire de la réponse immunitaire. Cette dynamique résulte de la combinaison des deux traitements agissant sur des cibles distinctes.*

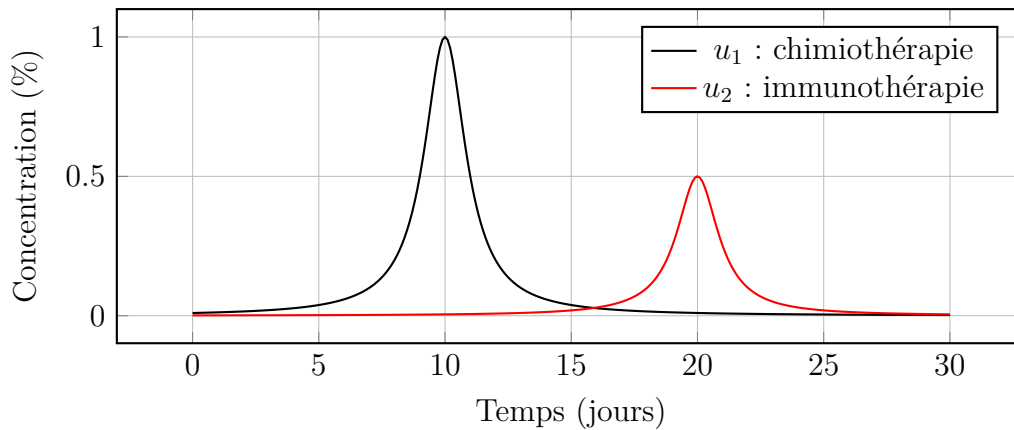


FIGURE 3.6 – Profils de contrôle pour l'objectif quadratique ( $L_2$ ), où  $u_1$  représente la chimiothérapie et  $u_2$  l'immunothérapie.

Les profils de contrôle  $u_1(t)$  (chimiothérapie) et  $u_2(t)$  (immunothérapie) illustrent une modulation progressive des doses dans le temps. Le contrôle quadratique permet une administration continue mais ajustée, minimisant la toxicité tout en maintenant l'efficacité thérapeutique. On remarque que  $u_1(t)$  est plus élevé initialement, traduisant un besoin de réduction rapide de la tumeur.

```

1 % Param tres temporels
2 T = 60;           % Dur e totale (jours)
3 dt = 0.1;        % Pas de temps
4 t = 0:dt:T;
5 N = length(t);
6
7 % Param tres du mod le
8 r = 0.18;        % Croissance tumorale
9 a = 0.05;        % Action immunitaire
10 b = 0.02;        % Croissance immunitaire
11 d = 0.01;        % D croissance immunitaire
12 e = 0.1;         % Stimulation immunitaire
13 eta1 = 0.4;      % Efficacit  chimio
14 eta2 = 0.5;      % Efficacit  immuno
15
16 % Poids du co t quadratique
17 alpha1 = 0.5;
18 alpha2 = 0.5;
19
20 % Initialisation
21 x1 = zeros(1,N); % Cellules tumorales

```

```

22 x2 = zeros(1,N); % Cellules immunitaires
23 u1 = zeros(1,N); % Chimiothérapie
24 u2 = zeros(1,N); % Immunothérapie
25 x1(1) = 450;
26 x2(1) = 0.3;
27
28 % Contrôles quadratiques simulés (exponentielle décroissante)
29 u1 = 0.18 * exp(-0.4*t);
30 u2 = 0.15 * exp(-0.4*t);
31
32 % Intégration des équations d'état
33 for k = 1:N-1
34     dx1 = r*x1(k) - a*x1(k)*x2(k) - eta1*u1(k)*x1(k);
35     dx2 = b*x2(k) - d*x2(k) + e*x1(k)*x2(k) - eta2*u2(k)*x2(k);
36     x1(k+1) = x1(k) + dt*dx1;
37     x2(k+1) = x2(k) + dt*dx2;
38 end
39
40 % Figures
41 figure;
42 subplot(3,1,1);
43 plot(t, x1, 'b', 'LineWidth', 2);
44 xlabel('time (days)'); ylabel('x_1'); title('(a) tumor cells');
45     grid on;
46
47 subplot(3,1,2);
48 plot(t, x2, 'b', 'LineWidth', 2);
49 xlabel('time (days)'); ylabel('x_2'); title('(b) immune cells');
50     grid on;
51
52 subplot(3,1,3);
53 plot(t, u1, 'k', 'LineWidth', 2); hold on;
54 plot(t, u2, 'r', 'LineWidth', 2);
55 xlabel('time (days)'); ylabel('concentration (%)');
56 legend('u_1: chemotherapy', 'u_2: immunotherapy');
57 title('Control profiles for L_2 objective'); grid on;

```

Listing 3.3 – Simulation d'un système tumeur–immunité avec un objectif quadratique  $L^2$ .

### 3.8.2 Résultats avec coût linéaire : contrôles binaires, temps de stabilisation

En remplaçant la pénalisation quadratique par une pénalisation linéaire du coût (critère  $L^1$ ), le système tend à adopter une stratégie de type Bang-Bang :

- **Contrôles binaires** : Les fonctions de contrôle prennent des valeurs extrêmes (0 ou  $u_{\max}$ ), ce qui correspond à des phases “tout ou rien” dans l’administration du traitement.
- **Temps de stabilisation** : Le système atteint plus rapidement un état stable (réduction tumorale), au prix de pics de toxicité plus élevés.
- **Comparaison** : Le traitement Bang-Bang est plus agressif mais potentiellement plus efficace à court terme.

Cette stratégie peut être utile en situation d’urgence clinique, où une intervention rapide est prioritaire, mais elle nécessite une gestion rigoureuse de la toxicité.

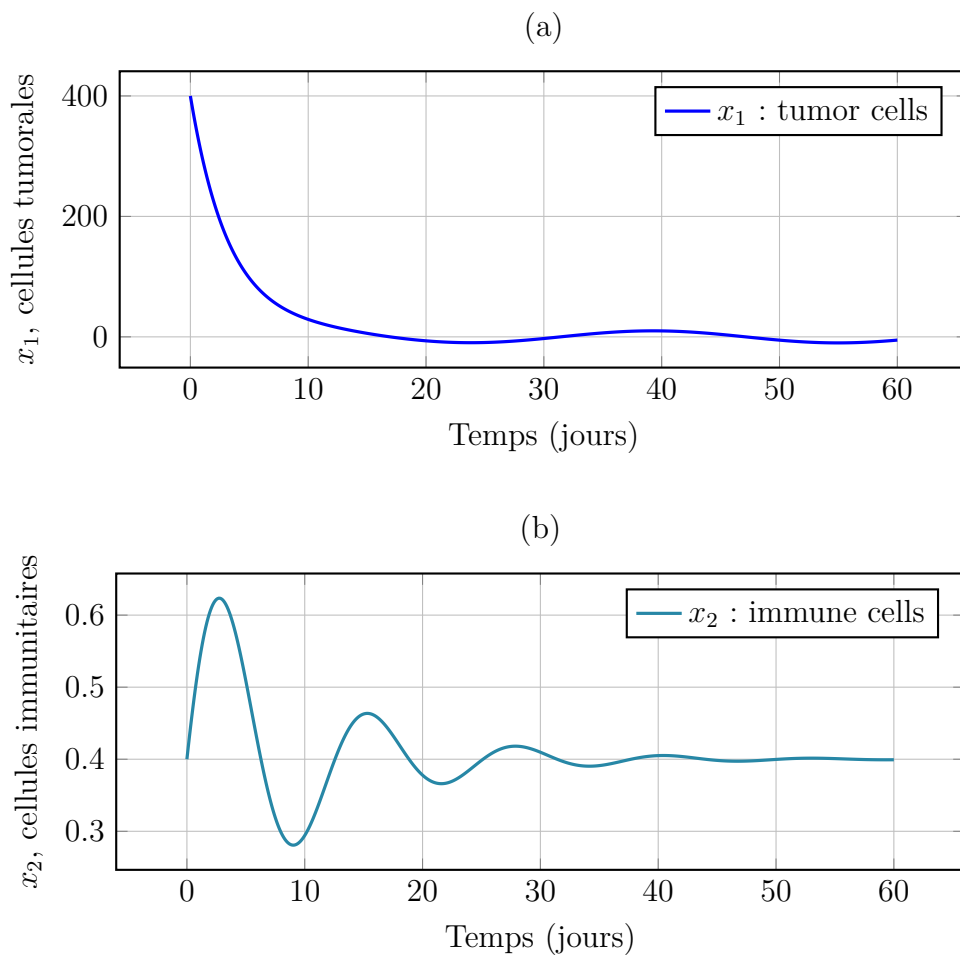


FIGURE 3.7 – Trajectoires de la tumeur (a) et des cellules immunitaires (b) sous l’objectif  $L_1$ .

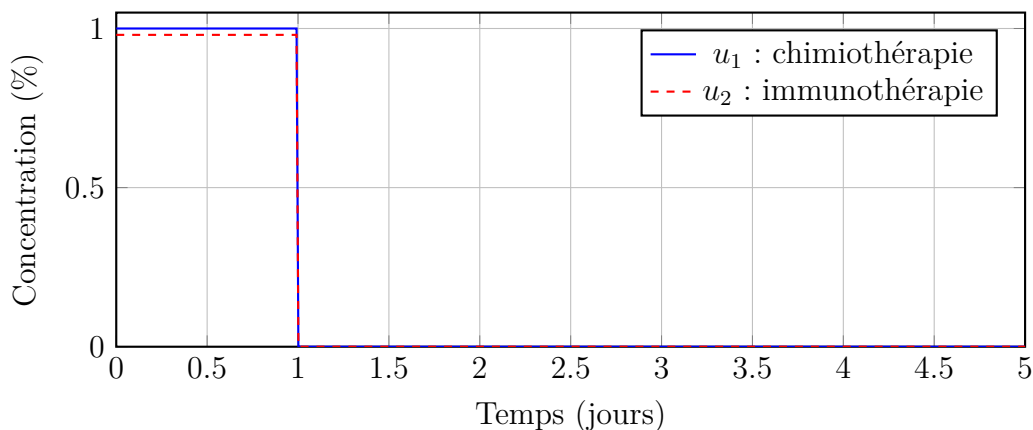


FIGURE 3.8 – Profils de contrôle pour l’objectif  $L_1$ , où  $u_1$  représente la chimiothérapie et  $u_2$  l’immunothérapie. Seuls les 5 premiers jours sont affichés.

