



HAL
open science

Modélisation et contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorale

Hussein Raad

► **To cite this version:**

Hussein Raad. Modélisation et contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorale. Modélisation et simulation. Université de La Rochelle, 2023. Français. NNT : 2023LAROS031 . tel-04591308

HAL Id: tel-04591308

<https://theses.hal.science/tel-04591308v1>

Submitted on 28 May 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



LA ROCHELLE UNIVERSITÉ

ÉCOLE DOCTORALE 618

LABORATOIRE : Laboratoire des Sciences de l'Ingénieur pour
l'Environnement

THÈSE

présentée par :

Hussein RAAD

soutenue le : **30 novembre 2023**

pour obtenir le grade de : **Docteur de La Rochelle Université**

Discipline : **Mathématiques et Applications**

Modélisation et contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorale

JURY :

Jean-Paul CHEHAB

Professeur, Université de Picardie Jules Verne, Rapporteur

Faouzi TRIKI

Maître de conférences-HDR, Université Grenoble Alpes, Rapporteur

Annabelle COLLIN

Maîtresse de Conférences, Institut de Mathématiques de Bordeaux, Examinatrice

Rémy GUILLEVIN

Professeur, CHU et Université de Poitiers, Examineur

Flore NABET

Maîtresse de conférences, Ecole polytechnique, Examinatrice

Cyrille ALLERY

Professeur, La Rochelle Université, Directeur de thèse

Laurence CHERFILS

Maîtresse de conférences-HDR, La Rochelle Université, Directrice de thèse

Alain MIRANVILLE

Professeur, Université de Poitiers, Directeur de thèse

Carole GUILLEVIN

Ingénieur de recherche CNRS, I3M, CHU de Poitiers, Invitée

Luc PELLERIN

Professeur, CHU et Université de Poitiers, Invité

Remerciements

Cette thèse a été une expérience intéressante qui a changé ma vie, et que je n'aurais pas pu réaliser sans les conseils et le soutien qui m'ont accompagné, de la part de nombreuses personnes. Je voudrais profiter de cette occasion pour leur exprimer ma profonde gratitude.

Ma plus profonde gratitude va en premier lieu à mes directeurs de thèse : professeur Cyrille Allery et professeur Laurence Cherfils et professeur Alain Miranville, vous êtes si compétents, ouverts d'esprit, et toujours à la pointe des connaissances, vous élargissez considérablement ma vision du monde académique, et avez également posé une base théorique et numérique pour cette thèse. Non seulement votre enthousiasme pour la recherche scientifique, mais aussi votre tranquillité, votre optimisme ainsi que votre sagesse humoristique pour la vie ont éclairé ma carrière et ma vie. J'ai obtenu beaucoup plus que ce que j'aurais imaginé en tant que doctorant. C'est un honneur pour moi de travailler avec vous, et tous ces précieux souvenirs et expériences m'accompagneront et m'inspireront tout au long de ma vie.

Je tiens à remercier le professeur Jean-Paul Chehab et professeur Faouzi Triki d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse. Je remercie également professeur Annabelle Collin, professeur Flore Nabet et professeur Rémy Guillevin d'avoir accepté d'être parmi les membres du jury et d'assister à ma soutenance.

Plus loin, je tiens à remercier les personnes qui ont participé à certaines parties de cette thèse, essentiellement professeur Rémy Guillevin, Carole Guillevin du CHU du Poitiers et professeur Luc Pellerin qui nous transforment des données, nous donnent des commentaires et des explications, qui nous ont beaucoup aidés dans notre travail.

Je tiens également à remercier Pr. Xavier FEAUGAS directeur du Laboratoire des Sciences de l'Ingénieur pour l'Environnement (LaSIE), tous les équipes du Labo et tout l'équipe gestionnaire pour le bon accueil.

À mes camarades des labos : Bassel Habeeb, Mohamed Sawadogo, Nour Afyouni, Daniel Legha, Rafael Bouchard, Stéphane Pawlak, Zine-din Kreibes, Anis Bahar, Nabil Younes, Yara Nasser. Merci beaucoup d'avoir partagé avec moi vos expériences de recherche et m'avoir encouragé lorsque je me sentais anxieux. Merci également d'avoir partagé différentes cultures et perspectives, qui ont également élargi mes horizons. Je me souviendrai toujours de ces merveilleux moments. Un grand merci également à mes autres amis qui me soutiennent constamment.

Un remerciement particulier à ma fiancée Dr. Malak Qassab, tu m'aides toujours sans aucune hésitation, le temps que nous passons ensemble et l'amour que nous partageons me rend heureux et confortable.

Enfin, je voudrais remercier ma chère famille : mes parents, mon frère Abdallah et ma sœur Samar, pour votre soutien, vos encouragements, votre patience et votre compréhension sans fin, pour votre dévouement et sacrifice. Même si vous n'êtes pas tout le temps à côté de moi, je sais que je ne me bats pas seul. Je vous aime tous.

Contents

Partie I: Introduction Générale	11
1 Contexte et motivation	13
1.1 Tumeur cérébrale	15
1.2 Métabolisme du cerveau	16
1.2.1 Métabolisme du glucose et effet Warburg	16
1.2.2 Le lactate, marqueur des cancers avancés et possible piste thérapeutique	17
1.3 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	18
1.3.1 L'IRM anatomique	18
1.3.2 Spectroscopie par résonance magnétique:	19
1.4 Traitements	22
1.4.1 Stratégies thérapeutiques du cancer	22
1.4.2 Stratégies thérapeutiques du gliome	23
1.4.2.1 Gliome de bas grade	23
1.4.2.2 Gliome de haut grade	24
2 Modélisation et contrôle optimal	25
2.1 Travaux mathématiques sur le cancer	27
2.1.1 Généralités	27
2.1.2 Modélisation de la croissance tumorale	27
2.1.3 Modélisation de la cinétique de lactate	28
2.2 Équation de Cahn-Hilliard	30
2.3 Optimisation sous contraintes par la méthode des équations adjointes	32
2.4 Schémas numériques	33
3 Modèles et principaux résultats	35
3.1 Contrôle optimal d'un modèle de cinétique du lactate cérébral	37
A- Description du modèle	37
B- Résultats mathématiques	38
C- Résultats numériques	40
3.2 La simulation de l'évolution de la densité tumorale sous chimiothérapie seule ou combinée à un traitement visant à réduire les niveaux de lactate	42
3.3 Contrôle optimal des thérapies sur un modèle de croissance tumorale	44
A- Description du modèle	44
B- Résultats mathématiques	45
C- Résultats numériques	47
3.4 Contrôle optimal des thérapies sur un modèle de croissance tumorale avec cinétique du lactate cérébral	48
A- Description du modèle	48
B- Résultats mathématiques	49
C- Résultats numériques	51
Partie II: Contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorales	55
4 Optimal control of a model for brain lactate kinetics	55
4.1 Introduction	57
4.2 Setting of the Problem	57
4.3 Well posedness of the state problem	58
4.4 The control problem	64
4.4.1 Existence of a minimizer	64

4.4.2	Linearized system	65
4.4.3	Adjoint system	69
4.4.4	Fréchet differentiability of the objective functional with respect to time	72
4.4.5	Simplification of the First Order Necessary Optimality Condition for the Control	73
4.5	Numerical part	75
4.5.1	Identification of parameters	75
4.5.2	Treatment optimization	77
5	Simulation of tumor density evolution upon chemotherapy alone or combined with a treatment to reduce lactate levels	81
5.1	Introduction	83
5.2	The model	83
5.3	Simulations for a virtual patient of grade 3	85
5.3.1	Stupp's protocol, 1- day.	85
5.3.1.1	Without treatment for lactate.	85
5.3.1.2	With concomitant therapies.	85
5.3.1.3	With continuous treatment for lactate.	86
5.3.2	Stupp's Protocol, 5-days.	87
5.3.3	Third protocol.	87
5.4	Simulations for a virtual patient of grade 4	87
5.4.1	Stupp's protocol - 5 days.	89
5.4.1.1	Without treatment for lactate.	89
5.4.1.2	With concomitant therapies.	90
5.4.1.3	With continuous treatment for lactate.	90
5.4.2	Third protocol.	91
5.5	Discussion	92
6	Optimal control of therapies on a tumor growth model	95
6.1	Introduction	97
6.2	Setting of the Problem	97
6.3	Well posedness of the state problem	99
6.4	The control problem	106
6.4.1	Existence of a minimizer	106
6.4.2	Linearized system	108
6.4.3	Adjoint system	117
6.4.4	Fréchet differentiability of the objective functional with respect to time	123
6.4.5	Simplification of the First Order Necessary Optimality Condition for the Control	124
6.5	Numerical simulations	127
6.5.1	Description	127
6.5.2	Objective functional	127
6.5.3	Choices of the parameters and protocol	127
6.5.4	Simulations for a virtual patient of grade 3	128
6.5.5	Simulations for a virtual patient of grade 4	129
7	Optimal control of therapies on a tumor growth model with brain lactate kinetics	133
7.1	Introduction	135
7.2	The model	135
7.2.1	Assumptions and functional setting	137
7.2.2	Known results at fixed therapies	138
7.3	Directional derivatives of the control to state map	138
7.4	The Control problem	140
7.5	Numerical simulations	143
7.5.1	A simplified model	143
7.5.2	Choices of the parameters and protocols	145
7.5.3	Patient 1	145
7.5.3.1	Swanson's protocol	146
7.5.3.2	Stupp's protocol	147
7.5.4	Patient 2	147
7.5.4.1	Swanson's protocol	148
7.5.4.2	Stupp's Protocol	149
	Conclusion générale et perspectives	153

Appendices **159**

- 1- Derivation of the adjoint system of chapter 4 159
- 2- Derivation of the adjoint system of chapter 6 159
- 3- Appendix of chapter 7 161

Bibliographie **162**

Partie I: Introduction Générale

Le cancer est l'une des principales causes de décès en France et dans le monde. Cette maladie se caractérise par une prolifération anarchique de cellules qui envahissent et compromettent les organes avoisinants. De nombreux processus jouent un rôle dans le développement d'une tumeur, mais les différentes interactions restent encore mal comprises, voire inexplorées. La modélisation mathématique peut s'avérer extrêmement utile pour l'étude et la compréhension de ces interactions.

Le cerveau est un organe dont les besoins énergétiques sont élevés. Comme d'autres types de cancers, les gliomes (ou tumeurs gliales) causent des altérations dans la régulation de l'énergie cellulaire. L'effet Warburg, à savoir la persistance de la glycolyse aérobie, est une caractéristique des cellules cancéreuses. Par conséquent, le lactate, qui est le produit final de la glycolyse, est une caractéristique des cancers avancés. De plus, la production, la consommation, l'importation et l'exportation de lactate par les cellules de gliome jouent un rôle crucial dans le développement des tumeurs cérébrales.

Le but de la thèse est de construire un modèle mathématique "réaliste" permettant de traduire les liens entre les concentrations de lactate et l'évolution des cellules des gliomes. Puis de tester, grâce à ce modèle, de nouvelles idées thérapeutiques. Tout d'abord, nous voulons montrer que cibler la production et/ou les échanges de lactates permet d'aider à ralentir la progression de la tumeur. Nous voulons également montrer qu'un traitement sur les lactates, utilisé en complément d'une chimiothérapie classique, permet d'augmenter l'efficacité de la thérapie tout en permettant de réduire les dosages du traitement cytotoxique à appliquer aux patients, afin de diminuer les dangereux effets secondaires.

Ce manuscrit se découpe en deux parties et sept chapitres. La première partie fournit un état des lieux biologique, physique et historique des connaissances liées aux tumeurs cérébrales et au lactate, au travers de trois chapitres. Le premier propose une revue (non exhaustive) des connaissances sur les tumeurs cérébrales et le métabolisme cérébral, les examens par imagerie IRM et les traitements du cancer. Le deuxième consiste en un rapide état des lieux de la modélisation mathématique du cancer et de la cinétique des lactates. Il présente également quelques outils utilisés dans ce travail: l'équation de Cahn-Hilliard et le contrôle optimal. Le chapitre 3 résume les principaux modèles et résultats obtenus dans la thèse.

La deuxième partie présente en détail les travaux de la thèse. Le chapitre 4 est consacré à un modèle de cinétique de lactate "simplifié" par rapport au modèle standard de la bibliographie, dans le but de pouvoir calibrer certains des paramètres de l'équation avec des données médicales de patients souffrant de gliome. On étudie mathématiquement et numériquement un traitement qui cible la production et/ou les échanges de lactate.

Le chapitre 5 présente un modèle de croissance tumorale en couplant l'équation de type Cahn-Hilliard étudiée au chapitre 4 pour la cinétique de lactate avec une équation de type réaction-diffusion pour décrire l'évolution des cellules tumorales. Il consiste en de nombreuses simulations, permettant d'illustrer, *in silico*, le fait que le traitement pour les lactates, administré en plus d'une chimiothérapie, permet d'améliorer l'efficacité du traitement et/ou de diminuer les dosages de la chimiothérapie.

Le chapitre 6 reprend le modèle du chapitre 5. Le but est de traduire les liens entre les concentrations du lactate et l'évolution des gliomes, sous l'influence de deux traitements, une chimiothérapie classique et un traitement ciblant la production de lactate.

Le chapitre 7 présente un second modèle de croissance tumorale. Il reprend l'équation pour la tumeur des chapitres précédents mais utilise un modèle plus standard pour la cinétique des lactates, à savoir la prise en compte, par deux équations de type réaction-diffusion, des lactates intracellulaire et capillaire. Nous mettons en évidence le fait que l'efficacité de la chimiothérapie est diminuée lorsque les concentrations de lactate sont importantes, et que la stratégie thérapeutique ciblant à la fois la tumeur et les lactates est plus efficace.

Chapter 1

Contexte et motivation

1.1 Tumeur cérébrale

Le cancer est un des grands enjeux de santé publique du XXI^{ème} siècle, amplifié par l'allongement de l'espérance de vie mais aussi par les modifications de notre environnement. Quoiqu'étant l'une des maladies les plus étudiées à l'heure actuelle, de nombreux mécanismes impliqués dans l'apparition et le développement du cancer restent à éclaircir.

C'est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire incontrôlée et anarchique. En temps normal, un ensemble de processus permet de réguler la densité cellulaire. Mais, pour des raisons diverses et complexes, les cellules tumorales ne répondent plus à cette régulation et se multiplient. Elles commencent à former un amas de cellules. Ces cellules ne ressemblent plus beaucoup aux autres cellules voisines : leur noyau est plus gros, ce qui reflète leur activité intense. La croissance tumorale peut se résumer en quatre temps ([123]):

- la tumeur est petite, non discernable par l'imagerie médicale (IRM). Elle consomme l'oxygène et les nutriments du milieu et est irriguée par le milieu sanguin normalement présent.
- l'amas grossit grâce aux cellules proliférantes, et peu à peu, les cellules situées au cœur de la tumeur n'ont plus accès aux ressources. Elles entrent en état de quiescence (état dormant) ou meurent (nécrose).
- la tumeur a consommé toutes les ressources disponibles. Des vaisseaux sanguins sont créés pour soutenir la croissance de la tumeur. C'est l'angiogénèse.
- des amas cellulaires se détachent de la masse primaire et migrent vers d'autres organes. Ce sont les métastases.

Le passage d'une cellule cancéreuse à une tumeur prend beaucoup de temps. Un cancer détecté aujourd'hui correspond au développement de cellules cancéreuses qui se sont propagées de manière invisible sur plusieurs années.

Les tumeurs cérébrales désignent l'ensemble des tumeurs, bénignes ou malignes, se développant dans le parenchyme cérébral. Elles surviennent par le développement anormal et anarchique de divisions cellulaires, à partir soit d'une cellule du cerveau lui-même (tumeurs primaires), soit d'une cellule métastatique exportée d'un cancer situé dans une autre partie du corps (tumeurs secondaires). Les tumeurs cérébrales primaires sont plus rares mais comptent parmi les tumeurs les plus agressives qui existent.

Les gliomes, ou tumeurs gliales, constituent 50% des tumeurs cérébrales primaires [1]. Les gliomes résultent d'une prolifération incontrôlée des cellules gliales. Celles-ci supportent le fonctionnement des neurones en apportant des nutriments et de l'oxygène, en éliminant les déchets (tels que les cellules mortes) mais aussi en produisant de la myéline, substance qui sert d'isolant aux fibres nerveuses. Cette prolifération incontrôlée est principalement due au fait que les cellules tumorales ont acquis des mutations génétiques qui leur permettent d'échapper aux points de contrôle présents lors du cycle cellulaire.

Avec une prévalence annuelle d'environ 5 à 8 cas pour 100 000 habitants, en 2010 la France comptait entre 2 000 et 3 000 nouveaux cas par an [70].

Les gliomes sont reconnus et classés par l'OMS (*Organisation Mondiale de la Santé*). La classification des tumeurs du SNC (Système Nerveux Central) ne se base plus seulement sur des critères morphologiques, mais incorpore également des paramètres moléculaires aboutissant à un « diagnostic intégré » en plusieurs strates. Son but est de définir des groupes tumoraux homogènes en termes de pronostic et de réponse au traitement [22]. Les tumeurs sont classées en différents grades allant de I à IV:

- gliomes de grade I : gliomes potentiellement curables avec une résection chirurgicale complète,
- gliomes de grade II : gliomes de bas-grade, diffus et infiltrants,
- gliomes de grade III : gliomes anaplasiques,
- gliomes de grade IV : glioblastomes.

Les gliomes de grade I et II sont qualifiés en bas grade, c'est-à-dire que les cellules tumorales se divisent peu, et la tumeur ne comprend pas de cœur nécrotique.

Néanmoins les gliomes de grade II sont des tumeurs malignes qui évoluent inexorablement, mais avec des délais extrêmement variables, vers des gliomes de grade supérieur. Le taux de survie moyen des patients

atteints de ces tumeurs est de 5 à 10 ans [136]. Les gliomes de grade III et IV sont qualifiés en haut grade, ils sont anaplasiques, c'est-à-dire que les cellules tumorales ont perdu les caractéristiques des cellules cérébrales et peuvent avoir subi des modifications structurales. Ils se développent plus rapidement car la prolifération cellulaire est plus prononcée que dans les gliomes de bas grade. Les gliomes de grade IV (en particulier les glioblastomes) comprennent des cœurs nécrotiques et les taux de survie moyens restent autour de 3 ans et 1 an respectivement pour les gliomes de grade III et IV [136].

Un résumé pour la classification OMS des tumeurs gliales est présenté dans la Figure 1.1 [22]

TABEAU 1		Classification OMS 2016 des tumeurs gliales
En italique: entité provisoire.		
Tumeurs diffuses astrocytaires et oligodendrogiales		
II		Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -muté Astrocytome gémitocytique, <i>IDH</i> -muté
<i>II</i>		<i>Astrocytome diffus, IDH-non muté</i>
II		Astrocytome diffus, NOS
III		Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> -muté
<i>III</i>		<i>Astrocytome anaplasique, IDH-non muté</i>
III		Astrocytome anaplasique, NOS
IV		Glioblastome, <i>IDH</i> -non muté Glioblastome à cellules géantes Gliosarcome <i>Glioblastome épithélioïde</i>
IV		Glioblastome, <i>IDH</i> -muté
IV		Glioblastome, NOS
IV		Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27M-muté
II		Oligodendrogliome, <i>IDH</i> -muté et codéletion 1p-19q
II		Oligodendrogliome, NOS
III		Oligodendrogliome anaplasique, <i>IDH</i> -muté et codéletion 1p-19q
<i>III</i>		<i>Oligodendrogliome anaplasique, NOS</i>
<i>II</i>		<i>Oligoastrocytome, NOS</i>
<i>III</i>		<i>Oligoastrocytome anaplasique, NOS</i>
Autres tumeurs astrocytaires		
I		Astrocytome pilocytique Astrocytome pilomyxoïde
I		Astrocytome subépendymaire à cellules géantes
II		Xanthoastrocytome pléomorphe
III		Xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique
Tumeurs épendymaires		
I		Subépendymome
I		Ependymome myxopapillaire
I		Ependymome Ependymome papillaire Ependymome à cellules claires Ependymome tanocytique
II ou III		Ependymome, <i>RELA</i> fusion-positif
III		Ependymome anaplasique
Autres gliomes		
II		Gliome choroïde du 3 ^e ventricule
I		Gliome angiocentrique
-		Astroblastome

Figure 1.1: Classification OMS des tumeurs gliales [22].

1.2 Métabolisme du cerveau

1.2.1 Métabolisme du glucose et effet Warburg

Le cerveau est un organe au besoin énergétique élevé : près de 20% de la consommation énergétique du corps est de son fait, alors qu'il ne représente que 2% de sa masse [96]. Il faut de l'énergie pour faire fonctionner les neurones, d'autant plus qu'ils sont actifs. La quantité exacte varie considérablement en fonction de nombreux paramètres. Par exemple, on sait que la dépense énergétique du cerveau dépend de sa température. Il a été estimé qu'une baisse de température de 1° C réduit la dépense énergétique cérébrale de 6 à 5%

Les neurones sont comme toutes les cellules : ils consomment des nutriments pour fabriquer de l'énergie, qu'ils emmagasinent sous forme d'ATP (Adénosine Triphosphate) dans la cellule. En temps normal, ces nutriments sont des sucres, mais le cerveau peut aussi brûler des dérivés de la désagrégation des graisses ou des protéines si le sucre vient à manquer.

En 1924, Otto Warburg a observé un phénomène curieux qui a jeté les bases du domaine du métabolisme du cancer et qui lui vaudra le prix Nobel en 1931. Alors que ses contemporains avaient émis l'hypothèse que les cellules tumorales tiraient leur énergie de la protéolyse et de la lipolyse pour une réplication incontrôlée, O. Warburg a découvert qu'elles consommaient rapidement du glucose et même le convertissaient en lactate en présence d'oxygène [89]. L'importance de cette découverte n'a pas entièrement été comprise par la communauté scientifique à l'époque. Le domaine du métabolisme du cancer est resté en sommeil pendant près d'un siècle, dans l'attente des progrès de la biologie moléculaire et de la génétique.

O. Warburg a décrit en détail deux processus essentiels au métabolisme cellulaire du glucose : la respiration (en présence d'oxygène) et la fermentation [150]. La plupart des cellules différenciées métabolisent le glucose par le cycle de l'acide tricarboxylique (TCA) dans des conditions aérobies, dites de respiration cellulaire. Ils subissent ensuite une phosphorylation oxydative pour générer de l'ATP (entre 32 et 34 molécules d'ATP par molécule de glucose) [46]. Alors que la glycolyse produit deux molécules d'ATP nettes pour chaque molécule de glucose, la majorité de la production d'ATP se produit pendant le cycle TCA et la phosphorylation oxydative. Au cours de la dernière étape de la respiration, la molécule de pyruvate produite lors de la glycolyse subit une série de réactions en présence d'oxygène. Sans la présence d'oxygène, les cellules subissent une fermentation ou une glycolyse anaérobie, détournant les molécules de pyruvate résultantes vers la production de lactate en présence de LDH (lactose déshydrogénase).

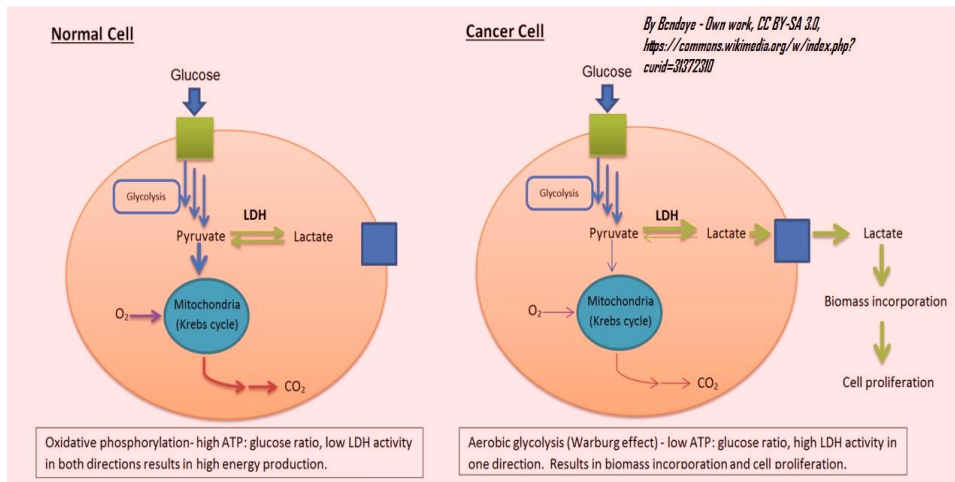


Figure 1.2: Respiration in normal differentiated tissue (left) in contrast with the Warburg effect in proliferating tissue (right) [5]

En 1927, O. Warburg a étudié le processus de respiration et de fermentation des cellules tumorales. Selon la respiration cellulaire normale, le glucose est converti en pyruvate, qui entre ensuite dans le cycle TCA pour la phosphorylation oxydative en présence d'oxygène, et il devrait y avoir une production minimale de lactate. Cependant, dans ses études *in vivo* et *ex vivo*, Warburg a observé une augmentation de l'absorption de glucose et de la production de lactate dans les cellules tumorales par rapport aux cellules normales, même en présence d'oxygène [151], (voir Figure 1.2). Ce phénomène, par lequel le glucose est métabolisé en lactate malgré une quantité suffisante d'oxygène, est aujourd'hui connu sous le nom d'effet Warburg ou de glycolyse aérobie.

Pour O. Warburg, plusieurs questions restaient sans réponse, notamment pourquoi les cellules cancéreuses convertissent de manière inefficace le pyruvate dérivé du glucose en production de lactate au lieu du cycle TCA, ce qui entraînerait une production d'ATP significativement plus élevée.

Il avait émis l'hypothèse que la production de lactate dans les cellules cancéreuses était due à une phosphorylation oxydative altérée due à des dommages mitochondriaux [152]. Il y avait une controverse autour de cette théorie, notamment de la part de l'un des contemporains de Warburg, Sidney Weinhouse. En utilisant le traçage isotopique [75], les expériences de Weinhouse ont montré que les cellules normales et tumorales ont des niveaux similaires de phosphorylation oxydative, suggérant que les mitochondries des cellules tumorales sont intactes [153]. En revanche, les cellules tumorales dans un environnement riche en oxygène utilisent la glycolyse aérobie et la phosphorylation oxydative pour maintenir leurs taux de prolifération rapides. Ce n'est que dans les environnements hypoxiques, tels que les noyaux tumoraux, que le taux de production de lactate par glycolyse anaérobie dépasse la phosphorylation oxydative en tant que source d'énergie principale [74].

1.2.2 Le lactate, marqueur des cancers avancés et possible piste thérapeutique

Comme vu précédemment, la persistance de la glycolyse aérobie est une caractéristique des cellules cancéreuses [130]. Le lactate, produit final de la glycolyse, est probablement le seul composé métabolique

impliqué et nécessaire dans toutes les principales étapes de la cancérogenèse, notamment l'angiogenèse, l'immunité, la migration cellulaire, et la formation de métastases [128, 47, 54, 48]. Il est pour cela considéré comme un marqueur des cancers avancés tels que les gliomes et peut être détecté et quantifié par des examens IRM à haut champ magnétique (3Tesla ou 7Tesla), en séquence SRM (Spectroscopie par Résonance Magnétique, cf. section 1.3).

Il est à présent acquis que le lactate est bien plus qu'un marqueur des cancers. Il contribue de manière importante au développement (prolifération) des tumeurs ([67], [121] [23] [49]). Cela suggère qu'un blocage au moins partiel de la production ou des échanges de lactate par les cellules tumorales pourrait devenir une piste thérapeutique intéressante ([29, 141]). La possibilité de combiner un traitement standard de chimiothérapie avec des inhibiteurs des transporteurs monocarboxylates (MCT) pour inverser la progression de la tumeur a d'ailleurs déjà été testée avec un certain succès dans quelques études pré-cliniques ([19, 13, 115, 83]).

1.3 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

1.3.1 L'IRM anatomique

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale non invasive. C'est la plus utilisée pour détecter et délimiter les tumeurs cérébrales. Elle aide également au diagnostic de nombreuses maladies cérébrales telles que Alzheimer, accidents vasculaires, épilepsie, etc... L'IRM produit des images en utilisant des propriétés magnétiques naturelles des noyaux des atomes composant les tissus biologiques. En effet, les noyaux sont formés de protons et de neutrons. Les protons possèdent un moment magnétique intrinsèque, qui se manifeste par sa capacité d'alignement dans le sens du champ magnétique dans lequel il est placé.

En général, on utilise les noyaux d'atomes d'hydrogène, que l'on retrouve abondamment dans l'eau et les tissus gras [15]. Le champ magnétique de l'appareil (en général entre 1.5 et 7 Tesla) provoque un alignement uniforme des moments magnétiques des protons. A partir d'impulsions magnétiques radio-fréquences perpendiculaires au champ magnétique de l'appareil, les moments magnétiques se dés-alignent puis, à la fin des impulsions se ré-alignent (se relaxent) pour revenir à l'équilibre. Un signal RMN est induit. Le temps de relaxation, variable selon les différents tissus, se traduit après traitement par une image contrastée en niveau de gris. Les valeurs T_1 (temps de relaxation longitudinale) et T_2 (temps de relaxation transversale) sont des constantes qui représentent les temps nécessaires au ré-alignement des moments magnétiques (dans la direction du champ magnétique pour T_1 ou transverse au champ magnétique pour T_2). Ces constantes dépendent de la nature des noyaux et de l'intensité du champ magnétique. Généralement T_1 est de l'ordre de 500 à 1500 ms, alors que T_2 est de l'ordre de 50 à 500 ms.

L'IRM anatomique ou morphologique permet ainsi de visualiser la plupart des structures cérébrales, ainsi que de différencier la matière blanche, la matière grise et le liquide céphalo-rachidien. Dans des images à pondération T_1 , la surface blanche apparaît blanche, la surface grise apparaît grise et le liquide céphalo-rachidien apparaît noir. Les zones du cerveau ne contenant pas de protons (os cortical par exemple), n'émettent pas de signal et apparaissent noires. Dans des images à pondération T_2 , la substance blanche apparaît gris foncé et le liquide céphalo-rachidien blanc (Figure 1.3).

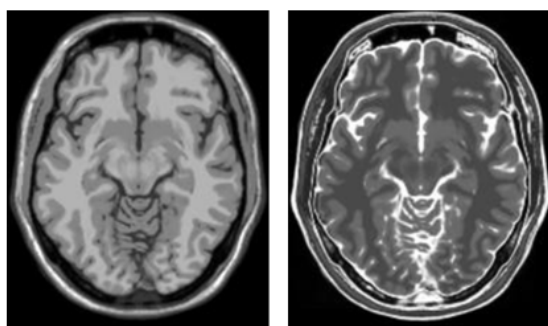


Image pondérée en T_1

Image pondérée en T_2

Figure 1.3: Les séquences IRM [129].

Les tumeurs cérébrales s'accompagnent d'une inflation hydrique (augmentation de l'eau libre à forte agitation moléculaire) ce qui se traduit par un allongement des temps de relaxation. Leur signal se modifie, avec notamment un hypersignal en T_2 (signal de forte intensité qui apparaît sur l'image IRM comme une zone blanche).

En ce qui concerne les gliomes, les images pondérées en T_1 et T_2 apportent des informations complémentaires : les images pondérées en $T_1 - Gd$ (image pondérée en T_1 avec injection d'un produit de contraste, le gadolinium) permettent de voir le cœur de la tumeur avec ou sans nécrose (la prise de contraste indique la zone de nécrose). Les images pondérées en T_2 permettent d'évaluer l'étendue (infiltration) de la lésion grâce à l'hypersignal et donc d'obtenir une segmentation plus précise de la lésion (voir Figure 1.4). Le seuil de détection pour les images pondérées en $T_1 - Gd$ et T_2 sont estimés dans [140] à 80 et 16 % respectivement, du nombre maximum de cellules pouvant remplir 1 volume de tissus (voir Figure 1.4).

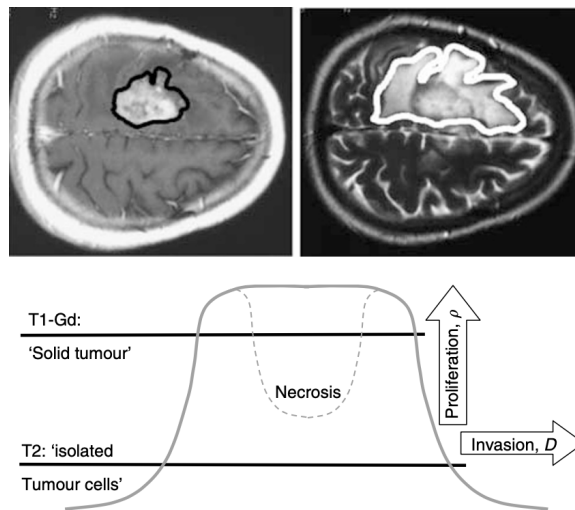


Figure 1.4: Différence entre images pondérées $T_1 - Gd$ (en haut à gauche) et T_2 (en haut à droite), dans le cas d'un glioblastome ([140])

En complément de l'IRM anatomique, des techniques d'IRM fonctionnelle ont émergé, notamment l'IRM de diffusion et la Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM). L'IRM de diffusion permet de calculer en chaque point de l'image la distribution des directions de diffusion des molécules d'eau. Cette diffusion étant contrainte par les tissus environnants, cette modalité d'imagerie permet d'obtenir indirectement la position, l'orientation et l'anisotropie des structures fibreuses, notamment les faisceaux de matière blanche du cerveau. La SRM donne accès à la distribution et aux concentrations des métabolites présents dans le cerveau.

1.3.2 Spectroscopie par résonance magnétique:

La spectroscopie ou spectrométrie par résonance magnétique (SRM) est basée sur les mêmes principes physiques que l'IRM, mais le signal obtenu ne provient pas des protons des molécules d'eau. La SRM permet de visualiser les différentes molécules organiques contenues dans un tissu biologique, via les fréquences de résonance des protons des métabolites, ainsi que leur concentration. Mais elle nécessite la suppression sélective du signal provenant des molécules d'eau. [78].

Les résultats ne sont pas affichés sous forme d'images anatomiques en coupe, mais sous forme de "spectres" qui fournissent des informations sur le contenu chimique des structures examinées. La variation de concentration de ces "métabolites" permet de caractériser certaines pathologies. Pour restituer les spectres, il faut faire appel à la transformée de Fourier, cet outil permet d'extraire le contenu fréquentiel d'un signal en passant d'une représentation "amplitude par rapport au temps" à une représentation "amplitude par rapport à la fréquence". Le signal d'induction libre FID (Free Induction Decay) est un signal dans le domaine temporel. Il est le résultat de la superposition de plusieurs signaux qui ont des fréquences différentes. La transformée de Fourier (TF) convertit ce signal du domaine temporel au domaine fréquentiel constituant ainsi le spectre observable lors d'un examen en spectrométrie (Figure 1.5).

Les données spectroscopiques sont affichées sous forme de spectres, l'aire sous chaque pic caractérise le nombre relatif de chaque nucléide détecté pour le produit chimique dans le volume d'intérêt.

La SRM est fondée sur le déplacement chimique des noyaux observés appartenant aux différents composés constituant les tissus analysés. Chaque groupement chimique possède un déplacement chimique bien

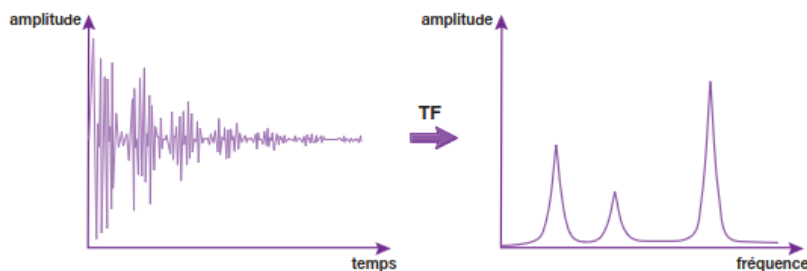


Figure 1.5: Transformation de Fourier d'un signal FID [78].

précis qui constitue sa signature. Le déplacement chimique est représenté sur un graphe par un spectre de raies. Chaque raie (ou groupe de raies) correspond à un groupement chimique donné. L'abscisse de ce graphe est graduée en parties par million (ppm) par rapport à une référence 0, qui en spectrométrie protonique (hydrogène) est le tétraméthylsilane (TMS); en ordonnée, on trouve l'intensité du signal. Par convention, cette référence est placée sur la droite de l'axe et les valeurs de ppm les plus élevées correspondent à des fréquences de résonance plus élevées, vers la gauche (Figure 1.6).

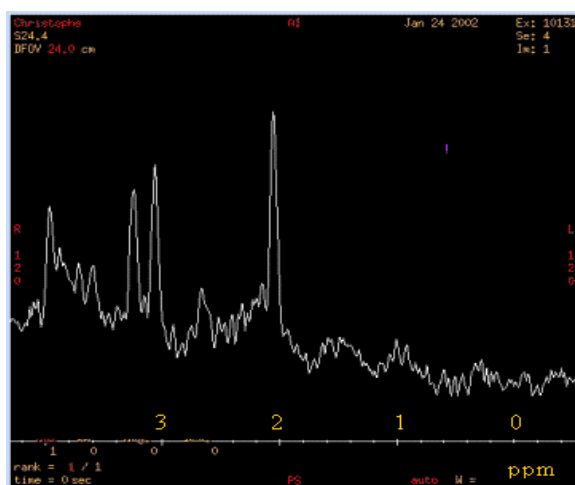


Figure 1.6: Spectre par SRM d'un cerveau sain [51].

Le déplacement chimique (δ), en ppm, est défini par la formule suivante:

$$\delta = \frac{\nu_n - \nu_{ref}}{\nu_{ref}} \times 10^6$$

où ν_n est la fréquence de résonance d'une molécule donnée, ν_{ref} est la fréquence de résonance de la substance de référence.

Différentes molécules contenant un même noyau peuvent également être distinguées par la forme de leurs raies de résonance. En fait, certaines raies sont constituées de plusieurs pics, on parle de multiplet: deux pics correspondent à un doublet, trois pics correspondent à un triplet. Ce phénomène est lié au couplage entre les différents protons appartenant à une même molécule (couplage de spin). Alors que pour le déplacement chimique, c'est l'environnement électronique des noyaux qui va modifier le champ magnétique local, et par conséquent les fréquences de résonance, dans le cas du couplage de spin, c'est l'interaction entre les noyaux de groupements chimiques qui intervient. Cette interaction indépendante du champ magnétique externe est caractérisée par la constante de couplage J , qui exprime en Hertz, l'espacement entre deux raies. Ce phénomène présente une autre particularité, on peut observer pour des séquences RMN spécifiques une inversion des raies d'un doublet. C'est le cas pour le lactate (Figure 1.7).

Les principales raies détectées en SRM du cerveau sont celles du N-Acétyl-Aspartate (NAA), de la choline (Cho), (phosphorylcholine et glycérophosphorylcholine inclus), de la créatine (Cr), du myo-inositol (mI), du glutamate et du glutamine (Glx), et dans les cas pathologiques, du lactate (Lac) et des lipides (voir Figure 1.8 et 1.9) [57]:

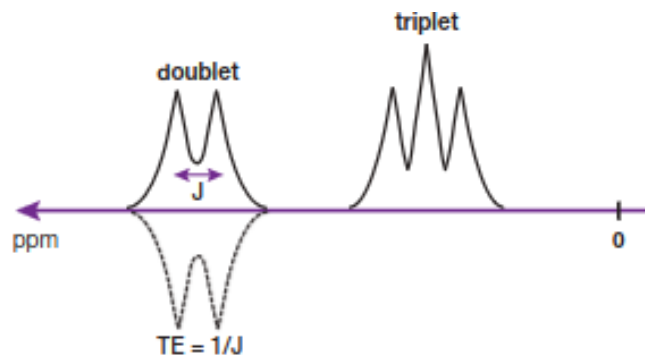


Figure 1.7: Couplage de spin [78].

