Université Paris-Nord
Institut Galilée
Département de Mathématiques

Année 2004-2005
MACS 3
C. Basdevant

Examen
d'Analyse Numérique
du mardi 7 décembre 2004

A rédiger pour le 4 janvier 2005

Problème

L'objet du problème est d'optimiser le traitement d'une tumeur cancéreuse par chimiothérapie en utilisant le rythme circadien des cellules, c'est à dire la variation de leur activité pendant 24 heures. Le médecin doit déterminer la dose $i(t) \geq 0$ de médicament à injecter au patient pendant une période $t \in [t_0, t_f]$, sachant que malheureusement ce médicament, destiné à tuer les cellules tumorales, détruit également des cellules saines (en particulier dans la paroi intestinale). L'objectif est donc de maximiser son effet sur la tumeur tout en préservant un minimum vital de cellules saines.

Première Partie - les cellules saines

Le nombre $A(t)$ de cellules saines est déterminé par un système de quatre équations différentielles ordinaires couplées :

$$\frac{dP}{dt} = -\lambda P + i(t)\Phi(t) \tag{1}$$
$$\frac{dC}{dt} = -\mu C + P \tag{2}$$
$$\frac{dZ}{dt} = \{-\alpha - f(C,t)\} Z - \beta A + \gamma \tag{3}$$
$$\frac{dA}{dt} = Z - Z_{eq} \tag{4}$$

dans lequel $P(t)$ et $C(t)$ sont des concentrations de médicament dans des tissus et $Z(t)$ un flux naturel de renouvellement des cellules saines. La fonction $\Phi(t)$ est fixée par le praticien, elle vaut 1 pendant les périodes autorisées de traitement et 0 ailleurs. La fonction $f(C,t)$ représente la toxicité circadienne du médicament sur les tissus sains. Elle est donnée par :

$$f(C,t) = F\left(1 + \cos(2\pi\frac{t - \varphi_A}{T_A})\right)\frac{C}{C_0 + C}$$

$\lambda, \mu, \alpha, \beta, \gamma, Z_{eq}, F, \varphi_A, T_A, \gamma_A, C_0$ sont des constantes positives.
Précision : l'état initial du système $(P(t_0),\ C(t_0),\ Z(t_0),\ A(t_0))$ *au temps* t_0 *est supposé connu.*

1. Soit η un temps fixé dans l'intervalle $]t_0, t_f[$. On considère la fonction $\tilde{F}_A$ de la loi d'injection i, définie par :

$$\tilde{F}_A(i, \eta) = \tau_A - \frac{A(\eta)}{A_{eq}}$$

où A_{eq} est un niveau de référence pour la population des cellules saines et $\tau_A \in]0, 1]$ une fraction admissible de cette population.
Montrez que le gradient $\nabla_i \tilde{F}_A$ de $\tilde{F}_A$ par rapport à la loi d'injection i est défini dans $L^2([t_0, t_f])$ par :

$$\nabla_i \tilde{F}_A = \begin{cases} \Phi(t) P_{a1}(t) & \forall t \in [t_0, \eta] \\ 0 & \forall t > \eta \end{cases} \tag{5}$$

où P_{a1} est donné par le système adjoint, défini pour $t_0 \leq t \leq \eta$ par :

$$\frac{dP_{a1}}{dt} = \lambda P_{a1} - P_{a2} \tag{6}$$
$$\frac{dP_{a2}}{dt} = \mu P_{a2} + P_{a3} Z \frac{\partial f}{\partial C}(C, t) \tag{7}$$
$$\frac{dP_{a3}}{dt} = \{\alpha + f(C, t)\} P_{a3} - P_{a4} \tag{8}$$
$$\frac{dP_{a4}}{dt} = \beta P_{a3} \tag{9}$$

avec des conditions initiales au temps η que l'on déterminera.