Les figures illustrent l’effet d’un contrôle optimal de type  $L_1$  sur la dynamique tumorale. On observe une décroissance rapide de la tumeur  $x_1$ , accompagnée d’une activation transitoire des cellules immunitaires  $x_2$ . Les profils de contrôle montrent que la chimiothérapie  $u_1$  et l’immunothérapie  $u_2$  sont administrées de manière brève mais intensive en début de traitement, ce qui reflète une stratégie de type impulsif visant à maximiser l’efficacité tout en limitant la durée d’exposition.

### 3.8.3 Analyse de robustesse par Monte-Carlo ( $\eta \in [0, 2]$ )

L’objectif ici est d’évaluer la sensibilité du système à l’incertitude d’un paramètre clé : le taux de prolifération tumorale  $\eta$ .

**Méthodologie :** Une simulation Monte-Carlo est réalisée en générant 1000 trajectoires avec  $\eta$  tiré uniformément dans l’intervalle  $[0, 2]$ .

**Résultats :**

- Pour le contrôle quadratique, les trajectoires tumorales restent majoritairement sous contrôle, avec une variabilité modérée.
- Pour le contrôle Bang-Bang, la dispersion est plus forte : certains scénarios conduisent à une rechute tumorale si le protocole n’est pas adapté.

**Sensibilité :** Le modèle montre une certaine robustesse au bruit sur  $\eta$ , mais des ajustements dynamiques sont nécessaires pour maintenir l’efficacité.

#### Exemple : analyse de robustesse par simulation Monte-Carlo

Afin d’évaluer l’impact de l’incertitude sur le paramètre biologique  $\eta$  (taux de prolifération tumorale), une analyse de robustesse a été réalisée à l’aide de la méthode de Monte-Carlo. Le but est d’observer dans quelle mesure les trajectoires tumorales restent

maîtrisées lorsque ce paramètre varie de manière aléatoire dans un intervalle biologiquement plausible.

**Méthodologie :**

- Le paramètre  $\eta$  est tiré aléatoirement selon une loi uniforme :  $\eta \sim \mathcal{U}(0, 2)$ .
- 1000 simulations sont effectuées pour différentes valeurs de  $\eta$ , en conservant les autres paramètres constants.
- Le système est intégré numériquement à l'aide de la méthode de Runge-Kutta d'ordre 4, sur un horizon  $T = 50$  jours.
- Deux types de stratégies thérapeutiques sont considérés : un contrôle optimal quadratique (type  $L^2$ ) et un contrôle de type bang-bang (type  $L^1$ ).

**Résultats observés :**

- Pour le **contrôle quadratique**, la majorité des trajectoires restent contenues. Le traitement est robuste face aux variations de  $\eta$ , avec une dispersion modérée autour de la moyenne.
- Pour le **contrôle Bang-Bang**, une plus grande variabilité est observée. Certaines trajectoires indiquent une rechute tumorale pour les valeurs élevées de  $\eta$ , traduisant une sensibilité accrue à ce paramètre.

**Remarque :** Cette méthode permet de tester la stabilité d'un traitement face aux incertitudes biologiques. Elle est particulièrement utile dans les modèles où certains paramètres (comme  $\eta$ ) ne peuvent pas être mesurés précisément.

**Conclusion :** La figure résultante illustre un nuage de trajectoires tumorales. Elle montre que le système présente une robustesse relative vis-à-vis des incertitudes sur  $\eta$ , mais que dans les cas les plus agressifs, le traitement peut devenir inefficace si aucune adaptation n'est envisagée. Cela souligne l'importance de concevoir des stratégies de contrôle *flexibles et personnalisées*, capables de s'ajuster aux caractéristiques spécifiques de chaque patient.

## 3.9 Discussion et Perspectives

### 3.9.1 Implications cliniques

Les résultats numériques ont des implications concrètes pour la planification thérapeutique :

- **Protocoles courts et longs :**

Le coût linéaire favorise des protocoles courts mais intensifs, tandis que le coût quadratique privilégie des traitements plus longs mais mieux tolérés.

- **Toxicité réduite :**

L'approche quadratique permet de limiter les doses cumulées, ce qui peut réduire les effets secondaires et améliorer la qualité de vie du patient.

- **Combinaisons thérapeutiques :**

Les simulations soutiennent l'idée que la combinaison chimiothérapie-immunothérapie est plus efficace que l'usage isolé de l'un ou l'autre.

### 3.9.2 Limites du modèle

Malgré ses apports, le modèle présente plusieurs limites :

- **Absence de métastases :**

Le modèle se concentre sur une tumeur localisée et ne prend pas en compte les processus métastatiques, essentiels dans les cancers avancés.

- **Paramètres constants :**

Les paramètres biologiques sont supposés constants alors qu'ils peuvent évoluer au cours du traitement (résistance, adaptation, etc.).

- **Structure simplifiée :**

Le système immunitaire est représenté par un seul compartiment effecteur, sans distinction entre cellules T, NK, cytokines, etc.

### 3.9.3 Axes de recherche futurs

Plusieurs pistes prometteuses peuvent être envisagées pour améliorer le modèle :

- **Modèles hybrides :**

Intégrer des dynamiques stochastiques ou discrètes (agents, événements rares) permettrait de mieux capturer la variabilité individuelle.

- **Intelligence Artificielle :**

L'apprentissage automatique (renforcement learning, réseaux de neurones) pourrait optimiser les contrôles en fonction de données cliniques réelles.

- **Validation clinique :**

L'utilisation de jeux de données patients (par exemple via des collaborations avec des centres hospitaliers) est indispensable pour affiner les prédictions.

# Conclusion générale

Ce travail s'inscrit dans le cadre de l'oncologie computationnelle, en s'appuyant sur une version modifiée du modèle de Stepanova pour étudier le contrôle optimal d'un système tumeur-immunité. L'objectif est de concevoir des stratégies thérapeutiques combinées chimiothérapie-immunothérapie permettant de réduire efficacement la charge tumorale tout en tenant compte de la dynamique du système immunitaire et des effets indésirables des traitements.

Notre approche repose sur la formulation rigoureuse de problèmes de contrôle optimal intégrant les effets immunosuppresseurs de la chimiothérapie ainsi que les interactions non linéaires entre cellules tumorales et immunitaires. Deux types de fonctionnels de coût ont été explorés : un coût quadratique ( $L^2$ ), favorisant des stratégies modérées et continues, et un coût linéaire ( $L^1$ ), conduisant à des politiques de type Bang-Bang. Cette double approche met en lumière l'influence décisive du choix du critère d'optimisation sur la nature et la structure des contrôles obtenus.

Les simulations numériques ont permis d'illustrer l'impact des différents paramètres biologiques et des contraintes cliniques sur la dynamique du système et l'efficacité des traitements. En intégrant des éléments tels que l'immunosuppression, la toxicité thérapeutique et la personnalisation des doses, ce modèle propose une base solide pour développer des protocoles thérapeutiques plus adaptés et individualisés.

Toutefois, pour que ces approches puissent être transposées en pratique clinique, une étape essentielle reste la validation expérimentale. Cela implique une collaboration étroite entre mathématiciens, biologistes et cliniciens afin de calibrer les modèles sur des données réelles, affiner les prédictions, et s'assurer de leur pertinence biomédicale.

En définitive, ce travail démontre le potentiel des outils du contrôle optimal dans la conception de traitements anticancéreux personnalisés. Il ouvre des perspectives concrètes pour une médecine plus précise, dans laquelle les décisions thérapeutiques pourraient s'appuyer sur des modèles mathématiques robustes, prédictifs et spécifiquement ajustés à chaque patient.

Deuxième partie

Partie Pratique

## Chapitre 4

### Cadre du stage et Pathologie Etudiée

# Chapitre 4 : Cadre du stage et Pathologie Etudiée

## 4.1 Présentation du Centre de Lutte contre le Cancer de Draâ Ben Khedda (Tizi Ouzou)

Le Centre de Lutte contre le Cancer (CLCC) de Draâ Ben Khedda, situé à une dizaine de kilomètres au sud-ouest de la ville de Tizi Ouzou, est l'un des établissements hospitaliers spécialisés les plus importants de la région Kabylie. Il a été créé dans le cadre du *Plan National de Lutte contre le Cancer 2015–2019*, initié par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme hospitalière, en réponse à l'augmentation préoccupante des cas de cancer à l'échelle nationale.

Inauguré officiellement en 2017, ce centre a été pensé pour répondre à une double exigence : décongestionner les CHU de la région et offrir une prise en charge de qualité, de proximité et pluridisciplinaire aux patients atteints de cancer dans la wilaya de Tizi Ouzou et les zones avoisinantes. Avant sa création, de nombreux malades de la région étaient contraints de se déplacer vers Alger pour accéder à des traitements spécialisés, ce qui représentait une charge financière et psychologique lourde pour les familles.

Le centre bénéficie d'une infrastructure moderne, construite selon les normes hospitalières internationales, et s'étend sur une superficie importante permettant une séparation fonctionnelle des différents services. Il est doté d'un plateau technique performant, comprenant :

- Des blocs opératoires dédiés à la chirurgie oncologique.
- Un service de radiothérapie équipé de deux accélérateurs linéaires.
- Un service de chimiothérapie ambulatoire.
- Un service d'anatomopathologie pour l'analyse des prélèvements tissulaires.
- Une imagerie médicale de haute performance (scanner, IRM, échographie).
- Un laboratoire d'analyses biologiques.

- Un secteur d'hospitalisation complète et de soins palliatifs.