- **Le N-Acétyl-Aspartate (NAA):** (2.02 ppm) est une molécule présente uniquement dans les neurones. Il s'agit d'un marqueur de la densité et de l'état fonctionnel de ces cellules. Il diminue en cas de souffrance et de mort neuronale.
- **La choline (Cho):** (3.2 ppm) est un indicateur de l'activité membranaire (synthèse ou dégradation). Elle augmente donc en cas de prolifération cellulaire (tumeurs) ou d'inflammation (sclérose en plaques).
- **La créatine/phosphocréatine (Cr):** (3.02 ppm) est une molécule du métabolisme énergétique. C'est un marqueur de l'état physiologique global du tissu, que l'on utilise souvent comme "pic de référence" car il n'est généralement pas affecté par les pathologies.
- **Le myo-inositol (MI):** (3.5 ppm) est un sucre présent uniquement dans la glie. Il augmente en cas de prolifération et d'activation gliales (gliomes de bas grade, gliose réactionnelle). Il diminue en cas d'atteinte toxique de la glie (encéphalopathie hépatique essentiellement).
- **Le Glutamate-Glutamine (Glx):** (entre 2 et 2.5 ppm) pic en forme de multiplet situé entre 2 et 2.4 ppm. Ces différents métabolites participent à la transformation de l'information neuronale. La résolution actuelle des spectres acquis par séquence SRM classique ne permet pas la distinction des métabolites. C'est un indicateur de souffrance cellulaire.
- **Le Lactate (Lac):** (1.33 ppm) il n'est pas normalement détecté dans les spectres relatifs à des sujets sains (sa concentration est de 1 mmol/Kg). Il apparaît lorsque le cycle normal de l'oxygénation oxydative ne fonctionne plus correctement et l'énergie cellulaire est fournie par la glycolyse anaérobie (tumeurs, ischémie...)
- **Les lipides (Lip):** (entre 1.2 et 0.9 ppm) On les trouve, en général, dans les lésions tumorales malignes. L'augmentation de la résonance des lipides suggère une nécrose cellulaire (tumeur de haut grade, ischémie). Leur pic étant proche de celui du lactate, ils peuvent facilement être confondus.

Les concentrations des métabolites peuvent être déduites des spectres d'une façon précise. Cependant, la reproductibilité des résultats quantifiés demeure problématique. Les mesures absolues exigent un contrôle de tous les facteurs contribuant à l'obtention des spectre.

En pratique des ratios de concentrations sont utilisés plutôt que des valeurs de concentrations absolues. Le pic de créatine étant relativement stable dans la plupart des pathologies, l'aire de la raie de ce métabolite est utilisée comme référence pour les calculs des ratios.

Pour les gliomes de bas grade, la SRM montre une diminution du pic de N-Acétyl-Aspartate (NAA) et une augmentation du pic de choline. Parfois, il peut y avoir une augmentation des pics de lactate (voir Figure 1.9).

Les tumeurs de haut grade sont hétérogènes, les signaux T_1 et T_2 de l'IRM sont plus marqués dans les zones nécrosées et l'aspect de masse est marqué. La BHE (barrière-hémato-encéphalique) étant détruite, on a facilement un rehaussement grâce au produit de contraste et le volume sanguin cérébral (CBV) local est très supérieur à la normale. La SRM montre successivement une augmentation marquée de la choline, une diminution du NAA et un large pic de lactate.

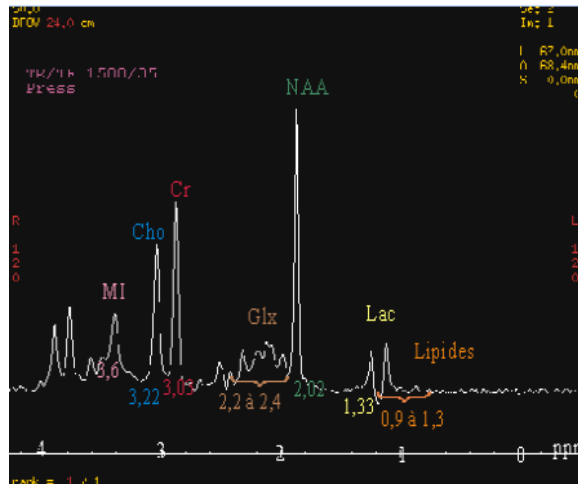


Figure 1.8: Spectre des métabolites observés dans le cerveau pathologique [51].

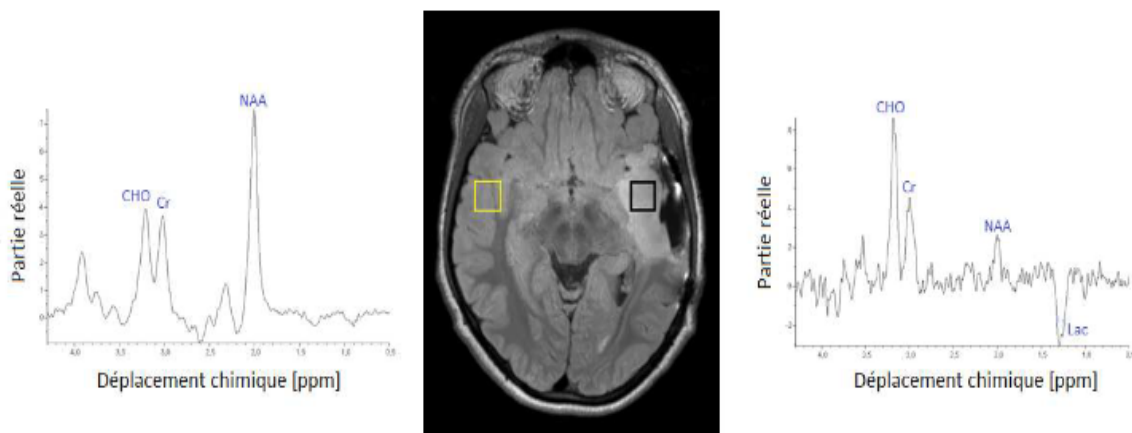


Figure 1.9: Deux spectres issus de la SRM et image issue de l'IRM anatomique correspondante. Le spectre de gauche provient d'une zone saine (carré jaune sur l'image centrale provenant de l'IRM), le spectre de droite d'une zone pathologique (carré noir sur l'image centrale provenant de l'IRM) (source Carole Guillevin avec droits de reproduction)[123].

1.4 Traitements

1.4.1 Stratégies thérapeutiques du cancer

Les méthodes de traitement du cancer sont nombreuses et les progrès sont réels, qu'il s'agisse de guérison totale ou de ralentissement de la maladie. Les chances de guérison varient grandement selon le type de cancer. Il faut également garder à l'esprit que plus le diagnostic est précoce, plus le traitement est efficace.

- **Chirurgie ablative:** C'est la solution la plus directe qui consiste à retirer la tumeur et éventuellement une partie des tissus environnants. La chirurgie n'est pas toujours possible. Dans certains cas, les résultats de la chirurgie sont trop graves (pour les tumeurs intracrâniennes) ou la personne est trop faible pour se remettre d'une chirurgie majeure. Cela est vrai pour les personnes âgées et pour celles qui ont trop de métastases. De plus, certains cancers, comme ceux qui affectent les cellules sanguines, ne sont pas localisés dans les tissus et ne peuvent pas être opérés.

- **Chimiothérapies cytotoxiques:** La chimiothérapie est un traitement médicamenteux qui arrête la mitose et cible les cellules qui ont tendance à proliférer rapidement. Ces substances sont dites cytotoxiques car elles endommagent les cellules. Le principal inconvénient de ce type de traitement est qu'il n'agit pas uniquement sur les cellules cancéreuses, il a donc de nombreux effets secondaires (époussement, nausées, perte du système pileux, etc.). Plusieurs variantes ont été étudiées pour pallier cette lacune, comme la photochimiothérapie, qui administre des produits chimiques qui deviennent toxiques lorsqu'ils sont exposés à

une source lumineuse. De même, l'électroporation est une méthode permettant de perméabiliser certaines cellules sous l'action d'un champ magnétique et de laisser pénétrer des substances toxiques dans les cellules, avec l'avantage d'agir localement sur la zone à traiter.

- **Radiothérapie:** La radiothérapie est une méthode locale de traitement des cancers utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. On parle d'un traitement locorégional des cancers. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques.

- **Thérapies ciblées:** Chaque tumeur a un profil génétique unique. Un domaine de recherche actuel cible spécifiquement ces mutations spécifiques pour améliorer l'efficacité thérapeutique et éviter certains effets secondaires de la chimiothérapie.

- **Traitements anti-angiogéniques:** Lorsqu'une tumeur atteint une certaine taille, le réseau sanguin déjà existant n'est plus suffisant pour l'alimenter en nutriments et en oxygène. La tumeur va alors mettre en place de nouveaux vaisseaux sanguins, qui diffèrent des vaisseaux normaux, pour s'assurer une bonne irrigation et permettre sa survie et sa croissance. Il s'agit de la néo-angiogenèse. Ces nouveaux vaisseaux peuvent également servir de porte d'entrée à la diffusion de métastases vers d'autres organes. Des thérapies ciblées, appelées antiangiogéniques, ont donc été développées pour empêcher la tumeur de former de nouveaux vaisseaux sanguins et ainsi limiter son développement. Associés à d'autres traitements (comme la chimiothérapie), les traitements antiangiogéniques atteignent mieux la tumeur et sont donc plus efficaces que s'ils étaient utilisés seuls.

- **Cryothérapie:** En cryothérapie, les cellules cancéreuses sont détruites par le froid intense. Initialement, il est utilisé pour les cancers de la peau facilement accessibles. Récemment, il a également été utilisé pour d'autres types de tumeurs telles que le cancer de la prostate, le cancer du foie et le cancer du poumon. Dans de tels cas, une intervention chirurgicale utilisant des sondes guidées par imagerie médicale est nécessaire pour cibler de manière optimale les cellules malades.

- **Hyperthermie:** Contrairement à la cryothérapie, l'hyperthermie consiste en destruction des cellules due à l'élévation de température jusqu'à 52 degrés Celsius. Il s'agit souvent de protocoles non invasifs qui utilisent des rayonnements (radiofréquence). Cela évite une intervention chirurgicale sur des patients trop faibles. Cependant, ces méthodes posent un nouveau défi technique (tracking) car elles nécessitent un ciblage continu de la tumeur même lorsque la tumeur est en mouvement.

- **Thérapies géniques:** La thérapie génique est une nouvelle catégorie de traitement qui offre un réel espoir pour les maladies héréditaires et le cancer. La thérapie génique dans le cancer cible directement la cause de la maladie en utilisant des gènes mutés qui sous-tendent la maladie, appelés oncogènes. Il existe plusieurs méthodes possibles. Un gène défectueux peut être remplacé par une copie saine. Une autre possibilité est de cibler le système immunitaire contre les cellules cancéreuses pour les détruire, ou d'introduire un gène « suicidaire » dans les cellules malades. Dans ce dernier cas, la combinaison de l'expression de ces gènes et de traitements médicamenteux spécifiques conduit à la mort cellulaire. Dans les deux cas, la génétique de la tumeur est altérée. S'il y a des forces, il y a aussi des difficultés à les aborder. Cela se fait généralement à l'aide d'un virus qui peut pénétrer la membrane cellulaire dans laquelle le gène d'intérêt est délivré.

1.4.2 Stratégies thérapeutiques du gliome

1.4.2.1 Gliome de bas grade

Plusieurs types de traitements existent dans le but de stopper ou de limiter la croissance du gliome de bas grade. Ces approches thérapeutiques peuvent être combinées afin d'améliorer la qualité de vie et optimiser les perspectives de survie du patient. Les thérapies peuvent être administrées de manière systémique, c'est-à-dire à l'ensemble de l'organisme, ou bien ciblées localement.

La décision de procéder à une résection dépend de la croissance, des transformations, de la taille et de la localisation du gliome. Il s'agit de la méthode la plus invasive couramment utilisée. Une exérèse étendue est réalisée en préservant les zones fonctionnelles du cerveau. Certains chirurgiens cherchent avant tout à limiter les altérations du tissu sain, tandis que d'autres cherchent à maximiser la quantité de tumeur retirée. On parle alors d'optimisation du ratio bénéfice/risque [12]. De nouvelles techniques proposent une cartographie du cerveau du patient en prenant en compte non seulement l'individu lui-même, mais l'ensemble de la cohorte, afin de déterminer de manière plus fiable les zones à risque qui devront donc être retirées [72]. Avant et après l'opération, il est systématiquement procédé à une évaluation complète de toutes les fonctions cognitives. L'objectif est non seulement de minimiser les risques liés à l'opération, mais aussi de

déterminer les zones potentiellement endommagées afin de proposer une rééducation adaptée [12]. En ce qui concerne les patients subissant une résection d'un gliome, la durée de survie moyenne est de 6 à 8 ans [133].

Dans les cas où les tumeurs ne peuvent pas être retirées par chirurgie (en raison de leur localisation profonde, de leur diffusion étendue ou de leur taille importante, par exemple), une prise en charge rapide du patient est nécessaire. La chimiothérapie est alors mise en place, comme après une résection. Elle consiste à administrer par voie intraveineuse des substances chimiques qui ciblent généralement les cellules en division. Ces substances visent à détruire les cellules tumorales ou à inhiber leur multiplication. Cette technique est rendue possible par le fait que les cellules tumorales sont altérées et généralement plus sensibles aux variations et aux radiations que les cellules saines.

La radiothérapie est employée en conjonction avec d'autres méthodes lorsque le gliome entre en phase de dégénérescence. L'efficacité de cette approche n'a jamais été clairement démontrée dans le cas des gliomes de bas grade (elle augmente la survie sans progression, mais pas la survie globale [12]). Son principe consiste à exposer les cellules tumorales à de puissants rayonnements. Parmi ces méthodes, on peut mentionner la radiothérapie, qui utilise un dispositif externe pour irradier le patient avec des rayons X (radiothérapie en 3D, tomothérapie ou radiothérapie hélicoidale), ainsi que la curiethérapie, qui implique le placement d'un élément radioactif (de manière permanente ou temporaire) dans la tumeur ou à proximité de celle-ci.

Ces techniques laissent parfois une partie de la tumeur de par la difficulté à la délimiter et la volonté de ne pas altérer les tissus sains. Dans les gliomes diffus de bas grade, par exemple, les techniques de résection sont inefficaces car les cellules les plus agressives se trouvent en périphérie plutôt qu'au centre de la tumeur. Lors d'une action agressive sur le cerveau, le rapport risque/bénéfice est difficile à évaluer. Les effets secondaires sont également difficiles à évaluer.

1.4.2.2 Gliome de haut grade

Malgré les avancées de la médecine et les différents traitements envisageables pour traiter le gliome de haut grade, il reste incurable. Les options thérapeutiques visent donc principalement à retarder sa progression et à améliorer les conditions de vie des patients.

Le traitement standard du glioblastome actuel (ou du gliome de haut grade) consiste en une résection maximale de la tumeur dans 50% à 70% des cas selon les zones géographiques, avec adjonction ou non de pastilles de carmustine ou en une simple biopsie pour les tumeurs non opérables; suivie par la mise en œuvre du "protocole de Stupp" [135]: radiothérapie puis chimiothérapie adjuvante Témazolomide (TMZ) pendant six mois. Cette première ligne de traitement dont l'efficacité est variable selon le statut biologique des malades, et leur âge, n'empêche cependant pas la survenue d'une récurrence quasi-systématique dans les 12 mois [61].

Lors de la récurrence, les traitements de deuxième ligne sont plus variables. Si les deuxièmes résections sont rares hormis aux Etats-Unis, une nouvelle chimiothérapie avec un produit cytostatique de la famille des nitroso-urées, comme la Lomustine ou la Carmustine, est généralement prescrite en association avec l'anti-angiogénique bevacizumab. Cette deuxième ligne de traitement permet un allongement de la durée de vie sans symptômes mais ne modifie pas la survie globale de manière significative.

Chapter 2

Modélisation et contrôle optimal

2.1 Travaux mathématiques sur le cancer

Un très grand nombre de phénomènes interviennent dans le développement d'une tumeur. La modélisation mathématique peut se révéler très utile pour étudier et comprendre ces phénomènes.

En intégrant les connaissances médicales dans la modélisation mathématique et en les utilisant pour simuler la croissance tumorale, il est possible d'approfondir notre compréhension des origines de la maladie. Les utilisations de ces modèles sont nombreuses : les simulations numériques peuvent aider à étudier des mécanismes spécifiques, à comprendre comment un traitement dont l'effet est bien connu au niveau moléculaire fonctionnera au niveau macroscopique, à l'évaluation de son efficacité. Ils permettent également d'optimiser les traitements et de développer de nouvelles thérapies.

2.1.1 Généralités

Différents types d'approches peuvent être utilisés pour modéliser mathématiquement le développement des tumeurs. Ces méthodes peuvent être catégorisées selon différents critères tels que l'échelle de l'étude (macroscopique ou microscopique), les données utilisées ou encore les applications possibles. Les méthodes de modélisation appliquées au cancer peuvent être grossièrement classées en trois familles principales: méthodes discrètes, méthodes continues scalaires et méthodes continues spatiales.

Les méthodes discrètes consistent à considérer chaque cellule indépendamment. On parle d'automates cellulaires ou de modèles d'agents (voir [120]). Divers phénomènes tels que la prolifération cellulaire et la mort cellulaire sont expliqués à l'aide de lois de probabilité. On peut également prendre en compte le déplacement cellulaire et les contraintes mécaniques dans le tissu, ainsi que de nombreux autres paramètres (effets des traitements, différentes populations cellulaires, etc...). Ils sont adaptés à l'échelle microscopique et sont particulièrement adaptés à l'examen des stades très précoces de la maladie. A l'inverse, dès que le nombre de cellules augmente, cette méthode devient très coûteuse en calculs et inadaptée aux échelles macroscopiques. De plus, compte tenu de l'échelle étudiée, il est très difficile de comparer ces méthodes aux données cliniques et à l'imagerie médicale classique.

Les méthodes continues scalaires décrivent l'évolution continue de grandeurs scalaires de la tumeur comme le volume ou la masse dans le temps (voir [126]). Ces modèles sont souvent basés sur l'utilisation d'équations différentielles ordinaires (EDO). L'un des modèles EDO les plus utilisés pour la croissance tumorale est le modèle de Gompertz (voir [127], [154]). Cette équation a été écrite au 19^{ème} siècle pour décrire l'évolution d'une population humaine en fonction de la capacité d'accueil du milieu (quantité de nourriture par exemple). Ce modèle décrivant la croissance de tumeurs cancéreuses est le suivant:

$$\frac{dV(t)}{dt} = \alpha \ln\left(\frac{K}{V(t)}\right)V(t),$$

où V est le volume de la tumeur, α un paramètre influant sur la vitesse de prolifération et K la capacité d'accueil du milieu.

De nombreux modèles scalaires génériques pour la croissance tumorale ont été ainsi développés à partir de celui-ci, une comparaison de certains d'entre eux est établie dans [14]. Bien que ces modèles permettent d'étudier l'évolution de variables macroscopiques telles que la taille tumorale, ils ne peuvent pas prendre en compte des données spatiales telles que la forme des tissus, pourtant très importantes pour décrire la croissance tumorale.

Pour intégrer les aspects spatiaux et les grandeurs locales telles que l'anisotropie des tissus, la densité locale des cellules cancéreuses et la distribution spatiale des nutriments dans la modélisation, nous devons passer à des modèles spatiaux continus bien adaptés aux échelles macroscopiques. Ceux-ci sont souvent composés d'équations aux dérivées partielles décrivant l'évolution dans le temps et dans l'espace de diverses variables. Ce type d'approche présente l'avantage de permettre l'utilisation des données spatiales directement issues de l'imagerie médicale et ne nécessite plus de se restreindre à des variables intégrales comme dans le cas des modèles scalaires. Par conséquent, les informations obtenues à partir des modèles de cette catégorie sont beaucoup plus riches que de simples courbes d'évolution de la taille des tumeurs.

2.1.2 Modélisation de la croissance tumorale

Les premiers modèles mathématiques pour la biologie ont été établis par Lotka [94] et Volterra [149] dans les années 1920. Leur système d'équations différentielles ordinaires (EDO) permet de décrire l'évolution de plusieurs espèces dans un environnement clos (modèle proie/prédateur). Pour modéliser le cancer, il a fallu

attendre les années 1960 [87], le cancer est considéré comme un déséquilibre entre naissance, prolifération et mort cellulaire selon les lois de Verhulst [148] puis de Gompertz [66]. Ces modèles permettent une nouvelle approche du problème et donnent de bons résultats. Greenspan serait l'un des premiers à utiliser les mathématiques et donc la modélisation pour expliquer géométriquement la croissance des tumeurs. En 1972, il décrit la croissance tumorale en 3D à l'aide de sphères concentriques [64]. Toujours dans cet article, il a fait un point sur les stratégies thérapeutiques. Très rapidement, des problèmes d'optimisation ont été posés [11]. Pour modéliser les gliomes de bas grade, il faut attendre le début des années 1990 et les équations de conservation de Murray [114] donnée par:

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c(x, t)) + \rho c(x, t)$$

où $c(x, t)$ est la densité tumorale, D le coefficient de diffusion et le terme ρc correspond à la prolifération exponentielle. Ce modèle a été amélioré par Swanson et al., pour prendre en compte la différence de rapidité de diffusion du gliome (plus rapide dans la matière blanche que dans la grise) en prenant $D = D(x)$, avec $D(x) = D_g$ ou D_w (D_g et D_w constantes), selon que x est situé dans la matière grise ou la matière blanche du cerveau [137] (voir aussi [62]).

D'autres termes de prolifération peuvent être utilisés, comme par exemple la loi de Verhulst, dite aussi loi logistique $\rho c \left(1 - \frac{c}{c_m}\right)$, avec c_m est le nombre maximum de cellules cancéreuses dans 1 mm^3 . Dans les travaux de cette thèse nous utilisons le terme de prolifération de Verhulst.

Les travaux de Tracqui et al [144] tiennent également compte d'une réponse au traitement avec l'introduction d'un terme de perte $K(t)$ représentant la mort cellulaire (ou terme de nécrose):

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c(x, t)) + \rho c(x, t) - K(t)c(x, t)$$

Le modèle établi ci-dessus sert désormais de référence et de point de départ à d'autres études explorant la voie de la médecine personnalisée grâce à l'intégration de données issues d'exams IRM de patients atteints de gliomes.

De nombreux travaux de modélisation de la croissance tumorale utilisent des systèmes d'équations aux dérivées partielles. En complément de ceux présentés ci-dessus, on trouve aussi des modèles de type Cahn-Hilliard ([131], [132], [58], [40]) qui sont particulièrement adaptés pour expliquer l'hétérogénéité cellulaire présente au sein d'une tumeur. Ils peuvent également prendre en compte des effets d'adhésion, de chimiotaxie (phénomène par lequel des cellules se déplacent), des principes thermodynamiques pour la tumeur solide, et des modèles de type réaction-diffusion, principalement pour les tumeurs infiltrantes présentant un caractère diffusif (voir [138], [73], [36], [37] pour les tumeurs cérébrales). Qui, dans leur forme la plus générale, ils prennent en compte deux types de phénomènes : la diffusion qui représente la propagation dans les tissus adjacents et la somme des réactions des cellules telles que leur mort, leur croissance ou leurs interactions avec les structures voisines.

De nombreux mécanismes peuvent être intégrés dans ces modèles : angiogenèse, comportement mécanique des tissus, distribution des nutriments, effet de thérapies... Différents modèles mathématiques pour les thérapies du gliome par exemple peuvent être trouvés dans la littérature ([18], [30], [31], [43], [62], [139], [140]), voir aussi [41], [42], [58] pour les autres thérapies anticancéreuses.

2.1.3 Modélisation de la cinétique de lactate

Avant les années 2000, les modèles existants traitant de l'activité cérébrale étaient soit liés à l'énergie et aux réseaux neuronaux, soit reliés à l'hémodynamique et aux échanges sanguins. Un modèle basé sur les équations de Michaelis-Menten d'échanges de lactates entre le sang, l'espace extracellulaire et l'espace intracellulaire dans un domaine fermé et en temps discret a été mis en place par Kuhr et al. [82]. De leur côté, Gjedde et al. [60] ont proposé une équation de suivi du pyruvate sujet à divers flux dans une cellule. À notre connaissance, aucun modèle ne proposait de dynamique couplant les deux mécanismes.

En 2001, un modèle a été proposé par Aubert et al. pour décrire les échanges liés à la glycolyse, à la voie respiratoire et aux échanges de glucose, d'oxygène et de lactate avec le sang [7]. Ce modèle prend en considération la formation ou la consommation d'énergie sous forme d'Adénosine Triphosphate (ATP). Le flux sanguin est alors modélisé en utilisant les équations proposées par Gjedde et al. [59], et le flux énergétique est déterminé grâce aux liens entre l'ATP et les pompes ioniques. En 2005, le modèle est rendu plus complexe et prend en compte deux cellules : un neurone et un astrocyte qui peuvent communiquer via le débit sanguin cérébral (CBF) [9] afin de rendre compte de la navette lactate entre les astrocytes et les

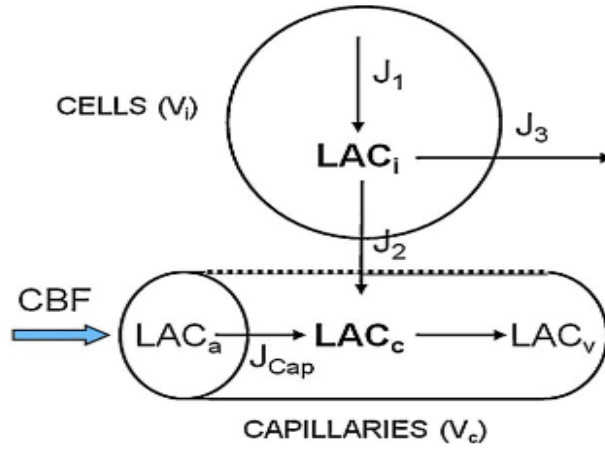


Figure 2.1: Schéma énergétique tiré de l'article de Guillevin (source [68]). Le modèle décrit les flux de lactate à l'intérieur de la cellule et dans le capillaire.

neurones (ANLS) ainsi que du suivi du pyruvate [60]. Ce modèle n'est pas adapté aux méthodes actuelles de détermination des paramètres en raison de sa complexité.

La même année, Aubert et al. proposent alors une version simplifiée qui ne comprend que deux variables en interaction : le lactate extracellulaire et le lactate des capillaires [10]. Ce dernier modèle devient le modèle principal de la cinétique de lactate et la base des travaux de Guillevin et al [68], qui l'utilisent avec, comme variables d'état, les concentrations de lactates intracapillaire LAC_c et intracellulaire LAC_i .

Ce modèle est décrit par le schéma de la Figure 2.1 et prend en compte les paramètres suivants:

- (i) la production cellulaire de lactate due à la glycolyse, J_1
- (ii) le flux de transport du lactate des cellules vers les capillaires, J_2
- (iii) un flux J_3 correspondant à la somme de la consommation du lactate par les mitochondries et sa diffusion vers les régions voisines.
- (iv) le débit sanguin cérébral (CBF).
- (v) le pH intracellulaire, ($pH_i = -\log H_i^+$), avec H_i^+ la concentration de protons intracellulaire.

V_c et V_i sont respectivement les fractions de volume capillaire et intracellulaire adimensionnés, vérifiant $\frac{V_c}{V_i} \ll 1$. Les équations d'équilibre métabolique du lactate intracellulaire et intracapillaire conduisent au système d'équations différentielles suivant :

$$V_i \frac{dLAC_i}{dt} = J_1 - J_2 - J_3$$

$$V_c \frac{dLAC_c}{dt} = J_{cap} + J_2,$$

où J_{cap} est la contribution du flux sanguin à la variation du lactate intracapillaire. On note $J = J_1 - J_3$.

Les effets des protons H_i^+ et H_c^+ sur le transport du lactate sont pris en compte en posant :

$$J_2 = T \left(\frac{LAC_i H_i^+}{K_H + LAC_i H_i^+} - \frac{LAC_c H_c^+}{K_H + LAC_c H_c^+} \right),$$

avec K_H est une constante, et T la vitesse maximale de transport du lactate via les transporteurs de mono-carboxylates. La contribution du CBF à la variation du LAC_c est donnée par l'équation d'équilibre:

$$J_{cap} = CBF(LAC_a - LAC_v),$$

où LAC_a et LAC_v sont les concentrations artérielle et veineuse de lactate, respectivement. En se basant sur l'hypothèse que $LAC_c \approx \frac{(LAC_a + LAC_v)}{2}$, on obtient que:

$$J_{cap} = 2CBF(LAC_a - LAC_c).$$

En résumé, le système d'équations différentielles ordinaires décrivant la cinétique des lactates s'écrit comme

suit :

$$\begin{aligned}\frac{dLAC_i}{dt} &= \frac{1}{V_i} \left[J - T \left(\frac{LAC_i}{K + LAC_i} - \frac{LAC_c}{K' + LAC_c} \right) \right] \\ \frac{dLAC_c}{dt} &= \frac{1}{V_c} \left[2CBF(LAC_a - LAC_c) + T \left(\frac{LAC_i}{K + LAC_i} - \frac{LAC_c}{K' + LAC_c} \right) \right]\end{aligned}$$

où l'on a posé $K = \frac{K_H}{H_i^+}$ et $K' = \frac{K_H}{H_c^+}$.

Différents modèles mathématiques pour la modélisation de la cinétique du lactate dans un environnement de gliome peuvent être trouvés dans la littérature par exemple [67].

Les équations ci-dessus seront utilisées pour la modélisation de la cinétique des lactates dans le chapitre 7. Néanmoins, pour les chapitres 4, 5 et 6, nous avons choisi de simplifier le modèle en négligeant le lactate intracapillaire, mais en remplaçant l'équation pour le lactate intracellulaire par une équation de type Cahn-Hilliard généralisée, pour prendre quand même en compte l'hétérogénéité des concentrations de lactate dans la tumeur ([91],[3])

$$\frac{\partial LAC_i}{\partial t} + \alpha \Delta^2 LAC_i - \Delta f(LAC_i) + T \frac{LAC_i}{K + |LAC_i|} = J.$$

2.2 Équation de Cahn-Hilliard

L'équation de Cahn-Hilliard est une équation aux dérivées partielles parabolique du quatrième ordre, introduite en 1958 par J.W. Cahn et J.E. Hilliard (voir [26]). Elle joue un rôle important en science des matériaux, car elle permet de décrire le processus de séparation de phase pour les matériaux bi-phasiques, comme par exemple les alliages métalliques binaires (aluminium/zinc, fer/chrome), sous l'hypothèse d'isotropie et de température constante.

L'équation de Cahn-Hilliard s'écrit :

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \alpha \kappa \Delta^2 u - \kappa \Delta f(u) = 0 \quad \text{dans } \Omega \quad (2.2.1)$$

ou, de manière équivalente, à l'aide du système :

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = \kappa \Delta \mu, \quad \kappa > 0, \\ \mu = -\alpha \Delta u + f(u), \quad \alpha > 0, \end{cases} \quad (2.2.2)$$

où $\Omega \subset \mathbb{R}^n$, $n = 1, 2$ ou 3 , est le domaine occupé par le matériau. Le paramètre d'ordre, représenté par u , est utilisé ici pour décrire la densité redimensionnée des atomes ou la concentration d'un composant dans le matériau. Sa valeur varie entre -1 et 1 , les valeurs -1 et 1 correspondant aux états purs. La densité du second composant est $-u$, ce qui signifie que la densité totale est une quantité conservée. D'autre part, la variable μ représente le potentiel chimique, (la différence entre les potentiels chimiques des deux composants). De plus, la fonction f est la dérivée d'un potentiel à double puits F . Enfin, κ est la mobilité et α est lié à la tension de surface à l'interface.

Le potentiel thermodynamiquement pertinent F est la fonction logarithmique suivante qui découle d'un modèle de champ moyen :

$$F(s) = \frac{\theta_c}{2}(1 - s^2) + \frac{\theta}{2} \left[(1 - s) \ln\left(\frac{1 - s}{2}\right) + (1 + s) \ln\left(\frac{1 + s}{2}\right) \right], \quad 0 < \theta < \theta_c \quad (2.2.3)$$

c'est-à-dire,

$$f(s) = -\theta_c s + \frac{\theta}{2} \ln\left(\frac{1 + s}{1 - s}\right)$$

où $s \in (-1, 1)$, θ est la température et θ_c est une température critique. La fonction F qu'on appelle aussi l'énergie libre homogène est souvent choisie régulière pour simplifier l'analyse mathématique (voir [32], [33], [55], [56]), typiquement,

$$F(s) = \frac{1}{4}(s^2 - 1)^2 \quad (2.2.4)$$

conduisant à,

$$f(s) = s^3 - s.$$

Plus généralement, on peut prendre $F(s) = \frac{1}{4}(s^2 - \beta^2)^2$, $\beta \in \mathbb{R}$.

On peut retrouver l'équation de Cahn-Hilliard à partir de l'énergie libre (totale) suivante, appelée énergie libre de Ginzburg-Landau :

$$\Psi_{\Omega}(u, \nabla u) = \int_{\Omega} \left(\frac{\alpha}{2} |\nabla u|^2 + F(u) \right) dx, \quad \alpha > 0, \quad (2.2.5)$$

Le terme de gradient dans (2.2.5) a été proposé dans [26] afin de modéliser l'énergie de surface de l'interface (c'est-à-dire la capillarité);

Le potentiel chimique μ est alors déduit de (2.2.5) par la dérivée (variationnelle) de Ψ_{Ω} :

$$\mu = \frac{\partial \Psi_{\Omega}}{\partial u} = -\alpha \Delta u + f(u);$$

Puis, par la loi de conservation de masse, on obtient l'équation de Cahn-Hilliard

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\operatorname{div} h,$$

où h est le flux massique qui est lié au potentiel chimique μ par l'équation constitutive suivante (postulée) qui ressemble à la loi de Fick:

$$h = -\kappa \nabla \mu.$$

Le système de Cahn-Hilliard, dans un domaine borné et régulier Ω , est généralement associé à des conditions aux limites de Neumann, à savoir,

$$\frac{\partial \mu}{\partial \nu} = 0 \text{ sur } \Gamma$$

ce qui signifie qu'il n'y a pas de flux de masse aux bords du domaine (notez que $h \cdot \nu = -\kappa \frac{\partial \mu}{\partial \nu}$), et

$$\frac{\partial u}{\partial \nu} = 0 \text{ sur } \Gamma.$$

Cette condition aux limites entraîne également que l'interface est orthogonale aux bords. Ici, $\Gamma = \partial \Omega$ et ν est la normale unitaire extérieure des bords du domaine. En particulier, il découle de la première condition aux limites que l'on a la conservation de la masse, c'est-à-dire de la moyenne spatiale du paramètre d'ordre, obtenue en intégrant (formellement) la première équation de (2.2.2) sur Ω ,

$$\langle u(t) \rangle \equiv \frac{1}{\operatorname{Vol}(\Omega)} \int_{\Omega} u(x, t) dx = \langle u(0) \rangle, \quad \forall t \geq 0.$$

Si l'on considère l'équation de Cahn-Hilliard du quatrième ordre en espace (2.2.1), les conditions aux limites s'écrivent de manière équivalente, comme

$$\frac{\partial u}{\partial \nu} = \frac{\partial \Delta u}{\partial \nu} = 0 \text{ sur } \Gamma.$$

Les propriétés mathématiques de l'équation de Cahn-Hilliard, associée aux conditions aux limites classiques de type Neumann ou périodiques, sont aujourd'hui bien connues, qu'il s'agisse de l'existence et unicité des solutions globales, de leur régularité, et du comportement asymptotique des solutions : convergence vers un état d'équilibre ou existence d'attracteur... (voir [106]).

Les conditions aux limites de Dirichlet simplifient l'analyse mathématique mais sont rarement associées à l'équation de Cahn-Hilliard, en raison du fait qu'elles n'entraînent pas la conservation de la masse.

L'équation de Cahn-Hilliard et ses variantes sont également applicables à d'autres phénomènes que la séparation de phases. Par exemple, cela peut être observé dans les processus de corrosion (voir [52]), la dynamique des populations (voir [39]), la croissance tumorale (voir [6], [79]), les films bactériens (voir [80]), les couches minces (voir [119], [143]), la chimie (voir [147]), le traitement d'images (voir [16], [17],

[27], [35], [50]), l'astronomie, y compris les anneaux de Saturne (voir [145]), et l'écologie (par exemple, le regroupement des moules peut être parfaitement décrit par l'équation de Cahn-Hilliard (voir [92])). En particulier, plusieurs de ces phénomènes peuvent être modélisés par l'équation de Cahn-Hilliard généralisée :

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \alpha \kappa \Delta^2 u - \kappa \Delta f(u) + g(x, u) = 0, \quad \alpha, \kappa > 0 \quad (2.2.6)$$

A cause du terme source g ajouté dans l'équation (2.2.6), il n'y a plus la conservation de la moyenne spatiale du paramètre d'ordre u , et l'existence d'une solution globale en temps devient un problème. Pire encore, on peut parfois avoir une explosion en temps fini lorsque l'on considère un potentiel f régulier (voir [34], [53]), ce qui est problématique au vu des applications. Néanmoins, il a été prouvé dans [91], [105], [106] que, dans certains cas particuliers, l'existence de solutions globales en temps peut être prouvée lorsque l'on considère plutôt un potentiel logarithmique. Nous renvoyons le lecteur à [111], [112], [113] (voir aussi [6], [35], [34], [53], [122] pour plus d'études sur l'équation (2.2.6).

2.3 Optimisation sous contraintes par la méthode des équations adjointes

Les problèmes d'optimisation sous contraintes, ou problèmes de contrôle optimal, sont des problèmes dans lesquels une fonctionnelle coût $\mathcal{J}(x, \omega)$ est minimisée ou maximisée en respectant des contraintes $\mathcal{N}(x, \omega)$ où x sont les variables d'état et ω les paramètres d'optimisation. Ces problèmes se rencontrent dans de nombreuses applications comme par exemple : garer une voiture, piloter un avion ou un satellite, optimiser le flux d'information d'un réseau, contrôler une stratégie thérapeutique, etc.

Dans ce travail, les problèmes abordés concernent la minimisation d'une fonctionnelle objectif sous des contraintes décrites par des équations aux dérivés partielles (EDP) non linéaires. Leur résolution se fera par des algorithmes de descente de gradient. Comme il n'existe pas de relations explicites entre les variables d'état et les variables de contrôle, il est difficile d'évaluer le gradient de la fonctionnelle par rapport aux paramètres ω et par suite la résolution numérique de ces problèmes s'avère complexe à réaliser. Ainsi pour les résoudre, ils sont généralement transformés en problèmes d'optimisation sans contrainte en introduisant des multiplicateurs de Lagrange. De cette manière, le gradient s'exprime simplement en fonction de ces multiplicateurs (appelés également variables adjointes), des paramètres d'optimisation et des variables d'état. Les variables d'état sont au préalable obtenues par résolution du problème d'état (EDPs décrivant les contraintes) et les variables adjointes par résolution d'un système d'EDP décrivant le problème adjoint.