Indication *: Il est clair que $\tilde{F}_A$ est indépendant des valeurs de $i(t)$ pour $t > \eta$, son gradient est donc nul pour $t > \eta$. Pour $t \leq \eta$ on pourra appliquer la méthode de Pontryaguin sur l'intervalle $[t_0, \eta]$ pour calculer le gradient de la fonction coût $J(i) = \tilde{F}_A(i, \eta)$. L'injection $i(t)$ est le contrôle pour le système dynamique (1 - 4), l'instant final η est fixé, l'état final est libre.*

2. On considère maintenant la contrainte

$$F_A(i) = \tau_A - \min_{t \in [t_0, t_f]} \frac{A(t)}{A_{eq}} \leq 0$$

Montrez que si, dans un voisinage de i dans $L^2([t_0, t_f])$ le minimum en temps de $A(t)$ est unique, s'il appartient à $]t_0, t_f[$ et $A(t)$ y possède une dérivée seconde strictement positive, alors le gradient $\nabla_i F_A$ de F_A par rapport à i dans $L^2([t_0, t_f])$ est donné par :

$$\nabla_i F_A(i)(t) = \begin{cases} \nabla_i \tilde{F}_A(i, t_A)(t) & \forall t \in [t_0, t_A] \\ 0 & \forall t > t_A \end{cases}$$

où t_A est le temps en lequel $A(t)$ atteint son minimum.

Indication *: on remarquera que $F_A(i) = \tilde{F}_A(i, t_A(i))$ si $t_A(i)$ désigne l'instant (supposé unique) en lequel $A(t)$ atteint son minimum. On peut alors utiliser la règle de dérivation des fonctions composées pour calculer la différentielle de F_A :*

$$\frac{\partial F_A(i)}{\partial i}.di = \frac{\partial \tilde{F}_A(i, t_A)}{\partial i}.di + \frac{\partial \tilde{F}_A(i, t_A)}{\partial t} \frac{\partial t_A}{\partial i}.di$$

et conclure.

Deuxième Partie - les cellules cancéreuses

Le nombre $B(t)$ de cellules cancéreuses est déterminé par un système de trois équations différentielles ordinaires couplées :

$$\frac{dP}{dt} = -\lambda P + i(t)\Phi(t) \tag{10}$$

$$\frac{dD}{dt} = -\nu D + P \tag{11}$$

$$\frac{dB}{dt} = -aB\ln(\frac{B}{B_{max}}) - g(D,t)B \tag{12}$$

où l'équation (10) est la même que (1) et D est la concentration du médicament dans la tumeur. La fonction $g(D,t)$ représente l'efficacité anti-tumorale du médicament dans sa variation circadienne. Elle est donnée par :

$$g(D,t) = H\left(1 + \cos(2\pi\frac{t-\varphi_B}{T_B})\right)\frac{D}{D_0 + D},$$

où $\lambda, \nu, a, B_{max}, H, \varphi_B, T_B, D_0$ sont des constantes positives.

1. Soit η un temps fixé dans l'intervalle $]t_0, t_f[$. On considère la fonction $\tilde{F}_B$ de la loi d'injection i, définie par :

   $$\tilde{F}_B(i,\eta) = B(\eta)$$

   Montrez que le gradient $\nabla_i\tilde{F}_B$ de $\tilde{F}_B$ par rapport à la loi d'injection i est défini dans $L^2([t_0, t_f])$ par :

   $$\nabla_i\tilde{F}_B = \begin{cases} \Phi(t)P_{b1}(t) & \forall t \in [t_0, \eta] \\ 0 & \forall t > \eta \end{cases}$$

   où P_{b1} est donné par un système adjoint que l'on déterminera.

   Indication *: Comme pour les cellules saines, l'approche Pontryaguin sur l'intervalle $[t_0, \eta]$ avec la fonction coût $J(i) = \tilde{F}_B(i,\eta)$ conduit au résultat.*
2. On considère maintenant la fonction objectif

   $$G_B(i) = \min_{t\in[t_0,t_f]} B(t)$$

   Montrez que, sous des hypothèses que l'on énoncera, le gradient $\nabla_i G_B$ de la fonction objectif par rapport à i dans $L^2([t_0, t_f])$ s'exprime en fonction de $\nabla_i\tilde{F}_B$.

   Indication *: On remarquera que $G_B(i) = \tilde{F}_B(i, t_B)$ avec t_B le temps auquel $B(t)$ atteint son minimum.*
3. Même question pour la fonction objectif

   $$J_B(i) = \max_{t\in[t_1,t_f]} B(t),$$

   où t_1 est un temps fixé dans l'intervalle $]t_0, t_f[$.

   Indication *: On remarquera que $J_B(i) = \tilde{F}_B(i, t_B)$ avec t_B le temps auquel $B(t)$ atteint son maximum.*

Troisième Partie - Stratégie d'éradication

L'objectif majeur de la chimiothérapie est d'éliminer complètement les cellules cancéreuses par l'action du médicament, c'est l'objectif d'éradication (voir les figures 1 à 3).