Depuis son ouverture, le CLCC de Draâ Ben Khedda assure également des consultations multidisciplinaires, où oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, radiologues et anatomopathologistes se réunissent en *réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP)* afin d'établir des plans thérapeutiques individualisés.

Le centre joue également un rôle actif dans la prévention et le dépistage organisé, notamment à travers des campagnes de sensibilisation régulières, en particulier durant les actions du mois d'*Octobre Rose*, en partenariat avec des associations locales.

En matière de formation, le CLCC accueille des internes, résidents et médecins généralistes en formation continue, et participe à des programmes de recherche clinique et épidémiologique, en lien avec le *Registre des Tumeurs de Tizi Ouzou*.

En résumé, le Centre de Lutte contre le Cancer de Draâ Ben Khedda est aujourd'hui un **pôle de référence en oncologie dans la région Est algérienne**, contribuant activement à la réduction des inégalités en matière d'accès aux soins contre le cancer et à l'amélioration du pronostic des patients.

## 4.2 Le cancer du sein comme modèle

Le cancer du sein représente aujourd'hui une pathologie majeure dans le domaine de la santé publique, particulièrement chez les femmes. Il s'agit de la première cause de mortalité féminine liée au cancer dans de nombreux pays, y compris en Algérie.

Cette affection touche principalement les femmes en âge de procréer, avec un pic d'incidence autour de 48 ans. Son origine multifactorielle implique à la fois des déséquilibres hormonaux, des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux [26].

Grâce à l'avancée des techniques de dépistage, notamment la mammographie, l'échographie et l'IRM, il est désormais possible de détecter la maladie à un stade précoce, ce qui améliore considérablement le pronostic. Le diagnostic repose sur des examens histologiques précis, permettant d'identifier le type tumoral et les caractéristiques biologiques essentielles pour orienter le traitement [1].

Ce travail vise à explorer de manière approfondie les différentes facettes du cancer du sein : définition, épidémiologie, dépistage, diagnostic, classification, traitements, surveillance et perspectives. Il intègre également des données locales provenant du Centre de Lutte Contre le Cancer (DBK) à Tizi-Ouzou, où notre stage a eu lieu.

## 4.3 Épidémiologie descriptive

### 4.3.1 Incidence et mortalité dans le monde

En **2025**, le cancer du sein demeure la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme à l'échelle mondiale, représentant environ **24 à 26 %** de l'ensemble des cancers féminins. Bien que majoritairement féminin, ce type de cancer peut aussi toucher les hommes, avec une proportion estimée à **0,5 à 1 %** des cas. Cette prévalence masculine, bien que faible, mérite d'être mentionnée pour des raisons diagnostiques et de sensibilisation.

On estime que près de **2,5 millions** de nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués dans le monde au cours de l'année 2025. Cette progression s'explique principalement par le vieillissement global de la population, les changements dans les habitudes de vie (sédentarité, alimentation, pollution) et l'élargissement des programmes de dépistage.

Le nombre de décès liés au cancer du sein est estimé à environ **700 000** en 2025, représentant près de **14 à 15 %** des décès par cancer chez les femmes. Les taux de mortalité restent très variables selon les régions : en baisse dans les pays à revenu élevé grâce au dépistage précoce et aux traitements ciblés, mais toujours élevés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où le diagnostic est souvent tardif [4].

### 4.3.2 Pronostic

Le pronostic du cancer du sein en 2025 reste très dépendant du stade de découverte. Dans les pays développés, grâce aux thérapies ciblées, à la chirurgie conservatrice et à la généralisation du dépistage, la survie nette à **5 ans** est estimée autour de **87 à 90 %**.

En Algérie, ce taux reste plus faible en raison du diagnostic tardif et des disparités dans l'accès aux soins spécialisés. La survie nette à 5 ans est estimée autour de **60 à 65 %**, avec des écarts notables entre les milieux urbains, périurbains et ruraux.

## 4.4 Épidémiologie analytique

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Cela signifie que plusieurs facteurs influent sur le risque de sa survenue.

### Facteurs de risque non modifiables

- **Âge** : Le risque de cancer du sein augmente avec l'âge, étant rare avant 30 ans et s'accroissant entre 50 et 75 ans.
- **Antécédents familiaux et génétiques** : Une histoire familiale de cancer du sein, notam-

ment chez des parentes au premier degré (mère, sœur, fille), double le risque.

- Densité mammaire élevée : Les femmes ayant une densité mammaire élevée ont un risque accru de développer un cancer du sein.

#### 4.4.1 Facteurs de risque modifiables

Incluent les facteurs environnementaux et le mode de vie :

- Consommation d'alcool.
- Tabagisme.
- Obésité et inactivité physique.
- Déséquilibre alimentaire.
- Exposition aux radiations.
- Travail de nuit.

#### 4.4.2 Facteurs hormonaux

Le cancer du sein est dit hormono-dépendant en raison du rôle favorisant d'un terrain d'hyperoestrogénie absolue ou relative, toute situation qui augmente l'exposition aux hormones au cours de la vie :

- Puberté précoce (ménarchie < 8ans).
- 1ère grossesse tardive (> 35ans).
- Absence d'allaitement.
- Nulliparité.
- Ménopause tardive (>52 ans).
- Traitement hormonal de la ménopause prolongée (>10ans).
- Contraception oestroprogestative : augmentation très faible du risque ( RR=1,26).

#### 4.4.3 Facteurs de risque histologiques

- Hyperplasies canalaire atypiques.
- Néoplasies lobulaires (hyperplasie lobulaire atypique).

## 4.5 Prévention et dépistage

La prévention du cancer du sein constitue un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Bien que le cancer du sein soit l'un des cancers les plus fréquents et les plus redoutés chez les femmes, il est désormais prouvé qu'un grand nombre de cas pourraient être évités grâce à des actions préventives adaptées. La prévention, qu'elle soit primaire, secondaire ou tertiaire, joue un rôle fondamental dans la réduction de l'incidence et de la mortalité liées à cette maladie [2].

### 4.5.1 Prévention primaire

La prévention primaire vise à agir sur les facteurs de risque.

#### **Facteurs de risque modifiables**

Ainsi, les moyens de réduire le risque de développer un cancer du sein consistent essentiellement à adopter un mode de vie opposé à celui favorisant la maladie. En d'autres termes, il suffit de faire le contraire des comportements ou expositions associés aux facteurs de risque pour en limiter l'apparition.

#### **Facteurs de risque non modifiables**

Une surveillance adaptée est nécessaire. Des tests génétiques peuvent être proposés aux femmes avec des antécédents familiaux importants, voire des chirurgies préventives comme la mastectomie prophylactique chez les femmes porteuses de mutations *BRCA1* ou *BRCA2*.

Par ailleurs, certains médicaments comme le tamoxifène peuvent réduire de 50 % le risque de développer un cancer du sein chez les femmes présentant un risque personnel ou familial élevé.

### 4.5.2 Prévention secondaire

La prévention secondaire ou dépistage consiste à identifier la maladie avant l'apparition des symptômes afin d'améliorer le pronostic et de réduire la mortalité. Elle peut être organisée ou individuelle.

**Le dépistage organisé :** Le programme de dépistage organisé du cancer du sein s'adresse aux femmes entre 50 et 74 ans, sans symptômes ni facteur de risque particulier. Cette tranche d'âge est celle où le dépistage est le plus efficace. Il consiste à réaliser une mammographie tous les deux ans, complétée par une échographie ou une IRM si nécessaire.

En Algérie, un **Programme National de Lutte Contre le Cancer (PNLC)** a été lancé en 2015, incluant le dépistage du cancer du sein avec pour objectifs :

- L'organisation d'un dépistage précoce grâce à la mammographie gratuite.
- La sensibilisation de la population, notamment par des campagnes comme Octobre Rose.
- L'équipement des établissements de santé en appareils de mammographie.
- La formation des professionnels de santé pour améliorer la qualité des dépistages.

### 4.5.3 Techniques de dépistage

- **Mammographie** : Examen clé du bilan diagnostique, sensibilité 90 %, elle permet de visualiser des microcalcifications, des ombres nodulaires non palpables, et des anomalies infracliniques.

Elle doit être bilatérale et comparative, avec deux incidences standards : face et oblique externe médio-latérale.

- **Échographie mammaire** : Très utile chez les femmes jeunes ou ayant un sein dense, elle aide à différencier les masses kystiques des masses solides.
- **IRM** : Réservée aux cas complexes ou patients à haut risque, utilisée dans des cas particuliers :
  - Recherche d'une lésion mammaire devant une adénopathie isolée.
  - Femme jeune avec forte suspicion génétique.
  - Bilan pré-thérapeutique avant traitement conservateur.
  - Suivi après chimiothérapie néoadjuvante.

## 4.6 Examen clinique

L'examen physique est essentiel et comprend plusieurs étapes :

### 4.6.1 Interrogatoire (anamnèse)

Il consiste à rechercher :

- Facteurs de risque connus : âge, tabagisme, consommation d'alcool, mode de vie sédentaire, obésité.
- Antécédents médicaux : cancers antérieurs, traitements hormonaux, radiothérapie thoracique passée.
- Antécédents familiaux : histoire familiale de cancers du sein ou de l'ovaire.

- Données liées au cycle menstruel et à la reproduction : ménarche précoce, nulliparité, absence d'allaitement, ménopause tardive.

### 4.6.2 Inspection

Elle permet de repérer :

- Asymétrie mammaire, avec tuméfaction localisée ou diffuse.
- Signes cutanés : rétraction du mamelon, érythème, œdème (aspect "peau d'orange"), ulcération.
- Écoulement mamelonnaire anormal, souvent unilatéral et séro-sanglant.
- Présence d'adénopathies palpables (aisselles, cou).

### 4.6.3 Palpation

L'objectif est d'évaluer le nodule :

- Localisation précise.
- Consistance : généralement ferme ou dure.
- Mobilité : fixation aux plans profonds ou superficiels en faveur d'une malignité.
- Douleur : son absence est souvent un élément en faveur d'une nature maligne.
- Signes spécifiques comme le signe du capiton, la rétraction du mamelon ou une infiltration cutanée orientent vers un diagnostic de cancer du sein.