Nous allons maintenant décrire la méthodologie de résolution des problèmes d'optimisation traités dans ce manuscrit en considérant un problème modèle simplifié du contrôle de la cinétique des lactates. Ainsi le problème d'état suivant est considéré :

$$\begin{cases} \partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + g(\varphi) - (1 - \omega)J = 0 & \text{dans } \Omega \times [0, T] \\ \frac{\partial \varphi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Delta \varphi}{\partial \nu} = 0 & \text{sur } \partial \Omega \\ \varphi|_{t=0} = \varphi_0 & \text{dans } \Omega \end{cases} \quad (2.3.1)$$

où φ est la variable d'état correspondant à la concentration du lactate intracellulaire. $\omega \in \mathcal{U}_{ad}$ (l'ensemble admissible) désigne le paramètre de contrôle à savoir le traitement à administrer. α est le coefficient de diffusion et J est un terme source qui caractérise le bilan entre la production et la consommation de lactate. L'objectif est de trouver la quantité de traitement ω qui permet d'atteindre une concentration de lactate cible souhaitée $\hat{\varphi}$. La fonctionnelle objectif s'écrit donc :

$$\mathcal{J}(\varphi, \omega) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2 dx dt + \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\varphi(T) - \hat{\varphi}(T))^2 dx + \frac{1}{2} \omega^2$$

où T c'est la durée de traitement. On cherche donc la valeur du paramètre de contrôle ω , qui minimise la fonctionnelle \mathcal{J} sous l'hypothèse que la variable d'état φ soit solution de l'équation d'état (2.3.1). Ainsi le problème de minimisation à résoudre est :

$$\text{Trouver } \omega \in \mathcal{U}_{ad} \text{ pour laquelle } \mathcal{J}(\varphi, \omega) \text{ soit minimisée sous la contrainte de l'équation (2.3.1)} \quad (2.3.2)$$

Comme déjà mentionné, la résolution des problèmes d'optimisation sous contrainte se fait généralement en les transformant en des problèmes d'optimisation sans contrainte. Le principe consiste à introduire les

multiplicateurs de Lagrange ξ (également appelés variables adjointes) afin de prendre implicitement en compte les contraintes du problème. La fonctionnelle de Lagrange (ou le Lagrangien) est définie comme suit:

$$\mathcal{L}(\varphi, \omega, \xi) = \mathcal{J}(\varphi, \omega) - \int_0^T \int_{\Omega} (\partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + g(\varphi) - (1 - \omega)J) \xi dx dt \quad (2.3.3)$$

Le problème d'optimisation sous contrainte s'écrit donc:

$$\text{Trouver } \varphi, \omega \text{ et } \xi \text{ tels que } \delta \mathcal{L}(\varphi, \omega, \xi) = 0.$$

L'annulation des dérivées de Fréchet de la fonctionnelle de Lagrange \mathcal{L} , suivant la direction $\delta \varphi$ permet d'obtenir le système adjoint¹. Le système adjoint s'écrit donc comme suit:

$$\begin{cases} -\partial_t \xi + \alpha \Delta^2 \xi - f'(\varphi) \Delta \xi + g'(\varphi) \xi - (\hat{\varphi} - \varphi) = 0 \\ \frac{\partial \xi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Delta \xi}{\partial \nu} = 0 \\ \xi(T) = \hat{\varphi}(T) - \varphi(T) \end{cases} \quad (2.3.4)$$

L'ensemble des étapes de l'algorithme d'optimisation itératif de descente de gradient, basé sur les équations adjointes, utilisé dans ce manuscrit est résumé dans l'algorithme 1. Dans cet algorithme ε désigne un petit paramètre permettant de juger sa convergence. Le processus itératif s'arrête lorsque E , l'erreur relative entre deux itérations est plus petite que ε :

$$E = \frac{|\mathcal{J}(\varphi^{n+1}, \omega^{n+1}) - \mathcal{J}(\varphi^n, \omega^n)|}{|\mathcal{J}(\varphi^{n+1}, \omega^{n+1})|}.$$

Le gradient de la fonctionnelle $\mathcal{J}(\varphi^n, \omega^n)$ par rapport aux paramètres ω est quant à lui égal à $\partial_{\omega} \mathcal{L}(\varphi^n, \omega^n, \xi^n)$ avec

$$\partial_{\omega} \mathcal{L}(\varphi^n, \omega^n, \xi^n) = \omega^n - \int_0^T \int_{\Omega} J \xi^n dx dt$$

De plus le pas de descente est déterminé en utilisant la règle d'Armijo [20]. Elle consiste à chercher le plus grand pas σ_n tel que :

$$\mathcal{J}(\varphi^n + \sigma^n d^n, \omega^n) \leq \mathcal{J}(\varphi^n, \omega^n) + \beta \sigma^n \partial_{\omega} \mathcal{J}(\varphi^n, \omega^n) \cdot d^n \quad (2.3.5)$$

où $d^n = -\partial_{\omega} \mathcal{L}(\varphi^n, \omega^n, \xi^n)$ est la direction de descente et $\beta \in [0, 1]$ un paramètre de relaxation.

L'ensemble des programmes d'optimisation développés dans cette thèse ont été codés en python dans le logiciel FEniCS. FEniCS est un logiciel qui permet de résoudre les équations aux dérivées partielles (EDP) à l'aide de la méthode des éléments finis.

2.4 Schémas numériques

Nous allons maintenant décrire succinctement les schémas numériques utilisés dans ce travail. Le problème d'état (2.3.1) a été résolu en considérant la forme découplée suivante:

$$\begin{cases} \partial_t \varphi - \Delta \mu + (1 - \omega)g(\varphi) = J & \text{dans } \Omega \times [0, T] \\ \mu = -\alpha \Delta \varphi + f(\varphi) & \text{dans } \Omega \times [0, T] \\ \frac{\partial \varphi}{\partial \nu} = \frac{\partial \mu}{\partial \nu} = 0 & \text{sur } \partial \Omega \\ \varphi|_{t=0} = \varphi_0 & \text{dans } \Omega \end{cases} \quad (2.4.1)$$

Le problème adjoint associé à ce problème découplé s'écrit:

$$\begin{cases} -\partial_t \xi + \alpha \Delta \pi - f'(\varphi) \Delta \xi + g'(\varphi) \xi + (\hat{\varphi} - \varphi) = 0 \\ \pi = \Delta \xi \\ \frac{\partial \xi}{\partial \nu} = \frac{\partial \pi}{\partial \nu} = 0 \\ \xi(T) = \hat{\varphi}(T) - \varphi(T) \end{cases} \quad (2.4.2)$$

¹Leur annulation suivant la direction $\delta \xi$ permet de retrouver le système d'état.

Algorithm 1 Algorithme d'optimisation de descente

Initialisation de l'algorithme: $n = 0$ et $\omega^0 = \omega_0$, $E = 1$

while $E > \epsilon$ **do**

Calcul de la variable d'état φ^n par résolution du problème d'état (2.3.1) avec $\omega = \omega^n$ sur $[0, T]$.

Calcul de la variable adjointe ξ^n par résolution du problème adjoint (2.3.4) avec $\varphi = \varphi^n$ et $\omega = \omega^n$.

Calcul de la direction de descente $d^n = -\partial_\omega \mathcal{L}(\varphi^n, \omega^n, \xi^n)$

Recherche du pas de descente σ_n en utilisant la règle d'Armijo

Mise à jour du paramètre de contrôle:

$$\omega^{n+1} = \omega^n + \sigma_n d^n$$

Résoudre l'équation d'état (2.3.1) avec $\omega = \omega^{n+1}$ sur $[0, T]$ et obtenir φ^{n+1}

Évaluer la fonctionnelle objectif $\mathcal{J}(\varphi^{n+1}, \omega^{n+1})$

Évaluer du critère de convergence $E = \frac{|\mathcal{J}(\varphi^{n+1}, \omega^{n+1}) - \mathcal{J}(\varphi^n, \omega^n)|}{|\mathcal{J}(\varphi^{n+1}, \omega^{n+1})|}$

$n = n + 1$

end while

Les équations de la cinétique des lactates (2.4.1) et les équations adjointes (2.4.2) ont été discrétisées temporellement par un schéma de Crank-Nicolson. Les problèmes variationnels discrétisés en temps s'écrivent donc :

$$\begin{aligned} \mu_{mid} &= (1 - \theta)\mu^{n-1} + \theta\mu^n \text{ avec } \theta = 0.5 \text{ (Crank-Nicolson)} \\ \int_{\Omega} \varphi^n p_1 dx - \Delta t \int_{\Omega} \nabla \mu_{mid} \nabla p_1 dx + \Delta t \int_{\Omega} g(\varphi^n) p_1 dx - \Delta t \int_{\Omega} (1 - \omega^n) J p_1 dx &= \int_{\Omega} \varphi^{n-1} p_1 dx \\ \int_{\Omega} \mu^n q_1 dx + \int_{\Omega} f(\varphi^n) q_1 dx + \alpha \int_{\Omega} \nabla \varphi^n \nabla q_1 dx &= 0 \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} \pi_{mid} &= (1 - \theta)\pi^{n-1} + \theta\pi^n \text{ avec } \theta = 0.5 \text{ (Crank-Nicolson)} \\ \int_{\Omega} \xi^{n-1} p_2 dx - \int_{\Omega} \xi^n p_2 dx - \alpha \Delta t \int_{\Omega} \nabla \pi_{mid} \nabla p_2 dx - \Delta t \int_{\Omega} f'(\varphi^n) \pi_n p_2 dx \\ + \Delta t \int_{\Omega} g'(\varphi^n) \xi^n p_2 dx + \Delta t \int_{\Omega} (\varphi^n - \hat{\varphi}) p_2 dx &= 0 \\ \int_{\Omega} \pi^n q_2 dx + \int_{\Omega} \nabla \xi^n \nabla q_2 dx &= 0 \end{aligned}$$

φ^n (respectivement φ^{n-1}) et μ^n désignent les variables d'état au temps t^n (resp. t^{n-1}), Δt le pas de temps. ξ^n (resp. ξ^{n-1}) et π^n désignent les variables adjointes au temps t^n (resp. t^{n-1}). p_1 , q_1 , p_2 et q_2 sont les fonctions tests des équations.

Ces équations ont été résolues par la méthode des éléments finis en considérant des éléments de Lagrange P_1 avec le logiciel FEniCS. Le problème d'état non linéaire a été résolu par la méthode de Newton alors que le problème adjoint linéaire a été résolu par un solveur de Krylov (GMRES).

Chapter 3

Modèles et principaux résultats

Ce chapitre a pour but de décrire succinctement les principaux résultats mathématiques et numériques obtenus dans la thèse. L'ensemble de ces résultats sera détaillé dans la partie II, par l'intermédiaire des publications scientifiques associées.

Dans un premier temps (section 3.1), nous nous sommes intéressés à la modélisation mathématique et numérique, par une équation de type Cahn-Hilliard généralisée, de la concentration de lactate cérébrale au niveau d'un gliome, et à l'influence d'un traitement sur son évolution. Ce traitement est modélisé par un coefficient pénalisant soit sur la vitesse maximale de transport entre le sang et la cellule, soit sur le terme de production ou de consommation de lactate. Le but étant d'obtenir un traitement le moins dosé possible, un problème de contrôle optimal est introduit, et l'analyse mathématique est effectuée. Il est à noter que pour mener à bien l'étude numérique, les différents coefficients du modèle ont été identifiés à partir de données de patients malades fournies par le CHU de Poitiers.

Dans un second temps (section 3.2 et section 3.3) nous avons couplé l'équation précédente caractérisant la cinétique du lactate cérébral, à une équation de type réaction-diffusion modélisant l'évolution de la tumeur. Pour ce modèle nous avons considéré deux traitements, un ciblant la tumeur (chimiothérapie) et l'autre ciblant le taux de lactate. A nouveau les traitements sont utilisés comme des fonctions de contrôle permettant la recherche de dosages optimaux. De nombreuses simulations numériques sont proposées (section 3.2) ainsi que l'étude mathématique du modèle et du problème de contrôle associé (section 3.3).

Finalement, dans la section 3.4, nous avons, pour la cinétique des lactates, utilisé un modèle faisant intervenir à la fois la concentration des lactates intracellulaire et capillaire. L'équation de la tumeur restant quant à elle inchangée. Une étude mathématique et numérique de ce modèle a été menée.

3.1 Contrôle optimal d'un modèle de cinétique du lactate cérébral

L'ensemble des résultats ainsi que les démonstrations associées à cette section sont détaillés dans la partie II, chapitre 4 et ont été publiés dans *Asymptotic Analysis* [124].

A- Description du modèle

Dans ce paragraphe nous nous intéressons à la modélisation de la cinétique du taux de concentration de lactate par une équation de type Cahn-Hilliard généralisée avec une fonction de contrôle. Afin de diminuer le nombre de paramètres intervenant dans le modèle, le lactate extra-cellulaire a été négligé. Cette simplification est nécessaire car notre but est d'identifier les paramètres du modèle à l'aide de données médicales issues de patients atteints de gliome, mais le nombre de données est limité. Pour garder l'hétérogénéité de la répartition des concentrations de lactates dans la tumeur, nous remplaçons l'équation de réaction diffusion du modèle de Aubert Costalat [10] par l'équation de type Cahn-Hilliard généralisée suivante:

$$\partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + (1 - \omega) \frac{\kappa \varphi}{\kappa' + |\varphi|} = J \quad \text{dans } \Omega \times (0, T], \quad (3.1.1)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Delta \varphi}{\partial \nu} = 0 \quad \text{sur } \partial \Omega \quad (3.1.2)$$

$$\varphi|_{t=0} = \varphi_0 \quad (3.1.3)$$

où Ω est un domaine borné et régulier de \mathbb{R}^n , $n = 2$ ou 3 et le vecteur ν est la normale unitaire sortante à la frontière $\partial \Omega$. L'inconnue φ représente la concentration de lactate intracellulaire, κ la vitesse maximale de transport entre le sang et la cellule, κ' une constante positive de type Michaelis-Menten et α le coefficient de diffusion. Le terme J caractérise la production et la consommation de lactate.

Nous cherchons à réduire la concentration de lactate en ajoutant une fonction de contrôle ω qui représente le traitement requis, censé inhiber les échanges de lactate dans le cerveau tout en limitant les effets secondaires. La fonction ω prend des valeurs dans l'intervalle $[0, 1]$ ($\omega = 0$ signifie l'absence de traitement et $\omega = 1$ correspond à l'absence d'échanges de lactate). La fonctionnelle objective que nous voulons minimiser s'écrit alors :

$$\mathcal{J}(\varphi, \omega, \tau) = \frac{1}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (\varphi - \hat{\varphi})^2 dx dt + \frac{1}{2} \int_\Omega (\varphi(\tau) - \hat{\varphi}(\tau))^2 dx + \frac{\beta}{2} \int_0^\tau \int_\Omega \omega^2 dx dt + \beta_T \tau, \quad (3.1.4)$$

où τ représente la durée du traitement, et $\hat{\varphi}$ la cible de l'évolution des concentrations de lactate. Les troisième et quatrième termes de \mathcal{J} pénalisent respectivement les grandes quantités de médicament et les traitements longs, dans le but de limiter les effets secondaires du traitement. β et β_T sont des constantes positives.

L'objectif de cette section est d'étudier mathématiquement et numériquement le problème suivant

$$\text{Minimiser } \mathcal{J}(\varphi, \omega, \tau) \text{ avec } \varphi \text{ solution de (3.1.1) – (3.1.3) et } \omega \in \mathcal{U}_{ad}, \tau \in (0, T]. \quad (3.1.5)$$

L'ensemble admissible de contrôle est défini par:

$$\mathcal{U}_{ad} = \{\omega \in L^\infty(\Omega \times [0, T]) : 0 \leq \omega \leq 1\}$$

À cette fin, nous considérons d'abord les hypothèses suivantes:

- les constantes κ, κ', α et J sont positives.
- pour simplifier, dans certaines parties, nous posons $f(\varphi) = \varphi^3 - \varphi$, conduisant à $f'(\varphi) \geq -1$. Quoiqu'il en soit, nos résultats sont valables pour toute fonction cubique avec un coefficient dominant positif. Dans le cas général on a $f' \geq -c_0, \quad c_0 > 0$.

Nous réécrivons tout d'abord (3.1.1) sous la forme plus faible équivalente suivante (voir [106]):

$$(-\Delta)^{-1} \partial_t \bar{\varphi} - \alpha \Delta \bar{\varphi} + \overline{f(\bar{\varphi})} + (-\Delta)^{-1} (1 - \omega) g(\bar{\varphi}) = 0 \quad (3.1.6)$$

$$\frac{d \langle \varphi \rangle}{dt} + \langle (1 - \omega) g(\varphi) \rangle = J \quad (3.1.7)$$

$$\frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial \nu} = 0 \quad (3.1.8)$$

$$\bar{\varphi}|_{t=0} = \bar{\varphi}_0; \langle \varphi \rangle|_{t=0} = \langle \varphi_0 \rangle \quad (3.1.9)$$

avec $\bar{\varphi} = \varphi - \langle \varphi \rangle, \overline{f(\bar{\varphi})} = f(\varphi) - \langle f(\varphi) \rangle$ où $\langle \cdot \rangle = \frac{1}{\text{Vol}(\Omega)} \int_{\Omega} \cdot dx$. De plus $g(\varphi) = \frac{\kappa \varphi}{\kappa' + |\varphi|}$ et $g'(\varphi) = \frac{\kappa \kappa'}{(\kappa' + |\varphi|)^2}$.

B- Résultats mathématiques

- Nous avons tout d'abord montré que le système (3.1.6)–(3.1.9) est bien posé d'où le théorème :

Théorème 3.1.1. *Supposons que φ_0 est donné tel que $\varphi_0 \in H^1(\Omega)$.*

Alors (3.1.6)–(3.1.9) admet une unique solution faible φ , tel que $\varphi \in L^\infty([0, T], H^1(\Omega)) \cap C([0, T]; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^3(\Omega))$ et $\frac{\partial \varphi}{\partial t} \in L^2([0, T], H^{-1}(\Omega)) \forall T > 0$.

Nous avons également démontré une régularité supplémentaire de la solution.

- D'autre part, nous avons travaillé, en suivant le raisonnement proposé par [58], sur la fonctionnelle objective relaxée de (3.1.4), à savoir :

$$\mathcal{J}_r(\varphi, \omega, \tau) = \frac{1}{2} \int_0^\tau \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2 dx dt + \frac{1}{2r} \int_{\tau-r}^\tau \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2 dx dt + \frac{\beta}{2} \int_0^\tau \int_{\Omega} \omega^2 dx dt + \beta_T \tau. \quad (3.1.10)$$

Avec r une constante dans $]0, \tau[$.

Nous avons montré l'existence d'une solution pour le problème de minimisation (3.1.5), en prouvant le théorème suivant:

Théorème 3.1.2. *Il existe $\omega^* \in \mathcal{U}_{ad}$ et $\tau^* \in (0, T]$ tel que:*

$$\inf_{\substack{(\omega, \tau) \in \mathcal{U}_{ad} \times (0, T] \\ \varphi = S_1(\omega)}} \mathcal{J}_r(\varphi, \omega, \tau) = \mathcal{J}_r(\varphi^*, \omega^*, \tau^*)$$

avec $\varphi^* = S_1(\omega^*)$ où S_1 est l'opérateur "contrôle-état" défini par

$$\omega \in \mathcal{U}_{ad} \mapsto S_1(\omega) = \varphi,$$

avec φ l'unique solution faible de (3.1.1)–(3.1.3) avec la donnée initiale φ_0 et le paramètre ω sur $[0, T]$.

• Pour établir la Fréchet différentiabilité de l'opérateur contrôle-état par rapport au contrôle ω , nous avons d'abord étudié les équations d'état linéarisées. Ces dernières s'écrivent

$$\partial_t \Phi - \Delta \Xi + (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)\Phi - hg(\varphi^*) = 0 \quad \text{dans } \Omega \times [0, T] \quad (3.1.11)$$

$$\Xi + \alpha \Delta \Phi - f'(\varphi^*)\Phi = 0 \quad \text{dans } \Omega \times [0, T] \quad (3.1.12)$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Xi}{\partial \nu} = 0 \quad \text{sur } \Gamma \times [0, T] \quad (3.1.13)$$

$$\Phi|_{t=0} = 0, \Xi|_{t=0} = 0 \quad (3.1.14)$$

où $h \in L^2(\Omega \times [0, T])$, Nous avons montré l'existence d'une solution régulière unique de ce système linéarisé (3.1.11)–(3.1.14) en prouvant le théorème suivant:

Théorème 3.1.3. *Soit $\omega^* \in \mathcal{U}_{ad}$ et $\varphi^* = S_1(\omega^*)$.*

Alors pour tous $h \in L^2(\Omega \times [0, T])$, il existe une unique solution (Φ^h, Ξ^h) pour (3.1.11)–(3.1.14) avec:

$$\Phi^h \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^3(\Omega)) \cap H^1(0, T; H^{-1}(\Omega)),$$

$$\Xi^h \in L^2(0, T; H^1(\Omega)),$$

satisfaisant, pour tous v dans $H^1(\Omega)$,

$$\langle \partial_t \Phi^h, v \rangle_{H^{-1}, H^1} + \int_{\Omega} \nabla \Xi^h \nabla v \, dx + \int_{\Omega} (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)\Phi^h v \, dx - \int_{\Omega} hg(\varphi^*) v \, dx = 0, \quad (3.1.15)$$

$$\int_{\Omega} \Xi^h v \, dx + \alpha \int_{\Omega} \Delta \Phi^h v \, dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*)\Phi^h v \, dx = 0. \quad (3.1.16)$$

En outre, la Fréchet différentiabilité de la fonctionnelle objective par rapport au contrôle est donnée par

$$(D_{\omega} \mathcal{J}(\omega^*, \tau^*)) h = \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h \, dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h \, dx dt + \beta \int_0^T \int_{\Omega} \omega^* h \, dx dt. \quad (3.1.17)$$

Afin d'éliminer la présence de la variable d'état linéaire Φ^h de (3.1.17), nous avons utilisé le système adjoint suivant

$$-\partial_t \xi + \alpha \Delta \pi = f'(\varphi^*)\pi - (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)\xi + (\varphi^* - \hat{\varphi}) + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)(\varphi^* - \hat{\varphi}) \quad \text{sur } (0, \tau^*) \times \Omega \quad (3.1.18)$$

$$\pi = \Delta \xi \quad \text{sur } (0, \tau^*) \times \Omega \quad (3.1.19)$$

$$\partial_{\nu} \xi = \partial_{\nu} \pi = 0 \quad \text{sur } (0, \tau^*) \times \Gamma \quad (3.1.20)$$

$$\xi(\tau^*) = 0 \quad \text{dans } \Omega. \quad (3.1.21)$$

où χ c'est la fonction indicatrice. Le caractère bien posé des équation adjointes est énoncé dans le théorème ci-dessous

Théorème 3.1.4. *Pour tous $\omega \in \mathcal{U}_{ad}$, il existe une unique (ξ, π) associé à $S(\omega) = (\varphi, \mu)$ solution de (3.1.18)–(3.1.21) avec*

$$\xi \in L^2(0, \tau^*; H^2(\Omega)) \cap H^1(0, \tau^*; H^{-2}(\Omega)) \cap C^0([0, \tau^*]; L^2(\Omega))$$

$$\pi \in L^2(0, \tau^*; L^2(\Omega))$$

satisfaisant

$$-\langle \partial_t \xi, p \rangle_{H^{-2}, H^2} + \alpha \int_{\Omega} \pi \Delta p \, dx + \int_{\Omega} (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)\xi p \, dx - \int_{\Omega} \left(f'(\varphi^*)\pi p + (\varphi^* - \hat{\varphi})p + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)(\varphi^* - \hat{\varphi})p \right) dx = 0 \quad (3.1.22)$$

$$\int_{\Omega} \pi q \, dx + \int_{\Omega} \nabla \xi \nabla q \, dx = 0 \quad (3.1.23)$$

pour $p, t \in (0, \tau^*)$ et $\forall q \in H^1(\Omega)$ et $p \in H^2(\Omega)$.

• Enfin, nous avons montré que le contrôle ω^* satisfait la condition du premier ordre d'optimalité simplifiée suivante

Théorème 3.1.5. Soit $(\omega^*, \tau^*) \in \mathcal{U}_{ad} \times [0, T]$ un minimiseur du problème de minimisation avec des variables d'état $S(\omega^*) = (\varphi^*, \mu^*)$ et variables adjointes associées (ξ, π) .
En posant $h = \omega^h - \omega^*$, il s'ensuit que

$$\beta \int_0^T \int_{\Omega} \omega^* (\omega^h - \omega^*) dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h g(\varphi^*) \xi dx dt \geq 0, \quad \forall \omega^h \in \mathcal{U}_{ad}.$$

Remarque 1. Nous aurions également pu placer la fonction de contrôle sur J au lieu de κ , ce qui signifie cette fois que le traitement inhibe la production de lactate dans les cellules tumorales.
Dans ce cas le problème à résoudre s'écrit comme suit :

$$\begin{cases} \partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + g(\varphi) = (1 - \omega)J & \text{dans } \Omega \times (0, T], \\ \frac{\partial \varphi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Delta \varphi}{\partial \nu} = 0 & \text{sur } \partial \Omega \\ \varphi|_{t=0} = \varphi_0 \end{cases}$$

Les résultats mathématiques obtenus précédemment restent encore valables dans ce cas. D'ailleurs c'est ce problème qui est utilisé pour les simulations numériques.

C- Résultats numériques

Le modèle proposé fait apparaître plusieurs constantes κ , κ' , J et α . Dans l'ensemble des simulations réalisées, nous avons fixé le coefficient de diffusion α à 0.01. Afin d'effectuer des simulations les plus réalistes possibles, les autres constantes ont été identifiées à l'aide de données biologiques fournies par le CHU de Poitiers. Pour cela, nous avons utilisé des données (évolution de la concentration de lactate dans le temps) *in vivo*, collectées par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) au CHU de Poitiers, et correspondant à des patients anonymes atteints de gliome. Comme nous ne disposons que de données globales sur la concentration de lactates, pour mener à bien le processus d'identification, nous avons tout d'abord supposé que la concentration de lactate est spatialement constante dans le cerveau. Ainsi l'équation (3.1.1) (avec $\omega = 0$) se réduit donc à l'équation différentielle suivante

$$\partial_t \varphi + \frac{\kappa \varphi}{\kappa' + |\varphi|} = J. \quad (3.1.24)$$

Selon les données à notre disposition, les patients ont été divisés en deux catégories. Une catégorie pour la quelle l'évolution des lactates peut être décomposée en deux phases distinctes : une première phase avec des lactates quasi constants, correspondant à une évolution tumorale lente et une deuxième phase où les lactates évoluent fortement, correspondant à une croissance tumorale rapide. La seconde catégorie concerne des patients pour lesquelles l'évolution des lactates ne peut pas être scindée en deux phases distinctes.

Les figures 3.1 comparent la solution obtenue par résolution de l'équation différentielle (3.1.24) avec les paramètres identifiés pour un patient de la première catégorie, aux données médicales. Cette figure montre que le modèle est globalement capable de reproduire la dynamique de la concentration de lactate. Des résultats similaires ont été obtenus pour les autres patients.

Pour les simulations numériques présentées, Ω est une ellipse paramétrée par $x = 6 \cos \theta$ et $y = 8 \sin \theta$, avec $\theta \in [0, 2\pi]$ représentant la partie du cerveau entourant la tumeur. A l'intérieur de l'ellipse, la zone tumorale initiale est délimitée par un cercle de rayon $r = 0.8$ (voir Figure 3.2). Dans la suite, le paramètre de contrôle ω est associé à J (voir remarque 1). L'équation pour le lactate est alors la suivante:

$$\partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + g(\varphi) = (1 - \omega)J \quad (3.1.25)$$

Nous avons supposé que ω est constant (par rapport au temps et à l'espace) et que la durée du traitement est fixe. La fonctionnelle objectif se réduit donc à :

$$\tilde{J}(\varphi, \omega) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2 dx dt + \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\varphi(T) - \hat{\varphi}(T))^2 dx + \frac{1}{2} \omega^2$$

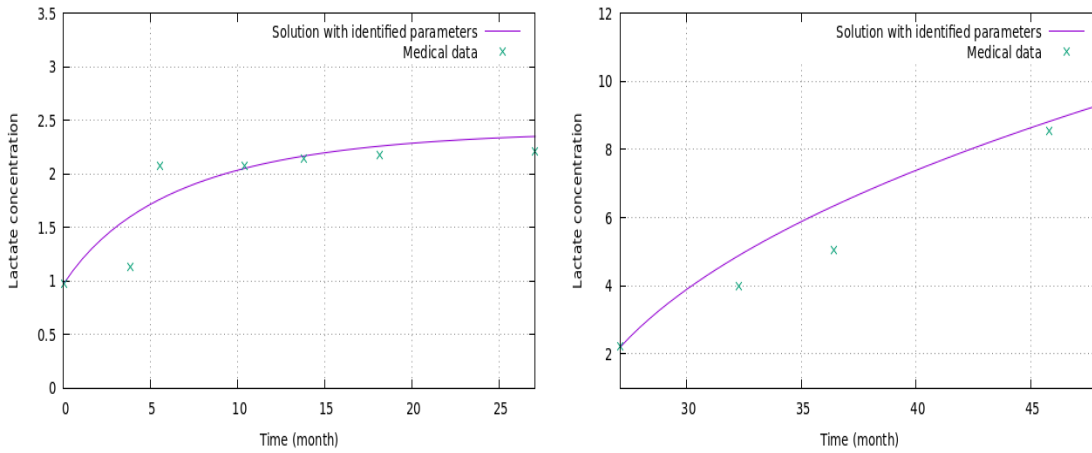


Figure 3.1: Evolution de la concentration de la lactate pour un patient de première catégorie. A gauche, les résultats dans la phase avec évolution tumorale lente et à droite les résultats dans la phase avec une croissance tumorale rapide.

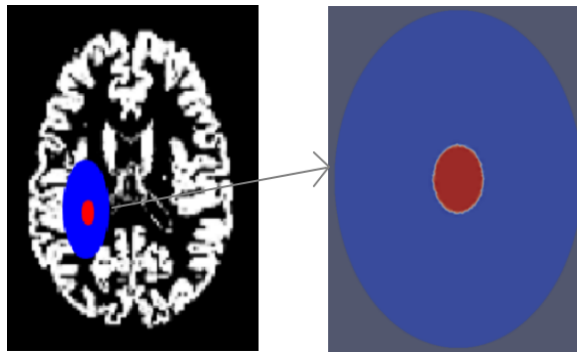


Figure 3.2: Schéma du cerveau et représentation du domaine Ω .

Nous avons utilisé une méthode d'éléments finis pour la discrétisation en espace de l'équation (3.1.25) et de son équation adjointe associée, et un schéma de Crank-Nicolson pour la discrétisation en temps.

La valeur cible de la concentration en lactate est fixée à $\hat{\varphi} = 0.8mM$ partout dans le cerveau, ce qui correspond à des niveaux normaux de concentration en lactate intracellulaire. A l'intérieur de la zone tumorale, la concentration de lactate initiale φ_0 est fixée à la valeur maximale de lactate atteinte par le patient avant le traitement ($\varphi_0 = 8.54$). De même la concentration en taux de lactate en dehors de la zone tumorale est initialement fixée à la valeur normale c'est à dire $\varphi_0 = 0.8mM$. A l'issue de l'algorithme d'optimisation, nous obtenons les valeurs de traitement optimaux ω^* pour chaque patient, permettant d'atteindre le taux de lactate cible. La figure 3.3 montre les concentrations finales de lactate pour un patient, après 6 mois sans traitement (à gauche) et avec le traitement optimal ω^* (à droite).

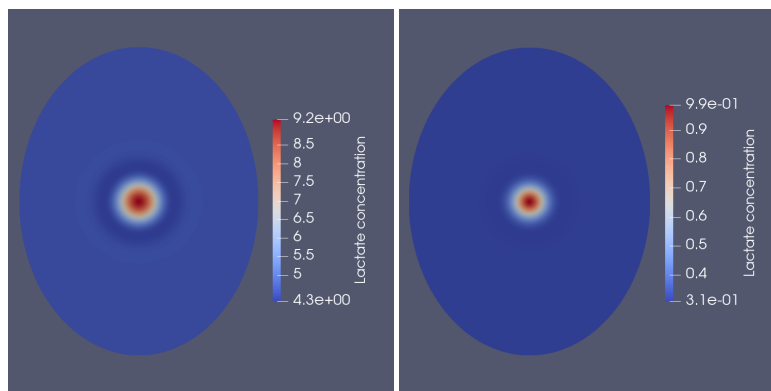


Figure 3.3: Distribution spatiale des niveaux de lactate à T=6 mois. À gauche, le patient n'a pas reçu de traitement. À droite, le patient a suivi le traitement optimal.

3.2 La simulation de l'évolution de la densité tumorale sous chimiothérapie seule ou combinée à un traitement visant à réduire les niveaux de lactate

L'ensemble des résultats associées à cette section sont détaillés dans la partie II, chapitre 5 et ont été soumis pour review, cet article a été écrit en collaboration étroite avec le CHU.

Dans ce paragraphe, nous nous intéressons à l'étude d'un modèle de croissance tumorale tenant compte de l'influence de la concentration de lactate. Ce modèle consiste en une équation de type Cahn-Hilliard pour la cinétique du lactate cérébral (l'équation étudiée dans le paragraphe précédent avec des termes de couplage) couplée à une équation de type réaction-diffusion pour la croissance tumorale. Des fonctions de contrôle représentant les traitements sont ajoutées. Ces paramètres de contrôle permettent d'optimiser les traitements chimiothérapie et anti-angiogénèses administrés aux patients malades souffrant de gliome, afin de réduire leurs concentrations de lactate cérébral et leur densité de cellules tumorales.

Nous considérons donc le modèle suivant :

$$\partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + \frac{\kappa(u)\varphi}{\kappa' + |\varphi|} = (1 - \omega)J(u) \quad \text{dans } \Omega \times (0, T], \quad (3.2.1)$$

$$\partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = (a(\varphi) - v)u(1 - \frac{u}{N}) - uP(\varphi) \quad \text{dans } \Omega \times (0, T], \quad (3.2.2)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Delta \varphi}{\partial \nu} = D\nabla u \cdot \nu = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega \quad (3.2.3)$$

$$\varphi|_{t=0} = \varphi_0, \quad u|_{t=0} = u_0 \quad (3.2.4)$$

Ω étant un domaine borné et régulier de \mathbb{R}^n , $n = 2$ ou 3 et le vecteur ν étant la normale unitaire sortante à la frontière $\partial\Omega$. L'inconnue φ représente la concentration de lactate intracellulaire, u représente la densité de la tumeur, κ est la vitesse maximale de transport entre le sang et la cellule, κ' est une constante positive de Michaelis-Menten modifiée, le terme J caractérise la production et la consommation de lactate, α est le coefficient de diffusion, D est le tenseur de diffusion, N est le nombre maximum de cellules pouvant tenir dans 1 mm^3 de tissu, a est le terme de prolifération et P est le terme de nécrose.

À l'aide de simulations nous avons étudié l'importance d'utilisation d'un traitement ciblant les lactates en complément la chimiothérapie afin de trouver une nouvelle stratégie thérapeutique pour les gliomes de grade 3 et 4. Dans cette étude nous simulons les évolutions des tumeurs et des concentrations de lactate pour deux patients virtuels atteints de gliome de grade 3 et 4 respectivement. Nous avons conservé le même domaine Ω que le paragraphe précédent (une ellipse paramétrée par $x = 6\cos\theta$ et $y = 8\sin\theta$, avec θ dans $[0, 2\pi]$). L'effet de la chimiothérapie seule ou en association avec un traitement ciblant la production de lactate a été étudié selon trois protocoles cliniques standards différents: *Protocole de Stupp - 5 jours* [135], *Protocole de Stupp - 1 jour* (seulement pour le gliome de grade 3) et *Protocole de Swanson* [137].

Notre objectif était de comparer les doses de chimiothérapie optimales nécessaires pour atteindre l'objectif de la tumeur, selon les différents protocoles d'administration, avec ou sans traitement supplémentaire du lactate. À titre d'exemple, on présente ici des résultats correspondant au patient de grade 4. Nous recherchons les dosages optimaux de traitements nécessaires pour réduire la densité des cellules tumorales et la concentration de lactate à des cibles souhaitées:

$$\hat{\varphi} = \begin{cases} 2 & \text{à l'intérieur} \\ 0.8 & \text{à l'extérieur} \end{cases} \quad \hat{u} = \begin{cases} 10^5 & \text{à l'intérieur} \\ 0 & \text{à l'extérieur} \end{cases}$$

Nous avons étudié d'abord la chimiothérapie administrée sans traitement du lactate ($\omega = 0$), la cible pour la densité de cellules tumorales est obtenu avec la valeur optimale $v^* = 21,9$. La concentration de lactate augmente encore pendant le traitement. Mais, au final, la diminution de la densité des cellules tumorales entraîne une diminution du lactate (Figure 3.4)

Afin d'étudier l'influence du traitement sur les lactates avec un traitement concomitant de chimiothérapie, nous avons fixé la valeur de chimiothérapie obtenu à $v = 21.9$ et nous avons testé trois dosages pour le traitement ciblant les lactates ($\omega = 0$, $\omega = 0.48$ et $\omega = 0.9$) et comparé les trajectoires résultantes pour la concentration de lactate et la densité de cellules tumorales. Comme prévu, la diminution de la densité des cellules tumorales est renforcée par l'association des deux thérapies (Figure 3.5). Finalement, nous avons comparé le dosage de la chimiothérapie, lorsque celle ci est combinée avec un traitement continu (chaque jour) pour les lactates. Cette fois, les cibles pour le lactate et la tumeur sont atteints avec les valeurs

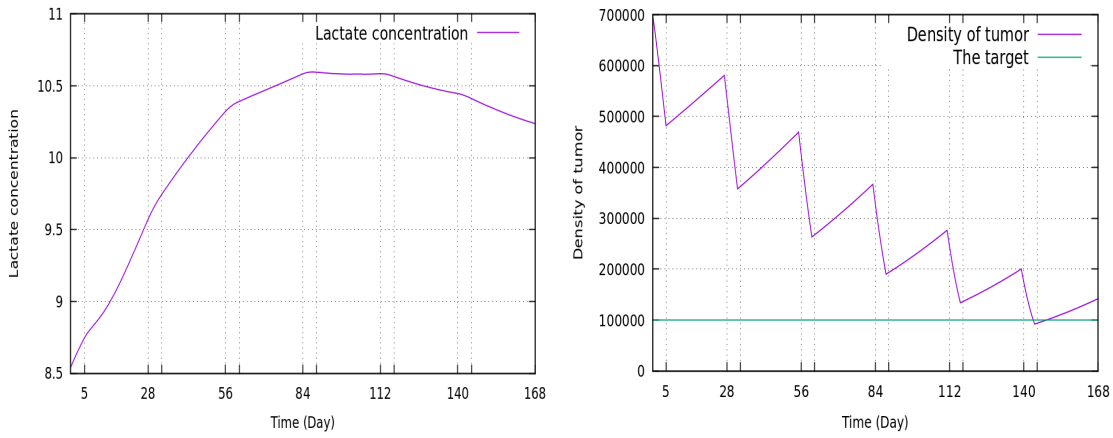


Figure 3.4: Évolution du taux de lactate (à gauche) et de la densité de la tumeur (à droite) au cours du temps avec le *protocole de Stupp* - 5 jours sans traitement du lactate ($\omega = 0$) et avec chimiothérapie optimale ($v^* = 21.9$).

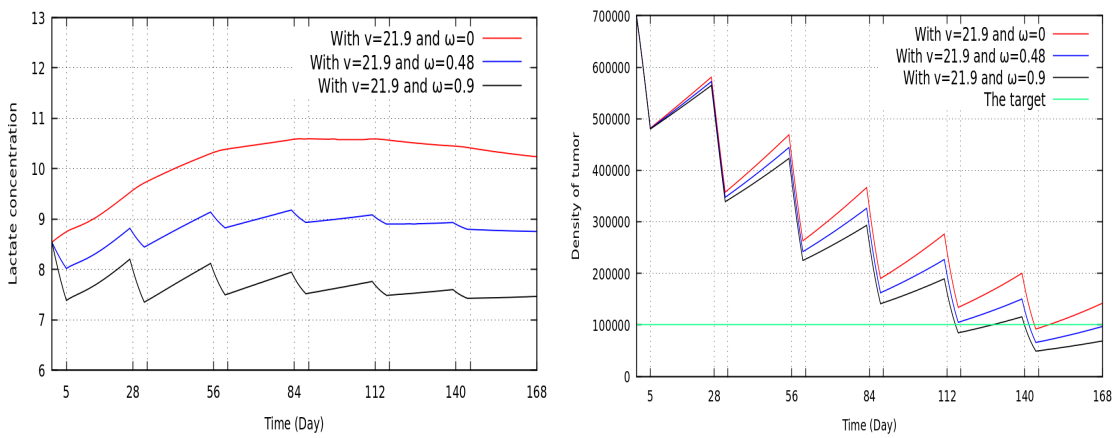


Figure 3.5: Évolution du taux de lactate (à gauche) et de la densité de la tumeur (à droite) au cours du temps pour de thérapies en concomitant avec $v = 21.9$ et $\omega (= 0; 0.48; 0.9)$ variant.

$\omega^* = 0.48$ et $v^* = 14.4$ (Figure 3.6). La valeur optimale de chimiothérapie est réduite de 34%, par rapport aux résultats de la Figure 3.4, grâce à la thérapie additionnelle pour le lactate.

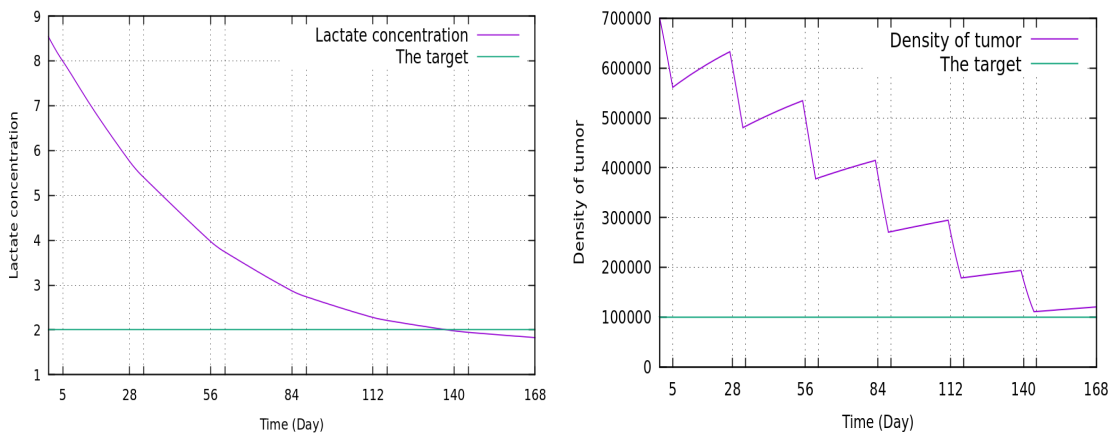


Figure 3.6: Évolution du taux de lactate (à gauche) et de la densité de la tumeur (à droite) au cours du temps avec un traitement continu du lactate ($\omega^* = 0.48$) et chimiothérapie optimale ($v^* = 14.4$).