1. Formulez mathématiquement le problème d'éradication : trouver la loi d'injection de médicament $i \in L^2([t_0, t_f])$, $i(t) \geq 0$, conduisant au plus petit nombre possible de cellules cancéreuses tout en conservant un nombre minimum de cellules saines. La fonction $\Phi(t)$ vaudra dans ce cas 1 pour $t \in [t_0, t_i]$ avec t_i fixé par le praticien, $t_i < t_f$.

   Indication *: la fonction coût à minimiser sera $G_B(i)$ et les contraintes porteront sur i et sur F_A.*

2. Discutez de l'existence et de l'unicité d'une loi d'injection optimale pour ce problème.

   Indication *: Pour l'existence d'une solution, on pourra admettre que F_A et G_B sont faiblement continus, que l'ensemble des solutions admissibles*

   $$U = \left\{ i \in L^2([t_0, t_f]) \mid i \geq 0 \, , \, F_A \leq 0 \right\}$$

   est faiblement fermé dans $L^2([t_0, t_f])$. Par un raisonnement simple on expliquera que U est borné. Un raisonnement simple permettra également de montrer qu'il n'y a pas unicité a priori.

3. Proposez un algorithme itératif pour trouver une loi optimale d'injection pour le traitement d'éradication. On détaillera clairement les différentes étapes de l'algorithme et les sous-algorithmes nécessaires, on indiquera en particulier les étapes dans lesquelles des systèmes différentiels sont à intégrer en temps. (Note on pourra penser à un algorithme du type point selle).

   Indication *: Un algorithme de type Uzawa de recherche de point selle permet de se ramener à une succession de minimisations sous la seule contrainte $i(t) \geq 0$. Pour ce dernier problème un algorithme de descente du type gradient conjugué non linéaire avec projection peut être utilisé puisqu'on est capable de calculer le gradient des fonctions intervenant dans le Lagrangien.*

Quatrième Partie - Traitement palliatif

Malheureusement, la croissance exponentielle de la tumeur (équation (12) - loi de Gompertz) fait que, si le traitement d'éradication ne conduit pas à la disparition complète des cellules malades (*i.e.* $B(t) < 1$), dès que le médicament cesse d'agir la tumeur revient rapidement à son niveau initial et le dépasse.

Quand l'éradication complète est hors d'atteinte on s'intéresse à un traitement, répété périodiquement, destiné à contenir la tumeur au niveau le plus bas possible, tout en préservant un nombre minimum de cellules saines, c'est le traitement palliatif (voir figures 4 et 5).

1. Formulez mathématiquement le problème du traitement palliatif. La fonction $\Phi(t)$ vaudra dans ce cas, par exemple, 1 pendant 2 jours (traitement) puis 0 pendant 5 jours (repos) et ainsi de semaine en semaine.
2. (Question facultative) Proposez un algorithme itératif pour chercher une loi optimale de traitement palliatif.