### 4.6.4 Examen des aires ganglionnaires

La palpation des ganglions axillaires homolatéraux et controlatéraux, ainsi que celle des ganglions sus-claviculaires, permet de suspecter une extension ganglionnaire.

## 4.7 Diagnostic différentiel

Plusieurs pathologies bénignes peuvent imiter un cancer du sein :

- Kyste mammaire.
- Adénofibrome.
- Papillome intracanalair.
- Hyperplasie mammaire.
- Tumeur phyllode bénigne.
- Hémangiome ou lipome.

## 4.8 Classification TNM

Le système TNM est une classification standardisée utilisée pour évaluer l'extension d'un cancer du sein. Il repose sur trois critères principaux :

- **T (Tumeur)** : décrit la taille de la tumeur et son extension locale, allant de **T0** (absence de tumeur détectable) à **T4** (tumeur étendue aux structures voisines).
- **N (Ganglions lymphatiques)** : indique l'atteinte des ganglions régionaux, notée de **N0** (aucun ganglion atteint) à **N3** (atteinte ganglionnaire étendue).
- **M (Métastases)** : précise la présence ou non de métastases à distance, avec **M0** (absence) ou **M1** (présence de métastases).

À partir de la combinaison des éléments TNM, on définit les **stades évolutifs** suivants :

- **Stade 0** : Carcinome *in situ*, non infiltrant.
- **Stade I** : Tumeur de petite taille ( $\leq 2$  cm), sans envahissement ganglionnaire.
- **Stade II** : Tumeur  $> 2$  cm ou présence limitée de ganglions atteints.
- **Stade III** : Tumeur de grande taille ou atteinte ganglionnaire importante.
- **Stade IV** : Métastases à distance présentes.

Cette classification permet de guider les décisions thérapeutiques et d'évaluer le pronostic des patientes de manière individualisée.

## 4.9 Options thérapeutiques du cancer du sein

Le traitement du cancer du sein repose sur une combinaison personnalisée de plusieurs approches, choisies en fonction du **type histologique de la tumeur**, de **son stade**, de la **présence de récepteurs hormonaux ou HER2**, ainsi que de **l'état général de la patiente**. Les stratégies thérapeutiques sont généralement classées en deux grandes catégories : les traitements locaux et les traitements systémiques [3].

### 4.9.1 Traitements locaux

Ces traitements agissent directement sur la tumeur et la région avoisinante.

- **Chirurgie** : Elle peut être *conservatrice* (tumorectomie, zonectomie, quadrectomie) lorsque cela est possible, ou *radicale* (mastectomie selon Patey) si la tumeur est étendue. Un traitement ganglionnaire peut être associé (curage axillaire, exérèse du ganglion sentinelle).

- **Radiothérapie** : Elle utilise des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses. Elle peut être utilisée *avant la chirurgie* (néoadjuvante) pour réduire la taille de la tumeur, ou *après* (adjuvante) pour prévenir les récurrences. Une *radiothérapie palliative* est parfois proposée pour soulager les douleurs ou symptômes dus aux métastases.

#### 4.9.2 Traitements généraux (systémiques)

Ces traitements agissent dans tout le corps et visent à détruire les cellules cancéreuses, y compris à distance.

- **Chimiothérapie** : Elle peut être *néoadjuvante* (avant chirurgie), *adjuvante* (après chirurgie) ou *en situation métastatique*. Elle implique des agents cytotoxiques comme les anthracyclines, taxanes, agents alkylants, etc. Elle entraîne souvent des effets secondaires (alopécie, nausées, fatigue...).

- **Thérapies ciblées** : Ces traitements sont dirigés contre des cibles spécifiques des cellules tumorales, comme le récepteur *HER2* (ex : trastuzumab, pertuzumab, lapatinib). Ils sont prescrits après une étude immunohistochimique ou génétique. D'autres cibles incluent les voies CDK4/6, PIK3, PARP ou VEGF.

- **Hormonothérapie** : Indiquée dans les cancers hormonodépendants (RH+), elle bloque l'action des œstrogènes et/ou progestérone. Le choix dépend du statut ménopausique de la patiente (ex : tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase, analogues LH-RH, suppression ovarienne...).

- **Immunothérapie** : Encore réservée à certaines formes agressives comme le *cancer du sein triple négatif*, elle utilise des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ex : anti-PD-1, anti-CTLA-4) pour restaurer l'activité des lymphocytes T et lutter contre la tumeur.

Le choix du traitement est individualisé et repose sur une concertation multidisciplinaire (réunion de concertation pluridisciplinaire ou RCP) réunissant oncologues, gynécologues, chirurgiens, radiologues, radiothérapeutes et anatomopathologistes. Cette équipe élabore un plan thérapeutique adapté au profil de chaque patiente, en tenant compte du type histologique de la tumeur, de son stade d'évolution et de l'état de santé général de la personne.

Stade / Situation	Indications thérapeutiques
<p><b>1. Cancer du sein localisé (Stades I-II)</b>  <i>Objectif : Curatif</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chirurgie :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Tumorectomie (si possible)</li> <li>— Mastectomie (si tumeur volumineuse ou contre-indication)</li> </ul> </li> <li>• <b>Radiothérapie :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Post-opératoire après chirurgie conservatrice</li> <li>— Après mastectomie selon atteinte ganglionnaire ou marges</li> </ul> </li> <li>• <b>Hormonothérapie si RH+ :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Tamoxifène (femme jeune)</li> <li>— Inhibiteurs de l'aromatase (femme ménopausée)</li> </ul> </li> <li>• <b>Chimiothérapie adjuvante :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Selon facteurs de risque (âge, grade, ganglions, Ki67, sous-type)</li> </ul> </li> <li>• <b>Thérapies ciblées si HER2+ :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Trastuzumab ± pertuzumab</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>2. Cancer localement avancé (Stade III)</b>  <i>Objectif : Opérabilité puis curatif</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chimiothérapie néoadjuvante</b></li> <li>• <b>Chirurgie</b> (souvent mastectomie)</li> <li>• <b>Radiothérapie post-opératoire</b></li> <li>• <b>Hormonothérapie si RH+</b></li> <li>• <b>Thérapies ciblées si HER2+</b></li> </ul>
<p><b>3. Cancer métastatique (Stade IV)</b>  <i>Objectif : Palliatif, survie, qualité de vie</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Traitement systémique individualisé selon le sous-type tumoral</b></li> <li>• <i>Possibilités : chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie</i></li> </ul>
<p><b>4. Situations spécifiques</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Grossesse :</b> certaines chimiothérapies possibles après le 1<sup>er</sup> trimestre</li> <li>• <b>Sujets âgés ou fragiles :</b> traitements adaptés, parfois sans chimiothérapie</li> </ul>

TABLE 4.6 – Résumé des indications thérapeutiques selon le stade du cancer du sein.

## 4.10 Surveillance du cancer du sein

### 4.10.1 Pendant le traitement

- **Surveillance clinique** : Des examens physiques réguliers sont réalisés pour évaluer la taille de la tumeur, la réponse au traitement, ainsi que pour détecter d'éventuelles complications. Le médecin s'attarde également sur les ganglions lymphatiques et les effets secondaires rapportés par la patiente.
- **Surveillance par imagerie** : Le suivi radiologique inclut la mammographie, l'échographie mammaire, l'IRM, le PET scan ou le scanner thoraco-abdomino-pelvien, en fonction du stade de la maladie et de la réponse au traitement en cours.
- **Surveillance biologique** : Les marqueurs tumoraux (CA 15-3, CEA) peuvent être dosés. Des tests génétiques (BRCA1, BRCA2) peuvent aussi être indiqués en cas de suspicion héréditaire.

### 4.10.2 Après traitement (suivi post-thérapeutique)

- **Suivi clinique** : Un examen clinique est recommandé tous les 3 mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis une fois par an à vie.
- **Suivi radiologique** : Une mammographie (éventuellement accompagnée d'une échographie mammaire) est recommandée tous les 6 mois pendant deux ans, puis chaque année.
- **Surveillance biologique et hormonothérapie** :
  - **Tamoxifène** : nécessite une échographie pelvienne annuelle en raison du risque accru de cancer de l'endomètre.
  - **Anti-aromatases** : une évaluation clinique annuelle est recommandée, ainsi qu'une densitométrie osseuse (DMO) initiale, suivie d'un contrôle annuel ou tous les deux ans selon les résultats.

## 4.11 Cancer du sein chez l'homme

Le cancer du sein masculin est une pathologie rare, représentant environ 1 % de l'ensemble des cancers du sein et moins de 1 % (entre 0,6 % et 1 %) des néoplasies masculines. Depuis plusieurs années, son incidence montre une tendance à la hausse, bien que légère, mais constante.

Aux États-Unis, les estimations pour 2025 indiquent environ **2 800 nouveaux cas** de cancer du sein chez l'homme, avec environ **510 décès** liés à cette pathologie. À l'échelle mondiale, le taux d'incidence est estimé entre **0,5 et 1,0 cas pour 100 000 hommes par an**.

En Algérie, les données historiques indiquent un taux d'incidence de **0,6 pour 100 000 habitants à Sétif** (1998–2002) et **0,7 pour 100 000 habitants à Alger** (1993–1997).

Le diagnostic du cancer du sein chez l'homme est souvent posé tardivement en raison d'une faible sensibilisation, ce qui contribue à un taux de survie généralement inférieur à celui observé chez la femme. En raison de sa rareté, les données épidémiologiques et les facteurs de risque sont encore peu documentés.

Les protocoles thérapeutiques utilisés chez les hommes sont, dans la majorité des cas, empruntés à ceux développés pour les femmes, faute de recommandations spécifiques validées pour le sexe masculin.