3.3 Contrôle optimal des thérapies sur un modèle de croissance tumorale

Cette section résume le chapitre 6 de la partie II de la thèse. Ce chapitre sera prochainement soumis pour review.

A- Description du modèle

Dans ce paragraphe, nous reprenons le modèle précédent. Nous cherchons à réduire la densité tumorale et la concentration de lactate jusqu'aux cibles souhaitées en agissant sur les deux fonctions de contrôle ω et v qui représentent les traitements. La fonctionnelle coût que nous voulons minimiser s'écrit alors:

$$\begin{aligned} \mathcal{J}(\varphi, u, \omega, v, \tau) = & \frac{b_1}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (\varphi - \hat{\varphi})^2 dxdt + \frac{b_2}{2} \int_\Omega (\varphi(\tau) - \hat{\varphi}(\tau))^2 dx + \frac{b_3}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (u - \hat{u})^2 dxdt \\ & + \frac{b_4}{2} \int_\Omega (u(\tau) - \hat{u}(\tau))^2 dx + \frac{b_5}{2} \int_0^T \int_\Omega \omega^2 dxdt + \frac{b_6}{2} \int_0^T \int_\Omega v^2 dxdt + \beta_T \tau \end{aligned} \quad (3.3.1)$$

où τ représente la durée du traitement, $\hat{\varphi}, \hat{u}$ les cibles de l'évolution des concentrations de lactate et la densité de la tumeur. Les cinquième, sixième et septième termes de \mathcal{J} pénalisent respectivement les grandes quantités de médicament et les traitements longs, dans le but de limiter les effets secondaires du traitement. $b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6$ et β_T sont des constantes positives.

L'objectif est donc d'étudier mathématiquement et numériquement le problème d'optimisation suivant

$$\text{Minimiser } \mathcal{J}(\varphi, u, \omega, v, \tau) \text{ avec } (\varphi, u) \text{ solution de (3.2.1) - (3.2.4) et } (\omega, v) \in \mathcal{U}_{ad}, \tau \in (0, T]. \quad (3.3.2)$$

où l'ensemble admissible des contrôles satisfait

$$\mathcal{U}_{ad} = \{(\omega, v) \in L^\infty(\Omega \times [0, T]) \times L^\infty(\Omega \times [0, T]) : 0 \leq \omega \leq 1, 0 \leq v \leq V_{max}\} \text{ avec } V_{max} \geq 0.$$

À cette fin, nous considérons les hypothèses suivantes:

- pour simplifier, dans certaines sections, nous posons $f(s) = s^3 - s$, conduisant à $f'(s) \geq -1$. Quoiqu'il en soit, nos résultats sont valables pour toute fonction cubique avec un coefficient dominant positif. Dans le cas général on a $f' \geq -c_0, c_0 > 0$.
- les constantes κ' et α sont positives.
- la vitesse maximale de transport entre le sang et la cellule κ est définie par $\kappa(u) = \kappa_0 + \beta u$ où $\kappa_0, \beta \geq 0$.
- le phénomène de production et de consommation de lactate par la cellule J est défini par $J(u) = J_0 + \delta u$ où $J_0, \delta \geq 0$.
- le taux de prolifération $a(\varphi)$ est de classe $C^2(\mathbb{R})$. De plus, a et a' sont Lipschitz continu dans \mathbb{R} avec $a' \in L^\infty(\mathbb{R})$.
- le terme de nécrose $P(\varphi)$ est de classe $C^2(\mathbb{R})$ avec $P \geq 0$. De plus, P et P' sont Lipschitz continu dans \mathbb{R} avec $P' \in L^\infty(\mathbb{R})$.
- la matrice D est symétrique et il existe $d > 0$ tel que $((D\xi, \xi)) \geq d|\xi|^2, \forall \xi \in \mathbb{R}^3, \xi \neq 0$.

De plus nous réécrivons tout d'abord le problème (3.2.1) sous la forme plus faible suivante : (voir [106]):

$$(-\Delta)^{-1} \partial_t \bar{\varphi} - \alpha \Delta \bar{\varphi} + \overline{f(\varphi)} + (-\Delta)^{-1} \overline{\left(\frac{\kappa(u)\varphi}{\kappa' + |\varphi|} \right)} - (-\Delta)^{-1} \overline{(1 - \omega)J(u)} = 0 \quad (3.3.3)$$

$$\partial_t u - \text{div}(D\nabla u) - (a(\varphi) - v)u \left(1 - \frac{u}{N}\right) + uP(\varphi) = 0 \quad (3.3.4)$$

$$\frac{d \langle \varphi \rangle}{dt} + \left\langle \frac{\kappa(u)\varphi}{\kappa' + |\varphi|} \right\rangle = \langle (1 - \omega)J(u) \rangle \quad (3.3.5)$$

$$\frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial \nu} = D\nabla u \cdot \nu = 0 \quad (3.3.6)$$

$$\bar{\varphi}|_{t=0} = \bar{\varphi}_0; \langle \varphi \rangle|_{t=0} = \langle \varphi_0 \rangle; u|_{t=0} = u_0 \quad (3.3.7)$$

avec $\bar{\varphi} = \varphi - \langle \varphi \rangle$ et $\overline{f(\varphi)} = f(\varphi) - \langle f(\varphi) \rangle$ où $\langle . \rangle = \frac{1}{\text{Vol}(\Omega)} \int_\Omega . dx$.

B- Résultats mathématiques

• Nous avons tout d'abord montré que le système (3.3.3)–(3.3.7) est bien posé, en prouvant le théorème suivant:

Théorème 3.3.1. *Supposons que (φ_0, u_0) sont donnés tels que $(\varphi_0, u_0) \in H^1(\Omega) \times L^2(\Omega)$ avec $0 \leq u_0 \leq N$.*

Alors (3.3.3)-(3.3.7) admet une unique solution faible (φ, u) , tel que:

$$\varphi \in L^\infty([0, T], H^1(\Omega)) \cap C([0, T]; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^3(\Omega)),$$

$$u \in L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega)) \cap C([0, T]; L^2(\Omega)) \text{ avec } 0 \leq u \leq N \text{ p.p.t dans } \Omega,$$

$$\text{et } \left(\frac{\partial \varphi}{\partial t}, \frac{\partial u}{\partial t} \right) \in (L^2([0, T], H^{-1}(\Omega)))^2 \forall T > 0.$$

Nous avons également démontré des régularités supplémentaires pour la solution.

• D'autre part, nous avons travaillé, en suivant le raisonnement de [58] et [124], sur la fonctionnelle objectif relaxée de (3.3.1), à savoir

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_r(\varphi, u, \omega, v, \tau) = & \frac{b_1}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (\varphi - \hat{\varphi})^2 dxdt + \frac{b_2}{2r} \int_{\tau-r}^\tau \int_\Omega (\varphi - \hat{\varphi})^2 dxdt + \frac{b_3}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (u - \hat{u})^2 dxdt \\ & \frac{b_4}{2r} \int_{\tau-r}^\tau \int_\Omega (u - \hat{u})^2 dxdt + \frac{b_5}{2} \int_0^T \int_\Omega \omega^2 dxdt + \frac{b_6}{2} \int_0^T \int_\Omega v^2 dxdt + \beta_T \tau, \end{aligned} \quad (3.3.8)$$

avec r une constante dans $]0, \tau[$.

Nous avons montré l'existence d'une solution pour (3.3.2), en prouvant le théorème suivant:

Théorème 3.3.2. *Il existe $(\omega^*, v^*) \in \mathcal{U}_{ad}$ et $\tau^* \in (0, T]$ tels que:*

$$\inf_{\substack{((\omega, v), \tau) \in \mathcal{U}_{ad} \times (0, T] \\ (\varphi, u) = S_1((\omega, v))}} \mathcal{J}_r(\varphi, u, \omega, v, \tau) = \mathcal{J}_r(\varphi^*, u^*, \omega^*, v^*, \tau^*)$$

avec $(\varphi^*, u^*) = S_1((\omega^*, v^*))$ où S_1 est l'opérateur "contrôle-état" défini par

$$(\omega, v) \in \mathcal{U}_{ad} \mapsto S_1(\omega, v) = (\varphi, u),$$

avec (φ, u) l'unique solution faible de (3.2.1)-(3.2.4) (avec la condition initiale (φ_0, u_0) et les paramètres ω et v) sur $[0, T]$.

Remarque 2. *Le problème (3.2.1)-(3.2.4) peut s'écrire sous la forme équivalente suivante (forme utile pour les démonstrations liées à l'optimisation):*

$$\begin{aligned} \partial_t \varphi - \Delta \mu + \frac{\kappa(u)\varphi}{\kappa' + |\varphi|} &= (1 - \omega)J(u) \quad \text{dans } \Omega \times (0, T], \\ \mu &= -\alpha \Delta \varphi + f(\varphi) \quad \text{dans } \Omega \times (0, T], \\ \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) &= (a(\varphi) - v)u(1 - \frac{u}{N}) - uP(\varphi) \quad \text{dans } \Omega \times (0, T], \\ \frac{\partial \varphi}{\partial \nu} = \frac{\partial \mu}{\partial \nu} &= D\nabla u \cdot \nu = 0 \quad \text{sur } \partial\Omega \times (0, T] \\ \varphi|_{t=0} &= \varphi_0, u|_{t=0} = u_0. \end{aligned}$$

On définit l'opérateur S par :

$$(\omega, v) \in \mathcal{U}_{ad} \mapsto S(\omega, v) = (\varphi, \mu, u),$$

où (φ, μ, u) est l'unique solution faible de la forme équivalente ci-dessus avec les données initiales (φ_0, u_0) et les paramètres (ω, v) sur $[0, T]$.

• Pour établir la Fréchet différentiabilité de l'opérateur S par rapport aux paramètres de contrôle (ω, v) ,

nous avons d'abord étudié les équations d'état linéarisées. Ces dernières s'écrivent :

$$\begin{aligned} \partial_t \Phi - \Delta \Xi + Y \kappa'(u^*) g(\varphi^*) + \Phi \kappa(u^*) g'(\varphi^*) - (1 - \omega^*) Y J'(u^*) \\ + h_1 J(u^*) = 0 \quad \text{dans } \Omega \times [0, T] \end{aligned} \quad (3.3.9)$$

$$\Xi + \alpha \Delta \Phi - f'(\varphi^*) \Phi = 0 \quad \text{dans } \Omega \times [0, T] \quad (3.3.10)$$

$$\begin{aligned} \partial_t Y - \operatorname{div}(D \nabla Y) - Y \left[(a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) - P(\varphi^*) \right] \\ - \Phi \left[a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) - u^* P'(\varphi^*) \right] + h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) = 0 \quad \text{dans } \Omega \times [0, T] \end{aligned} \quad (3.3.11)$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Xi}{\partial \nu} = D \nabla Y \cdot \nu = 0 \quad \text{sur } \Gamma \times [0, T] \quad (3.3.12)$$

$$\Phi|_{t=0} = 0, \Xi|_{t=0} = 0, Y|_{t=0} = 0 \quad (3.3.13)$$

où $g(s) = \frac{\varphi}{\kappa' + |\varphi|}$ et $h_1, h_2 \in (L^2(\Omega \times [0, T]))$.

Nous avons établi l'existence d'une solution régulière unique de ce système linéarisé (3.3.9)–(3.3.13) en prouvant le théorème suivant:

Théorème 3.3.3. *Soient $(\omega^*, v^*) \in \mathcal{U}_{ad}$ et $(\varphi^*, u^*) = S_1((\omega^*, v^*))$.*

Alors pour tout $h = (h_1, h_2) \in (L^2(\Omega \times [0, T]))^2$, il existe une unique solution (Φ^h, Ξ^h, Y^h) pour (3.3.9)–(3.3.13) avec:

$$\Phi^h \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^3(\Omega)) \cap H^1(0, T; H^{-1}(\Omega)),$$

$$\Xi^h \in L^2(0, T; H^1(\Omega)),$$

$$Y^h \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap H^1(0, T; L^2(\Omega)),$$

satisfaisant, pour tout v dans $H^1(\Omega)$,

$$\begin{aligned} \langle \partial_t \Phi^h, v \rangle_{H^{-1}, H^1} + \int_{\Omega} \nabla \Xi^h \nabla v \, dx + \int_{\Omega} Y^h [\kappa'(u^*) g(\varphi^*) - (1 - \omega^*) J'(u^*)] v \, dx \\ + \int_{\Omega} \Phi^h \kappa(u^*) g'(\varphi^*) v \, dx + \int_{\Omega} h_1 J(u^*) v \, dx = 0, \\ \int_{\Omega} \Xi^h v \, dx + \alpha \int_{\Omega} \Delta \Phi^h v \, dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \Phi^h v \, dx = 0. \\ \int_{\Omega} \partial_t Y^h v \, dx - \int_{\Omega} \operatorname{div}(D \nabla Y^h) v \, dx - \int_{\Omega} Y^h \left[(a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) - P(\varphi^*) \right] v \, dx \\ - \int_{\Omega} \Phi^h \left[a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) - u^* P'(\varphi^*) \right] v \, dx + \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) v \, dx = 0 \end{aligned}$$

De plus, la Fréchet différentiabilité de la fonctionnelle objective par rapport au contrôle est donnée par

$$\begin{aligned} \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h \, dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h \, dx dt \\ + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h \, dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h \, dx dt \\ + \int_0^T \int_{\Omega} \omega^* h \, dx dt + \int_0^T \int_{\Omega} v^* h \, dx dt \end{aligned} \quad (3.3.14)$$

Afin d'éliminer la présence des variables d'état linéarisées Φ^h et Y^h de (3.3.14), nous avons considéré le

système adjoint suivant

$$\begin{aligned} -\partial_t \xi + \alpha \Delta \pi - f'(\varphi^*) \pi + \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi - a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y \\ + P'(\varphi^*) u^* y - (\varphi^* - \hat{\varphi}) - \frac{1}{r} \left(\chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (\varphi^* - \hat{\varphi}) \right) = 0 \quad \text{sur } (0, \tau^*) \times \Omega \end{aligned} \quad (3.3.15)$$

$$\pi = \Delta \xi \quad \text{sur } (0, \tau^*) \times \Omega \quad (3.3.16)$$

$$\begin{aligned} -\partial_t y - \operatorname{div}(D\nabla y) + (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi - (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi \\ - \left(a(\varphi^*) - v^* \right) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y + P(\varphi^*) y - (u^* - \hat{u}) \\ - \frac{1}{r} \left(\chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (u^* - \hat{u}) \right) = 0 \quad \text{sur } (0, \tau^*) \times \Omega \end{aligned} \quad (3.3.17)$$

$$\partial_\nu \xi = \partial_\nu \pi = D\nabla y \cdot \nu = 0 \quad \text{sur } (0, \tau^*) \times \Gamma \quad (3.3.18)$$

$$\xi(\tau^*) = y(\tau^*) = 0 \quad \text{dans } \Omega. \quad (3.3.19)$$

dont le caractère bien posé est énoncé dans le théorème ci-dessous :

Théorème 3.3.4. *Pour tous $(\omega, v) \in \mathcal{U}_{ad}$, il existe un unique (ξ, π, y) associé à $S(\omega, v) = (\varphi, \mu, u)$ solution de (3.3.15)-(3.3.19) avec*

$$\xi \in L^2(0, \tau^*; H^2(\Omega)) \cap H^1(0, \tau^*; H^{-2}(\Omega)) \cap C^0([0, \tau^*]; L^2(\Omega)),$$

$$\pi \in L^2(0, \tau^*; L^2(\Omega)),$$

$$y \in L^\infty(0, \tau^*; H^1(\Omega)) \cap H^1(0, \tau^*; L^2(\Omega)),$$

satisfaisant

$$\begin{aligned} -\langle \partial_t \xi, p \rangle_{H^{-2}, H^2} + \alpha \int_{\Omega} \pi \Delta p \, dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \pi p \, dx + \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi p \, dx \\ - \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y p \, dx + \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* y p \, dx \\ - \int_{\Omega} \left((\varphi^* - \hat{\varphi}) p + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (\varphi^* - \hat{\varphi}) p \right) dx = 0 \\ \int_{\Omega} \pi q \, dx + \int_{\Omega} \nabla \xi \nabla q \, dx = 0 \\ \int_{\Omega} -\partial_t y q \, dx - \int_{\Omega} \operatorname{div}(D\nabla y) q \, dx + \int_{\Omega} (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi q \, dx - \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi q \, dx \\ - \int_{\Omega} \left(a(\varphi^*) - v^* \right) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y q \, dx + \int_{\Omega} P(\varphi^*) y q \, dx \\ - \int_{\Omega} \left((u^* - \hat{u}) q + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (u^* - \hat{u}) q \right) dx = 0 \end{aligned}$$

pour p.p. $t \in (0, \tau^*)$ et $\forall q \in H^1(\Omega)$ et $p \in H^2(\Omega)$.

• Enfin, nous avons montré que les contrôles ω^* et v^* satisfait la condition du premier ordre d'optimalité simplifiée suivante:

Théorème 3.3.5. *Soit $((\omega^*, v^*), \tau^*) \in \mathcal{U}_{ad} \times [0, T]$ un minimiseur du problème de minimisation avec des variables d'état $S(\omega^*, v^*) = (\varphi^*, \mu^*, u^*)$ et variables adjointes associées (ξ, π, y) .*

En posant $h_1 = \omega^h - \omega^$ et $h_2 = v^h - v^*$, il s'ensuit alors que*

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_{\Omega} \omega^* (\omega^h - \omega^*) \, dx dt + \int_0^T \int_{\Omega} v^* (v^h - v^*) \, dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y \, dx dt \\ - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h_1 J(u^*) \xi \, dx dt \geq 0, \quad \forall (\omega^h, v^h) \in \mathcal{U}_{ad}. \end{aligned}$$

C- Résultats numériques

Dans cette partie, nous avons exploré numériquement, le comportement du problème de contrôle optimal couplant le lactate et la tumeur. À cette fin, nous avons réalisé une étude numérique portant sur un gliome

traité par une chimiothérapie combinée à des thérapies antiangiogéniques. Ainsi, l'objectif est de calculer le traitement optimal de chimiothérapie ω^* et le traitement antiangiogénique optimal v^* pour traiter efficacement la tumeur et le lactate. Comme pour les paragraphes précédents le domaine Ω est une ellipse paramétrée par $x = 6\cos\theta$ et $y = 8\sin\theta$, avec θ dans $[0, 2\pi]$ représentant la partie du cerveau entourant la tumeur (voir Figure 3.2). Dans la suite, nous avons supposé que ω et v sont constantes par rapport à la variable d'espace, la fonctionnelle alors s'écrit :

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{J}}(\varphi, u, \omega, v) = & \frac{b_1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2 dxdt + \frac{b_2}{2} \int_{\Omega} (\varphi(T) - \hat{\varphi}(T))^2 dx + \frac{b_3}{2} \int_0^T \int_{\Omega} (u - \hat{u})^2 dxdt \\ & + \frac{b_4}{2} \int_{\Omega} (u(T) - \hat{u}(T))^2 dx + \frac{b_5}{2} \int_0^T \omega^2 dt + \frac{b_6}{2} \int_0^T v^2 dt. \end{aligned}$$

Nous avons utilisé une méthode d'éléments finis pour la discrétisation en espace de l'équation d'état et de son équation adjointe associée, et un schéma de Crank-Nicolson pour la discrétisation en temps. Le problème d'optimisation est résolu à l'aide d'un algorithme d'optimisation de descente basé sur les équations adjointes. Nous avons considéré le protocole thérapeutique de *Swanson* [139]. On considère ici le patient 1 (le même patient que dans le chapitre 4). Les conditions initiales de la tumeur et du lactate sont $u_0 = 7 \times 10^5$, $\varphi_0 = 8.54$ à l'intérieur de la zone tumorale et $u_0 = 0$, $\varphi_0 = 0.8$ à l'extérieur.

Nous recherchons les quantités minimales de traitements nécessaires pour réduire la densité des cellules tumorales et la concentration de lactate jusqu'aux cibles souhaitées:

$$\hat{\varphi} = \begin{cases} 4 & \text{à l'intérieur} \\ 0.8 & \text{à l'extérieur} \end{cases} \quad \hat{u} = \begin{cases} 10^5 & \text{à l'intérieur} \\ 0 & \text{à l'extérieur} \end{cases}$$

À la fin du processus d'optimisation, nous avons obtenu, les valeurs optimales $\omega^* = 0.893$ et $v^* = 7$. Les figures 3.7 montrent l'évolution temporelle des concentrations de lactate, (figure de gauche) et l'évolution de la densité tumorale (figure de droite), soumises aux quantités optimales de traitements. Cette figure

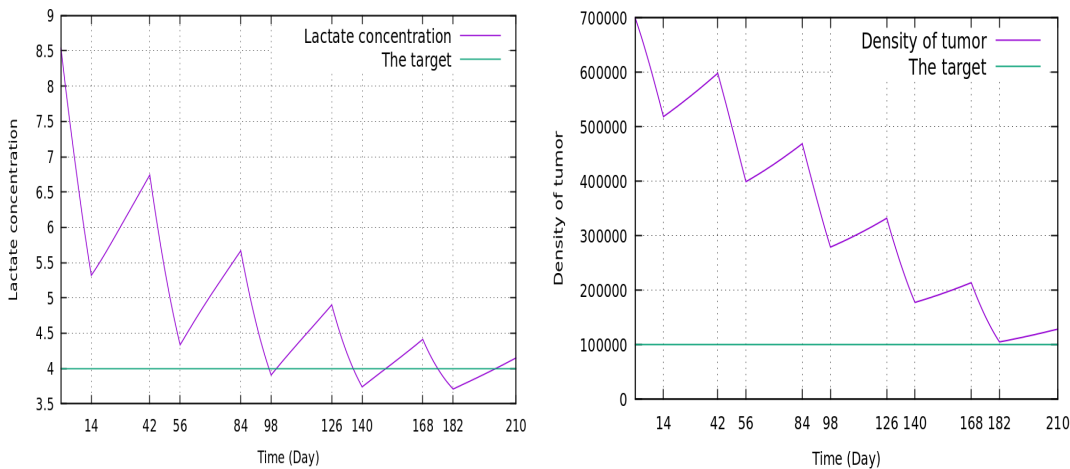


Figure 3.7: Évolution du taux de lactate (à gauche) et de la densité de la tumeur (à droite) au cours du temps pour le protocole de Swanson.

montre que le traitement permet de réduire drastiquement la concentration de lactate et la densité de la tumeur dans la zone de la tumeur. Ces résultats valident la modélisation proposée ainsi que la mise en place de l'outil numérique.

3.4 Contrôle optimal des thérapies sur un modèle de croissance tumorale avec cinétique du lactate cérébral

L'ensemble des résultats ainsi que les démonstrations associées à cette section sont détaillés dans la partie II, chapitre 7 et ont été soumis pour review.

A- Description du modèle

Ce paragraphe est consacré à l'étude d'une autre modèle de croissance tumorale pour les gliomes de haut grade, qui tient compte de l'influence de la concentration de lactates intracellulaires dans le cerveau, comme

dans les paragraphes précédents, mais aussi de l'influence de la concentration de lactates capillaires. Les équations modélisant la cinétique du lactate que nous considérons ont été introduites par [10]. Ce sont des équations de réaction diffusion. Le système à résoudre est ainsi composé de trois équations paraboliques dont les inconnues sont la densité des cellules tumorales u , la concentration de lactate intracellulaire φ et la concentration de lactate capillaire ψ . Il s'écrit :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = (a(\varphi + \psi) - p(s)v)u(1 - u) - ug(\varphi + \psi), & \text{dans } \Omega_T \\ \partial_t \varphi - \alpha \Delta \varphi + k(u, s) \left(\frac{\varphi}{K + \varphi} - \frac{\psi}{K' + \psi} \right) = \beta(u, s)J, & \text{dans } \Omega_T \\ \varepsilon \partial_t \psi - \rho \Delta \psi + k(u, s) \left(\frac{\psi}{K' + \psi} - \frac{\varphi}{K + \varphi} \right) = F(u, s)[L(u) - \psi], & \text{dans } \Omega_T \\ D\nabla u \cdot \mathbf{n} = \partial_{\mathbf{n}} \varphi = \partial_{\mathbf{n}} \psi = 0, & \text{sur } \Sigma_T \\ u(0) = u_0, \varphi(0) = \varphi_0, \psi(0) = \psi_0, & \text{dans } \Omega \end{array} \right.$$

où $\Omega_T = \Omega \times (0, T)$ et $\Sigma_T = \partial\Omega \times (0, T)$, Ω étant un domaine borné et régulier de \mathbb{R}^N avec $N = 1, 2, 3$, le vecteur \mathbf{n} est la normale unitaire extérieure à la frontière $\partial\Omega$.

Le terme v modélise la chimiothérapie agissant sur les cellules tumorales (notamment le Temozolomide), tandis que s modélise un médicament ciblant les lactates (anti-angiogénique ou antiépileptique par exemple). L'équation concernant la densité tumorale est la même que dans les travaux précédents. Le terme $p(s)$ a néanmoins été ajouté, pour souligner le fait que le traitement anti-angiogénique n'a pas d'effet sur la tumeur. Par contre il permet d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie.

Les termes α et ρ sont les coefficients de diffusion constants positifs des lactates intracellulaires et capillaires, respectivement. Les constantes positives K, K' sont des constantes de Michaelis-Menten modifiées. Le taux de transport maximal du lactate par les transporteurs de monocarboxylate, noté $k(u, s)$, augmente avec la concentration tumorale et est diminué par le médicament antiangiogénique dans le tissu tumoral.

La constante positive J modélise la production cellulaire de lactate intracellulaire. Le terme $\beta(u, s)$ devant J exprime le fait que la production de lactate est favorisée par la tumeur, mais est également réduite par le traitement anti-angiogénique.

Le taux de variation du lactate capillaire ψ est influencé par la petite constante positive ε correspondant au rapport de la fraction de volume du compartiment capillaire sur celle de l'espace intracellulaire. Les termes $F(u, s)$ et $L(u)$ correspondent respectivement au flux sanguin cérébral et à la concentration de lactate artériel.

L'objectif est d'optimiser les traitements v et s afin de réduire la densité tumorale et les concentrations de lactate, jusqu'à des valeurs cibles souhaitées. Nous cherchons donc à minimiser la fonctionnelle suivante:

$$\begin{aligned} \mathcal{J}(u, \varphi, \psi, v, s) = & \frac{k_1}{2} \int_{\Omega_T} [u(x, t) - u_Q(x, t)]^2 dxdt + \frac{k_2}{2} \int_{\Omega} [u(x, T) - u_{\Omega}(x)]^2 dx + k_3 \int_{\Omega} u(x, T) dx \\ & + \frac{k_4}{2} \int_{\Omega_T} [\varphi(x, t) + \psi(x, t) - l_Q(x, t)]^2 dxdt + \frac{k_5}{2} \int_{\Omega} [\varphi(x, T) + \psi(x, T) - l_{\Omega}(x, T)]^2 dx \\ & + \frac{k_6}{2} \int_{\Omega_T} v^2(x, t) dxdt + \frac{k_7}{2} \int_{\Omega_T} s^2(x, t) dxdt \end{aligned}$$

Les fonctions u_Q et u_{Ω} représentent les cibles à atteindre pour les densités tumorales dans Ω_T et Ω respectivement. De la même manière, l_Q et l_{Ω} représentent les cibles pour la somme des concentrations de lactate dans Ω_T et Ω . Les deux derniers termes de \mathcal{J} pénalisent les grandes quantités de médicaments. Les constantes k_1, k_2, \dots, k_7 sont des fonctions positives.

B- Résultats mathématiques

Ce travail a été fait en collaboration avec Stefania Gatti de l'Université de Modène et de Reggio d'Émilie-Italie. L'analyse mathématique de ce système a déjà été réalisée dans [30]. La suite de l'étude consiste à étudier le problème de contrôle suivant:

Minimiser $\mathcal{J}(u, \varphi, \psi, v, s)$ avec (u, φ, ψ) solution de problème d'état et $(v, s) \in \mathcal{U}_{ad}$.

où l'ensemble admissible des contrôles satisfait

$$\mathcal{U}_{ad} = \{(v, s) \in [L^2(\Omega_T)]^2 : 0 \leq v \leq V_{max}, 0 \leq s \leq S_{max}\} \text{ avec } V_{max} \geq 0 \text{ et } S_{max} \geq 0.$$

À cette fin, nous considérons les hypothèses suivantes:

- le taux de prolifération a est de classe $C^1(\mathbb{R})$ telle que $0 < a_1 \leq a(\phi) \leq a_2$ pour toute $\phi \in \mathbb{R}$. De plus, a et a' sont Lipschitz continu dans \mathbb{R} avec $a' \in L^\infty(\mathbb{R})$.
- le terme de nécrose $g(\varphi)$ est de classe $C^1(\mathbb{R})$ avec $0 \leq g \leq G$. De plus, g et g' sont Lipschitz continu dans \mathbb{R} avec $g' \in L^\infty(\mathbb{R})$
- la fonction L , représentant la concentration artérielle en lactate, est $L \in C^1(\mathbb{R})$ monotone croissante avec $L(0) \geq 0$. De plus L et L' sont lipschitziennes continues.
- la matrice D est symétrique et il existe $d > 0$ tel que $((D\xi, \xi)) \geq d|\xi|^2$, $\forall \xi \in \mathbb{R}^3$, $\xi \neq 0$.
- les traitements cytotoxiques et antiangiogéniques/antiépileptiques sont décrits par $v, s \in L^\infty(\Omega_T)$.
- la fonction β est définie par $\beta(u, s) = \beta_0 + b(s)u$, où $\beta_0 \geq 0$ est constant et $b \in C^1(\mathbb{R})$ est non négatif. De plus, b et b' sont lipschitziens continus dans \mathbb{R} .
- la fonction F représentant le flux sanguin cérébral est définie par $F(u, s) = F_0 + F(s)u$, où $F_0 > 0$ est constant tandis que $F \in C^1(\mathbb{R})$ est non négatif et Lipschitz continu dans \mathbb{R} ainsi que F' .
- le taux de transport maximal des transporteurs monocarboxylates k est défini par $k(u, s) = \kappa_0 + k(s)u$, où $\kappa_0 \geq 0$ est constant et $k \in C^1(\mathbb{R})$ est non négatif. De plus, k et k' sont lipschitziens continus dans \mathbb{R} .
- la fonction p , rendant compte de l'action de la thérapie antiangiogénique/antiépileptique sur la tumeur, appartient à $C^1(\mathbb{R})$ et est lipschitzienne continue avec p' .
- les fonctions $u_Q, l_Q \in L^2(\Omega_T)$ et $u_\Omega, l_\Omega \in L^2(\Omega)$.

• Il a été montré l'existence d'une solution pour le problème du contrôle, en prouvant le lemme suivant:

Lemme 3.4.1. *Sous réserve que les hypothèses soient vrais, alors pour toute donnée initiale $(u_0, \varphi_0, \psi_0) \in \mathcal{H}^+ \cap [L^\infty(\Omega)]^3$ il existe au moins un contrôle optimal $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) \in \mathcal{U}_{ad}$, telle que,*

$$J(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) = \min_{(\mathbf{v}, \mathbf{s}) \in \mathcal{U}_{ad}} J(\mathbf{v}, \mathbf{s}).$$

où $\mathcal{H}^+ = H^{++} \times H^+ \times H^+$, avec $H^+ = \{v \in L^2(\Omega) : v \geq 0 \text{ p.p.t dans } \Omega\}$ et $H^{++} = \{v \in L^2(\Omega) : 0 \leq v \leq 1 \text{ p.p.t dans } \Omega\}$.

• Pour accomplir le travail, le système adjoint associé aux équations d'état, d'inconnues (y, ϕ, χ) a été considéré comme suit:

$$\begin{cases} -\partial_t y - \operatorname{div}(D\nabla y) = Ay + E\phi + R\chi + k_1(u^* - u_Q) & \text{dans } \Omega_T \\ -\partial_t \phi - \Delta \phi = By + Q\phi + H\chi + k_4(\varphi^* + \psi^* - \ell_Q) & \text{dans } \Omega_T \\ -\partial_t \chi - \Delta \chi + F_0\chi = Cy + G\phi + M\chi + k_4(\varphi^* + \psi^* - \ell_Q) & \text{dans } \Omega_T \\ D\nabla y \cdot \mathbf{n} = \partial_{\mathbf{n}} \phi = \partial_{\mathbf{n}} \chi = 0 & \text{dans } \Sigma_T \\ y(T) = k_2[u^*(T) - u_\Omega] + k_3, & \text{dans } \Omega, \\ \phi(T) = k_5[\varphi^*(T) + \psi^*(T) - \ell_\Omega], & \text{dans } \Omega, \\ \chi(T) = k_5[\varphi^*(T) + \psi^*(T) - \ell_\Omega] & \text{dans } \Omega, \end{cases} \quad (3.4.1)$$

En appliquant [45, Theorem 7.1] (basé sur [84, Theorem 7.1, p. 181]), le caractère bien posé a été étudié en donnant une solution faible $(y, \phi, \chi) \in L^2(0, t; \mathcal{V}) \cap C([0, T]; \mathcal{H}) \cap H^1(0, T; \mathcal{V}')$ où $\mathcal{H} = (L^2(\Omega))^3$ et $\mathcal{V} = (H^1(\Omega))^3$, avec l'espace dual \mathcal{V}' .

• De plus, la condition d'optimalité du premier ordre a été explicité comme suit:

Lemme 3.4.2. *Sous réserve que les hypothèses soient vraies, si $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) \in \mathcal{U}_{ad}$ est un contrôle optimal et (u^*, φ^*, ψ^*) est l'état optimal correspondant, alors*

$$\mathbf{v}^* = \mathbb{P}_{K_1} \left(-\frac{\Lambda y}{k_6} \right) \quad \text{and} \quad \mathbf{s}^* = \mathbb{P}_{K_2} \left(-\frac{\Pi y + \Xi \phi + N \chi}{k_7} \right)$$

où (y, ϕ, χ) est la solution de (3.4.1) et \mathbb{P}_{K_i} représente la projection sur K_i ($i = 1, 2$) défini comme

$$K_1 = \{v \in L^2(\Omega_T) : 0 \leq v \leq V_{\max}\} \quad \text{and} \quad K_2 = \{s \in L^2(\Omega_T) : 0 \leq s \leq S_{\max}\}.$$

C- Résultats numériques

Dans cette partie, nous avons supposé que la concentration de lactate artériel dépendait également de s , et choisi $g(\varphi + \psi) = 0, p(s) = 1$.

Nous avons transformé donc nos équations comme suit :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = -(a(\varphi + \psi) - v)\kappa(u), & \text{dans } \Omega_T \\ \partial_t \varphi - \alpha \Delta \varphi + k\left(\frac{u}{\gamma}, s\right) \left(\frac{\varphi}{K + \varphi} - \frac{\psi}{K' + \psi} \right) = \beta\left(\frac{u}{\gamma}, s\right)J, & \text{dans } \Omega_T \\ \epsilon \partial_t \psi - \rho \Delta \psi + k\left(\frac{u}{\gamma}, s\right) \left(\frac{\psi}{K' + \psi} - \frac{\varphi}{K + \varphi} \right) = F\left(\frac{u}{\gamma}, s\right)[L\left(\frac{u}{\gamma}, s\right) - \psi], & \text{dans } \Omega_T \\ D\nabla u \cdot \mathbf{n} = \partial_{\mathbf{n}} \varphi = \partial_{\mathbf{n}} \psi = 0, & \text{sur } \Sigma_T \\ u(0) = u_0, \varphi(0) = \varphi_0, \psi(0) = \psi_0, & \text{dans } \Omega \end{array} \right.$$

où $\kappa(u) = -u(1 - \frac{u}{\gamma})$.

Nous avons exploré numériquement, le comportement du problème de contrôle optimal couplant les lactates et la tumeur. À cette fin, nous avons réalisé une étude numérique portant sur un gliome traité par une chimiothérapie dosée de manière optimale combinée à un traitement antiangiogénique fixé. Ainsi, l'objectif est de calculer le traitement optimal de chimiothérapies v^* pour traiter efficacement la tumeur. Comme pour les paragraphes précédents le domaine Ω est une ellipse paramétrée par $x = 6\cos\theta$ et $y = 8\sin\theta$, avec θ dans $[0, 2\pi]$ représentant la partie du cerveau entourant la tumeur. En pratique, nous avons choisi $k_4 = k_5 = 0$, et nous avons supposé que v est constant par rapport à l'espace. La fonctionnelle se réduit alors:

$$\mathcal{J}(u, v) = \frac{k_1}{2\gamma} \int_0^T \int_{\Omega} [u(x, t) - u_Q]^2 dx dt + \frac{k_2}{2\gamma} \int_{\Omega} [u(x, T) - u_{\Omega}]^2 dx + \frac{k_6}{2} \int_0^T v^2(x, t) dt.$$

Nous avons utilisé une méthode d'éléments finis pour la discrétisation de l'espace de l'équation d'état et de son équation adjointe associée, et un schéma d'Euler implicite pour la discrétisation du temps. Le problème d'optimisation est résolu à l'aide d'un algorithme d'optimisation de descente basé sur les équations adjointes.

Nous avons considéré deux protocoles thérapeutiques suivantes: le *protocole de Swanson* ([139]) (le même que dans le paragraphe 3.2) et le *protocole de Stupp* ([135]).

Dans cette étude nous simulons les évolutions des tumeurs et des concentrations de lactate pour deux patients virtuels atteints de gliome. On considère ici le patient 2 (cf chapitre 7). Les conditions initiales de la tumeur et des lactates sont $u_0 = 6 \times 10^5, \varphi_0 = 1.82, \psi_0 = 2.29$ ($\varphi_0 + \psi_0 = 4.11$) à l'intérieur de la zone tumorale et $u_0(x, y) = 0, \varphi_0 = 0.8, \psi_0 = 0.5$ ($\varphi_0 + \psi_0 = 1.3$) à l'extérieur.

Nous recherchons la quantité minimale de traitement nécessaire pour réduire la densité des cellules tumorales à une cible souhaitée: $u_{\Omega} = u_Q = 10^5$.

À la fin du problème d'optimisation, nous avons obtenu, pour le *protocole de Swanson*, la valeur $v^* = 6.82$ lorsque la chimiothérapie est le seul traitement ($s = 0$), alors que la dose est plus faible, $v^* = 6.57$, lorsque la chimiothérapie est associée à un traitement antiangiogénique ($s = 0, 9$). Pour le *protocole de Stupp* nous avons obtenu la valeur $v^* = 15.19$ lorsque la chimiothérapie est le seul traitement ($s = 0$) et $v^* = 14.9$ lorsque le traitement antiangiogénique complète la chimiothérapie. Les figures 3.8 et 3.9 montrent l'évolution de la densité tumorale (figure de gauche) et l'évolution temporelle des concentrations de lactate, (figure de droite), soumises aux quantités optimales de traitements.