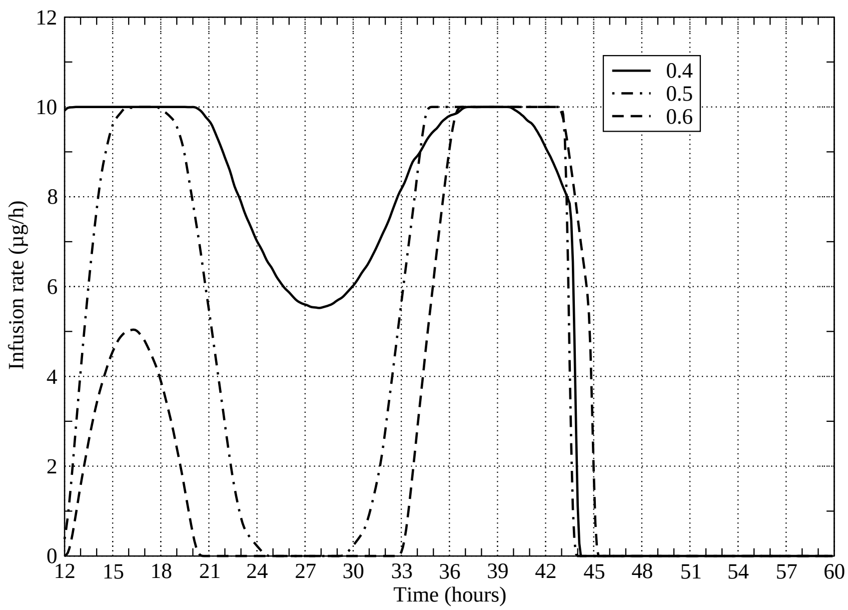

FIG. 1 – Traitement d'éradication d'une semaine avec 1.5 jours d'injection suivis de 5.5 jours de repos. Injection optimisée pour $\tau_A = 0.4$, 0.5 et 0.6, $A_{eq} = A(t_0)$, $t_0 = 12$ h et avec la contrainte $i(t) \leq 10$.

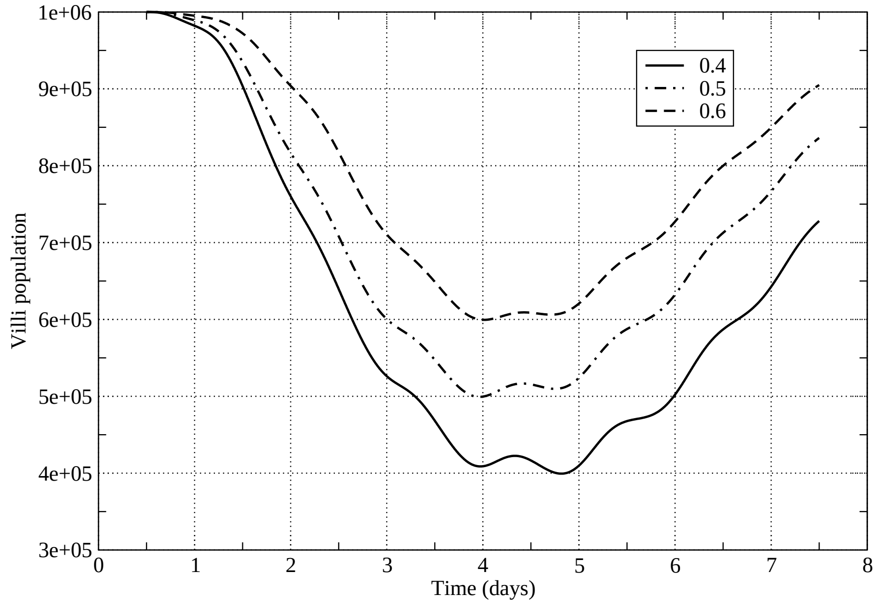

Fig. 2 – Traitement d'éradication d'une semaine avec 1.5 jours d'injection suivis de 5.5 jours de repos. Cellules saines (villi population) pour $\tau_A = 0.4$, 0.5 et 0.6.

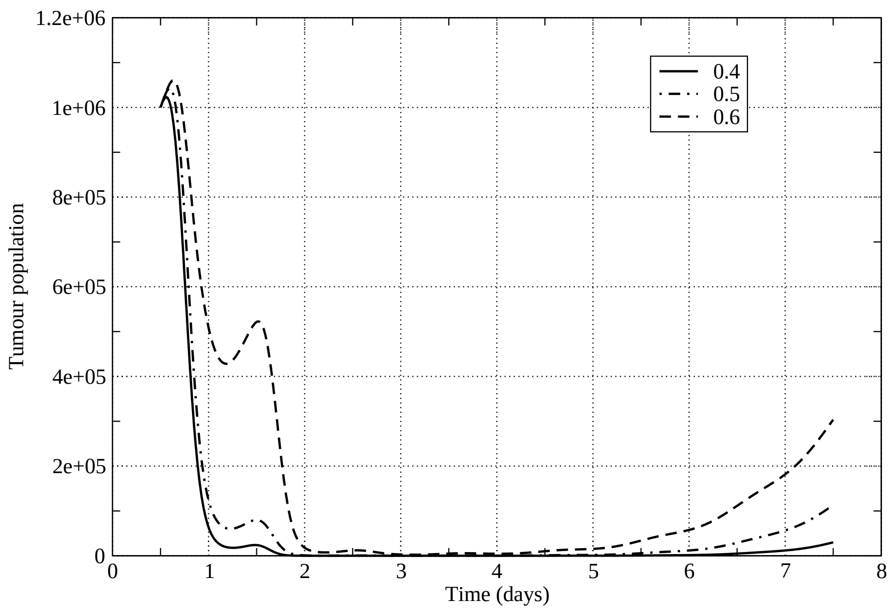

Fig. 3 – Traitement d'éradication d'une semaine avec 1.5 jours d'injection suivis de 5.5 jours de repos. Cellules tumorales pour $\tau_A = 0.4$, 0.5 et 0.6.