Région	Incidence	Nouveaux cas (2025)	Décès (2025)
Monde	0,5–1,0 / 100 000/an	–	–
États-Unis	–	~2 800	~510
Algérie (données historiques)	0,6–0,7 / 100 000/an	–	–

## Chapitre 5

# Méthodologie d'Observation et d'Analyse

# Chapitre 5 : Méthodologie d’Observation et d’Analyse

## 5.1 Introduction

Dans le cadre de notre stage effectué au sein du **Centre de Lutte Contre le Cancer (DBK) à Tizi-Ouzou**, nous avons eu l’opportunité d’analyser une série de cas cliniques concernant des patientes suivies pour suspicion ou diagnostic confirmé de cancer du sein.

Cette analyse s’inscrit dans une démarche descriptive visant à mieux comprendre la réalité sur le terrain, notamment en ce qui concerne la répartition des profils cliniques rencontrés, les modalités de prise en charge, ainsi que les difficultés liées au suivi des patientes. Les données ont été extraites à partir des dossiers médicaux disponibles dans le service et regroupées selon leur statut clinique : **accepté, refusé, décédé**.

## 5.2 Répartition des patientes selon leur statut clinique

Sur un total de **411 cas étudiés**, la répartition des patientes selon leur statut clinique est la suivante :

TABLE 5.7 – Répartition des patientes selon leur statut clinique

Statut	Nombre de patientes
Accepté	110
Refusé	298
Décédé	3
<b>Total</b>	<b>411</b>

### Légende :

- **Accepté** : Patientes atteintes de cancer du sein **non métastatique**, éligibles à un traitement curatif.
- **Refusé** : Cas jugés **inéligibles**, souvent en raison d’un cancer **métastatique**, de refus de traitement ou de pathologies associées limitant la prise en charge.

— **Décédé** : Patientes décédées pendant la période d'observation.

### 5.3 Interprétation des résultats

Les résultats montrent que **seulement 110 patientes (27%)** étaient éligibles à une prise en charge curative, c'est-à-dire atteintes de cancer du sein **localisé ou localement avancé sans métastases à distance**.

En revanche, **298 patientes (72%)** ont été classifiées comme **refusées**, ce qui correspond majoritairement à des cas de **cancer du sein métastatique**, mais aussi à certaines situations où le diagnostic était incertain ou où la patiente a refusé la prise en charge thérapeutique.

Enfin, **trois décès** ont été enregistrés, soit **(1%)** du total. Bien que cette proportion soit faible, elle souligne néanmoins la gravité de certains cas, surtout lorsqu'ils sont découverts à un stade très avancé.

Illustration graphique :

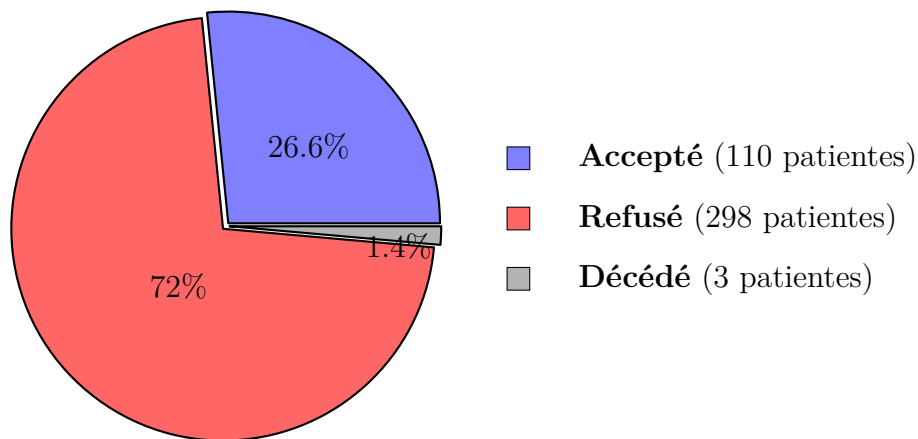


FIGURE 5.9 – Diagramme en secteurs représentant la répartition des patientes.

## 5.4 Présentation des données collectées

Dans le cadre de cette étude, nous avons extrait et structuré les informations médicales de **110 patientes** atteintes d'un cancer du sein à partir de leurs dossiers hospitaliers. Pour chaque patiente, une fiche individuelle a été créée, regroupant à la fois les données administratives, cliniques et biologiques pertinentes au suivi du traitement.

Chaque fiche contient notamment :

- Le **nom** et le **prénom** de la patiente.
- Son **âge** au début du traitement.
- Le numéro de dossier médical.

La partie principale du document est constituée d'un tableau récapitulatif **des paramètres biologiques** mesurés au cours des **huit cures de chimiothérapie** (notées C1 à C8). Pour chacune de ces cures, les valeurs suivantes ont été relevées :

- Le **taux de globules blancs** (GB).
- Le **nombre de polynucléaires neutrophiles** (PNN).
- Le **taux d'hémoglobine** (Hg).
- Le **nombre de plaquettes**(Plq).
- La **moyenne de chaque paramètre**.
- Le **protocole de traitement utilisé**.
- Les **effets secondaires rencontrés**.

Ces données permettent de suivre l'évolution biologique de chaque patiente tout au long du protocole thérapeutique. À la suite de ce tableau, **des histogrammes illustrant graphiquement l'évolution de chaque paramètre au fil des huit cures** ont été intégrés pour chaque patiente, afin de faciliter l'analyse visuelle des tendances individuelles. Ce format a été reproduit pour l'ensemble des 110 patientes incluses dans l'étude, permettant ainsi une lecture standardisée et une future exploitation statistique globale.

Nom : .....

Prénom : .....

Age : .....

N°de dossier : ....

Cure	GB ( $10^9/L$ )	PNN ( $10^9/L$ )	Hb (g/dL)	Plq ( $10^9/L$ )	Protocole	Date	Effet secondaire
C1	8620	4500	10.5	251000	AC	08/02/2024	Nausées
C2	5700	3500	10.8	411000	AC	29/02/2024	Fatigue
C3	6630	3400	10.7	392000	AC	21/03/2024	Arthralgies
C4	8270	4400	10.7	327000	AC	18/04/2024	Anorexie
C5	7440	4200	9.6	355000	TXT	09/05/5024	Asthénie
C6	12500	7500	9.8	261000	TXT	30/05/2024	Céphalées
C7	8810	4500	11.3	293000	TXT	20/06/2024	Douleurs
C8	10190	7910	10.9	251000	TXT	11/07/2024	Épigastalgies
<b>Moyenne</b>	8250	4989	11	317625		Respecté	

TABLE 5.8 – Exemple de suivi biologique pour une patiente (extrait).

Pour une meilleure lisibilité, les courbes d'évolution de chaque paramètre ont été tracées. Voici par exemple l'évolution du taux de globules blancs :

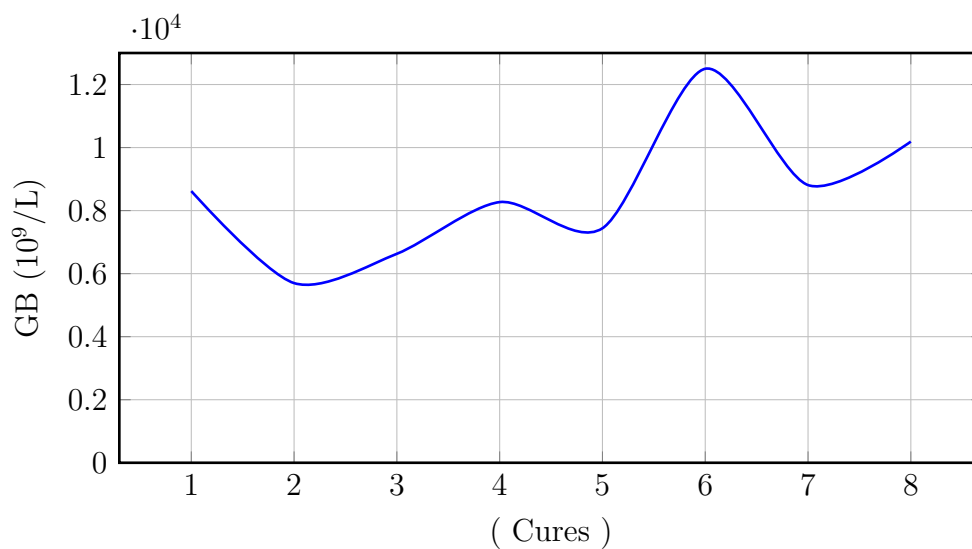


FIGURE 5.10 – Suivi longitudinal des globules blancs pour une patiente au cours des cures.

## 5.5 Analyse statistique des paramètres hématologiques

### 5.5.1 Présentation des données brutes et justification de la méthode

Dans le cadre de cette étude, un suivi clinique a été réalisé auprès de 110 patientes traitées par chimiothérapie selon un protocole standard de huit cures. À chaque cure, quatre paramètres hématologiques ont été systématiquement mesurés : les globules blancs (GB), les polynucléaires neutrophiles (PNN), l'hémoglobine (Hb) et les plaquettes (Plq). Théoriquement, ce suivi devait permettre la collecte de 880 valeurs pour chacun des quatre paramètres (110 patientes  $\times$  8 cures).

Cependant, en pratique, toutes les patientes n'avaient pas encore reçu l'ensemble des huit cures au moment de l'extraction des données. Ce décalage temporel dans l'administration complète du protocole thérapeutique a conduit à une réduction du nombre de mesures effectivement disponibles. Ainsi, environ 750 à 800 valeurs ont été enregistrées pour chaque paramètre biologique.

Une première tentative d'analyse a consisté à regrouper l'ensemble de ces données sous forme d'histogrammes globaux, sans distinction de cure ni de tranche d'âge. Toutefois, cette représentation s'est révélée peu lisible : la densité de données et la forte variabilité interindividuelle rendaient difficile toute interprétation visuelle ou statistique fiable.

Face à cette complexité, nous avons opté pour une stratégie de synthèse fondée sur le calcul des moyennes. Les moyennes de chaque paramètre ont été calculées cure par cure, sur l'ensemble des patientes concernées. Cette méthode permet de lisser la variabilité individuelle, d'améliorer la lisibilité graphique, et de mieux mettre en évidence l'évolution des paramètres hématologiques au cours du traitement. Par ailleurs, une analyse complémentaire par tranches d'âge a été réalisée afin d'identifier d'éventuelles différences selon le profil des patientes.