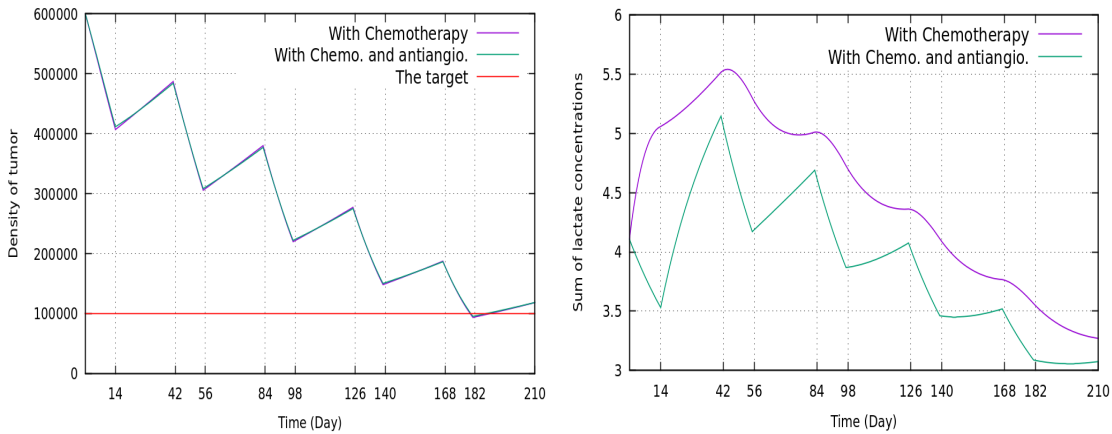


Figure 3.8: Evolution de la tumeur et des concentrations de lactates, avec chimiothérapie optimale ($v^* = 6,87$ si chimiothérapie seule et $v^* = 6,58$ si chimiothérapie et traitements antiangiogéniques) au cours du temps pour le protocole de Swanson

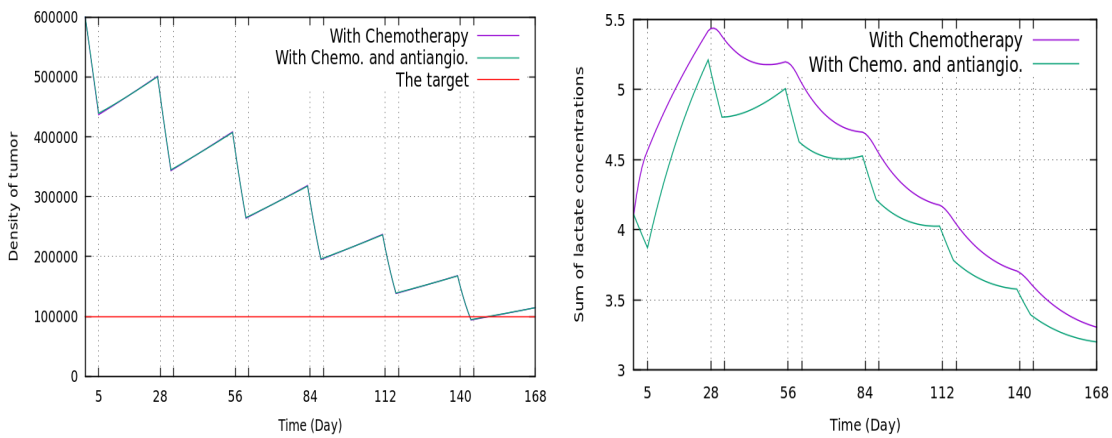


Figure 3.9: Evolution de la tumeur et des concentrations de lactates, avec chimiothérapie optimale ($v^* = 15,19$ si chimiothérapie seule et $v^* = 14,9$ si chimiothérapie et traitements antiangiogéniques) au cours du temps pour le protocole de Stupp

Partie II: Contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorales

Chapter 4

Optimal control of a model for brain lactate kinetics

Contrôle optimal d'un modèle de ciné- tique du lactate cérébral

Optimal control of a model for brain lactate kinetics

4.1 Introduction

Brain tumor refers to any benign or malignant tumor that develops in the brain parenchyma. They arise from the abnormal and uncontrolled development of cell division, either from the brain cells themselves (the primary tumor) or from metastatic cells exported from cancer elsewhere in the body. Primary tumors are rare, but among the most aggressive. The most common primary brain tumors arise from glial cells and are therefore called gliomas. They constitute 50% of primary brain tumors.

The World Health Organization has introduced a classification of these tumors according to their aggressiveness that is commonly used. This classification, called the WHO grading system associates a grade ranging from I to IV, Grade I and II are referred to as low grade, grade III and IV are referred to as high grade.

The brain is an organ with high energy needs. The consumed energy can come from many sources such as glutamate, glucose, oxygen and also lactate [38]. Like other cancers, the glioma lead to alterations of the cell's energy management. The Warburg effect, namely the persistence of aerobic glycolysis, is a characteristic of cancer cells. Hence the lactate, the end-product of glycolysis, is a hallmark of advanced cancers. In particular, lactate creation, consumption, import and export of a glioma cell play a central role in the cancer development [65],[68],[85],[86],[96],[99],[100] and may therefore be considered as a key point on the trail for new medications. In [134], the author emphasizes that, disrupting the lactate production and the exchanges by monocarboxylate transporters (MCT1) could become an efficient anticancer treatment in the future. Some papers in the literature already deal with brain cancer and lactates (see for instance [3],[4],[30],[31]) or with cancer and treatment ([42],[45],[131],[132])

In this paper, our aim is twofold. First, we want to continue/ complete the mathematical study of a model for lactate kinetics introduced in [91], replacing the logarithmic potential by a polynomial one and adding a control function allowing for an optimal therapeutic strategy. Basically, the control function simulates a treatment administered to virtual patients suffering from glioma, in order to inhibit the brain lactate exchanges by monocarboxylate transporters and, as a consequence, to slow down the tumor growth. We propose in the second part of the paper some numerical simulations. Using patient data from MRI controled glioma, we perform the identification of the "patient-dependent parameters" used in our nous travaillons sur la fonction relaxée de de (2.4), à savoir equation, then we illustrate our mathematical results. Our paper is organized as follows. The well-posedness of the state equations is established in Sect.3. The existence of a minimizer of the objective functional is proved in Sect. 4.1, while the unique solvability of the linearized state equations and the Fréchet differentiability of the control-to-state mapping and of the functional \mathcal{J}_r are contained in Sect. 4.2. In Sect. 4.3, the unique solvability of the adjoint equations is studied. The Fréchet differentiability of the objective functional with respect to time and the first order necessary optimality conditions are respectively derived in Sect. 4.4 and 4.5. Additionally, in Sect. 5 we illustrate our theoretical results with numerical simulations based upon patient-data.

4.2 Setting of the Problem

In comparison to what was done in the first brain lactate kinetics model [10], (see also [30], [67]) we neglect here the capillary lactate concentration. More precisely, we only deal with the evolution of the intracellular lactate concentration. We choose such a simpler model because we have in mind the identification of the equation parameters from the patients data. Moreover, following a previous work from [91], we consider here a Cahn-Hilliard type equation. Indeed, unlike more commonly used reaction-diffusion equations, this equation allows to take into account the heterogeneity of the lactate concentrations both in malignant and normal cells. This heterogeneity is now well established [76],[134].

We consider the following Cahn–Hilliard model endowed with a polynomial potential:

$$\partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + (1 - \omega) \frac{\kappa \varphi}{\kappa' + |\varphi|} = J \quad \text{in } \Omega \times (0, T], \quad (4.2.1)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Delta \varphi}{\partial \nu} = 0 \quad \text{on } \partial \Omega \quad (4.2.2)$$

$$\varphi|_{t=0} = \varphi_0 \quad (4.2.3)$$

Ω being a bounded and regular domain of \mathbb{R}^n , $n = 2$ or 3 and the vector ν being the outward unit normal to the boundary $\partial\Omega$. The unknown φ stands for the concentration of intracellular lactate, κ is the maximum transport velocity between the blood and the cell, κ' is a modified Michaelis-Menten positive constant and α is the diffusion coefficient. The term J , assumed constant in this work, characterizes lactate production and consumption. We aim to reduce the lactate concentration by adding a control function ω that stands for the required treatment, expected to inhibit the lactate exchanges in the brain while limiting the side effects. The function ω takes values in the interval $[0, 1[$ ($\omega = 0$ means no treatment and $\omega = 1$ would correspond to no lactate exchanges). Then the objective functional we intend to minimize reads

$$\mathcal{J}(\varphi, \omega, \tau) = \frac{1}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (\varphi - \hat{\varphi})^2 dx dt + \frac{1}{2} \int_\Omega (\varphi(\tau) - \hat{\varphi}(\tau))^2 dx + \frac{\beta}{2} \int_0^T \int_\Omega \omega^2 dx dt + \beta_T \tau \quad (4.2.4)$$

where τ represents the treatment time, and $\hat{\varphi}$ the target of the evolution of the lactate concentrations. The third and fourth terms of \mathcal{J} penalize respectively large quantities of drug and long treatments, with the aim of limiting the side effects of the treatment. $\beta \geq 0$ can be considered as a measure of energy cost needed to implement ω , and β_T is a positive constant.

Assumption

Let the admissible set be

$$\mathcal{U}_{ad} = \{\omega \in L^\infty(\Omega \times [0, T]) : 0 \leq \omega \leq 1\}.$$

For simplicity, in Section 3 and 4, we set $f(s) = s^3 - s$, leading to $f'(s) \geq -1$. Anyway our results hold for any cubic function with positive leading coefficient. In that case there holds $f' \geq -c_0$, $c_0 > 0$.

Furthermore the constants κ, κ', α and J are positive.

Notation

We denote by $((\cdot, \cdot))$ the usual L^2 scalar product, with associated norm $\|\cdot\|$. We also set $\|\cdot\|_{-1} = \|(-\Delta)^{-\frac{1}{2}} \cdot\|$, where $(-\Delta)^{-1}$ denotes the inverse of the minus Laplace operator associated with Neumann boundary conditions and acting on functions with null spatial average.

We also denote $H^{-1}(\Omega) = H^1(\Omega)'$ and $H^{-2}(\Omega) = H^2(\Omega)'$.

We set $\langle \cdot \rangle = \frac{1}{\text{Vol}(\Omega)} \int_\Omega \cdot dx$, being understood that, if $\varphi \in H^{-1}(\Omega)$, then $\langle \varphi \rangle = \frac{1}{\text{Vol}(\Omega)} \langle \varphi, 1 \rangle_{H^{-1}(\Omega), H^1(\Omega)}$. We also set, whenever this makes sense, $\bar{\varphi} = \varphi - \langle \varphi \rangle$.

We note that $v \rightarrow (\|\bar{v}\|_{-1}^2 + \langle v \rangle^2)^{\frac{1}{2}}$, $v \rightarrow (\|\bar{v}\|^2 + \langle v \rangle^2)^{\frac{1}{2}}$, $v \rightarrow (\|\nabla v\|^2 + \langle v \rangle^2)^{\frac{1}{2}}$ and $v \rightarrow (\|\Delta v\|^2 + \langle v \rangle^2)^{\frac{1}{2}}$ are norms on $H^{-1}(\Omega), L^2(\Omega), H^1(\Omega)$ and $H^2(\Omega)$, respectively, which are equivalent to the usual norms on these spaces.

We note that $g(s) = \frac{\kappa s}{\kappa' + |s|}$ is of class C^1 , with $g'(s) = \frac{\kappa \kappa'}{(\kappa' + |s|)^2}$, so that g is (strictly) monotone increasing and maps \mathbb{R} onto $[-\kappa, \kappa]$.

We emphasize that g is not of class C^2 . Nevertheless, g' is a Lipschitz continuous function on \mathbb{R} . Then it holds :

$$|g(x) - g(a) - g'(a)(x - a)| \leq C |x - a|^2, \quad \forall x, a \in \mathbb{R}.$$

Throughout this paper, the same letters C, C' denote (nonnegative or positive) constants which may vary from line to line, or even in a same line. In particular, these constant may depend on T .

4.3 Well posedness of the state problem

The proof of existence can be carried out via a standard Galerkin scheme and appropriate a priori estimates. In what follows, we only give formal estimates.

Let us first note that it follows from (4.2.1) that, formally:

$$\frac{d \langle \varphi \rangle}{dt} + \langle (1 - \omega)g(\varphi) \rangle = J.$$

We rewrite (4.2.1) in the following equivalent weaker form (see [106]):

$$(-\Delta)^{-1}\partial_t\bar{\varphi} - \alpha\Delta\bar{\varphi} + \overline{f(\varphi)} + (-\Delta)^{-1}\overline{(1-\omega)g(\varphi)} = 0 \quad (4.3.1)$$

$$\frac{d\langle\varphi\rangle}{dt} + \langle(1-\omega)g(\varphi)\rangle = J \quad (4.3.2)$$

$$\frac{\partial\bar{\varphi}}{\partial\nu} = 0 \quad (4.3.3)$$

$$\bar{\varphi}|_{t=0} = \bar{\varphi}_0; \langle\varphi\rangle|_{t=0} = \langle\varphi_0\rangle \quad (4.3.4)$$

with $\bar{\varphi} = \varphi - \langle\varphi\rangle$ and $\overline{f(\varphi)} = f(\varphi) - \langle f(\varphi)\rangle$.

Theorem 4.3.1 (Well-posedness).

We assume that φ_0 is given such that $\varphi_0 \in H^1(\Omega)$.

Then (4.3.1)-(4.3.4) has a unique weak solution φ , such that $\varphi \in L^\infty([0, T], H^1(\Omega)) \cap C([0, T]; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^3(\Omega))$ and $\frac{\partial\varphi}{\partial t} \in L^2([0, T], H^{-1}(\Omega)) \forall T > 0$.

Proof. From (4.3.2) we infer:

$$|\langle\varphi\rangle| \leq |\langle\varphi_0\rangle| + cT \quad \forall t \in [0, T] \quad (4.3.5)$$

Let us multiply (4.3.1) by $\bar{\varphi}$ and integrate over Ω and by parts. This gives:

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\bar{\varphi}\|_{-1}^2 + \alpha \|\nabla\varphi\|^2 + ((\overline{f(\varphi)}, \bar{\varphi})) + (((-\Delta)^{-1}\overline{(1-\omega)g(\varphi)}, \bar{\varphi})) = 0 \quad (4.3.6)$$

Moreover, we have:

$$\begin{aligned} (((-\Delta)^{-1}\overline{(1-\omega)g(\varphi)}, \bar{\varphi})) &\leq C \|\overline{(1-\omega)g(\varphi)}\| \|\bar{\varphi}\| \\ &\leq C \|\bar{\varphi}\| \\ &\leq C \|\nabla\varphi\| \\ &\leq \frac{\alpha}{2} \|\nabla\varphi\|^2 + C' \end{aligned} \quad (4.3.7)$$

We note that:

$$\begin{aligned} ((\overline{f(\varphi)}, \bar{\varphi})) &= ((f(\varphi), \bar{\varphi})) - \underbrace{\langle f(\varphi)\rangle \langle \bar{\varphi}\rangle}_{=0} |\Omega| \\ &= ((f(\varphi), \bar{\varphi})) \end{aligned}$$

From standard Young's inequalities we obtain (see [106]),

$$f(s)(s-k) \geq \frac{1}{2}s^4 - C, \quad C \text{ depending on } k.$$

Hence, taking $s = \varphi$ and $k = \langle\varphi\rangle$, and using (4.3.5) we get that:

$$((f(\varphi), \bar{\varphi})) \geq C \|\varphi\|_{L^4(\Omega)}^4 - C \quad (4.3.8)$$

We deduce from (4.3.6)-(4.3.8) that

$$\frac{d}{dt} \|\bar{\varphi}\|_{-1}^2 + \alpha \|\nabla\varphi\|^2 + C \|\varphi\|_{L^4(\Omega)}^4 \leq C \quad (4.3.9)$$

and we conclude with (4.3.2) that $\varphi \in L^\infty(0, T; H^{-1}(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^4(0, T; L^4(\Omega))$.

Let us next multiply (4.3.1) by $-\Delta\bar{\varphi}$ to obtain:

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\bar{\varphi}\|^2 + \alpha \|\Delta\bar{\varphi}\|^2 + ((\nabla\overline{f(\varphi)}, \nabla\bar{\varphi})) + (((1-\omega)g(\varphi), \bar{\varphi})) = 0 \quad (4.3.10)$$

Note that, using the fact that $f' \geq -c_0$, we get:

$$((\overline{\nabla f(\varphi)}, \nabla \bar{\varphi}) = ((f'(\varphi) \nabla \varphi, \nabla \varphi)) \geq -c_0 \|\nabla \varphi\|^2 \quad (4.3.11)$$

Furthermore, we have:

$$\begin{aligned} ((\overline{(1-\omega)g(\varphi)}, \bar{\varphi}) &= (((1-\omega)g(\varphi), \bar{\varphi})) \\ &\leq \|(1-\omega)g(\varphi)\| \|\bar{\varphi}\| \\ &\leq C \|\bar{\varphi}\| \end{aligned} \quad (4.3.12)$$

Using the fact that:

$$\begin{aligned} \|\nabla \varphi\|^2 &= ((\Delta \bar{\varphi}, \bar{\varphi}) \leq C \|\Delta \bar{\varphi}\| \|\bar{\varphi}\| \\ &\leq \frac{\alpha}{2} \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + C \|\bar{\varphi}\|^2, \end{aligned} \quad (4.3.13)$$

we deduce from (4.3.10)-(4.3.13) that

$$\frac{d}{dt} \|\bar{\varphi}\|^2 + \alpha \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 \leq C \|\bar{\varphi}\|^2 + C' \quad (4.3.14)$$

Recalling that $\|\Delta \cdot\|$ is equivalent to the $H^2(\Omega)$ norm for functions with null spatial average, we obtain:

$$\frac{d}{dt} \|\bar{\varphi}\|^2 + C \|\bar{\varphi}\|_{H^2(\Omega)}^2 \leq C' \|\bar{\varphi}\|^2 + C'' \quad (4.3.15)$$

This yields that $\varphi \in L^\infty(0, T, L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^2(\Omega))$.

Let us next multiply (4.3.1) by $\partial_t \bar{\varphi}$ to obtain:

$$\frac{\alpha}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla \varphi\|^2 + \|\partial_t \bar{\varphi}\|_{-1}^2 + ((\overline{f(\varphi)}, \partial_t \bar{\varphi}) + (((-\Delta)^{-1} \overline{(1-\omega)g(\varphi)}, \partial_t \bar{\varphi})) = 0$$

Note that

$$\begin{aligned} ((\overline{f(\varphi)}, \partial_t \bar{\varphi}) &= ((f(\varphi), \partial_t \bar{\varphi})) = \frac{d}{dt} \int_{\Omega} F(\varphi) dx - ((f(\varphi), \frac{d \langle \varphi \rangle}{dt})) \\ &= \frac{d}{dt} \int_{\Omega} F(\varphi) dx + |\Omega| (\langle (1-\omega)g(\varphi) \rangle - J) \langle f(\varphi) \rangle \\ &\geq \frac{d}{dt} \int_{\Omega} F(\varphi) dx - C \|f(\varphi)\|_{L^1(\Omega)} \end{aligned} \quad (4.3.16)$$

where $F(s) = \int_0^s f(\xi) d\xi$

Furthermore, since g is bounded,

$$\begin{aligned} (((-\Delta)^{-1} \overline{(1-\omega)g(\varphi)}, \partial_t \bar{\varphi}) &= (((\overline{(1-\omega)g(\varphi)}, (-\Delta)^{-1} \partial_t \bar{\varphi})) \\ &\leq C \|\overline{(1-\omega)g(\varphi)}\| \|\partial_t \bar{\varphi}\|_{-1} \leq C \|\partial_t \bar{\varphi}\|_{-1} \end{aligned} \quad (4.3.17)$$

It thus follows from (4.3.16)-(4.3.17) that

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(\alpha \|\nabla \varphi\|^2 + 2 \int_{\Omega} F(\varphi) dx \right) + \|\partial_t \bar{\varphi}\|_{-1}^2 &\leq C \|f(\varphi)\|_{L^1(\Omega)} + C' \\ &\leq C \int_{\Omega} |\varphi|^3 dx + C' \int_{\Omega} |\varphi| dx + C'' \\ &\leq C \|\varphi\|_{L^4(\Omega)}^3 + C' \|\varphi\|_{L^2(\Omega)} + C'' \\ &\leq C \|\varphi\|_{L^4(\Omega)}^4 + C' \end{aligned}$$

In view of the regularity $L^4(0, T; L^4(\Omega))$ in (4.3.9) this yields that φ and $\partial_t \bar{\varphi}$ are in $L^\infty(0, T; H^1(\Omega))$ and $L^2(0, T; H^{-1}(\Omega))$ respectively.

Let us next multiply (4.3.1) by $\Delta^2 \bar{\varphi}$ to obtain:

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla \varphi\|^2 + \alpha \|(-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi}\|^2 + ((\nabla \overline{f(\varphi)}, (-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi})) + ((\overline{(1-\omega)g(\varphi)}, \Delta \bar{\varphi})) = 0$$

Furthermore,

$$\begin{aligned} |((\nabla \overline{f(\varphi)}, (-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi}))| &\leq \|\nabla f(\varphi)\| \|(-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi}\| \\ &\leq C \|\nabla f(\varphi)\|^2 + \frac{\alpha}{2} \|(-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi}\|^2 \end{aligned}$$

and

$$\begin{aligned} \|\nabla \overline{f(\varphi)}\| &= \|f'(\varphi) \nabla \varphi\| = \|(3\varphi^2 - 1) \nabla \varphi\| \leq 3\|\varphi^2 \nabla \varphi\| + \|\nabla \varphi\| \\ &\leq 3\|\varphi\|_{L^6(\Omega)}^2 \|\nabla \varphi\|_{L^6(\Omega)} + \|\nabla \varphi\| \\ &\leq C \|\nabla \varphi\|^2 (\|\Delta \bar{\varphi}\| + 1) + C' \end{aligned}$$

Thus

$$\begin{aligned} ((\nabla \overline{f(\varphi)}, (-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi})) &\leq C \|\nabla \overline{f(\varphi)}\|^2 + \frac{\alpha}{2} \|(-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi}\|^2 \\ &\leq C \|\nabla \varphi\|^4 (\|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + 1) + \frac{\alpha}{2} \|(-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi}\|^2 \end{aligned}$$

Moreover,

$$\begin{aligned} ((\overline{(1-\omega)g(\varphi)}, \Delta \bar{\varphi})) &\leq \|(\overline{(1-\omega)g(\varphi)}\| \|\Delta \bar{\varphi}\| \\ &\leq C \|\Delta \bar{\varphi}\| \\ &\leq C \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + C' \end{aligned}$$

Recalling that $\|\Delta \cdot\|$ is equivalent to the $H^2(\Omega)$ norm and $\|(-\Delta)^{\frac{3}{2}} \cdot\|$ is equivalent to the $H^3(\Omega)$ norm for functions with null spatial average, we obtain:

$$\frac{d}{dt} \|\nabla \varphi\|^2 + \alpha \|\bar{\varphi}\|_{H^3}^2 \leq C \|\nabla \varphi\|^4 (\|\bar{\varphi}\|_{H^2}^2 + 1) + C'$$

We deduce that $\varphi \in L^2(0, T; H^3(\Omega))$.

Uniqueness and Continuity of the control-to-state operator: Let φ_1, φ_2 be two solutions of (4.2.1)-(4.2.3) with same initial data φ_0 , and let $\omega_1, \omega_2 \in \mathcal{U}_{ad}$ be two controls. Setting $\varphi = \varphi_1 - \varphi_2$ and $\omega = \omega_1 - \omega_2$, we have

Multiplying (4.2.1) by φ and integrating over Ω leads to

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\varphi\|^2 + \alpha \|\Delta \varphi\|^2 + ((f'(\varphi_1) \nabla \varphi, \nabla \varphi)) + ((f'(\varphi_1) - f'(\varphi_2)) \nabla \varphi_2, \nabla \varphi) \\ - ((\omega g(\varphi_1), \varphi)) + ((1 - \omega_2)(g(\varphi_1) - g(\varphi_2)), \varphi) = 0. \end{aligned} \quad (4.3.18)$$

On account of Theorem 4.3.1, $\varphi_1, \varphi_2 \in L^\infty(0, T, H^2(\Omega))$ and we have

$$\begin{aligned} ((f'(\varphi_1) \nabla \varphi, \nabla \varphi)) &\geq -c_0 \|\nabla \varphi\|^2, \\ |((f'(\varphi_1) - f'(\varphi_2)) \nabla \varphi_2, \nabla \varphi)| &\leq \|\nabla \varphi_2\|_{L^\infty} \|f'(\varphi_1) - f'(\varphi_2)\| \|\nabla \varphi\| \\ &\leq C \|\varphi_2\|_{H^3} \|\varphi\| \|\nabla \varphi\| \\ &\leq C \|\nabla \varphi\|^2 + C \|\varphi_2\|_{H^3}^2 \|\varphi\|^2, \end{aligned}$$

$$|((\omega g(\varphi_1), \varphi))| \leq C \|\omega\| \|\varphi\| \leq C(\|\omega\|^2 + \|\varphi\|^2)$$

$$|((1 - \omega_2)(g(\varphi_1) - g(\varphi_2)), \varphi)| \leq C \|\varphi\|^2.$$

we infer from (4.3.18) and standard elliptic interpolation that

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\varphi\|^2 + \alpha \|\Delta \varphi\|^2 &\leq C(1 + \|\varphi_2\|_{H^3}^2) \|\varphi\|^2 + C \|\nabla \varphi\|^2 \\ &\leq C(1 + \|\varphi_2\|_{H^3}^2) \|\varphi\|^2 + C \|\bar{\varphi}\| \|\Delta \bar{\varphi}\| \\ &\leq \frac{\alpha}{2} \|\Delta \varphi\|^2 + C(1 + \|\varphi_2\|_{H^3}^2) \|\varphi\|^2 + C \|\omega\|^2 \end{aligned}$$

and finally obtain

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\varphi\|^2 + \frac{\alpha}{2} \|\Delta\varphi\|^2 \leq C(1 + \|\varphi_2\|_{H^3}^2) \|\varphi\|^2 + C\|\omega\|^2.$$

Using that $\varphi(0) = 0$, and that $\varphi_2 \in L^2(0, T; H^3(\Omega))$ we conclude with Grönwall Lemma that, for all $t \in [0, T]$,

$$\|\varphi_1(t) - \varphi_2(t)\|_{L^\infty(0, T, L^2)}^2 + \|\Delta(\varphi_1(t) - \varphi_2(t))\|_{L^2(0, T, L^2)}^2 \leq C\|\omega_1 - \omega_2\|_{L^2(0, T, L^2)}^2 \quad (4.3.19)$$

□

Theorem 4.3.2 (Regularity of the solution).

We assume that φ_0 is given such that $\varphi_0 \in H^2(\Omega)$ with $\frac{\partial \varphi_0}{\partial \nu} = 0$. Then the solution φ given in theorem 4.3.1 satisfies $\varphi \in C([0, T]; H^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^4(\Omega))$ and $\frac{\partial \varphi}{\partial t} \in L^2([0, T], L^2(\Omega)) \forall T > 0$.

Proof. Let us multiply (4.3.1) by $-\Delta^3 \bar{\varphi}$ to obtain:

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + \alpha \|\Delta^2 \bar{\varphi}\|^2 + (((-\Delta) \overline{f(\varphi)}, \Delta^2 \bar{\varphi})) + (((1 - \omega) \overline{g(\varphi)}, \Delta^2 \bar{\varphi})) = 0 \quad (4.3.20)$$

Note that

$$\begin{aligned} (((1 - \omega) \overline{g(\varphi)}, \Delta^2 \bar{\varphi})) &\leq \|((1 - \omega) \overline{g(\varphi)})\| \|\Delta^2 \bar{\varphi}\| \\ &\leq C \|\Delta^2 \bar{\varphi}\| \end{aligned} \quad (4.3.21)$$

Furthermore,

$$|(((-\Delta) \overline{f(\varphi)}, \Delta^2 \bar{\varphi}))| \leq \|\Delta f(\varphi)\| \|\Delta^2 \bar{\varphi}\|$$

where,

$$\Delta f(\varphi) = f'(\varphi) \Delta \varphi + f''(\varphi) \nabla \varphi \cdot \nabla \varphi$$

Moreover, with our choice of the function f we have $f'(s) = 3s^2 - 1$ and $f''(s) = 6s$.

Therefore,

$$\|\Delta f(\varphi)\| \leq C (\|\varphi^2 \Delta \varphi\| + \|\Delta \varphi\| + \|\varphi \nabla \varphi \cdot \nabla \varphi\|)$$

Employing the interpolation inequality

$$\|\varphi\|_{H^2} \leq C \|\varphi\|_{H^1}^{\frac{2}{3}} \|\varphi\|_{H^4}^{\frac{1}{3}}$$

and Agmon's inequality

$$\|\varphi\|_{L^\infty} \leq C \|\varphi\|_{H^1}^{\frac{1}{2}} \|\varphi\|_{H^2}^{\frac{1}{2}}$$

it follows that

$$\|\varphi\|_{L^\infty} \leq C \|\varphi\|_{H^1}^{\frac{5}{6}} \|\varphi\|_{H^4}^{\frac{1}{6}}$$

We thus find:

$$\|\varphi^2 \Delta \varphi\| \leq \|\varphi\|_{L^\infty}^2 \|\Delta \varphi\| \leq C \|\varphi\|_{L^\infty}^2 \|\varphi\|_{H^2}$$

so that:

$$\|\varphi^2 \Delta \varphi\| \leq C \|\varphi\|_{H^1}^{\frac{7}{3}} \|\varphi\|_{H^4}^{\frac{2}{3}}$$

Next noting that $H^4(\Omega) \subset H^1(\Omega)$ with continuous embedding and

$$\|\Delta \varphi\| \leq C \|\varphi\|_{H^2} \leq C \|\varphi\|_{H^1}^{\frac{2}{3}} \|\varphi\|_{H^4}^{\frac{1}{3}}$$

it is easy to see that:

$$\|\Delta\varphi\| \leq C\|\varphi\|_{H^1}^{\frac{1}{3}}\|\varphi\|_{H^4}^{\frac{2}{3}}$$

We now have:

$$\|\varphi\nabla\varphi.\nabla\varphi\| \leq \|\varphi\|_{L^\infty}\|\nabla\varphi\|^2 \leq C\|\varphi\|_{H^1}^{\frac{5}{6}}\|\varphi\|_{H^4}^{\frac{1}{6}}\|\nabla\varphi\|_{L^4}^2$$

Note that, in three space dimension $H^{\frac{3}{4}}(\Omega) \subset L^4(\Omega)$, so that:

$$\|\nabla\varphi\|_{L^4} \leq C\|\varphi\|_{H^{\frac{7}{4}}}$$

Employing the interpolation inequality

$$\|\varphi\|_{H^{\frac{7}{4}}} \leq C\|\varphi\|_{H^1}^{\frac{3}{4}}\|\varphi\|_{H^4}^{\frac{1}{4}}$$

it follows that:

$$\|\varphi\nabla\varphi.\nabla\varphi\| \leq C\|\varphi\|_{H^1}^{\frac{5}{6}}\|\varphi\|_{H^4}^{\frac{1}{6}}\|\varphi\|_{H^1}^{\frac{3}{2}}\|\varphi\|_{H^4}^{\frac{1}{2}}$$

and

$$\|\varphi\nabla\varphi.\nabla\varphi\| \leq C\|\varphi\|_{H^1}^{\frac{7}{3}}\|\varphi\|_{H^4}^{\frac{2}{3}}$$

Collecting the above estimates, we obtain, employing Young's inequality

$$\|\Delta f(\varphi)\| \leq C\left(\|\varphi\|_{H^1}^{\frac{7}{3}}\|\varphi\|_{H^4}^{\frac{2}{3}} + \|\varphi\|_{H^1}^{\frac{1}{3}}\|\varphi\|_{H^4}^{\frac{2}{3}}\right) \leq C\left(1 + \|\varphi\|_{H^1}^{\frac{7}{3}}\right)\|\varphi\|_{H^4}^{\frac{2}{3}}$$

We deduce that:

$$|((-\Delta)\overline{f(\varphi)}, \Delta^2\overline{\varphi})| \leq C\left(1 + \|\varphi\|_{H^1}^{\frac{7}{3}}\right)\|\varphi\|_{H^4}^{\frac{2}{3}}\|\Delta^2\overline{\varphi}\| \leq C\left(1 + \|\varphi\|_{H^1}^{\frac{7}{3}}\right)\|\Delta^2\overline{\varphi}\|^{\frac{5}{3}}$$

Employing Young's inequality, we find

$$|((-\Delta)\overline{f(\varphi)}, \Delta^2\overline{\varphi})| \leq \frac{1}{2}\|\Delta^2\overline{\varphi}\|^2 + C\left(1 + \|\varphi\|_{H^1}^{14}(\Omega)\right) \quad (4.3.22)$$

Collecting finally (4.3.20) – (4.3.22), we have

$$\frac{d}{dt}\|\Delta\overline{\varphi}\|^2 + C\|\Delta^2\overline{\varphi}\|^2 \leq C'(1 + \|\varphi\|_{H^1}^{14}) + C''$$

□

Remark 1. We can rewrite (4.2.1)-(4.2.3) in the equivalent form

$$\partial_t\varphi - \Delta\mu + (1 - \omega)g(\varphi) = J \quad \text{in } \Omega \times (0, T], \quad (4.3.23)$$

$$\mu = -\alpha\Delta\varphi + f(\varphi) \quad \text{in } \Omega \times (0, T], \quad (4.3.24)$$

$$\frac{\partial\varphi}{\partial\nu} = \frac{\partial\mu}{\partial\nu} = 0 \quad \text{on } \partial\Omega \times (0, T] \quad (4.3.25)$$

$$\varphi|_{t=0} = \varphi_0. \quad (4.3.26)$$

We note that it follows from (4.3.24) that

$$\langle \mu \rangle = \langle f(\varphi) \rangle$$

so due to the regularity obtained above, $\mu \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$

Let us define the control-to-state operators S and S_1 :

$$\omega \in \mathcal{U}_{ad} \mapsto S(\omega) = (\varphi, \mu)$$

where (φ, μ) is the unique weak solution to (4.3.23)-(4.3.25) with initial data $(\varphi_0$ and parameter ω) over $[0, T]$.

$$\omega \in \mathcal{U}_{ad} \mapsto S_1(\omega) = \varphi$$

with φ the unique weak solution to (4.2.1)-(4.2.3) with initial data $(\varphi_0$ and parameter ω) over $[0, T]$.

4.4 The control problem

4.4.1 Existence of a minimizer

We aim to extend the minimization problem to a time-dependent cost function by adding a free terminal time that penalizes large processing time. Following [58], we work on the relaxed functional of (4.2.4), namely

$$\mathcal{J}_r(\varphi, \omega, \tau) = \frac{1}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (\varphi - \hat{\varphi})^2 dxdt + \frac{1}{2r} \int_{\tau-r}^\tau \int_\Omega (\varphi - \hat{\varphi})^2 dxdt + \frac{\beta}{2} \int_0^T \int_\Omega \omega^2 dxdt + \beta_T \tau. \quad (4.4.1)$$

Theorem 4.4.1. *There exists $\omega^* \in \mathcal{U}_{ad}$ and $\tau^* \in (0, T]$ such that:*

$$\inf_{\substack{(\omega, \tau) \in \mathcal{U}_{ad} \times (0, T] \\ \varphi = S_1(\omega)}} \mathcal{J}_r(\varphi, \omega, \tau) = \mathcal{J}_r(\varphi^*, \omega^*, \tau^*)$$

with $\varphi^* = S_1(\omega^*)$.

Proof. The functional (4.4.1) is bounded from below and thus has a finite infimum. Let us consider a minimizing sequence $\{(\omega_n, \tau_n)\}_{n \in \mathbb{N}}$ with $\omega_n \in \mathcal{U}_{ad}$ and $\tau_n \in (0, T]$ and the corresponding solutions $(\varphi_n)_{n \in \mathbb{N}}$, (i.e. $\varphi_n = S_1(\omega_n)$) such that:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \mathcal{J}_r(\varphi_n, \omega_n, \tau_n) = \inf_{(\omega, \tau)} \mathcal{J}_r(\varphi, \omega, \tau)$$

We have $\omega_n \in \mathcal{U}_{ad}$, so that $0 \leq \omega_n \leq 1$ a.e in $\Omega \times (0, T] \quad \forall n \in \mathbb{N}$. Since $\{\tau_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ is a bounded sequence, then there exists a (non relabeled) subsequence τ_n which satisfies:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \tau_n = \tau^* \quad \text{in } (0, T].$$

We also have

$$\begin{cases} \omega_n \longrightarrow \omega^* & \text{weakly in } L^\infty(\Omega \times (0, T]) \\ \varphi_n \longrightarrow \varphi^* & \text{strongly in } L^2(0, T; L^2(\Omega)), \end{cases}$$

where (φ^*, ω^*) is a weak solution to (4.2.1)-(4.2.3) and $0 \leq \omega^* \leq 1$ a.e in $\Omega \times (0, T]$. By applying the dominated convergence theorem, we obtain

$$\chi_{[0, \tau_n]}(t) \longrightarrow \chi_{[0, \tau^*]}(t) \quad \text{and} \quad \chi_{[\tau_n-r, \tau_n]}(t) \longrightarrow \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) \quad \text{strongly in } L^p(0, T) \quad \text{where } p \in [1, +\infty)$$

Using the strong convergence of φ_n to φ^* in $L^2(0, T; L^2(\Omega))$, we obtain, passing to the limit,

$$\begin{aligned} \int_0^{\tau_n} \int_\Omega (\varphi_n - \hat{\varphi})^2 dxdt &= \int_0^T \|\varphi_n - \hat{\varphi}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[0, \tau_n]}(t) dt \longrightarrow \int_0^T \|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[0, \tau^*]}(t) dt \\ &= \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi})^2 dxdt \end{aligned}$$

and

$$\begin{aligned} \frac{1}{r} \int_{\tau_n-r}^{\tau_n} \int_\Omega (\varphi_n - \hat{\varphi})^2 dxdt &= \frac{1}{r} \int_0^T \|\varphi_n - \hat{\varphi}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[\tau_n-r, \tau_n]}(t) dt \\ &\longrightarrow \frac{1}{r} \int_0^T \|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) dt = \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi})^2 dxdt \end{aligned}$$

By passing to the limit in $\mathcal{J}_r(\varphi_n, \omega_n, \tau_n)$, and using the lower semi continuity of the $L^2(\Omega \times [0, T])$ norm we infer:

$$\inf_{(\omega, \tau) \in \mathcal{U}_{ad} \times (0, T]} \mathcal{J}_r(\varphi, \omega, \tau) = \lim_{n \rightarrow +\infty} \mathcal{J}_r(\varphi_n, \omega_n, \tau_n) \geq \mathcal{J}_r(\varphi^*, \omega^*, \tau^*)$$

which implies that (ω^*, τ^*) is a minimizer of (4.4.1). □

4.4.2 Linearized system

To establish the Fréchet differentiability of the solution operator with respect to the control ω , we first investigate the linearized state equations. For arbitrary but fixed $\omega^* \in \mathcal{U}_{ad}$, let $\varphi^* = S_1(\omega^*)$. For $h \in L^2(\Omega \times [0, T])$, we consider the following linearized state equations

$$\partial_t \Phi - \Delta \Xi + (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)\Phi - hg(\varphi^*) = 0 \quad \text{in } \Omega \times [0, T] \quad (4.4.2)$$

$$\Xi + \alpha \Delta \Phi - f'(\varphi^*)\Phi = 0 \quad \text{in } \Omega \times [0, T] \quad (4.4.3)$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Xi}{\partial \nu} = 0 \quad \text{on } \Gamma \times [0, T] \quad (4.4.4)$$

$$\Phi|_{t=0} = 0, \quad \Xi|_{t=0} = 0 \quad (4.4.5)$$

Theorem 4.4.2. *Let $\omega^* \in \mathcal{U}_{ad}$ and $\varphi^* = S_1(\omega^*)$.*

Then for any $h \in L^2(\Omega \times [0, T])$, there exists a unique solution (Φ^h, Ξ^h) of (4.4.2)-(4.4.5) with:

$$\Phi^h \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^3(\Omega)) \cap H^1(0, T; H^{-1}(\Omega))$$

$$\Xi^h \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$$

satisfying, for all v in $H^1(\Omega)$,

$$\langle \partial_t \Phi^h, v \rangle_{H^{-1}, H^1} + \int_{\Omega} \nabla \Xi^h \nabla v \, dx + \int_{\Omega} (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)\Phi^h v \, dx - \int_{\Omega} hg(\varphi^*)v \, dx = 0, \quad (4.4.6)$$

$$\int_{\Omega} \Xi^h v \, dx + \alpha \int_{\Omega} \Delta \Phi^h v \, dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*)\Phi^h v \, dx = 0. \quad (4.4.7)$$

Proof. As for the state problem, the proof can be carried out via a Galerkin scheme. We only give here formal estimates.

first estimate: substituting $v = \Phi^h$ in (4.4.6), $v = \Delta \Phi^h$ in (4.4.7) and upon summing and integrating over $[0, t]$, $t \in [0, T]$ and by parts, we obtain:

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \|\Phi^h(t)\|^2 + \alpha \|\Delta \Phi^h\|_{L^2(0, t; L^2)}^2 &= \int_0^t \int_{\Omega} f'(\varphi^*)\Phi^h \Delta \Phi^h \, dx dt \\ &+ \int_0^t \int_{\Omega} hg(\varphi^*)\Phi^h \, dx dt - \int_0^t \int_{\Omega} (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)(\Phi^h)^2 \, dx dt. \end{aligned}$$

Note that, owing to the regularity for φ^* (see Theorem 4.3.2)

$$\left| \int_0^t \int_{\Omega} hg(\varphi^*)\Phi^h \, dx dt \right| \leq C \|h\|_{L^2(0, t; L^2)} \|\Phi^h\|_{L^2(0, t; L^2)} \leq C \|h\|_{L^2(0, t; L^2)}^2 + C' \|\Phi^h\|_{L^2(0, t; L^2)}^2$$

and

$$\left| \int_0^t \int_{\Omega} (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)(\Phi^h)^2 \, dx dt \right| \leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0, t; L^2)}^2.$$

Furthermore,

$$\left| \int_0^t \int_{\Omega} f'(\varphi^*)\Phi^h \Delta \Phi^h \, dx dt \right| \leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0, t; L^2)} \|\Delta \Phi^h\|_{L^2(0, t; L^2)} \leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0, t; L^2)}^2 + \frac{\alpha}{2} \|\Delta \Phi^h\|_{L^2(0, t; L^2)}^2$$

Using the above estimates, we get

$$\|\Phi^h(t)\|^2 + \frac{\alpha}{2} \|\Delta \Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2.$$

Applying the integral form of Grönwall's inequality we obtain, for $t \in [0, T]$,

$$\|\Phi^h\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2 + \frac{\alpha}{2} \|\Delta \Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \leq C \|h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2.$$

Second estimate: substituting $v = 1$ in (4.4.7) we obtain:

$$\int_{\Omega} \Xi^h dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \Phi^h dx = 0$$

and, in view of the regularity given in theorem 4.3.2 we get

$$\left| \int_{\Omega} \Xi^h dx \right| \leq C \|\Phi^h\|_{L^1(\Omega)} \leq C \|\Phi^h\|.$$

By the Poincaré inequality, we obtain

$$\|\Xi^h\|_{L^2} \leq C \|\nabla \Xi^h\| + \frac{1}{|\Omega|^{\frac{1}{2}}} \left| \int_{\Omega} \Xi^h dx \right| \leq C \|\nabla \Xi^h\| + C' \|\Phi^h\|$$

and thus,

$$\|\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \leq C \|\nabla \Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + C' \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}. \quad (4.4.8)$$

Substituting $v = \Xi^h$ in (4.4.6), $v = -\partial_t \Phi^h$ in (4.4.7) and upon summing and integrating over $[0, t]$, $t \in [0, T]$ we obtain

$$\begin{aligned} \frac{\alpha}{2} \|\nabla \Phi^h(t)\|_{L^2}^2 + \|\nabla \Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 &= - \int_0^t \langle \partial_t \Phi^h, f'(\varphi^*) \Phi^h \rangle_{H^{-1}, H^1} dt \\ &+ \int_0^t \int_{\Omega} hg(\varphi^*) \Xi^h dx dt - \int_0^t \int_{\Omega} (1 - \omega^*) g'(\varphi^*) \Phi^h \Xi^h dx dt. \end{aligned} \quad (4.4.9)$$

Applying Hölder's inequality and Young's inequality and using (4.4.8), we observe that

$$\begin{aligned} \left| \int_0^t \int_{\Omega} hg(\varphi^*) \Xi^h dx dt \right| &\leq C \|\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \|h\|_{L^2(0,t;L^2)} \\ &\leq \frac{1}{4} \|\nabla \Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \end{aligned}$$

and

$$\begin{aligned} \left| \int_0^t \int_{\Omega} (1 - \omega^*) g'(\varphi^*) \Phi^h \Xi^h dx dt \right| &\leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \|\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \\ &\leq \frac{1}{4} \|\nabla \Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \end{aligned}$$

To estimate the third term of (4.4.9) we must first obtain an estimate of $\|\partial_t \Phi^h\|_{L^2(0,t;H^{-1})}$. This is done by considering $v \in L^2(0, t; H^1(\Omega))$ in (4.4.6) and by integrating over $[0, t]$ to obtain

$$\|\partial_t \Phi^h\|_{L^2(0,t;H^{-1})} \leq C \|\nabla \Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + C' \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + C'' \|h\|_{L^2(0,t;L^2)}$$

Thus, we have

$$\begin{aligned} &\left| \int_0^t \langle \partial_t \Phi^h, f'(\varphi^*) \Phi^h \rangle_{H^{-1}, H^1} dt \right| \\ &\leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;H^1)} \|\partial_t \Phi^h\|_{L^2(0,t;H^{-1})} \\ &\leq C (\|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + \|\nabla \Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}) (\|\nabla \Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + \|h\|_{L^2(0,t;L^2)}) \\ &\leq \frac{1}{4} \|\nabla \Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|\nabla \Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C'' \|h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \end{aligned}$$

Returning to (4.4.9) and using the above estimates, we get

$$\alpha \|\nabla \Phi^h(t)\|^2 + \frac{1}{2} \|\nabla \Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|\nabla \Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C'' \|h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2.$$

Applying the integral form of Grönwall's inequality, we find that

$$\|\Phi^h\|_{L^\infty(0,T;H^1)}^2 + \|\Xi^h\|_{L^2(0,T;H^1)}^2 \leq C \|h\|_{L^2(0,T;L^2)}^2. \quad (4.4.10)$$

Moreover, since $\Xi^h - f'(\varphi^*)\Phi^h \in H^1(\Omega)$, applying elliptic regularity to (4.4.7) and using (4.4.10) yields that

$$\|\Phi^h\|_{L^2(0,T;H^3)}^2 \leq C \left(\|\Xi^h\|_{L^2(0,T;H^1)}^2 + \|\Phi^h\|_{L^2(0,T;H^1)}^2 \right) \leq C \|h\|_{L^2(0,T;L^2)}^2$$

We deduce that Φ^h is bounded in $L^\infty(0,T;H^1(\Omega)) \cap L^2(0,T;H^3(\Omega)) \cap H^1(0,T;(H^1(\Omega))')$ and Ξ^h is bounded in $L^2(0,T;H^1(\Omega))$.