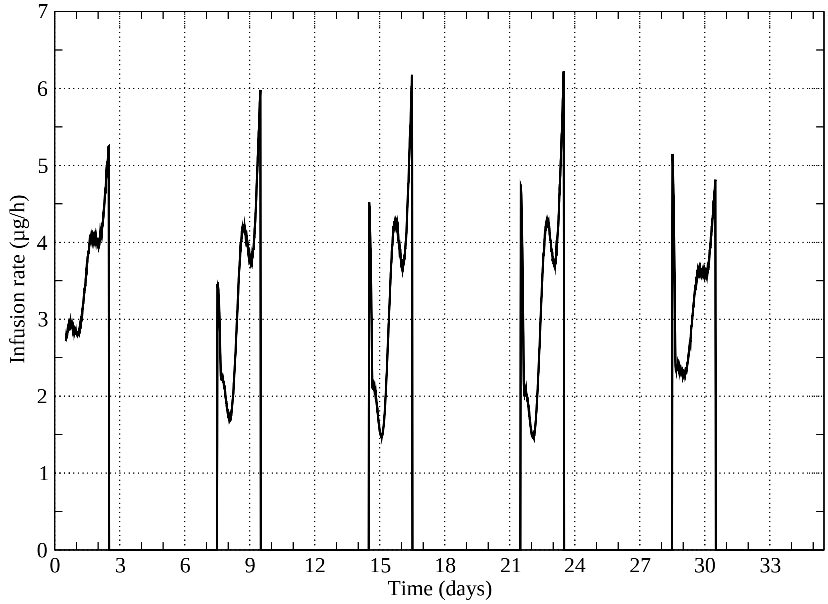

FIG. 4 – Cinq semaines de traitement palliatif avec un cycle de 2 jours d'injection + 5 jours de repos. $t_1 = t_0 + 3$ jours, $t_0 = 12$ h, $A_{eq} = A(t_0)$. Injection optimisée pour $\tau_A = 0.5$.

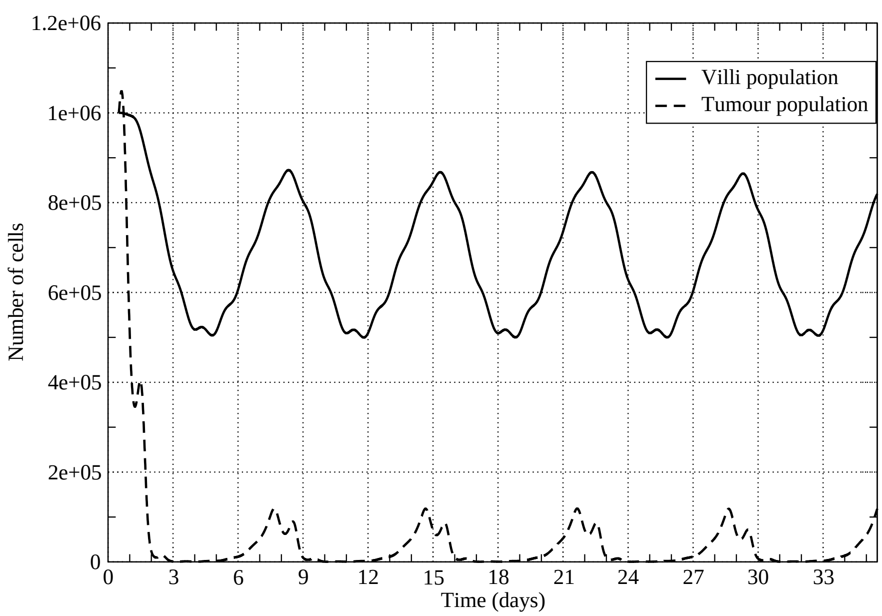

FIG. 5 – Cinq semaines de traitement palliatif avec un cycle de 2 jours d'injection + 5 jours de repos. Cellules saines et tumorales pour $\tau_A = 0.5$.