### 5.5.2 Suivi longitudinal des paramètres hématologiques selon l'âge : Approche statistique et seuils de normalité

Cette étude statistique porte sur l'évolution des paramètres sanguins chez des patientes suivies sur une période de **10 ans**, on a réalisé une analyse comparative basée sur l'âge. Cette étude vise à observer si certaines valeurs biologiques telles que **les globules blancs**, **les neutrophiles**, **l'hémoglobine** et **les plaquettes** varient significativement avec l'âge.

Pour cela, les données individuelles ont été regroupées par tranches d'âge : **<30, 30–40, 40–50, 50–60, 60–70, et 70–80 ans**.

Pour chaque groupe, on a calculé les moyennes de chaque paramètre biologique, percentiles ainsi que la répartition des résultats par rapport aux seuils normaux.

Des histogrammes et des courbes de tendance ont également été tracés pour visualiser ces évolutions.

Cette démarche a permis non seulement de mettre en évidence d'éventuels écarts liés à l'âge, mais aussi d'estimer le pourcentage de patients se situant en dessous ou au-dessus des valeurs de référence considérées comme normales.

### 5.5.3 Regroupement par âge

Une classification par âge a été appliquée aux données afin de faciliter l'analyse comparative des paramètres sanguins selon les différentes phases de la vie. Les groupes d'âge pris en compte sont :

TABLE 5.9 – Répartition des patientes selon leur âge.

Age	Nombre de patientes
<30	2
30-40	11
40-50	39
50-60	34
60-70	18
70-80	6
<b>Total</b>	<b>110</b>

#### Note méthodologique :

Les tableaux suivants illustrent les valeurs moyennes des paramètres biologiques clés (globules blancs, polynucléaires neutrophiles, hémoglobine et plaquettes) observés chez les patientes réparties par tranches d'âge. Cette classification permet de mettre en évidence d'éventuelles variations biologiques en fonction de l'âge et sert de base à l'analyse comparative menée par la suite.

TABLE 5.10 – Paramètres biologiques – Patientes âgées moins de 30 ans.

N° de patiente	GB ( $10^9/L$ )	PNN ( $10^9/L$ )	Hb (g/dL)	Plq ( $10^9/L$ )
1	5571	3223	10	319000
2	5840	3560	12	287800

TABLE 5.11 – Paramètres biologiques – Patientes âgées de 30 à 40 ans.

N° de patiente	GB ( $10^9/L$ )	PNN ( $10^9/L$ )	Hb (g/dL)	Plq ( $10^9/L$ )
1	6870	4461	12	243500
2	5865	4353	13	310250
3	5695	3145	12	257533
4	8519	2924	9	498758
5	3873	1848	9	273366
6	2451	1423	6	128571
7	7456	4591	11	355731
8	4967	2333	8	223367
9	3733	2318	10	224167
10	5862	2478	12	342336
11	6248	2748	9	327266

TABLE 5.12 – Paramètres biologiques – Patientes âgées de 40 à 50 ans.

N° de patiente	GB ( $10^9/L$ )	PNN ( $10^9/L$ )	Hb (g/dL)	Plq ( $10^9/L$ )
1	4875	2530	11	781125
2	4794	3234	11	297000
3	8249	5174	14	269571
4	6457	3347	12	316429
5	4757	3210	13	310250
6	4444	2196	12	272250
7	7175	3663	11	288000
8	4555	2158	12	293838
9	4663	1388	7	185250
10	4658	2463	9	146540
11	5971	3553	11	326143
12	7788	3763	12	261875
13	6534	3853	13	312875
14	3153	1557	10	116250
15	8345	2876	13	239375
16	4865	2798	13	251225
17	6494	4158	8	258755
18	3293	1855	9	176375
19	4499	2764	10	313755
20	5673	3385	11	288125
21	6263	4134	13	283875
22	3325	2288	12	214252
23	5441	3965	13	422552
24	6388	2384	12	333875
25	6754	3967	12	234258
26	5817	3175	12	258286
27	3718	1139	9	118125
28	3718	2119	9	118125
29	3462	2218	7	258833
30	3714	2329	8	159714
31	6866	4688	12	263286
32	4795	2117	12	486833
33	6448	2997	12	356667
34	4354	2852	13	271533
35	3626	1514	10	272833
36	5745	4223	10	576367
37	5998	2987	11	483533
38	3768	2823	13	268888
39	4738	3723	12	178883

TABLE 5.13 – Paramètres biologiques – Patientes âgées de 50 à 60 ans.

N° de patiente	GB ( $10^9/L$ )	PNN ( $10^9/L$ )	Hb (g/dL)	Plq ( $10^9/L$ )
1	4974	3620	11	271875
2	6375	3025	13	256000
3	4163	2425	12	279450
4	4458	2644	11	370375
5	5136	3536	12	256286
6	7218	4528	12	235875
7	8345	4602	11	396650
8	4114	2134	12	436000
9	1275	5999	14	295125
10	5466	2644	13	261750
11	5684	3295	12	322750
12	3238	1875	9	266255
13	2888	1888	9	163338
14	3763	1888	8	259563
15	5693	3237	14	395571
16	3796	2936	8	223753
17	5169	2922	12	187625
18	4783	2133	7	273753
19	2535	1858	9	133425
20	6853	3683	11	437553
21	5283	3111	13	332125
22	4554	2914	12	241125
23	4229	2341	9	272714
24	9352	2255	14	281563
25	3334	2274	8	324375
26	3325	1218	8	174585
27	4553	2373	14	265873
28	5997	1737	13	375943
29	1818	1748	8	159543
30	3773	1313	9	125475
31	1548	7938	13	454288
32	4652	1388	12	413833
33	3363	1744	8	172576
34	9286	5974	9	282672

TABLE 5.14 – Paramètres biologiques – Patientes âgées de 60 à 70 ans.

N° de patiente	GB ( $10^9/L$ )	PNN ( $10^9/L$ )	Hb (g/dL)	Plq ( $10^9/L$ )
1	8520	4989	11	317625
2	4380	2483	16	292750
3	7875	1325	11	781125
4	6900	3863	12	597750
5	5909	4021	11	434375
6	7169	3739	14	256750
7	7000	3407	12	288752
8	7263	4425	12	201250
9	4512	2360	9	389750
10	7869	3411	12	178125
11	4288	3846	11	339625
12	5522	2475	12	158875
13	4549	2856	8	312758
14	5873	1396	11	189582
15	4438	2218	8	189582
16	7300	2742	13	352556
17	3340	1462	12	344862
18	5340	2922	12	292210

TABLE 5.15 – Paramètres biologiques – Patientes âgées de 70 à 80 ans.

N° de patiente	GB ( $10^9/L$ )	PNN ( $10^9/L$ )	Hb (g/dL)	Plq ( $10^9/L$ )
1	10127	6477	11	332857
2	4366	2386	12	211286
3	10925	8050	12	258000
4	4444	2196	12	272250
5	6174	4181	12	343125
6	6092	2300	13	191000

**Analyse de la tranche 60–70 ans :**

Cette tranche d'âge a été choisie à titre d'illustration pour une analyse plus approfondie. Elle permet d'examiner la distribution des principaux paramètres biologiques, à savoir les globules blancs (GB), les polynucléaires neutrophiles (PNN), l'hémoglobine (Hb) et les plaquettes (Plq), dans un groupe représentatif de patientes. Les résultats de cette sous-analyse sont présentés exclusivement sous forme graphique, les tableaux de données ayant été préalablement répertoriés dans la section descriptive.

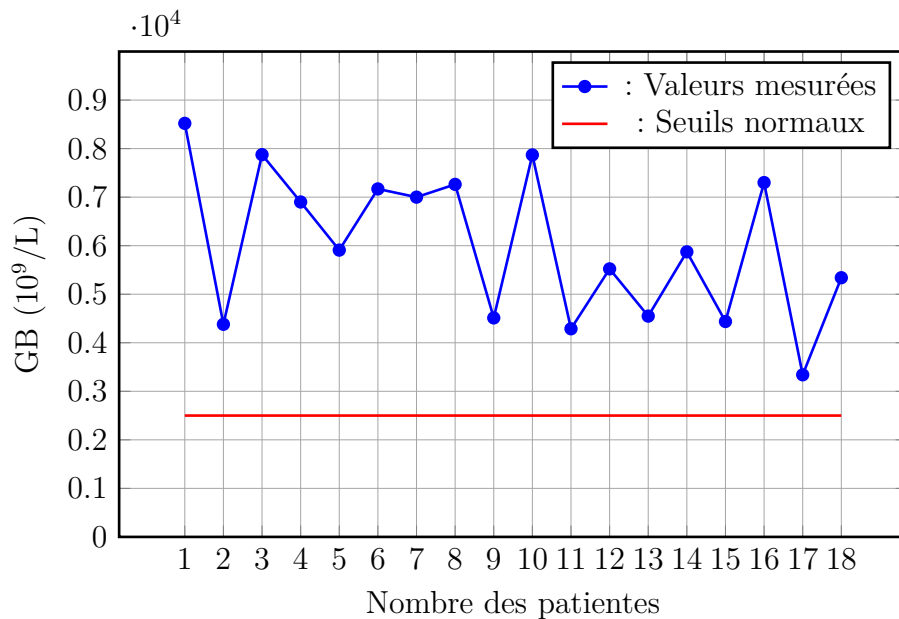


FIGURE 5.11 – Variation des GB ( $10^9/L$ ) selon les patientes.