Uniqueness: Let $\Phi = \Phi_1^h - \Phi_2^h$ and $\Xi = \Xi_1^h - \Xi_2^h$ with $(\Phi_1^h, \Xi_1^h), (\Phi_2^h, \Xi_2^h)$ two solutions to the linearized system associated to the same data ω^* . Then it holds, for all $v \in H^1(\Omega)$

$$\langle \partial_t \Phi, v \rangle_{H^{-1}, H^1} + \int_{\Omega} \nabla \Xi \nabla v dx + \int_{\Omega} (1 - \omega^*) \Phi g'(\varphi^*) v dx = 0 \quad (4.4.11)$$

$$\int_{\Omega} \Xi v dx + \alpha \int_{\Omega} \Delta \Phi v dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \Phi v dx = 0, \quad (4.4.12)$$

Substituting $v = \Phi$ in (4.4.11) and $v = \Xi$ in (4.4.12) and summing leads to

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\Phi\|^2 + \frac{1}{\alpha} \|\Xi\|^2 \leq C \|\Phi\|^2 + c \|\Phi\| \|\Xi\| \leq \frac{1}{2\alpha} \|\Xi\|^2 + C \|\Phi\|^2$$

Integrating over $[0, t]$ for $t \in [0, T]$ and using Grönwall's lemma leads to

$$\|\Phi(t)\|^2 + \|\Xi\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \leq 0 \quad \forall t \in [0, T]$$

So we get $\Phi = \Xi = 0$ hence the uniqueness. \square

Theorem 4.4.3. Let $\omega^* \in \mathcal{U}_{ad}$, and $h \in L^2(\Omega \times [0, T])$. We set $\omega^h = \omega^* + h$, $(\varphi^h, \mu^h) = S(\omega^h)$, $(\varphi^*, \mu^*) = S(\omega^*)$ and let (Φ^h, Ξ^h) be the unique solution of the linearized system at ω^* associated to h . Then the remainders $\rho = \varphi^h - \varphi^* - \Phi^h$ and $\theta = \mu^h - \mu^* - \Xi^h$ satisfy :

$$\|(\rho, \theta)\|_{\mathcal{Y}}^2 \leq C \|h\|_{L^2(\Omega \times [0, T])}^{8/3}. \quad (4.4.13)$$

with $\mathcal{Y} = [L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap H^1(0, T; H^{-2}(\Omega)) \cap C^0([0, T]; L^2(\Omega))] \times L^2(\Omega \times [0, T])$. Moreover S is Fréchet-différentiable at φ^* and the Fréchet derivative with respect to the control ω , denoted $D_\omega S$, belongs to $\mathcal{L}(L^2(\Omega \times [0, T]), \mathcal{Y})$ and satisfies

$$D_\omega S(\varphi^*)h = (\Phi^h, \Xi^h)$$

Proof. On account of (4.3.23)-(4.3.25) and (4.4.2)-(4.4.4), ρ and θ are solution to the following equations

$$\begin{cases} \partial_t \rho - \Delta \theta + (1 - \omega^*) [g(\varphi^h) - g(\varphi^*) - \Phi^h g'(\varphi^*)] - h [g(\varphi^h) - g(\varphi^*)] = 0 \\ \theta + \alpha \Delta \rho - [f(\varphi^h) - f(\varphi^*) - f'(\varphi^*)\Phi^h] = 0 \end{cases} \quad (4.4.14)$$

Note that, since $f \in C^2(\mathbb{R})$, we can write

$$f(\varphi^h) - f(\varphi^*) - \Phi f'(\varphi^*) = f'(\varphi^*)\rho + R(\varphi^h - \varphi^*)^2,$$

with $R = \int_0^1 f''(z\varphi^h + (1-z)\varphi^*) (1-z) dz$ bounded.

Hence, $\forall \xi \in H^1(\Omega)$, we have:

$$\begin{aligned} \langle \partial_t \rho, \xi \rangle_{H^{-2}, H^2} + \int_{\Omega} \nabla \theta \nabla \xi dx + \int_{\Omega} (1 - \omega^*) [g(\varphi^h) - g(\varphi^*) - (\varphi^h - \varphi^*)g'(\varphi^*)] \xi dx \\ + \int_{\Omega} (1 - \omega^*) \rho g'(\varphi^*) \xi dx - \int_{\Omega} h [g(\varphi^h) - g(\varphi^*)] \xi dx = 0 \end{aligned} \quad (4.4.15)$$

$$\int_{\Omega} \theta \xi dx - \alpha \int_{\Omega} \nabla \rho \nabla \xi dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \rho \xi dx - \int_{\Omega} R(\varphi^h - \varphi^*)^2 \xi dx = 0 \quad (4.4.16)$$

First estimate: We substitute $\xi = \rho$ in (4.4.15), $\xi = -\rho$ in (4.4.16) and $\xi = \frac{1}{\alpha}\theta$ in (4.4.16) and sum the resulting equations. Taking into account the Lipschitz property of g' and using Hölder's and Young's inequalities, we obtain

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\rho\|^2 + \frac{1}{\alpha} \|\theta\|^2 + \alpha \|\nabla \rho\|^2 &\leq C(\|\rho\|^2 + \int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*|^2 |\rho| dx + \int_{\Omega} |h| |\varphi^h - \varphi^*| |\rho| dx \\ &\quad + \int_{\Omega} |\theta| |\rho| dx + \int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*|^2 |\theta| dx) \\ &\leq C(\|\rho\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|\varphi^h - \varphi^*\| \|\rho\| + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^3} \|h\| \|\rho\|_{L^6} \\ &\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|\varphi^h - \varphi^*\| \|\theta\| + \|\theta\| \|\rho\|) \\ &\leq \frac{1}{2\alpha} \|\theta\|^2 + \frac{\alpha}{2} \|\nabla \rho\|^2 \\ &\quad + C(\|\rho\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^3}^2 \|h\|^2) \end{aligned}$$

Besides, we infer from standard interpolation inequality that

$$\|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^3}^2 \leq \|\varphi^h - \varphi^*\|^{2/3} \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^4}^{4/3},$$

with $\|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^4} \leq C[\|\varphi^h\|_{L^\infty(0,T;H^1)} + \|\varphi^*\|_{L^\infty(0,T;H^1)}] \leq C'$ on account of Theorem 4.3.1.

Hence we obtain

$$\frac{d}{dt} \|\rho\|^2 + \frac{1}{\alpha} \|\theta\|^2 + \alpha \|\nabla \rho\|^2 \leq C(\|\rho\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|^{2/3} \|h\|^2)$$

Integrating over $[0, t]$, $0 \leq t \leq T$ and using the continuous dependence estimate (4.3.19) leads to

$$\begin{aligned} \|\rho(t)\|^2 + \frac{1}{\alpha} \|\theta\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \alpha \|\nabla \rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\ \leq C \left(\|\rho\|_{L^2(0,T;L^2)}^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,T;L^2)}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,T;H^2)}^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,T;L^2)}^{2/3} \|h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \right) \\ \leq C(\|\rho\|_{L^2(0,T;L^2)}^2 + \|h\|_{L^2(0,T;L^2)}^4 + \|h\|_{L^2(0,T;L^2)}^{8/3}) \end{aligned}$$

Applying the Grönwall's lemma, we obtain, for $\|h\|_{L^2(0,T;L^2)}$ tending to 0

$$\|\rho(t)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\theta\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \|\nabla \rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \leq C \|h\|_{L^2(0,T;L^2)}^{8/3} \quad \forall 0 \leq t \leq T. \quad (4.4.17)$$

Second estimate: We rewrite the second equation of (4.4.14) in the following way

$$\Delta \rho = -\frac{1}{\alpha} \theta + \frac{1}{\alpha} f'(\varphi^*) \rho + \frac{1}{\alpha} (\varphi^h - \varphi^*)^2 R.$$

Applying elliptic regularity we obtain

$$\begin{aligned}
\|\rho\|_{L^2(0,t,H^2)}^2 &\leq C \left(\|\theta\|_{L^2(0,t,L^2)}^2 + \|\rho\|_{L^2(0,t,L^2)}^2 \right) + C \|(\varphi^h - \varphi^*)^2\|_{L^2(0,t,L^2)} \\
&\leq C \left(\|\theta\|_{L^2(0,t,L^2)}^2 + \|\rho\|_{L^2(0,t,L^2)}^2 \right) + C \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,t,L^2)}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t,L^\infty)}^2 \\
&\leq C \left(\|\theta\|_{L^2(0,t,L^2)}^2 + \|\rho\|_{L^2(0,t,L^2)}^2 \right) + C \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,t,L^2)}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t,H^2)}^2
\end{aligned}$$

Applying (4.4.17) and (4.3.19), we conclude:

$$\|\rho\|_{L^2(0,t,H^2)}^2 \leq C \|h\|_{L^2(0,t,L^2)}^{8/3} \quad (4.4.18)$$

Third estimate: integrating (4.4.15) over $[0, t]$ yields

$$\begin{aligned}
\int_0^t |\langle \partial_t \rho, \xi \rangle_{H^{-2}, H^2}| dt &\leq \int_0^t \int_\Omega |\theta| |\Delta \xi| dx dt + \int_0^t \int_\Omega |(1 - \omega^*) g'(\varphi^*)| |\rho| |\xi| dx dt \\
&\quad + \int_0^t \int_\Omega (1 - \omega^*) |\varphi^h - \varphi^*|^2 R_1 |\xi| dx dt + \int_0^t \int_\Omega |h| |g'(\varphi^*)| |(\varphi^h - \varphi^*)| |\xi| dx dt
\end{aligned}$$

Hence, by Hölder's inequality, (4.4.17) and (4.3.19), we infer

$$\begin{aligned}
\int_0^t |\langle \partial_t \rho, \xi \rangle_{H^{-2}, H^2}| dt &\leq C (\|\theta\|_{L^2(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,H^2)} + \|\rho\|_{L^2(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,L^2)} \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t,L^\infty)} \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,L^2)} \\
&\quad + \|h\|_{L^2(0,t,L^2)} \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,L^\infty)}) \\
&\leq C \|h\|_{L^2(0,t,L^2)}^{4/3} \|\xi\|_{L^2(0,t,H^2)}
\end{aligned}$$

Then we deduce that

$$\|\partial_t \rho\|_{L^2(0,t,H^{-2})} \leq C \|h\|_{L^2(0,t,L^2)}^{4/3}$$

By the continuous embedding $L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap H^1(0, T; H^{-2}(\Omega)) \subset C^0([0, T], L^2(\Omega))$ we conclude

$$\|\rho\|_{L^2(0,t,H^2) \cap H^1(0,t,H^{-2}) \cap C^0([0,t],L^2)} \leq C \|h\|_{L^2(0,t,L^2)}^{4/3}$$

and consequently, we get (4.4.13). □

4.4.3 Adjoint system

We set

$$\mathcal{J}(\omega, \tau) = \mathcal{J}_r(S_1(\omega), \omega, \tau).$$

For any $\omega \in \mathcal{U}_{ad}$, let $h = \omega^h - \omega^* \in L^2(\Omega \times [0, T])$ and let (Φ^h, Ξ^h) be the unique solution to the linearized system corresponding to h and the associated state variables (φ^*, μ^*) . By Theorem 4.4.3, \mathcal{J} is Fréchet differentiable with respect to the control with

$$(D_\omega \mathcal{J}(\omega^*, \tau^*)) h = \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \beta \int_0^T \int_\Omega \omega^* h dx dt \quad (4.4.19)$$

In order to eliminate the presence of the linear state variable Φ^h from (4.4.19), we use the following adjoint system derived in Appendix 1

$$-\partial_t \xi + \alpha \Delta \pi = f'(\varphi^*)\pi - (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)\xi + (\varphi^* - \hat{\varphi}) + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)(\varphi^* - \hat{\varphi}) \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \quad (4.4.20)$$

$$\pi = \Delta \xi \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \quad (4.4.21)$$

$$\partial_\nu \xi = \partial_\nu \pi = 0 \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Gamma \quad (4.4.22)$$

$$\xi(\tau^*) = 0 \quad \text{in } \Omega. \quad (4.4.23)$$

whose well-posedness is stated below

Theorem 4.4.4. *For any $\omega \in \mathcal{U}_{ad}$, there exists a unique (ξ, π) associated to $S(\omega) = (\varphi, \mu)$ solution of (4.4.20)-(4.4.23) with*

$$\xi \in L^2(0, \tau^*; H^2(\Omega)) \cap H^1(0, \tau^*; H^{-2}(\Omega)) \cap C^0([0, \tau^*]; L^2(\Omega))$$

$$\pi \in L^2(0, \tau^*; L^2(\Omega))$$

satisfying

$$-\langle \partial_t \xi, p \rangle_{H^{-2}, H^2} + \alpha \int_{\Omega} \pi \Delta p \, dx + \int_{\Omega} (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)\xi p \, dx - \int_{\Omega} \left(f'(\varphi^*)\pi p + (\varphi^* - \hat{\varphi})p + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)(\varphi^* - \hat{\varphi})p \right) dx = 0 \quad (4.4.24)$$

$$\int_{\Omega} \pi q \, dx + \int_{\Omega} \nabla \xi \nabla q \, dx = 0 \quad (4.4.25)$$

for a.e. $t \in (0, \tau^*)$ and $\forall q \in H^1(\Omega)$ and $p \in H^2(\Omega)$.

Proof. We apply a Galerkin approximation and consider a basis $\{\theta_i\}_{i \in \mathbb{N}}$ of $H^2(\Omega)$ that is orthonormal in $L^2(\Omega)$, and we look for functions of the form

$$\xi_n(x, t) = \sum_{i=1}^n \xi_{n,i}(t) \theta_i(x)$$

$$\pi_n(x, t) = \sum_{i=1}^n \pi_{n,i}(t) \theta_i(x)$$

which satisfy

$$\int_{\Omega} (-\partial_t \xi_n v - \alpha \nabla \pi_n \nabla v - f'(\varphi^*)\pi_n v + (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)\xi_n v) \, dx - \int_{\Omega} \left((\varphi^* - \hat{\varphi})v + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)(\varphi^* - \hat{\varphi}) \right) v \, dx = 0 \quad (4.4.26)$$

$$\int_{\Omega} \pi_n v \, dx + \int_{\Omega} \nabla \xi_n \nabla v = 0 \quad (4.4.27)$$

$\forall v \in W_n = \text{Span}\{\theta_1, \dots, \theta_n\}$. Substituting $v = \theta_j$ leads to

$$\begin{aligned} \xi'_n(t) &= -\alpha \Psi \pi_n(t) - \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) G_n(t) - Z_n(t) \\ \pi_n(t) &= -\Psi \xi_n(t) \end{aligned} \quad (4.4.28)$$

with

$$(G_n)_j = \int_{\Omega} \frac{1}{r} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \theta_j \, dx$$

$$(Z_n)_j = \int_{\Omega} (f'(\varphi^*)\pi_n + (\varphi^* - \hat{\varphi}) - (1 - \omega^*)g'(\varphi^*)\xi_n) \theta_j \, dx$$

$$\Psi_{ij} = \int_{\Omega} \nabla \theta_i \nabla \theta_j \, dx \quad \text{with } 1 \leq i, j \leq n,$$

and we supplement the above equation with the condition: $\xi_n(\tau^*) = 0$.

Note that the right-hand side of the equation depends continuously on ξ_n and π_n , but due to the term $\chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)G_n(t)$, we cannot apply the Cauchy-Peano theorem directly. We first solve (4.4.28) on the interval $(\tau^* - r, \tau^*]$, namely

$$\begin{aligned}\xi_n'(t) &= \alpha\Psi^2\xi_n(t) - G_n(t) - Z_n(t) \\ \xi_n(\tau^*) &= 0\end{aligned}$$

for $t \in (\tau^* - r, \tau^*]$, which yields, by Cauchy-Peano theorem, the existence of $t_n \in (\tau^* - r, \tau^*]$ and a local solution $\xi_n \in C^1((t_n, \tau^*]; \mathbb{R}^n)$ of the equation.

The a priori estimates derived below will allow us to deduce that ξ_n can be extended to $\tau^* - r$, that is, $t_n = \tau^* - r \quad \forall n \in \mathbb{N}$. We then extend the solution by solving (4.4.28) on the interval $(0, \tau^* - r)$, i.e. we solve

$$\xi_n(t) = \alpha\Psi^2\xi_n(t) - Z_n(t)$$

with terminal condition at $t = \tau^* - r$. The next estimate will allow to extend the solution to the interval $[0, \tau^*]$.

First estimate: substituting $v = \xi_n$ in (4.4.26) and $v = \alpha\pi_n$ in (4.4.27), integrating over $[s, \tau^*]$, for $s \in (0, \tau^*)$ and summing leads to

$$\|\xi_n(s)\|^2 + \alpha\|\pi_n\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 \leq C\|\xi_n\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 + C'\|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(0, T; L^2)},$$

with C, C' independent of n .

Applying Grönwall's lemma, we conclude

$$\|\xi_n(s)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\pi_n\|_{L^2(s, \tau^*; L^2(\Omega))}^2 \leq C\|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(0, T; L^2(\Omega))}^2 \quad \forall s \in (0, \tau^*)$$

Second estimate: viewing (4.4.27) as the weak formulation of an elliptic problem for ξ_n , and using the fact that π_n is bounded uniformly in $L^2(0, \tau^*, L^2(\Omega))$, we have by elliptic regularity that

$$\|\xi_n\|_{L^2(0, \tau^*, H^2)} \leq C(\|\pi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} + \|\xi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)}) \leq C\|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(0, T; L^2)},$$

with C independent of n .

Third estimate: integrating (4.4.26) over $(0, \tau^*)$ and integrating by parts, by Hölder's inequality we obtain that

$$\left| \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t \xi_n v dx dt \right| \leq C(\|\pi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} + \|\xi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} + \|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(0, T; L^2)}) \|v\|_{L^2(0, \tau^*, H^2)}$$

Thus:

$$\|\partial_t \xi_n\|_{L^2(0, \tau^*; (H^2(\Omega))')} \leq C\|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(0, \tau^*; L^2(\Omega))}.$$

Consequently we infer

$$\{\partial_t \xi_n\}_{n \in \mathbb{N}} \text{ is bounded in } L^2(0, \tau^*; (H^2(\Omega))'),$$

with C independent of n .

It follows from the a priori estimates that we obtain a relabelled subsequence (ξ_n, π_n) such that

$$\begin{aligned}\xi_n &\rightharpoonup \xi & \text{weakly } * & \text{ in } L^2(0, \tau^*; H^2(\Omega)) \cap H^1(0, \tau^*; (H^2(\Omega))') \cap L^\infty(0, \tau^*; L^2(\Omega)) \\ \pi_n &\rightharpoonup \pi & \text{weakly} & \text{ in } L^2(0, \tau^*; L^2(\Omega))\end{aligned}$$

with (ξ, π) solution of the adjoint problem (4.4.20)-(4.4.23).

Uniqueness: Let $\xi = \xi_1 - \xi_2$ and $\pi = \pi_1 - \pi_2$ with $(\xi_1, \pi_1), (\xi_2, \pi_2)$ two solutions to (4.4.20)-(4.4.23). Then it holds that

$$-\langle \partial_t \xi, p \rangle_{H^{-2}, H^2} + \alpha \int_{\Omega} \pi \Delta p dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \pi p dx + \int_{\Omega} (1 - \gamma \omega^*) g'(\varphi^*) \xi p dx = 0 \quad (4.4.29)$$

$$\int_{\Omega} \pi q dx - \int_{\Omega} q \Delta \xi dx = 0, \quad (4.4.30)$$

for all $p \in H^2(\Omega)$ and $q \in H^1(\Omega)$, with $\xi(\tau^*) = \pi(\tau^*) = 0$.

Substituting $p = \xi$ in (4.4.29) and $q = \alpha \pi$ in (4.4.30) and summing leads to

$$-\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\xi\|^2 + \frac{\alpha}{2} \|\pi\|^2 \leq C \|\xi\|^2$$

Integrating over $[s, \tau^*]$ for $s \in (0, \tau^*)$ and using Grönwall's lemma yields

$$\|\xi(s)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \|\pi\|_{L^2(s, \tau^*; L^2(\Omega))}^2 \leq 0 \quad \forall s \in [0, \tau^*]$$

Thus $\xi = \pi = 0$ hence the uniqueness. □

4.4.4 Fréchet differentiability of the objective functional with respect to time

Here we assume that $\hat{\varphi} \in H^1(-r, T, L^2(\Omega))$, and we extend φ^* to negative times using the initial conditions $\varphi^*(t) = \varphi_0^* \quad \forall t \in (t-r, 0)$. For $f \in L^1(-r, T, L^1(\Omega))$, we have the relation, for all $\tau \in (0, T)$

$$\int_{\tau-r}^{\tau} \int_{\Omega} f(s) dx ds = \int_0^{\tau} \int_{\Omega} (f(s) - f(s-r)) dx ds + \int_{-r}^0 \int_{\Omega} f(s) dx ds$$

So, we can rewrite the objective functional as

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_r(\varphi, \omega, \tau) &= \frac{1}{2} \int_0^{\tau} \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2(t) dx dt + \frac{1}{2r} \left[\int_0^{\tau} \int_{\Omega} ((\varphi - \hat{\varphi})^2(t) - (\varphi - \hat{\varphi})^2(t-r)) dx dt \right] \\ &\quad + \frac{1}{2r} \int_{-r}^0 \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2(t) dx dt + \frac{\beta}{2} \|\omega\|_{L^2(\Omega \times [0, T])}^2 + \beta_T \tau \\ &= \frac{\beta}{2} \|\omega\|_{L^2(\Omega \times [0, T])}^2 + \frac{1}{2r} \int_{-r}^0 \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2(t) dx dt \\ &\quad + \frac{1}{2} \int_0^{\tau} \int_{\Omega} [(\varphi - \hat{\varphi})^2(t) + \frac{1}{r} ((\varphi - \hat{\varphi})^2(t) - (\varphi - \hat{\varphi})^2(t-r))] dx dt + \beta_T \tau \end{aligned}$$

Note that the first two terms are independent of τ , so that they will vanish when we compute the Fréchet derivative with respect to time. For any $f \in H^1(0, T) \subset L^\infty(0, T)$ and $\tau \in [0, T], h > 0$ such that $\tau + h \in [0, T]$, we have

$$\begin{aligned}
\left| \int_0^{\tau+h} |f(t)|^2 dt - \int_0^\tau |f(t)|^2 dt - h|f(\tau)|^2 \right| &= \left| \int_\tau^{\tau+h} |f(t)|^2 dt - h|f(\tau)|^2 \right| \\
&= \left| \int_\tau^{\tau+h} (|f(t)|^2 - |f(\tau)|^2) dt \right| \\
&\leq \left| \int_\tau^{\tau+h} |f(t) - f(\tau)| |f(t) + f(\tau)| dt \right| \\
&\leq 2\|f\|_{L^\infty(0,T)} \int_\tau^{\tau+h} |f(t) - f(\tau)| dt \\
&\leq 2\|f\|_{L^\infty(0,T)} \int_\tau^{\tau+h} \left(\|\partial_t f\|_{L^2(\tau,T)} (t - \tau)^{\frac{1}{2}} \right) dt \\
&\leq 2h^{\frac{3}{2}} \|f\|_{L^\infty(0,T)} \|\partial_t f\|_{L^2(0,T)}.
\end{aligned}$$

Therefore

$$D_\tau \left(\int_0^\tau |f(t)|^2 dt \right) = |f(\tau)|^2.$$

Then we deduce that the first order necessary optimality condition with respect to time

$$D_\tau \mathcal{J}(\omega^*, \tau^*)(s - \tau^*) \geq 0 \quad \forall s \in [0, T]$$

actually writes

$$D_\tau \mathcal{J}(\omega^*, \tau^*) \begin{cases} = 0 & \text{if } \tau^* \in (0, T) \\ \geq 0 & \text{if } \tau^* = 0 \\ \leq 0 & \text{if } \tau^* = T \end{cases}$$

with

$$\begin{aligned}
D_\tau \mathcal{J}(\omega^*, \tau^*) &= \frac{1}{2} \|\varphi^*(\tau^*) - \hat{\varphi}(\tau^*)\|_{L^2(\Omega)}^2 \\
&\quad + \frac{1}{2r} \left(\|\varphi^*(\tau^*) - \hat{\varphi}(\tau^*)\|_{L^2(\Omega)}^2 - \|\varphi^*(\tau^* - r) - \hat{\varphi}(\tau^* - r)\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) + \beta_T.
\end{aligned}$$

4.4.5 Simplification of the First Order Necessary Optimality Condition for the Control

Theorem 4.4.5. *Let $(\omega^*, \tau^*) \in \mathcal{U}_{ad} \times [0, T]$ be a minimizer of the minimization problem with state variables $S(\omega^*) = (\varphi^*, \mu^*)$ and associated adjoint variables (ξ, π) .*

Setting $h = \omega^h - \omega^$, it holds that*

$$\beta \int_0^T \int_\Omega \omega^* (\omega^h - \omega^*) dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega hg(\varphi^*) \xi dx dt \geq 0, \quad \forall \omega^h \in \mathcal{U}_{ad}.$$

Proof. Let (ω^*, τ^*) be a minimizer of the minimization problem with state variables $S(\omega^*) = (\varphi^*, \mu^*)$ and associated adjoint variables (ξ, π) . For any $\omega^h \in \mathcal{U}_{ad}$ let $h = \omega^h - \omega^* \in L^2(\Omega \times [0, T])$ and let (Φ^h, Ξ^h) be the solution of the linearized problem associated to h .

Then, the optimal control ω^* satisfies the following first order necessary optimality condition:

$$(D_\omega \mathcal{J}(\omega^*, \tau^*)) (\omega^h - \omega^*) = (D_\omega \mathcal{J}(\omega^*, \tau^*)) h =$$

$$\int_0^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \beta \int_0^T \int_\Omega \omega^* (\omega^h - \omega^*) dx dt \geq 0 \quad (4.4.31)$$

Substituting $p = \Phi^h$ in (4.4.24) and $q = \Xi^h$ in (4.4.25), integrating over $[0, \tau^*]$ leads to

$$\begin{aligned} & - \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \xi, \Phi^h \rangle_{H^{-2}, H^2} dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \alpha \pi \Delta \Phi^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) g'(\varphi^*) \xi \Phi^h dx dt \\ & - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \pi \Phi^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt - \frac{1}{r} \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt = 0 \end{aligned} \quad (4.4.32)$$

$$\int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \pi \Xi^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \xi \nabla \Xi^h dx dt = 0 \quad (4.4.33)$$

Substituting $v = \xi$ in (4.4.6), $v = \pi$ in (4.4.7) and integrating over $[0, \tau^*]$ leads to

$$\begin{aligned} & \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-1}, H^1} dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \Xi^h \nabla \xi dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) g'(\varphi^*) \Phi^h \xi dx dt \\ & - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h g(\varphi^*) \xi dx dt = 0 \end{aligned} \quad (4.4.34)$$

$$\int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \Xi^h \pi dx dt - \alpha \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \Phi^h \nabla \pi dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \Phi^h \pi dx dt = 0 \quad (4.4.35)$$

Using the fact that $\xi(\tau^*) = 0$ and $\Phi^h(0) = 0, \partial_t \Phi^h \in L^2(0, T, H^{-1}(\Omega))$ and $\xi \in L^2(0, T, H^2(\Omega))$, we get that:

$$\int_0^{\tau^*} \langle -\partial_t \xi, \Phi \rangle_{H^{-2}, H^2} dt = \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-2}, H^2} dt = \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-1}, H^1} dt \quad (4.4.36)$$

Using (4.4.36) and (4.4.35) in (4.4.32), we obtain

$$\begin{aligned} & \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-1}, H^1} dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \Xi^h \pi dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) g'(\varphi^*) \xi \Phi^h dx dt \\ & - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt - \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt = 0 \end{aligned}$$

Using (4.4.33), we get

$$\begin{aligned} & \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-1}, H^1} dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \xi \nabla \Xi^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) g'(\varphi^*) \xi \Phi^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt \\ & - \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt = 0 \end{aligned}$$

Comparing the above equation with (4.4.34), we obtain

$$\int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt = \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h g(\varphi^*) \xi dx dt$$

Finally replacing the above equation in (4.4.31), we get

$$\beta \int_0^T \int_{\Omega} \omega^* (\omega^h - \omega^*) dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h g(\varphi^*) \xi dx dt \geq 0 \quad \forall \omega^h \in \mathcal{U}_{ad}$$

□

Remark 2. We could also have put the control function on J instead of κ , meaning this time that the treatment inhibits the lactate production in the tumor cells.

The equation then reads:

$$\begin{cases} \partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + g(\varphi) = (1 - \omega)J & \text{in } \Omega \times (0, T], \\ \frac{\partial \varphi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Delta \varphi}{\partial \nu} = 0 & \text{on } \partial \Omega \\ \varphi|_{t=0} = \varphi_0 \end{cases}$$

We can prove similar results, repeating the estimates made in the previous sections, with minor modifications. The linearized system now reads

$$\begin{cases} \partial_t \Phi - \Delta \Xi + \Phi \frac{\kappa \kappa'}{(\kappa' + \varphi^*)^2} + hJ = 0 \\ \Xi + \alpha \Delta \Phi - f'(\varphi^*) \Delta \Phi = 0 \\ \partial_\nu \Phi = \partial_\nu \Xi = 0, \quad \Phi|_{t=0} = 0, \end{cases}$$

while the adjoint system

$$\begin{cases} -\partial_t \xi + \alpha \Delta \pi = f'(\varphi^*) \pi - g'(\varphi^*) \xi + (\varphi^* - \hat{\varphi}) + \frac{1}{r} (\chi_{[\tau^* - r, \tau^*]}(t)(\varphi^* - \hat{\varphi})) & \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \\ \pi = \Delta \xi & \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \\ \partial_\nu \xi = \partial_\nu \pi = 0 & \text{on } (0, \tau^*) \times \Gamma \\ \xi(\tau^*) = 0 & \text{in } \Omega. \end{cases}$$

Moreover the simplification of the first order necessary optimality condition for the control reads:

$$\beta \int_0^T \int_\Omega \omega^* (\omega^h - \omega^*) dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega h J \xi dx dt \geq 0 \quad \forall \omega^h \in \mathcal{U}_{ad}.$$

4.5 Numerical part

As far as the numerical simulations are concerned, we assume that the constant α and the potential f are fixed (we choose $\alpha = 0.01$ and $f(\varphi) = 0.002\varphi(\varphi - 5)(\varphi - 10)$). On the contrary, we emphasize that κ , κ' and J are patient-dependent parameters.

Moreover we postulate that κ and J are tumor dependent (they increase with respect to the tumor), while κ' does not depend on the tumor.

4.5.1 Identification of parameters

In this paragraph, our goal is to identify the parameters J, κ, κ' of equation (4.5.2). To this end, we use six in vivo data, collected by Magnetic Resonance Imaging (MRI) at the University Hospital of Poitiers, and corresponding to six anonymous patients suffering from glioma. For instance, Figure 4.1 displays the lactate trajectories over the years, for patient 1 and patient 3.

Since we only have global data, we first assume that the lactate concentration is spatially constant in the brain. Hence equation (4.2.1) (with $\omega = 0$) reduces to

$$\partial_t \varphi + \frac{\kappa \varphi}{\kappa' + |\varphi|} = J. \quad (4.5.1)$$

The identification is done using a descent algorithm based on (4.5.1) and its associated adjoint equation (see subsection 4.5.2 for details).

Let us first focus on the parameters identification for patient 1. We can notice that the evolution of the lactates can be split into two phases: a first phase with almost constant lactates, corresponding to a slow tumor evolution and a second phase where the lactates evolve sharply, corresponding to a rapid tumor growth. Recalling that κ and J are tumor dependent, we proceed in the following way:

We identify κ, κ' and J , using the data corresponding to the first phase (slow evolution). We obtain $J_1 = 0.726 \text{ mM/month}$, $\kappa_1 = 1,122 \text{ mM/month}$ and $\kappa' = 1.31 \text{ mM}$. Then, we keep $\kappa' = 1.31 \text{ mM}$ and identify J_2 and κ_2 , from the data of the second phase (see Figure 4.2 and Table 4.1).

We proceed in a slightly different way for patients whose lactate trajectories can not be split into two phases

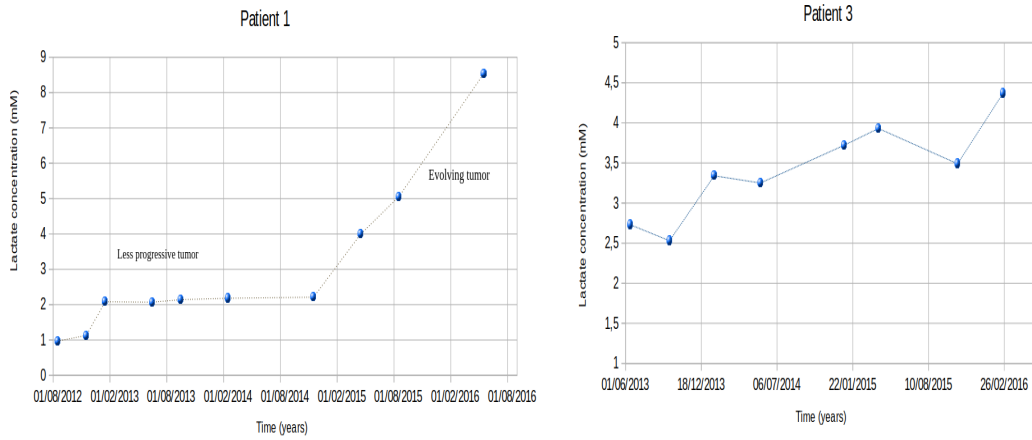


Figure 4.1: MRI data of glioma

(patient 3 for example). In this case we identify κ_1, κ' and J_1 using the first points of the graph, then fix κ' and identify κ_2 and J_2 with the whole set of points (see Figure 4.3). Table 4.1 shows the parameters $J_1, \kappa_1, \kappa', J_2, k_2$ of each of the 6 studied patients. Figure 4.2 and 4.3 display, for patients 1 and 3, the reconstructed lactate trajectories thanks to the identified parameters.

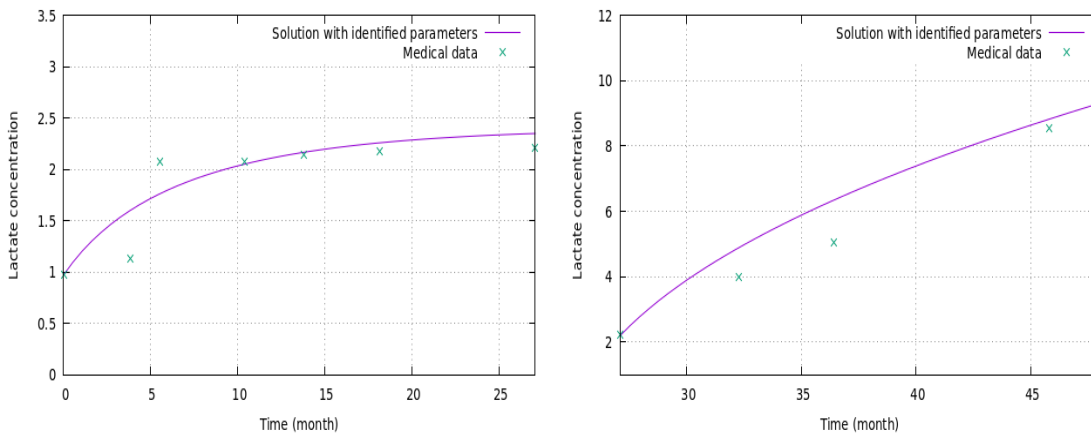


Figure 4.2: Approximated lactate trajectory with identified parameters for patient 1. On the left, the phase with low variations. On the right the phase with larger variations

Patient	J_1 (mM/month)	κ_1 (mM/month)	J_2 (mM/month)	κ_2 (mM/month)	κ' (mM)
1	0.726	1.122	2.05	2.097	1.31
2	0.5477	1.442	1.55	2.721	5.582
3	2.034	2.292	3.44	3.87	0.515
4	0.203	1.074	1.194	2.729	6.599
5	0.34	1.34	0.385	1.515	10.564
6	0.106	1.144	0.355	1.725	7.724

Table 4.1: Parameters values of each patient.

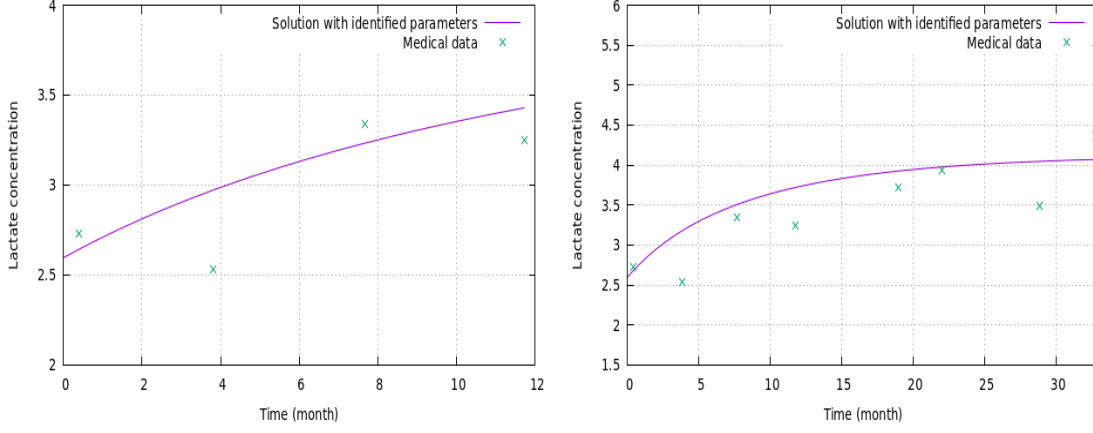


Figure 4.3: Approximated lactate trajectory with identified parameters for patient 3. On the left, the phase with low variations, on the right the whole lactate trajectory.

4.5.2 Treatment optimization

For the numerical simulations presented below, Ω is an ellipse parametrized by $x = 6\cos\theta$ and $y = 8\sin\theta$, with $\theta \in [0, 2\pi]$ representing the part of the brain surrounding the tumor. Inside the ellipse, the initial tumor area is delimited by a circle of radius $r = 0.8$. The target value of the lactate concentration is taken as $\hat{\varphi} = 0.8$ mM everywhere in the brain, corresponding to normal levels of intracellular lactate concentration. In this section the control parameter ω is associated with J , meaning that the treatment has an impact on the production and consumption of the lactates (see remark 2). Then, the optimal control problem reads:

$$\partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + \frac{\kappa \varphi}{\kappa' + |\varphi|} = (1 - \omega)J \quad (4.5.2)$$

Here we assume that ω is constant (with respect to time and space) and that the duration of the treatment is fixed. The functional reduces to:

$$\tilde{\mathcal{J}}(\varphi, \omega) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2 dx dt + \frac{1}{2} \int_{\Omega} (\varphi(T) - \hat{\varphi}(T))^2 dx + \frac{1}{2} \omega^2$$

For the simulations, we set $T = 6$ months, $\hat{\varphi}(x, t) = 0.8 \text{ mM} \forall x \in \Omega, \forall t \in [0, T]$. The algorithm is summarized on Algorithm 2.

We use a finite element method for the space discretization of equation (4.5.2) and its associated adjoint equation, and a Crank- Nicolson scheme for the time discretization.

For each patient, we use the parameters κ' , κ_2 and J_2 computed in the previous paragraph and recapitulated in Table 4.1.

For all of them, we take $\varphi_0 = 0.8 \text{ mM}$ outside the tumor area, which corresponds to a normal lactate concentration. Inside the tumor area, we take for φ_0 the maximum lactate value reached by the patient before treatment. For instance, we take $\varphi_0 = 8.56$ mM for patient 1 (i.e. at $T = 45.8$ months see Figure 4.1-a). After computations, we get $\omega^* = 0.804$. For patient 3, we take $\varphi_0 = 4.37 \text{ mM}$ (i.e. at $T = 33$ months see Figure 4.1-b) and get $\omega^* = 0.322$. Table 4.2 shows the optimal dose of treatment and the value of $(1 - \omega^*)J_2$ after treatment for every patients. In most cases, this latter value which is expected to be closed to the “normal” value of J , is indeed smaller than J_1 .

Patient	optimal treatment ω^*	$(1 - \omega^*)J_2$ (mM/month)	J_1 (mM/month)
1	0.804	0.4018	0.726
2	0.856	0.2232	0.5477
3	0.322	2.3323	2.034
4	0.867	0.1588	0.203
5	0.744	0.0985	0.34
6	0.828	0.0610	0.106

Table 4.2: Optimal treatment dose for all patients.

Figure 4.4 displays the final lactate concentrations for patient 1, after 6 months without treatment (left) and with the optimal treatment $\omega^* = 0.804$ (right). Figure 4.5 displays the final lactate concentrations for patient 3 after 6 months without treatment (left) and with the optimal treatment $\omega^* = 0.322$ (right). These figures show that the treatment makes it possible to drastically reduce the concentration of lactate in the area of the tumor.

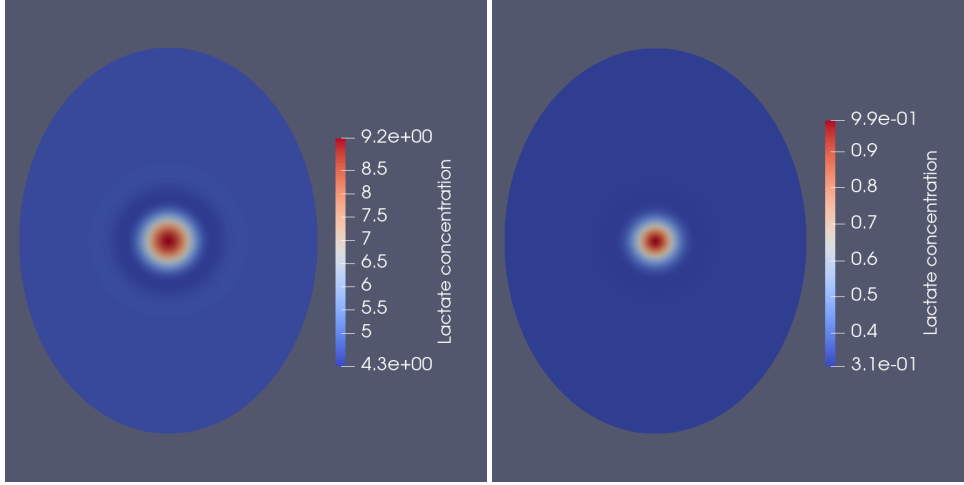


Figure 4.4: Spatial distribution of lactate levels at T=6 months for patient 1. On the left, the patient didn't get treatment. On the right the patient has undergone the optimal treatment.

In Figure 4.6 we compare, for every patient, the temporal evolutions of their average values of lactate concentrations in the tumor area, with and without treatment. The lactate levels stagnate without treatment, while, as expected, they decrease under the effect of the optimal treatment, until they reach (or get close to) the desired targets after six months.

Algorithm 2 Descent optimization algorithm

Require: $n = 0$ and $\omega^0 = \omega_0$, $E = 1$

Solve the state equation (4.5.2) with $\omega = \omega^0$ on $[0, T]$ and get φ^0, μ^0

Evaluate the objective functional $\tilde{\mathcal{J}}(\varphi^0, \omega^0)$

while $E > 10^{-8}$ **do**

Find (ξ^n, π^n) solution of the adjoint equation (4.4.37) with $\varphi^* = \varphi^n, \omega^* = \omega^n$.

Evaluate the direction of descent by:

$$d^n = -\partial_\omega \mathcal{L}(\varphi^n, \mu^n, \omega^n, T, \xi^n, \pi^n)$$

with \mathcal{L} the Lagrangian function introduced in Appendix 7.5.4.2.

Search the descent step σ_n (Armijo's rule) (see [20])

Update the control parameter:

$$\omega^{n+1} = \omega^n + \sigma_n d^n$$

Solve the state equation (4.5.2) with $\omega = \omega^{n+1}$ on $[0, T]$ and get φ^{n+1}, μ^{n+1}

Evaluate the objective functional $\tilde{\mathcal{J}}(\varphi^{n+1}, \omega^{n+1})$

Evaluate the error $E = \frac{|\tilde{\mathcal{J}}(\varphi^{n+1}, \omega^{n+1}) - \tilde{\mathcal{J}}(\varphi^n, \omega^n)|}{|\tilde{\mathcal{J}}(\varphi^{n+1}, \omega^{n+1})|}$

$n = n + 1$

end while

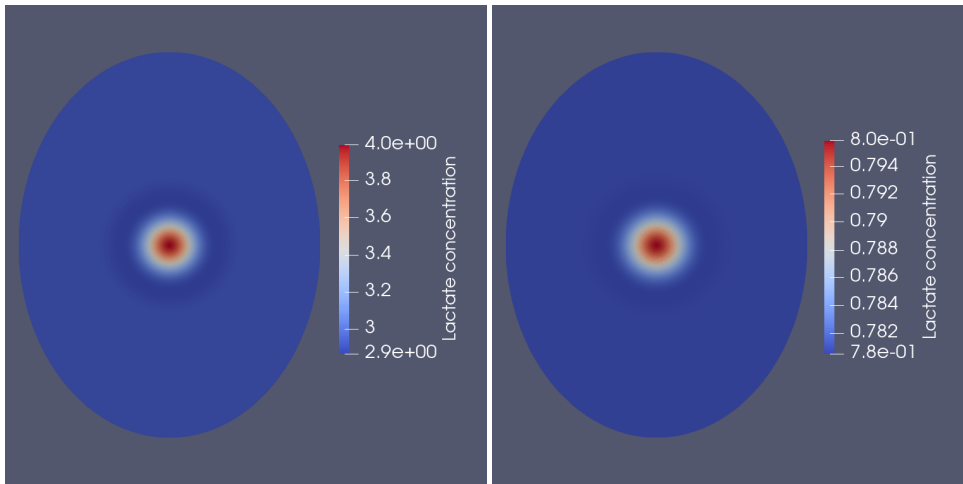


Figure 4.5: Spatial distribution of lactate levels at $T=6$ months for patient 3. On the left, the patient didn't get treatment. On the right the patient has undergone the optimal treatment.

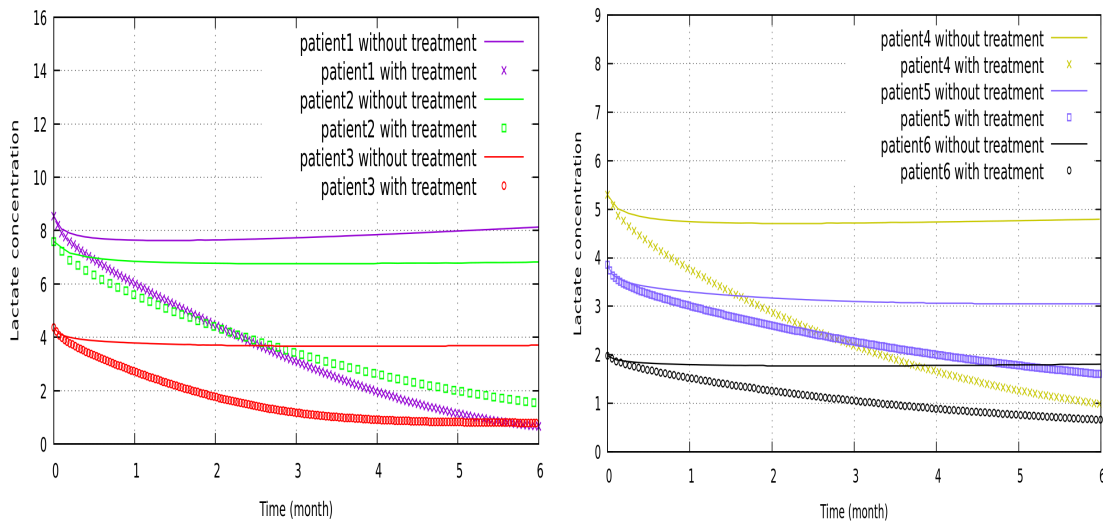


Figure 4.6: Temporal evolution of lactate levels in the tumor area.

Chapter 5

Simulation of tumor density evolution upon chemotherapy alone or combined with a treatment to reduce lactate levels

La simulation de l'évolution de la densité tumorale sous chimiothérapie seule ou combinée à un traitement visant à réduire les niveaux de lactate

Simulation of tumor density evolution upon chemotherapy alone or combined with a treatment to reduce lactate levels

5.1 Introduction

Gliomas represent 80% of all malignant brain tumors. High grade gliomas (grade III and IV) tends to grow back even after complete excision. For this reason, radiation and chemotherapy remain the treatment of choice although not optimal. Moreover, they give rise to several side effects which call for exploring ways to improve their efficiency and reduce their detrimental effects. Recently, the role of lactate as an important substrate to sustain tumor growth has emerged, suggesting that controlling its production by the tumor itself might be an efficient therapeutic option, especially in combination with standard chemotherapy. Lactate can be identified and quantified at high field MRI (3T & 7T) by MRSpectroscopy during imaging monitoring.

In this study, we simulated both tumor density evolution with a parabolic equation and lactate concentration using a Cahn-Hilliard type of equation, when two different therapies are considered. The effect of chemotherapy alone or in combination with a treatment to target lactate production was studied following three standard clinical protocols. Simulations were performed for either grade III or grade IV patients with the goal to achieve the same efficacy with complete reduction of the tumor. Results show that the use of an agent to reduce lactate concentration permits to substantially reduce the dose of the chemotherapeutic drug. Moreover, among the three clinical protocols tested, it appears that one with a longer cycle allows for the greatest reduction in chemotherapeutic agent concentration while maintaining the same efficacy. In conclusion, our data suggest it would be possible to combine chemotherapy and a treatment to reduce lactate levels, and with a longer treatment cycle reduce the dose of the chemotherapeutic agent, thus potentially reducing its side effects for the patient.

5.2 The model

We propose a mathematical model coupling the evolution of a high grade glioma with the evolution of the intracellular brain lactate concentrations, when two different therapies are being administered: on the one hand, a conventional chemotherapeutic agent (namely Temozolomide) acting on cancer cells, and on the other hand, a drug targeting lactate production (e.g. a MCT inhibitor).

Among the many equations modeling a tumor growth in the literature (see [41, 77, 140], and the references therein), we chose the diffusion and proliferation equation (see [62])

$$\begin{cases} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = \rho u(1 - \frac{u}{N}) - gu, & x \in \Omega, t \in (0, T) \\ D\nabla u \cdot \nu|_{\partial\Omega} = 0 & t \in (0, T), \end{cases} \quad (5.2.1)$$

with $u(= u(x, t))$ the tumor cell density, Ω a bounded and regular domain of \mathbb{R}^2 standing for the part of the brain surrounding the glioma (see Figure 5.1), ν the outward unit vector normal to the boundary $\partial\Omega$ and T the duration of the therapy. The evolution of the tumor cell density takes into account diffusion through the matrix D ($\text{mm}^2\text{day}^{-1}$), the balance between the proliferation and apoptosis through the rate ρ (per day), and necrosis through the rate g (per day). The constant N is the carrying capacity (maximum number of cells that can fit 1 mm^2 of tissue).

In contrast to what was done in the first brain lactate kinetics model [10], (see also [31, 67]), we neglected here the capillary lactate concentration. More precisely, we only deal with the evolution of the intracellular lactate concentration $\varphi(= \varphi(x, t))$. We simplified the previous model because we have in mind the identification of the equation parameters from some patients data. Moreover, following a previous work from [91, 124], we considered here a Cahn-Hilliard type equation. Indeed, unlike more commonly used reaction-diffusion equations, this equation allows to take into account the heterogeneity of the lactate concentrations both in malignant and normal cells. This heterogeneity is now well established (see [76, 134]). Then the equation for the intracellular lactate concentration reads:

$$\begin{cases} \partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + \frac{\kappa \varphi}{\kappa' + |\varphi|} = J, & x \in \Omega, t \in (0, T) \\ \partial_n \varphi|_{\partial\Omega} = \partial_n \Delta \varphi|_{\partial\Omega} = 0 & t \in (0, T), \end{cases} \quad (5.2.2)$$

where κ is related to the maximum transport velocity between the blood and the cell, κ' is a modified Michaelis-Menten positive constant, and α is the diffusion constant. The term J characterizes the balance

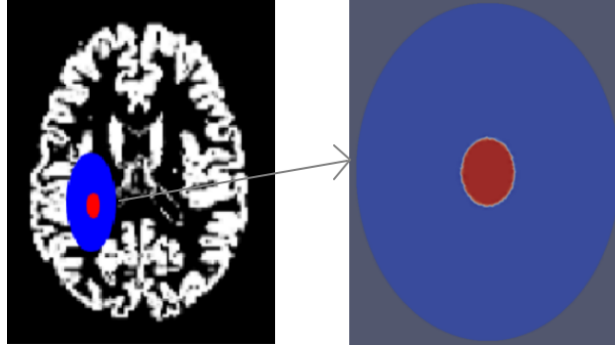


Figure 5.1: The domain Ω , schematized part of the brain surrounding the tumor (in blue) and the tumor (in red).

between production and consumption of the lactate by the cells. The function f is the derivative of a double well polynomial function of order 4. We assume that only κ and J , in the lactate equation, depend on the tumor cell density, whereas ρ and g , in the tumor equation, depend (increasingly) on the lactate concentration. Besides, we take into account a standard cytotoxic drug acting on the tumor cells $v(= v(t))$ and a treatment targeting the lactate production $\omega(= \omega(t))$. The drug ω takes values in the interval $[0, 1]$.

The complete model finally reads:

$$\begin{cases} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = (\rho(\varphi) - v(t))u(1 - \frac{u}{N}) - ug(\varphi), & x \in \Omega, t \in (0, T) \\ \partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + \frac{\kappa(u)\varphi}{\kappa' + |\varphi|} = (1 - \omega(t))J(u), & x \in \Omega, t \in (0, T) \\ D\nabla u \cdot \mathbf{n}|_{\partial\Omega} = \partial_n \varphi|_{\partial\Omega} = \partial_n \Delta \varphi|_{\partial\Omega} = 0 & x \in \partial\Omega, t \in (0, T) \\ u(0) = u_0, \varphi(0) = \varphi_0. \end{cases} \quad (5.2.3)$$

Our aim is to adjust the dosage of the treatments v and ω in order to reduce the tumor and lactate concentrations, up to desired targets. Hence we introduce the following cost functional to minimize:

$$\begin{aligned} \mathcal{J}(\varphi, u, \omega, v) = & \frac{b_1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} (u(x, t) - \hat{u}(x, t))^2 dx dt + \frac{b_2}{2} \int_{\Omega} (u(x, T) - \hat{u}(x, T))^2 dx \\ & + \frac{b_3}{2} \int_0^T \int_{\Omega} (\varphi(x, t) - \hat{\varphi}(x, t))^2 dx dt + \frac{b_4}{2} \int_{\Omega} (\varphi(x, T) - \hat{\varphi}(x, T))^2 dx \\ & + \frac{b_5}{2} \int_0^T \omega(t)^2 dt + \frac{b_6}{2} \int_0^T v(t)^2 dt \end{aligned} \quad (5.2.4)$$

where b_i are positive constants, $i = 1, \dots, 6$. Here the control functions \hat{u} and $\hat{\varphi}$ refer to prescribed targets for the tumor cell densities and the lactate concentrations respectively, in $\Omega \times [0, T]$. The last two terms of \mathcal{J} penalize large quantities of drug, in order to limit the dangerous side effects of the treatments.

The mathematical analysis of problem (5.2.3) and of the control problem associated to (5.2.3) and (5.2.4) can be found in [125].

During the simulations below, we test three protocols:

- **Stupp's protocol - 5 days** : A chemotherapy cycle lasts 4 weeks, the chemotherapy is being administered during 5 days at the beginning of the cycle ($v(t) = v > 0$), then $v(t) = 0$ till the end of the cycle. The computations are performed up to 24 weeks, namely 6 cycles of chemotherapy, the first cycle starting at $t = 0$.
- **Stupp's protocol - 1 days** : A chemotherapy cycle lasts 4 weeks, the chemotherapy is being administered during 1 day at the beginning of the cycle ($v(t) = v > 0$), then $v(t) = 0$ till the end of the cycle. The computations are performed up to 24 weeks, namely 6 cycles of chemotherapy, the first cycle starting at $t = 0$.
- **Third Protocol - (see [139])** : A chemotherapy cycle lasts 6 weeks, the chemotherapy is being administered during 2 weeks at the beginning of the cycle ($v(t) = v > 0$), then $v(t) = 0$ till the end of the cycle. The computations are performed up to 30 weeks, namely 5 cycles of chemotherapy, the first cycle starting at $t = 0$.

5.3 Simulations for a virtual patient of grade 3

As far as the computations are concerned, we make the following assumptions :

- $b_1 = b_2 = 10^{-6}$, $b_3 = b_4 = 1$ and $b_5 = b_6 = 10^{-8}$.
- $\kappa(u) = \kappa_0 + \kappa_1 u$, $J(u) = J_0 + J_1 u$,
with κ_0, J_0 standing for normal values (in healthy tissues), and $\kappa_1, J_1 > 0$.
- $\rho(\varphi) = \rho_0 + \rho_1 \varphi$, with $\rho_0, \rho_1 > 0$.
- $g(\varphi) = g_1 \varphi$, $g_1 > 0$.

For the simulations Ω is an ellipse parametrized by $x = 6 \cos\theta$ and $y = 8 \sin\theta$, with $\theta \in [0, 2\pi]$. Inside Ω , the tumor is (initially) delimited by a smaller ellipse centered at $(0, 0)$ and defined with $x = 1.2 \cos\theta$ and $y = 1.6 \sin\theta$. We set $\alpha = 0.01$, $f(\varphi) = 0.002\varphi(\varphi - 2)(\varphi - 4)$, $N = 10^6$, $g_1 = 0$. Moreover, we choose:

$$\kappa_0 = 0.0764 \text{ (mol/day)} \quad \kappa_1 = 8 \times 10^{-5}$$

$$J_0 = 0.0678 \text{ (mol/day)} \quad J_1 = 8 \times 10^{-5}$$

$$\rho_0 = 0.012 \text{ day}^{-1} \quad \rho_1 = 0.1$$

$$\kappa' = 0.515 \text{ (mol)}$$

$$D(x) = 7.5 \times 10^{-3} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 5 \end{pmatrix}$$

The "normal" values κ_0, J_0 and κ' were identified on the basis of lactate data from the University Hospital of Poitiers (see [124] for details).

We use the following initial conditions and targets:

$$\varphi_0 = \begin{cases} 4.37 & \text{inside the tumor} \\ 0.8 & \text{outside} \end{cases} \quad \hat{\varphi} = \begin{cases} 1.2 & \text{inside the tumor} \\ 0.8 & \text{outside} \end{cases}$$

$$u_0 = \begin{cases} 4 \times 10^5 & \text{inside the tumor} \\ 0 & \text{outside} \end{cases} \quad \hat{u} = \begin{cases} 10^4 & \text{inside the tumor} \\ 0 & \text{outside} \end{cases}$$

The figures below display the trajectories of the lactate concentrations and tumor cell densities with respect to time, at a point of the brain localized in the center of the tumor. Our purpose is to compare the optimal chemotherapy dosages required for attaining the target for the tumor, under the different delivery protocols, with or without additional treatment for lactate.

5.3.1 Stupp's protocol, 1- day.

5.3.1.1 Without treatment for lactate.

In Figure 5.2 the chemotherapy is administered following the Stupp-1day protocol, without treatment for lactate. The target for the tumor cell density is obtained with a large optimal dosage of the chemotherapy, namely $v^* = 127.1$. The lactate concentration still increases during the therapy. But it stabilizes at the end, due to the decrease of the tumor cell density.

5.3.1.2 With concomitant therapies.

In Figure 5.3, the chemotherapy and the treatment for lactate are administered concomitantly, following the Stupp-1day protocol. Even though the target for lactate cannot be attained ($\omega^* = 1$ means that the production of lactate is entirely disrupted), the concentration is reduced, compared to Figure 5.2. The chemotherapy dosage is very slightly reduced ($v^* = 124.1$).

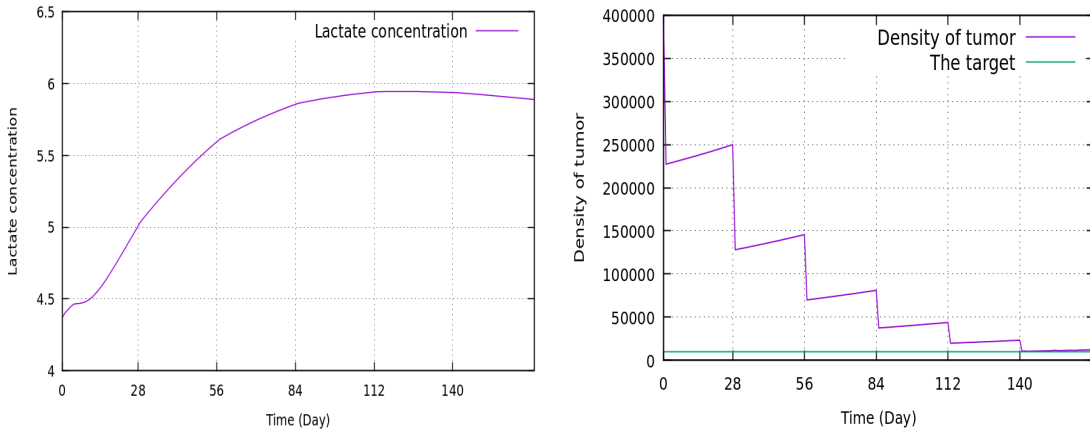


Figure 5.2: No treatment for lactate ($\omega = 0$), optimal chemotherapy for the tumor ($v^* = 127.1$)

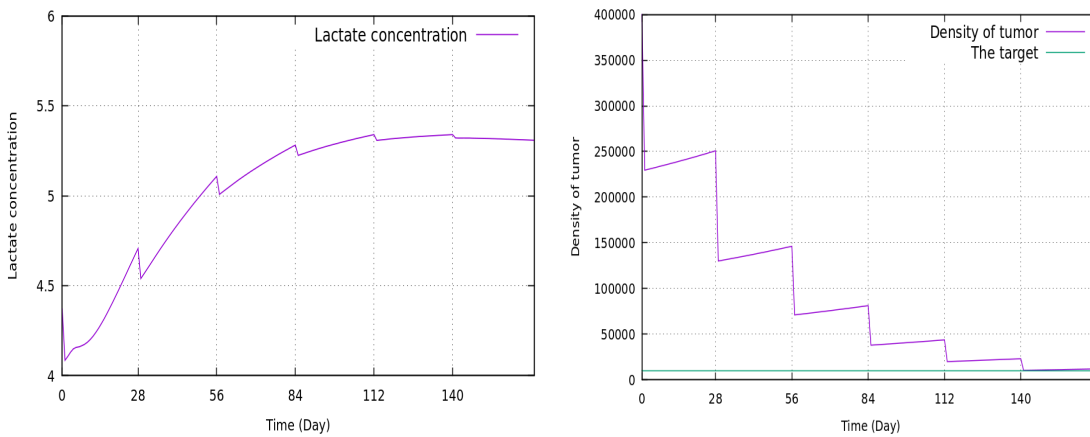


Figure 5.3: Concomitant therapy, $\omega^* = 1$, $v^* = 124.1$

5.3.1.3 With continuous treatment for lactate.

In Figure 5.4, the chemotherapy still follows the Stupp-1day protocol, but the treatment for lactate is administered continuously (every day). This time, both the targets for the lactate and the tumor are achieved ($\omega^* = 0.44$ and $v^* = 108.7$). We emphasize that the optimal chemotherapy dosage is reduced by 14.5%, in comparison to the results of Figure 5.2.

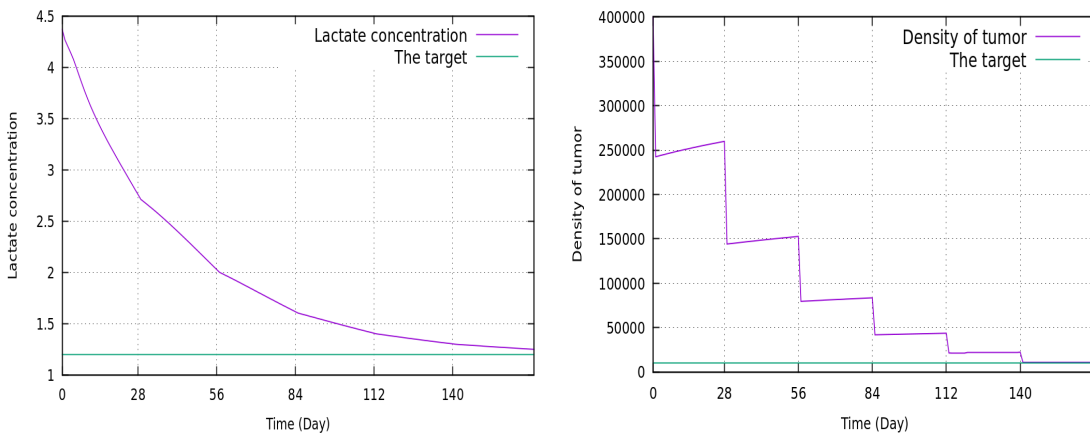


Figure 5.4: Continuous lactate therapy ($\omega^* = 0.44$), Stupp protocol for the tumor ($v^* = 108.7$)

5.3.2 Stupp's Protocol, 5-days.

We carry out again the same tests than above, the only difference being that, this time, the chemotherapy is administered following the Stupp 5-days protocol. As expected, the order of magnitude of the chemotherapy quantity administered per day is much smaller with this protocol.

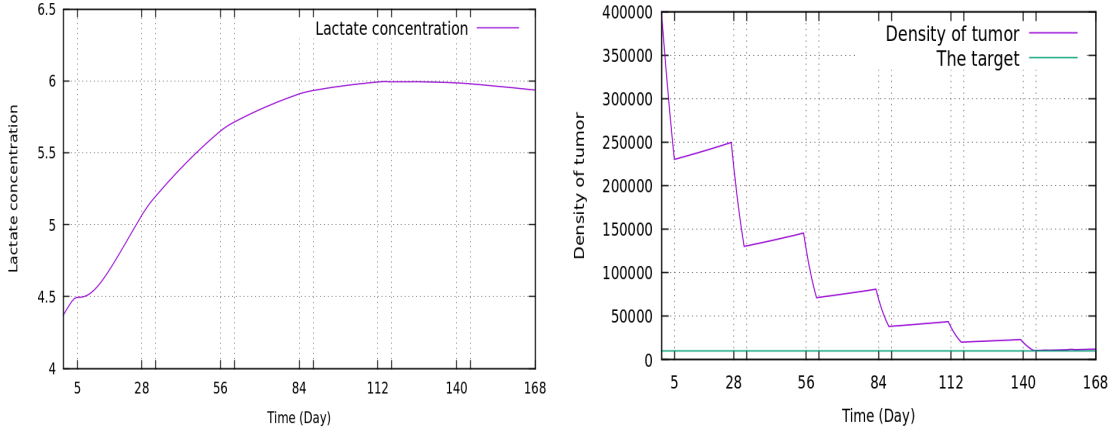


Figure 5.5: No treatment for lactate ($\omega = 0$), optimal chemotherapy for the tumor ($v^* = 17.8$)

The results are similar to those of section 5.3.1: with the sole chemotherapy, the lactate still increases and stabilizes at the end (see Figure 5.5); with a concomitant treatment, the target for lactate cannot be attained (see Figure 5.6) ; whereas it is achieved when the treatment for lactate is administered continuously (see Figure 5.7). The optimal dosage for chemotherapy with continuous therapy is reduced by 11% with a everyday treatment for lactate.

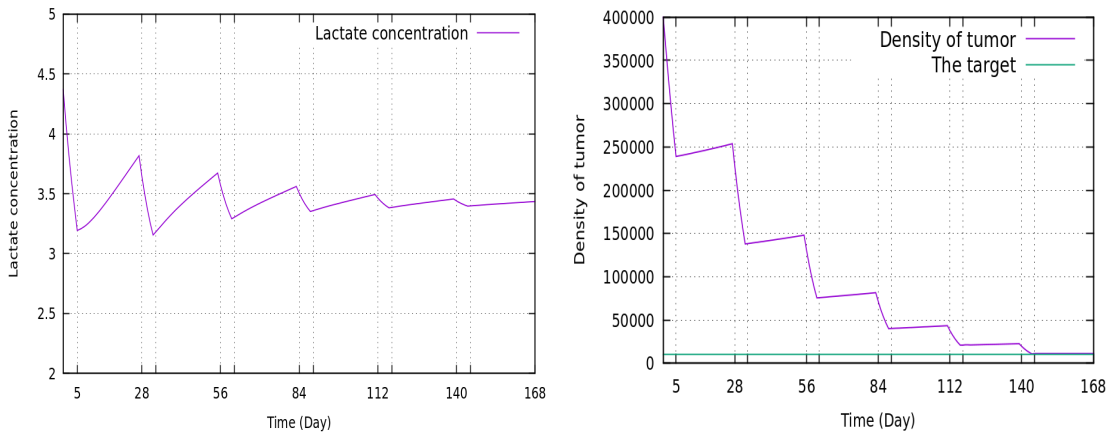


Figure 5.6: Concomitant therapy, $\omega^* = 1$, $v^* = 16.6$

5.3.3 Third protocol.

We carry out again the same three tests than above, but now the chemotherapy is administered according to the third protocol (see Figures 5.8, 5.9, 5.10). We emphasize that, this time, the target for lactate is attained both for the concomitant and continuous delivery of treatment. And that the optimal dosages for the chemotherapy are very similar, whatever the way the treatment for lactate is administered ($v^* = 6.5$ or $v^* = 6.6$). Moreover, combining the two therapies leads to a reduction of the optimal chemotherapy dosage of about 14%.

5.4 Simulations for a virtual patient of grade 4

For the simulations in this section, Ω is an ellipse parametrized by $x = 6 \cos\theta$ and $y = 8 \sin\theta$, with $\theta \in [0, 2\pi]$. Inside Ω , the tumor is (initially) delimited by a smaller ellipse centered at $(0, 0)$ and defined with $x = 1.5 \cos\theta$ and $y = 2 \sin\theta$. We set $\alpha = 0.01$, $f(\varphi) = 0.002\varphi(\varphi - 2)(\varphi - 4)$, $N = 10^6$. Moreover,

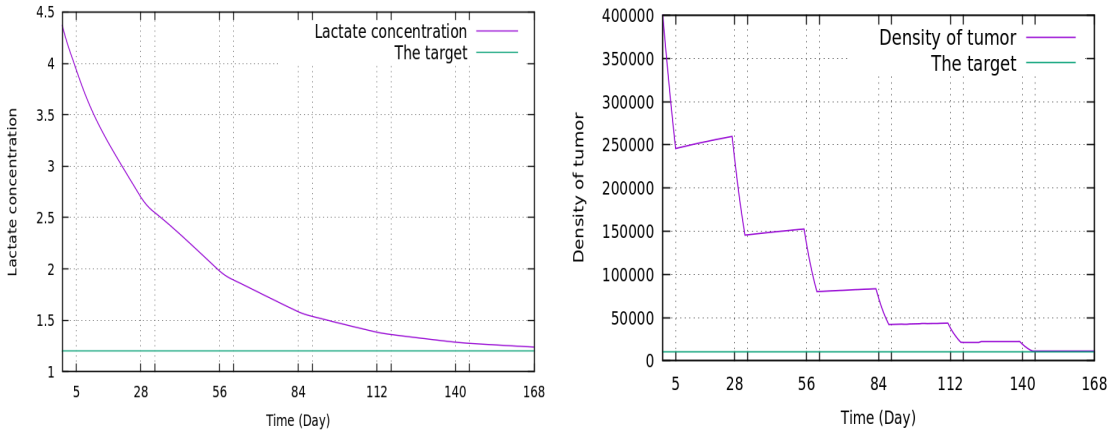


Figure 5.7: Continuous lactate therapy ($\omega^* = 0.43$), Stupp protocol for the tumor ($v^* = 15.8$)

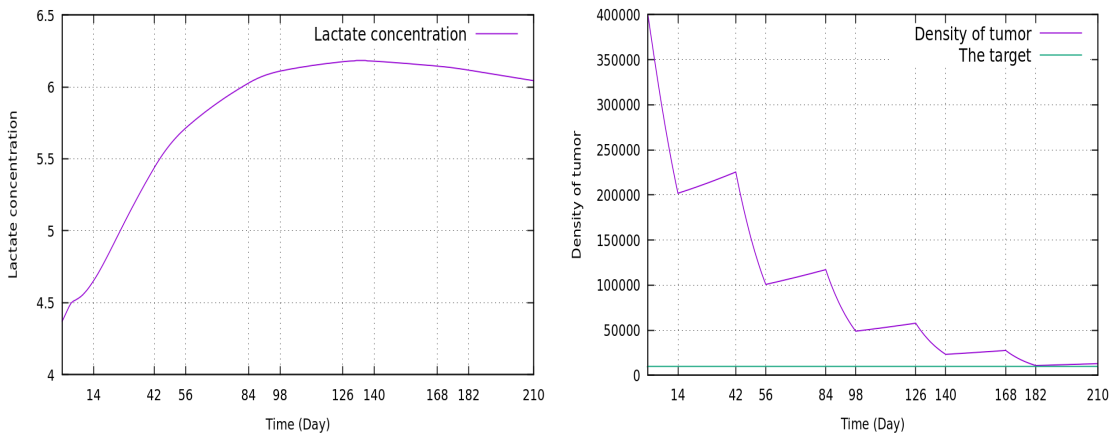


Figure 5.8: No treatment for lactate ($\omega = 0$), optimal chemotherapy for the tumor ($v^* = 7.6$)

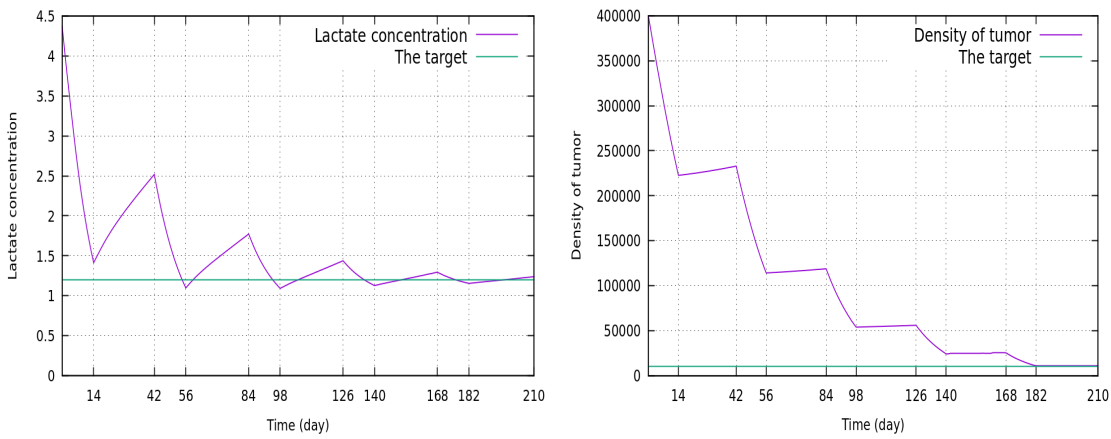


Figure 5.9: Concomitant therapy, $\omega^* = 1$, $v^* = 6.5$

we choose:

$$\kappa_0 = 0.0374 \text{ (mol/day)}$$

$$\kappa_1 = 5 \times 10^{-5}$$

$$J_0 = 0.0134 \text{ (mol/day)}$$

$$J_1 = 5 \times 10^{-5}$$

$$\rho_0 = 0.012 \text{ day}^{-1}$$

$$\rho_1 = 0.2$$

$$\kappa' = 0.1.31 \text{ (mol)}$$

$$g_1 = 0.002$$

$$D(x) = 7.5 \times 10^{-3} \begin{pmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 10 \end{pmatrix}$$

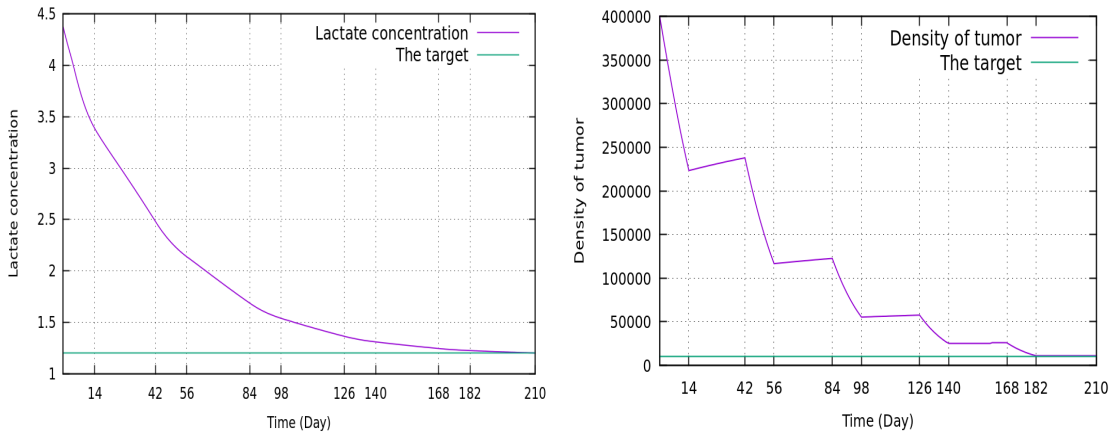


Figure 5.10: Continuous lactate therapy $\omega^* = 0.39$, $v^* = 6.6$

We use the following initial conditions and targets:

$$\varphi_0 = \begin{cases} 8.54 & \text{inside the tumor} \\ 0.8 & \text{outside} \end{cases} \quad \hat{\varphi} = \begin{cases} 2 & \text{inside the tumor} \\ 0.8 & \text{outside} \end{cases}$$

$$u_0 = \begin{cases} 7 \times 10^5 & \text{inside the tumor} \\ 0 & \text{outside} \end{cases} \quad \hat{u} = \begin{cases} 10^5 & \text{inside the tumor} \\ 0 & \text{outside} \end{cases}$$

Again, the figures below display the trajectories of the lactate concentration and tumor cell densities with respect to time, at a point of the brain localized in the center of the tumor. This time, our aim is twofold. On one hand, we compared the optimal chemotherapy dosages required for attaining the targets; on the other hand, we compared the efficiency of the chemotherapy, under the different therapies and protocols.