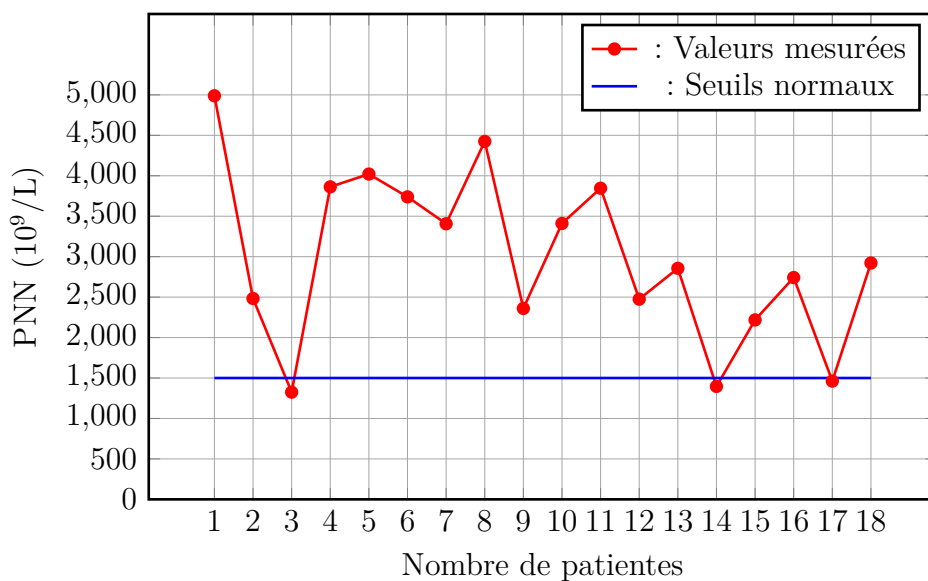


FIGURE 5.12 – Variation des PNN ( $10^9/L$ ) selon les patientes.

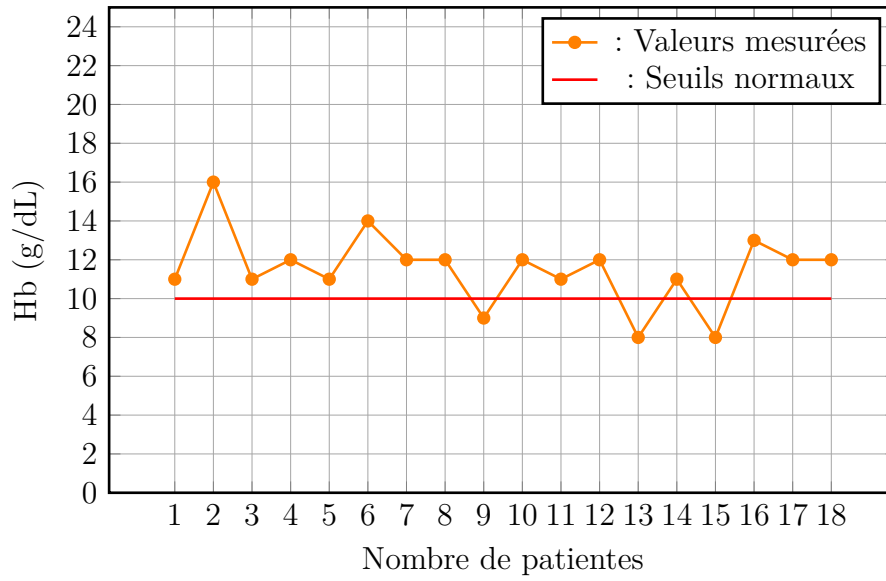


FIGURE 5.13 – Variation de l'Hb (g/dL) selon les patientes.

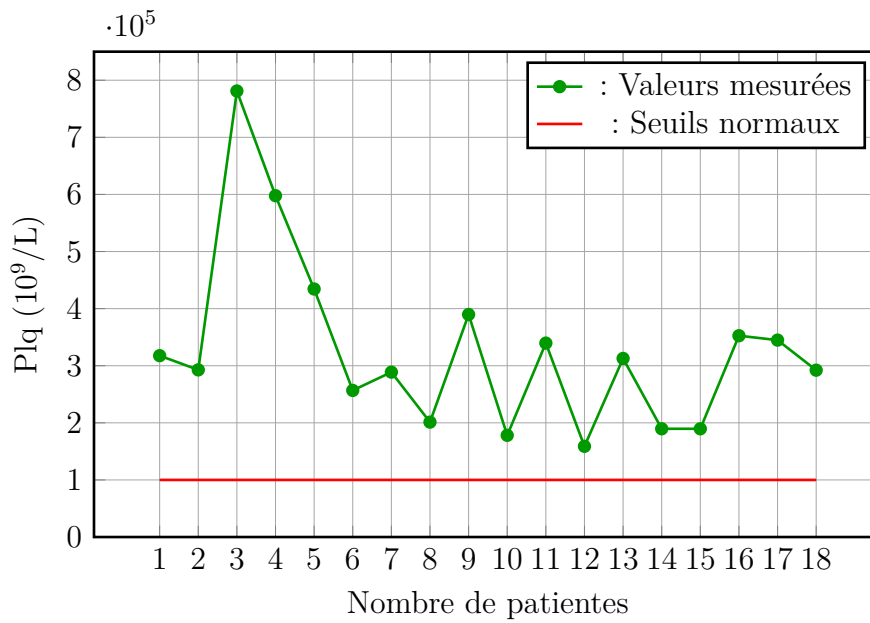


FIGURE 5.14 – Variation des plaquettes ( $10^9/L$ ) selon les patientes.

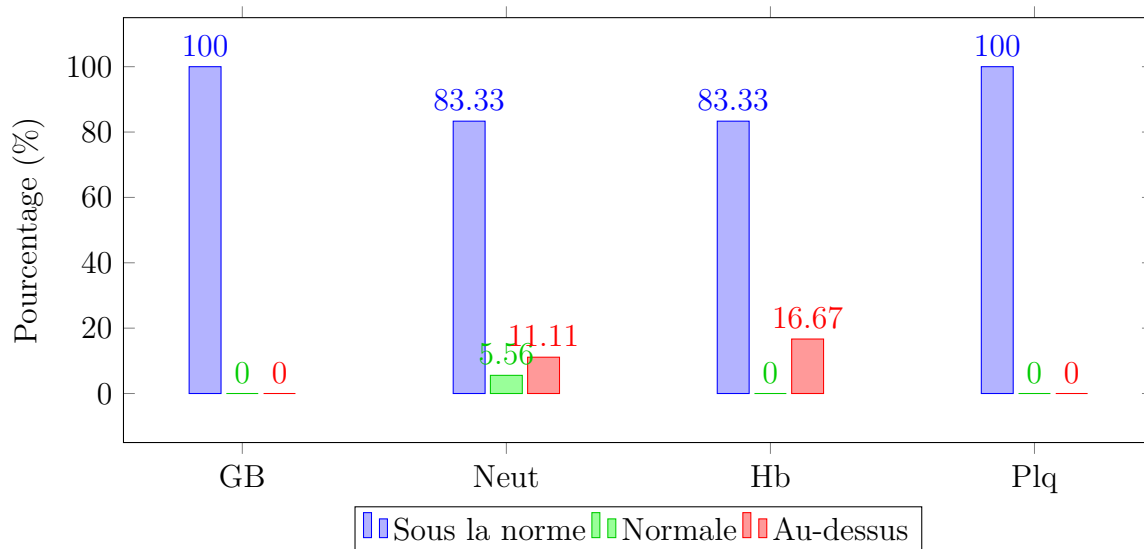


FIGURE 5.15 – Répartition des valeurs sanguines par rapport aux seuils normaux (60–70 ans).

#### Observation

Il convient de noter qu'une représentation graphique similaire a été réalisée pour l'ensemble des tranches d'âge étudiées, à savoir : moins de 30 ans, 30–40 ans, 40–50 ans, 50–60 ans et 70–80 ans. Ces figures permettent une visualisation comparative de la distribution des principaux paramètres biologiques (globules blancs, neutrophiles, hémoglobine, plaquettes) par rapport aux seuils de normalité dans chaque groupe d'âge, facilitant ainsi l'identification des écarts et tendances spécifiques à chaque catégorie.

## 5.6 Analyse du respect des protocoles d'intervalle entre cures

Il convient de signaler, que les protocoles standards de chimiothérapie préconisent un intervalle de **21 jours** (trois semaines) entre deux cures successives. Or, les données recueillies ont permis d'identifier **18 patientes**, parmi les **110** incluses dans l'étude, pour lesquelles ce délai n'a pas été respecté.

En effet, l'intervalle entre la première et la deuxième cure a dépassé les trois semaines initialement prévues, traduisant un retard d'au moins une semaine dans l'administration de la seconde cure. Ce dépassement peut s'expliquer par plusieurs facteurs cliniques, notamment des complications liées au traitement, telles qu'une neutropénie, une toxicité hématologique, ou un état général insuffisamment rétabli, nécessitant un report de la cure afin de garantir une meilleure tolérance et préserver l'efficacité thérapeutique.

## 5.7 Comprendre les effets secondaires courants de la chimiothérapie

Parmi les effets secondaires bien documentés de la chimiothérapie, on retrouve un ensemble de manifestations cliniques susceptibles d'impacter significativement la qualité de vie des patient(e)s. Ces effets, qui varient en fonction des agents utilisés, des dosages administrés et des caractéristiques individuelles des patient(e)s, peuvent affecter divers systèmes de l'organisme.

Afin de compléter l'analyse biologique, une attention particulière a été portée aux effets secondaires rapportés au cours du traitement. Ces manifestations, d'intensité variable selon les patientes, sont regroupées et résumées dans le tableau suivant, en mettant en évidence leur origine probable et leurs implications cliniques.

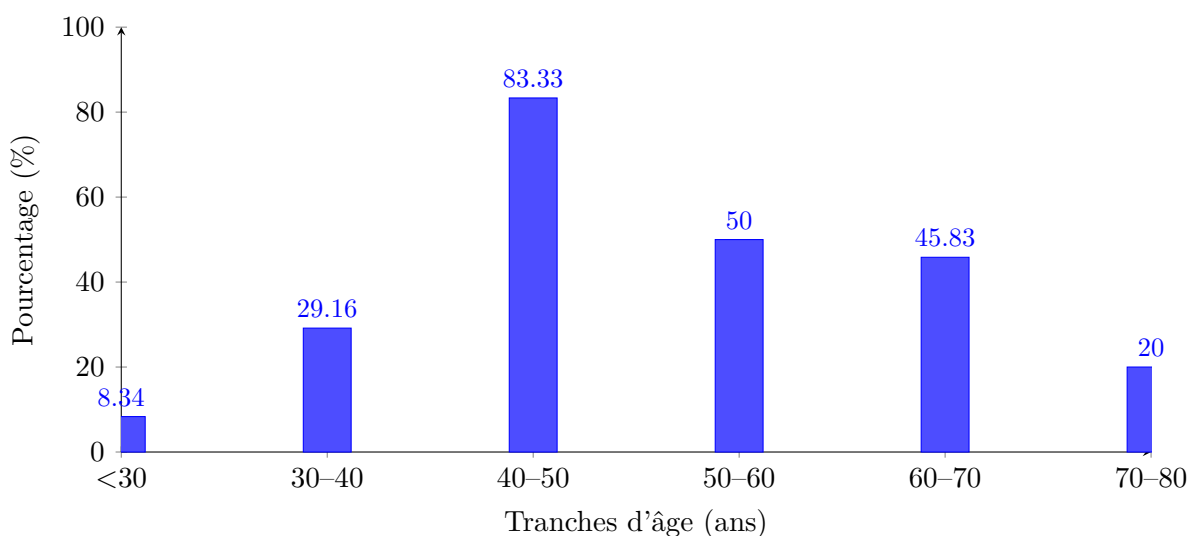


FIGURE 5.16 – Répartition du nombre d'effets secondaires observés lors de la chimiothérapie selon les tranches d'âge des patientes.

Effet secondaire	Manifestation clinique	Cause principale	Remarques médicales
Nausées / Vomissements	Symptômes digestifs fréquents	Irritation digestive ou stimulation nerveuse	Traités par des antiémétiques
Neuropathie périphérique	Troubles sensitifs aux extrémités	Toxicité nerveuse (taxanes, platines)	Risque cumulatif
Fourmillements	Picotements aux mains/pieds	Lésions nerveuses périphériques	Non toujours douloureux
Engourdissement des jambes	Lourdeur, perte de sensation	Atteinte nerveuse périphérique	Gêne possible de la marche et de l'équilibre
Arthralgies / Polyarthralgies	Douleurs articulaires diffuses	Inflammation ou inactivité physique	Souvent transitoires
Douleurs	Musculaires ou osseuses	Origine variée (nerveuse, inflammatoire)	Soulagées par antalgiques adaptés
Allergies	Éruptions, urticaire, parfois choc	Hypersensibilité aux agents	Peut nécessiter arrêt du traitement
Anorexie	Diminution de l'appétit	Altération du goût, fatigue	Risque de dénutrition
Asthénie	Fatigue intense et persistante	Anémie, inflammation, dénutrition	Très fréquente
Diarrhée	Selles liquides fréquentes	Irritation de la muqueuse intestinale	Risque de déshydratation
Constipation	Ralentissement du transit	Traitements, alimentation	Favoriser hydratation et fibres
Céphalées	Maux de tête	Toxicité, tension, anémie	Souvent modérés
Vertiges	Instabilité, étourdissement	Anémie, hypotension	Peut altérer mobilité
Toxicité hépatique	Troubles biologiques hépatiques	Médicaments hépatotoxiques	Suivi biologique régulier
Mucite	Inflammation buccale douloureuse	Toxicité de la muqueuse digestive	Gêne à l'alimentation
Toxicité unguéale	Décoloration ou chute des ongles	Altération de la kératine	Requiert soins locaux
Fébricule	Température légèrement élevée	Inflammation ou infection	À surveiller
Toxicité cutanée	Rougeurs, sécheresse, éruptions	Réactions cutanées au traitement	Parfois invalidante
Bouffées de chaleur	Sensation soudaine de chaleur	Dérèglement hormonal	Surtout chez femmes ménopausées
Épigastralgies	Douleur dans la région de l'estomac	Irritation gastrique	Traitée par IPP ou protecteurs gastriques

Larmolement des yeux	Irritation ou écoulement lacrymal	Obstruction des canaux lacrymaux	Peut devenir chronique
Reflux gastro-œsophagien	Remontées acides, brûlures	Altération du sphincter œsophagien	IPP recommandé
Alopécie (chute de cheveux)	Perte de cheveux	Destruction des cellules en division rapide	Réversible après fin du traitement

TABLE 5.16 – Principaux effets secondaires observés lors du traitement et leur interprétation clinique.

## 5.8 Conclusion

Ce stage au sein du Centre de Lutte contre le Cancer de Draâ Ben Khedda a constitué une expérience professionnelle et humaine particulièrement enrichissante. Il m’a permis de découvrir concrètement le fonctionnement d’un établissement spécialisé en oncologie, d’observer la prise en charge multidisciplinaire des patient(e)s atteints de cancer, et d’approfondir mes connaissances théoriques par une immersion directe sur le terrain.

Au-delà de l’observation clinique, j’ai également pu participer à des activités de suivi statistique et d’analyse biologique, notamment dans le cadre du traitement par chimiothérapie du cancer du sein. Cette immersion a renforcé ma compréhension des enjeux médicaux, scientifiques et humains liés à cette pathologie, en particulier l’importance du dépistage précoce, du suivi thérapeutique personnalisé et de la prise en compte de la qualité de vie des patientes.

Ce stage m’a aussi permis de mettre en application mes compétences en modélisation, en analyse de données et en rédaction scientifique, contribuant ainsi à enrichir la dimension appliquée de ma formation.

En somme, cette expérience a confirmé mon intérêt pour le domaine de l’oncologie médicale et ouvert de nouvelles perspectives professionnelles et académiques, notamment dans le champ de la recherche appliquée à la santé.

# Bibliographie

- [1] (2022). Oncologik sein - principes de prise en charge. Version publiée le 28/02/2022.
- [2] (2025). Dépistage du cancer du sein. Institut National du Cancer, consulté en juin 2025.
- [3] (2025). Fiche d'information : Cancer du sein. Consulté en juin 2025.
- [4] (2025). Portail santé en algérie. Consulté en juin 2025.
- [5] Bara, O. (2017). Nonlinear control and estimation of an inflammatory immune response.
- [6] Bellman, R. (1957). *Dynamic Programming*. Princeton University Press.
- [7] Benseghir, F. and Bouzidi, H. (2023). Numerical solutions of stochastic optimal control in cancer treatment. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 20(4) :6745–6762.
- [8] Bouhamidi, A. and Bentabet, L. (2025). Optimal control of medical drug in a nonlocal model of solid tumor growth. *arXiv preprint*, arXiv :2501.01234.
- [9] Dassow, M., Djouadi, S., and Moussa, K. (2021). Optimal control of a tumor-immune system with a modified stepanova cancer model. In *IFAC BMS*. DOI : 10.1016/j.ifacol.2021.10.260.
- [10] De Pillis, L., Radunskaya, A., and Wiseman, C. (2006). A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Research*, 66 :7301–7304.
- [11] De Pillis, M. V., Radunskaya, A. E., and Wiseman, C. L. (2020). Optimal control theory for personalized therapeutic regimens in cancer. *PLoS Computational Biology*, 16(5) :e1007880.
- [12] D’Onofrio, A., Ledzewicz, U., and Schättler, H. (2012). On the dynamics of tumor-immune system interactions and combined chemo- and immunotherapy. *Mathematical Biosciences*, 256 :75–99.

- [13] Dunn, G., Old, L., and Schreiber, R. (2002). The three es of cancer immunoediting. *Annual Review of Immunology*, 22 :329–360.
- [14] El Addouli, N. and Lalaoui, Y. (2021). Contrôle optimal d’un modèle de leucémie myéloïde chronique sous traitement. <https://hal.science/hal-03359198v1>. HAL Archives Ouvertes, version 1.
- [15] Gandhi, L. and et al. (2018). Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(22) :2078–2092.
- [16] Gompertz, B. (1825). On the nature of the function expressive of the law of human mortality. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 115 :513–585.
- [17] Hedrick, J. K. and Girard, A. (2005). Control of nonlinear dynamic systems : Theory and applications. Class Notes.
- [18] Hedrick, J. K. and Girard, A. (2019). Control of nonlinear dynamic systems : Theory and applications. Course Notes - University of California, Berkeley.
- [19] Jeong, Y. D., Song, H. J., and Lee, S. Y. (2022). Optimal feedback control of cancer chemotherapy using the hjb equation. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 45(12) :6523–6541.
- [20] Larkin, J. and et al. (2015). Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*, 373(1) :23–34.
- [21] Ledzewicz, U. and Schättler, H. (2020). Optimal control strategies in cancer treatment. *Mathematical Biosciences*, 325 :108339.
- [22] Matsushita, H., Vesely, M., Koboldt, D., and et al. (2012). Cancer exome analysis reveals a t-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature*, 482 :400–404.
- [23] Moussa, R. and Dupont, A. (2020). Effets immunosuppresseurs de la chimiothérapie. *Journal d’Oncologie*, 15(3) :123–135.
- [24] Pontryagin, L., Boltyanskii, V., Gamkrelidze, R., and Mishchenko, E. (1962). The mathematical theory of optimal processes. Interscience Publishers.
- [25] Schreiber, R., Old, L., and Smyth, M. (2011). Cancer immunoediting : integrating immunity’s roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331(6024) :1565–1570.
- [26] Standring, Susan (2021). *Gray’s Anatomy : The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Elsevier, 42nd edition. ISBN : 9780702077050.
- [27] Stepanova, N. (1980). Course of the immune reaction during the development of a malignant tumour. In *Biophysics*.

- [28] Trélat, E. (2024). *Théorie du Contrôle Optimal et Applications*. HAL.
- [29] Verhulst, P.-F. (1838). Notice sur la loi que la population poursuit dans son accroissement. *Correspondance Mathématique et Physique*, 10 :113–121.
- [30] Wang, L., Caputo, M., and Liu, Y. (2024). Optimizing cancer treatment using optimal control theory. *AIMS Mathematics*, 9(3) :1234–1256.