5.4.1 Stupp's protocol - 5 days.

5.4.1.1 Without treatment for lactate.

In Figure 5.11, the chemotherapy is administered following the Stupp - 5 days protocol, without treatment for lactate. The target for the tumor cell density is obtained with the optimal dosage $v^* = 21.9$. The lactate concentration still increases during the therapy. But, at the end, the decrease of the tumor cell density leads to a decrease of the lactate.

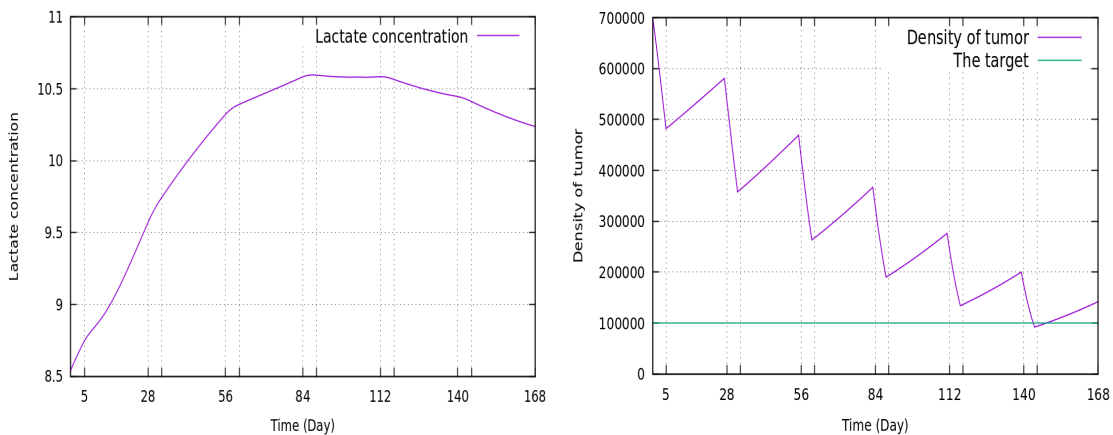


Figure 5.11: No treatment for lactate ($\omega = 0$), optimal chemotherapy for the tumor ($v^* = 21.9$)

5.4.1.2 With concomitant therapies.

In Figure 5.12, the dosage for the chemotherapy is fixed ($v^* = 21.9$). We tested three dosages for the treatment targeting the lactates ($\omega = 0, \omega = 0.48$ and $\omega = 0.9$) and compared the resulting trajectories for the lactate concentration and tumor cell density. As expected, the decrease of the tumor cell density is enhanced with the combination of the two therapies; the lactate concentration is stabilized.

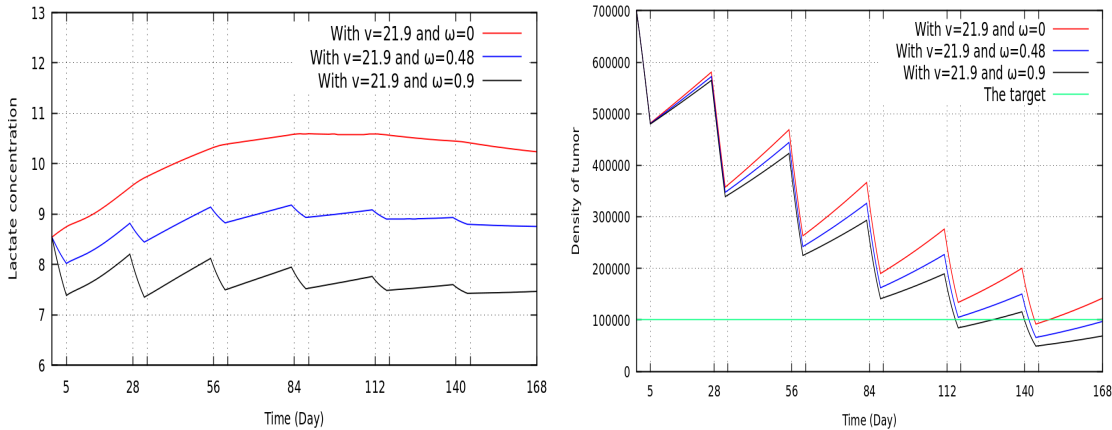


Figure 5.12: Concomitant therapies, fixed $v(= 21.9)$, varying $\omega(= 0; 0.48; 0.9)$.

In Figure 5.13, the chemotherapy and the treatment for lactate are administered concomitantly, following the Stupp-5 days protocol. Even though the target for lactate cannot be attained ($\omega^* = 0.99$), its concentration is reduced, (compared to Figure 5.11). The optimal chemotherapy dosage has decreased by about 15%.

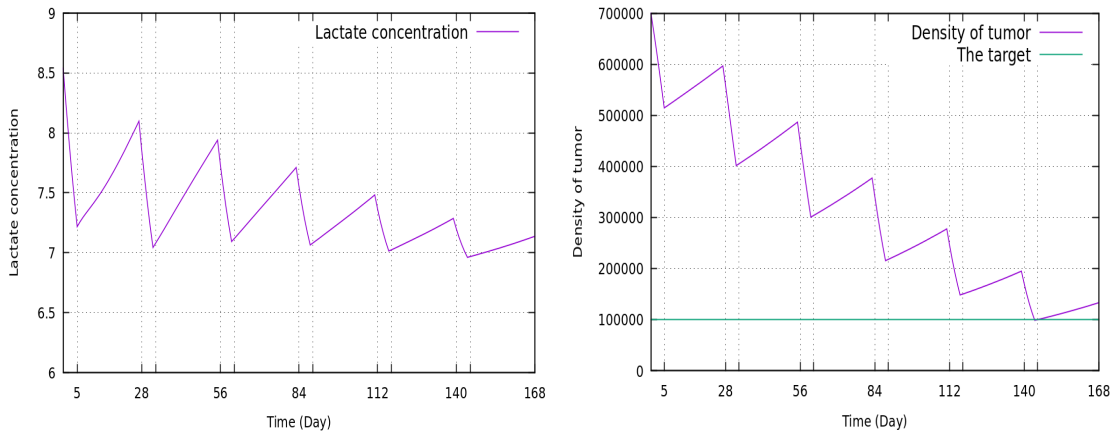


Figure 5.13: Concomitant therapy, $\omega^* = 0.99, v^* = 18.6$

5.4.1.3 With continuous treatment for lactate.

In Figure 5.14, the chemotherapy still follows the Stupp-5 days protocol, but the treatment for lactate is administered continuously (every day). This time, both the targets for the lactate and the tumor are attained ($\omega^* = 0.48$ and $v^* = 14.4$). The optimal chemotherapy dosage is reduced by 34%, in comparison to the results of Figure 5.11, thanks to the additional therapy for lactate.

In Figure 5.15, the dosage for the treatment targeting the lactates is fixed ($\omega = 0.48$) and we tested two dosages for the chemotherapy ($v = 21.9$ and $v = 14.4$), the combination $\omega = 0.48, v = 14.4$ being optimal (see Figure 5.14). As expected, the evolution of the tumor is improved with the higher chemotherapy dosage $v = 21.9$. However, the evolution of the lactate concentration may be surprising at first sight: the therapy for lactate seems more efficient for higher cell density tumors (i.e. for smaller dosage of chemotherapy). This observation might be explained by the higher production of lactate by high density tumors which accounts for their aggressiveness. This result seems consistent with *in vivo* observations from patients.

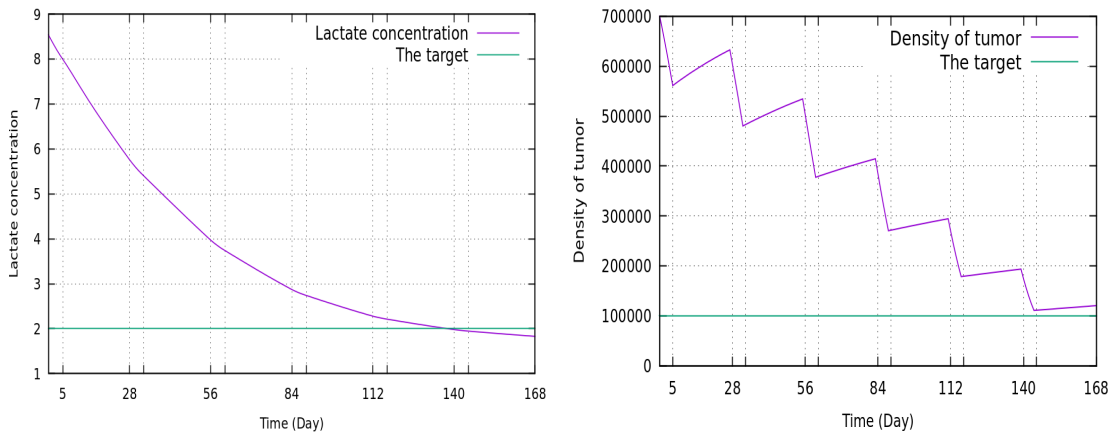


Figure 5.14: Continuous lactate therapy, $\omega^* = 0.48$, $v^* = 14.4$

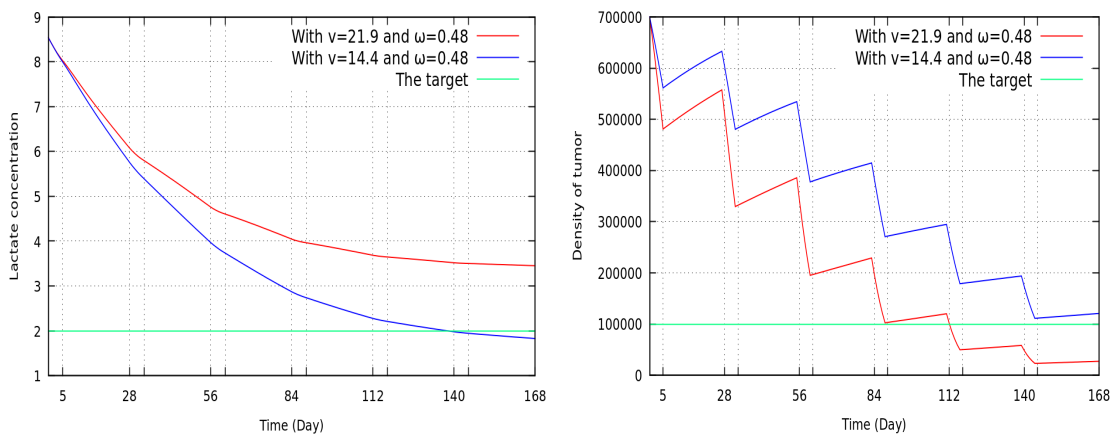


Figure 5.15: Continuous lactate therapy, fixed $\omega (= 0.48)$, varying $v (= 14.4; 21.9)$

5.4.2 Third protocol.

We compare again the optimal treatment dosages required to attain the targets for the tumor cell density and lactate concentration, according to the third protocol (see Figures 5.16, 5.17, 5.18). We emphasize that, with this protocol, the target for lactate is almost attained with the concomitant delivery of treatment (Figure 5.17), and attained with the continuous delivery (Figure 5.18).

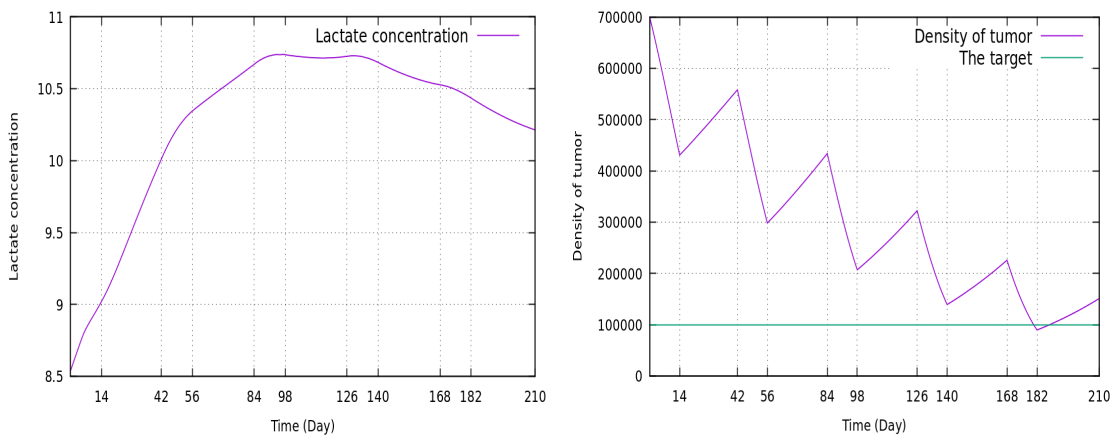


Figure 5.16: No treatment for lactate ($\omega = 0$), optimal chemotherapy for the tumor ($v^* = 10.1$)

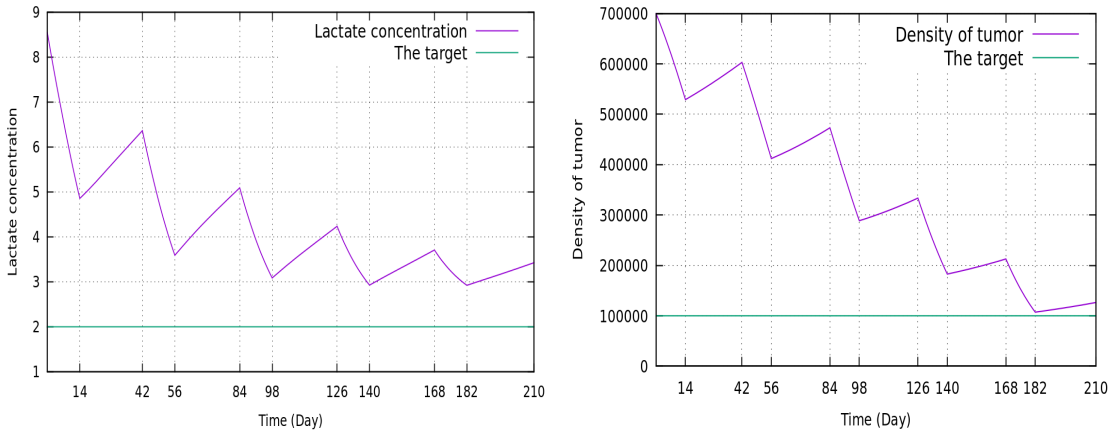


Figure 5.17: Concomitant therapy, $\omega^* = 1$, $v^* = 6.63$

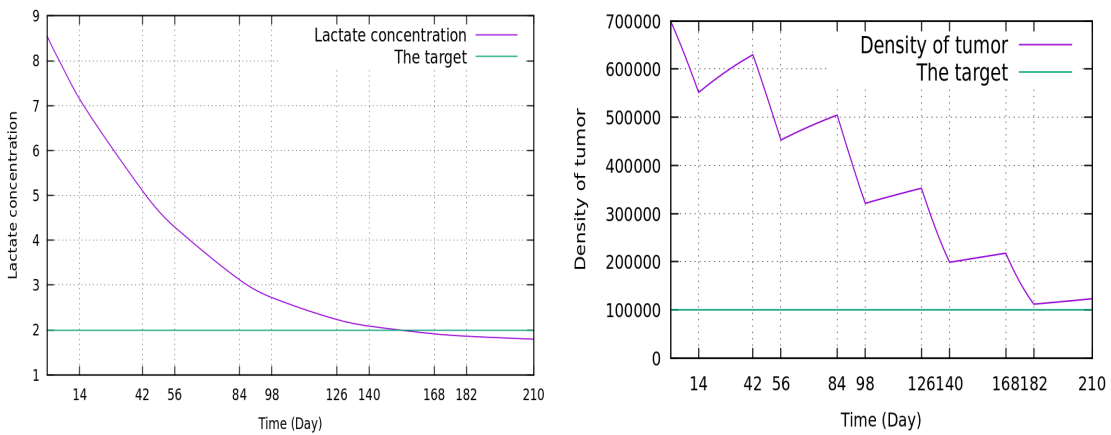


Figure 5.18: Continuous lactate therapy, $\omega^* = 0.45$, $v^* = 6.2$

5.5 Discussion

In the various simulations carried out on grade III and IV gliomas, as well as on the more theoretical one based on Swanson's growth model (close to diffuse low-grade glioma, WHO II), the following common elements were observed.

Grade	Protocol	only chemo	concomitant therapy	continuous therapy
3	Stupp 1	$v^* = 127.1$	$\omega^* = 1$, $v^* = 124.1$	$\omega^* = 0.44$, $v^* = 108.7$
3	Stupp 5	$v^* = 17.8$	$\omega^* = 1$, $v^* = 16.6$	$\omega^* = 0.43$, $v^* = 15.8$
3	Third	$v^* = 7.6$	$\omega^* = 1$, $v^* = 6.5$	$\omega^* = 0.39$, $v^* = 6.6$
4	Stupp 5	$v^* = 21.9$	$\omega^* = 0.99$, $v^* = 18.6$	$\omega^* = 0.48$, $v^* = 14.4$
4	Third	$v^* = 10.1$	$\omega^* = 1$, $v^* = 6.63$	$\omega^* = 0.45$, $v^* = 6.2$

Table 5.1: Summary of the optimal dosages of sections 3 and 4

- (i) Complementary "anti-lactate" treatment, such as anti-MCT 1 and 4, enhances the efficiency of conventional treatment in all the scenarios studied above (see summary in Table 5.1). These findings, confirmed by results obtained *in vivo* on WHO III and IV gliomas using proton spectroscopy at 3 and 7Teslas, are consistent with the now well-known role of lactate as an important alternative energetic and biosynthetic substrate for oxidative metabolism in glioma, and its capacity to sustain their growth under conditions of glucose deprivation ([104]). More recently, ^{13}C MRS studies have demonstrated a drastic reduction in lactate production by IDH1 mutated gliomas, unaffected by TMZ treatment. Conversely, mutant IDH1 cells and tumors produced significantly less hyperpolarized $[1-^{13}\text{C}]$ lactate compared to GBM, consistent with their metabolic reprogramming, thus leading to less growth and less invasiveness observed in IDH1-mutated glioma ([28]). Finally, lactate is involved in remodelling the tumour microenvironment and glial growth ([95]). This simulation could therefore be a realistic

adjuvant treatment option, as a pharmacological MCT inhibition strategy in cancer is now reaching the clinical stage ([71].)

- (ii) Continuous, daily administration results in a faster decline in metabolic activity than sequential, monthly administration concomitant with conventional chemotherapy. The simulations presented suggest an increase in treatment efficacy, and/or a reduction in chemotherapy doses. The possibility to combine more conventional chemotherapy with monocarboxylate transporter inhibitors to reverse tumor progression has not only been considered previously but it has been tested with a certain success in various pre-clinical cancer models ([19, 13, 115, 83]). However, in order to implement this approach at the clinical level, it is mandatory to be able to determine for each patient the exact doses and regimen to aim for the greatest efficacy while reducing potential side effects. Here we provide evidence of its feasibility based on a modeling approach.

The integration of these simulations, based on real data obtained *in vivo*, makes it possible to envisage a different approach to treatment, based on the interaction of numerical simulations and *in vivo* measurements, aimed at (i) limiting the toxicity of certain treatments and (ii) better predicting their efficacy, even before they are administered. This approach could enable innovative therapeutics to be tested upstream of clinical experimentation. It is therefore a promising path towards personalized medicine and the digital twin.

Chapter 6

Optimal control of therapies on a tumor growth model

Contrôle optimal des thérapies sur un modèle de croissance tumorale

Optimal control of therapies on a tumor growth model

6.1 Introduction

Brain tumor refers to any benign or malignant tumor that develops in the brain parenchyma. They arise from the abnormal and uncontrolled development of cell division, either from the brain cells themselves (the primary tumor) or from metastatic cells exported from cancer elsewhere in the body. Primary tumors are rare, but among the most aggressive. The most common primary brain tumors arise from glial cells and are therefore called gliomas. They constitute 50% of primary brain tumors [1].

The World Health Organization has introduced a classification of these tumors according to their aggressiveness that is commonly used. This classification, called the WHO grading system associates a grade ranging from I to IV, Grade I and II are referred to as low grade, grade III and IV are referred to as high grade [22].

The brain is an organ with high energy needs. The consumed energy can come from many sources such as glutamate, glucose, oxygen and also lactate [38]. Like other cancers, the glioma lead to alterations of the cell's energy management. The Warburg effect, namely the persistence of aerobic glycolysis, is a characteristic of cancer cells. Hence the lactate, the end-product of glycolysis, is a hallmark of advanced cancers. In particular, lactate creation, consumption, import and export of a glioma cell play a central role in the cancer development [65],[68],[85],[86],[96],[99],[100] and may therefore be considered as a key point on the trail for new medications. In [134], the author emphasizes that, disrupting the lactate production and the exchanges by monocarboxylate transporters (MCT1) could become an efficient anticancer treatment in the future.

In this paper, we propose a new mathematical model coupling the evolution of a high grade glioma cell density with the one of the intracellular lactate concentration in the brain, when two different therapies are being administered : on the one hand, a cytotoxic drug (chemotherapy) to kill cancer cells, on the other hand, a drug targeting the lactate production (such latter drug doesn't exist yet, but for instance anti angiogenic drugs have partially this property). We aim to show that the combination of the two therapies could improve the efficiency of the single chemotherapy, while reducing the necessary quantity of chemotherapy to be administered to the patients. For this reason, the therapies are considered as control functions and we search for an optimal therapeutic strategy. The first part of the paper is devoted to the mathematical study of the model and the control problem, and we propose in the second part some numerical simulations illustrating our statements.

Our paper is organized as follows. The well-posedness of the state equations is established in Sect.6.3. The existence of a minimizer of the objective functional is proved in Sect. 6.4.1, while the unique solvability of the linearized state equations and the Fréchet differentiability of the control-to-state mapping and of the functional \mathcal{J}_r are contained in Sect. 6.4.2. In Sect. 6.4.3, the unique solvability of the adjoint equations is studied. The Fréchet differentiability of the objective functional with respect to time and the first order necessary optimality conditions are respectively derived in Sect. 6.4.4 and 6.4.5. Additionally, in Sect. 6.5 we illustrate our theoretical results with numerical simulations based upon patient-data.

6.2 Setting of the Problem

We consider the following model:

$$\partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta f(\varphi) + \frac{\kappa(u)\varphi}{\kappa' + |\varphi|} = (1 - \omega)J(u) \quad \text{in } \Omega \times (0, T], \quad (6.2.1)$$

$$\partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = (a(\varphi) - v)u(1 - \frac{u}{N}) - uP(\varphi) \quad \text{in } \Omega \times (0, T], \quad (6.2.2)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Delta \varphi}{\partial \nu} = D\nabla u \cdot \nu = 0 \quad \text{on } \partial\Omega \quad (6.2.3)$$

$$\varphi|_{t=0} = \varphi_0, \quad u|_{t=0} = u_0 \quad (6.2.4)$$

Ω being a bounded and regular domain of \mathbb{R}^n , $n = 2$ or 3 and the vector ν being the outward unit normal to the boundary $\partial\Omega$. The unknown φ stands for the concentration of intracellular lactate, u stands for the density of tumor, κ is the maximum transport velocity between the blood and the cell, κ' is a modified

Michaelis-Menten positive constant, the term J , characterizes lactate production and consumption, α is the diffusion coefficient, D is the diffusion tensor, N is the maximum number of cells that can fit 1 mm^3 of tissue, a is the proliferation term and P is the necrosis term. We aim to reduce the tumor density and the lactate concentration up to desired targets by adding two control functions ω and v standing the treatments. Hence we intend to minimize the following function:

$$\begin{aligned} \mathcal{J}(\varphi, u, \omega, v, \tau) = & \frac{b_1}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (\varphi - \hat{\varphi})^2 dxdt + \frac{b_2}{2} \int_\Omega (\varphi(\tau) - \hat{\varphi}(\tau))^2 dx + \frac{b_3}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (u - \hat{u})^2 dxdt \\ & + \frac{b_4}{2} \int_\Omega (u(\tau) - \hat{u}(\tau))^2 dx + \frac{b_5}{2} \int_0^T \int_\Omega \omega^2 dxdt + \frac{b_6}{2} \int_0^T \int_\Omega v^2 dxdt + \beta_T \tau \end{aligned} \quad (6.2.5)$$

Where τ represents the treatment time, $\hat{\varphi}$, \hat{u} the targets the lactate concentration and the density of the tumor. The fifth, sixth and seventh terms of \mathcal{J} penalize respectively large quantities of drug and long treatments, with the aim of limiting the side effects of the treatment. The constants $b_i, i = 1, \dots, 6$ and β_T are non negative.

Assumption

we assume that:

(H1) The maximum transport velocity between the blood and the cell κ is defined by $\kappa(u) = \kappa_0 + \beta u$ where $\kappa_0, \beta \geq 0$.

(H2) The phenomena of lactate production and consumption by the cell J is defined by $J(u) = J_0 + \delta u$ where $J_0, \delta \geq 0$.

(H3) The proliferation rate $a(\varphi)$ is $C^2(\mathbb{R})$ where such that $0 < a_1 \leq a(s) \leq a_2$ for any $s \in \mathbb{R}$. Moreover, a and a' are Lipschitz continuous in \mathbb{R} with $a' \in L^\infty(\mathbb{R})$.

(H4) The necrosis term $P(\varphi)$ is $C^2(\mathbb{R})$ with $P \geq 0$. Moreover, P and P' are Lipschitz continuous in \mathbb{R} with $P' \in L^\infty(\mathbb{R})$.

(H5) The matrix D is symmetric and there exists $d > 0$ such that $((D\xi, \xi)) \geq d|\xi|^2, \forall \xi \in \mathbb{R}^3, \xi \neq 0$.

(H6) The constants κ' and α are positive.

(H7) Let the admissible set be:

$$\mathcal{U}_{ad} = \{(\omega, v) \in L^\infty(\Omega \times [0, T]) \times L^\infty(\Omega \times [0, T]) : 0 \leq \omega \leq 1, 0 \leq v \leq V_{max}\} \text{ with } V_{max} \geq 0.$$

(H8) For simplicity, in Section 3 and 4, we set $f(s) = s^3 - s$, leading to $f'(s) \geq -1$. Anyway our results hold for any cubic function with positive leading coefficient. In that case there holds $f' \geq -c_0, c_0 > 0$.

Notation

We denote by $((\cdot, \cdot))$ the usual L^2 scalar product, with associated norm $\|\cdot\|$. We also set $\|\cdot\|_{-1} = \|(-\Delta)^{-\frac{1}{2}} \cdot\|$, where $(-\Delta)^{-1}$ denotes the inverse of the minus Laplace operator associated with Neumann boundary conditions and acting on functions with null spatial average.

We also denote $H^{-1}(\Omega) = H^1(\Omega)'$ and $H^{-2}(\Omega) = H^2(\Omega)'$.

We set $\langle \cdot \rangle = \frac{1}{\text{Vol}(\Omega)} \int_\Omega \cdot dx$, being understood that, if $\varphi \in H^{-1}(\Omega)$, then $\langle \varphi \rangle = \frac{1}{\text{Vol}(\Omega)} \langle \varphi, 1 \rangle_{H^{-1}(\Omega), H^1(\Omega)}$. We also set, whenever this makes sense, $\bar{\varphi} = \varphi - \langle \varphi \rangle$.

We note that $v \rightarrow (\|\bar{v}\|_{-1}^2 + \langle v \rangle^2)^{\frac{1}{2}}, v \rightarrow (\|\bar{v}\|^2 + \langle v \rangle^2)^{\frac{1}{2}}, v \rightarrow (\|\nabla v\|^2 + \langle v \rangle^2)^{\frac{1}{2}}$ and $v \rightarrow (\|\Delta v\|^2 + \langle v \rangle^2)^{\frac{1}{2}}$ are norms on $H^{-1}(\Omega), L^2(\Omega), H^1(\Omega)$ and $H^2(\Omega)$, respectively, which are equivalent to the usual norms on these spaces.

We note that $g(s) = \frac{s}{\kappa' + |s|}$ is of class C^1 , with $g'(s) = \frac{\kappa'}{(\kappa' + |s|)^2}$, so that g is (strictly) monotone increasing.

We emphasize that g is not of class C^2 . Nevertheless, g' is a Lipschitz continuous function on \mathbb{R} . Then it holds :

$$|g(x) - g(a) - g'(a)(x - a)| \leq C|x - a|^2, \quad \forall x, a \in \mathbb{R}.$$

We recall the classical Gagliardo-Nirenberg inequalities:

$$\|u\|_{L^3} \leq C \|u\|_{H^1}^{\frac{1}{2}} \|u\|^{\frac{1}{2}} \quad \forall u \in H^1 \quad (6.2.6)$$

and, depending on the space dimension n ,

$$\|u\|_{L^4} \leq C \|u\|_{H^1}^{\frac{3}{4}} \|u\|^{\frac{1}{4}} \quad \forall u \in H^1 \quad (n = 3) \quad (6.2.7)$$

Throughout this paper, the same letters C, C' denote (nonnegative or positive) constants which may vary from line to line, or even in a same line. In particular, these constant may depend on T .

6.3 Well posedness of the state problem

The proof of existence can be carried out via a standard Galerkin scheme and appropriate a priori estimates. In what follows, we only give formal estimates.

Let us first note that it follows from (6.2.1) that, formally:

$$\frac{d \langle \varphi \rangle}{dt} + \langle \kappa(u)g(\varphi) \rangle = \langle (1 - \omega)J(u) \rangle. \quad (6.3.1)$$

We rewrite (6.2.1) in the following equivalent weaker form (see [106]):

$$(-\Delta)^{-1} \partial_t \bar{\varphi} - \alpha \Delta \bar{\varphi} + \overline{f(\varphi)} + (-\Delta)^{-1} \overline{\kappa(u)g(\varphi)} - (-\Delta)^{-1} \overline{(1 - \omega)J(u)} = 0 \quad (6.3.2)$$

$$\partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) - (a(\varphi) - v)u \left(1 - \frac{u}{N}\right) + uP(\varphi) = 0 \quad (6.3.3)$$

$$\frac{d \langle \varphi \rangle}{dt} + \langle \frac{\kappa(u)\varphi}{\kappa' + |\varphi|} \rangle = \langle (1 - \omega)J(u) \rangle \quad (6.3.4)$$

$$\frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial \nu} = D\nabla u \cdot \nu = 0 \quad (6.3.5)$$

$$\bar{\varphi}|_{t=0} = \bar{\varphi}_0; \langle \varphi \rangle|_{t=0} = \langle \varphi_0 \rangle; u|_{t=0} = u_0 \quad (6.3.6)$$

with $\bar{\varphi} = \varphi - \langle \varphi \rangle$ and $\overline{f(\varphi)} = f(\varphi) - \langle f(\varphi) \rangle$.

Theorem 6.3.1 (Well-posedness).

We assume that (φ_0, u_0) is given such that $(\varphi_0, u_0) \in H^1(\Omega) \times L^2(\Omega)$ with $0 \leq u_0 \leq N$. Then (6.3.2)-(6.3.6) has a unique weak solution (φ, u) , such that:

$$\varphi \in L^\infty([0, T], H^1(\Omega)) \cap C([0, T]; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^3(\Omega)),$$

$$u \in L^\infty(0, T; L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega)) \cap C([0, T]; L^2(\Omega)) \text{ with } 0 \leq u \leq N \text{ a.e in } \Omega \times (0, T),$$

$$\text{and } \left(\frac{\partial \varphi}{\partial t}, \frac{\partial u}{\partial t}\right) \in (L^2([0, T], H^{-1}(\Omega)))^2 \quad \forall T > 0.$$

Proof. We first introduced the cut-off function

$$\mathcal{H}(r) = \begin{cases} -r \left(1 - \frac{r}{N}\right), & \text{if } 0 \leq r \leq N \\ 0 & \text{elsewhere} \end{cases}$$

In particular, \mathcal{H} is bounded and Lipschitz continuous.

Then, for the a priori estimates below, we replace the equation (6.3.3) by

$$\partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) + (a(\varphi) - v)\mathcal{H}(u) + uP(\varphi) = 0. \quad (6.3.7)$$

We recall that any $x \in \mathbb{R}$ can be written as $x = x^+ - x^-$, with $x^+ = \max(x, 0)$ and $x^- = \max(-x, 0)$. Our first task are the bounds on the tumor cell concentration; thus, we test first the equation (6.3.7) by $-u^-$, getting

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u^-\|^2 + ((D\nabla u^-, \nabla u^-)) &= - \int_{\Omega} (a(\varphi) - v)\mathcal{H}(u) u^- dx - \int_{\Omega} (u^-)^2 P(\varphi) dx \\ &= - \int_{\Omega} (u^-)^2 P(\varphi) dx \leq 0 \end{aligned}$$

thanks to (H4) and noticing that, if $u^- > 0$, then $\mathcal{H}(u) = 0$. Since, by (H5), we deduce

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u^-\|^2 + d \|\nabla u^-\|^2 \leq 0,$$

it follows $u \geq 0$ a.e. in Ω . We subsequently write the equation solved by $z = u - N$, that is,

$$\partial_t z - \operatorname{div}(D\nabla z) + (a(\varphi) - v)\mathcal{H}(u) + uP(\varphi) = 0.$$

Taking the product with z^+ , we analogously obtain

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|z^+\|^2 + ((D\nabla z^+, \nabla z^+)) &= - \int_{\Omega} (a(\varphi) - v)\mathcal{H}(u) z^+ dx - \int_{\Omega} uP(\varphi)z^+ dx \\ &= - \int_{\Omega} uP(\varphi)z^+ dx \leq 0. \end{aligned}$$

Thanks again to (H4), (H5) and $z_0^+ = 0$ ($u_0 \leq N$), we also infer $u \leq N$ a.e. in $\Omega \times (0, T)$. Since we have proved that $0 \leq u \leq N$ a.e. in $\Omega \times (0, T)$, assumptions (H1) and (H2) yield the existence of a positive constant c such that:

$$0 \leq \kappa_0 \leq \kappa(u) \leq c, \quad 0 \leq J_0 \leq J(u) \leq c \quad \text{a.e. in } \Omega \quad (6.3.8)$$

which also gives that $\frac{d \langle \varphi \rangle}{dt}$ is bounded thanks to (6.3.1), and also we infer

$$| \langle \varphi(t) \rangle | \leq | \langle \varphi_0 \rangle | + cT \quad \forall t \in [0, T].$$

Let us now multiply (6.3.2) by $\bar{\varphi}$ and integrate over Ω and by parts. This gives:

$$\begin{aligned} (((-\Delta)^{-1} \frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial t}, \bar{\varphi})) - \alpha((\Delta \bar{\varphi}, \bar{\varphi})) + ((\overline{f(\varphi)}, \bar{\varphi})) + (((-\Delta)^{-1} \overline{(\kappa(u)g(\varphi))}, \bar{\varphi})) \\ - (((-\Delta)^{-1} \overline{(1-\omega)J(u)}, \bar{\varphi})) = 0 \end{aligned} \quad (6.3.9)$$

Moreover, we have (see chapter 4,[124]):

$$((f(\varphi), \bar{\varphi})) \geq C \|\varphi\|_{L^4(\Omega)}^4 - C. \quad (6.3.10)$$

Furthermore, we have:

$$\begin{aligned} (((-\Delta)^{-1} \overline{(\kappa(u)g(\varphi))}, \bar{\varphi})) &\leq C \| \overline{(\kappa(u)g(\varphi))} \| \| \bar{\varphi} \| \\ &\leq C \| \bar{\varphi} \| \\ &\leq \frac{\alpha}{4} \|\nabla \varphi\|^2 + C', \end{aligned} \quad (6.3.11)$$

on the other hand,

$$\begin{aligned} (((-\Delta)^{-1} \overline{(1-\omega)J(u)}, \bar{\varphi})) &\leq C \| \overline{(1-\omega)J(u)} \| \| \bar{\varphi} \| \\ &\leq C \| \bar{\varphi} \| \\ &\leq \frac{\alpha}{4} \|\nabla \varphi\|^2 + C'. \end{aligned} \quad (6.3.12)$$

We deduce from (6.3.9)–(6.3.12) that

$$\frac{d}{dt} \|\bar{\varphi}\|_{-1}^2 + \alpha \|\nabla \varphi\|^2 + C \|\varphi\|_{L^4(\Omega)}^4 \leq C'. \quad (6.3.13)$$

So we conclude that $\varphi \in L^\infty(0, T; H^{-1}(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^4(0, T; L^4(\Omega))$.

Let us next multiply (6.3.2) by $-\Delta \bar{\varphi}$ to obtain:

$$\begin{aligned} (((-\Delta)^{-1} \frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial t}, -\Delta \bar{\varphi})) + \alpha((\Delta \bar{\varphi}, \Delta \bar{\varphi})) + ((\overline{f(\varphi)}, -\Delta \bar{\varphi})) + (((-\Delta)^{-1} \overline{(\kappa(u)g(\varphi))}, -\Delta \bar{\varphi})) \\ - (((-\Delta)^{-1} \overline{(1-\omega)J(u)}, -\Delta \bar{\varphi})) = 0 \end{aligned}$$

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\bar{\varphi}\|^2 + \alpha \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + ((\overline{\nabla f(\varphi)}, \nabla \bar{\varphi})) + ((\overline{\kappa(u)g(\varphi)}, \bar{\varphi})) - ((\overline{(1-\omega)J(u)}, \bar{\varphi})) = 0. \quad (6.3.14)$$

Note that, using the fact that $f' \geq -c_0$, we get:

$$((\overline{\nabla f(\varphi)}, \nabla \bar{\varphi})) = ((f'(\varphi) \nabla \varphi, \nabla \varphi)) \geq -c_0 \|\nabla \varphi\|^2. \quad (6.3.15)$$

Furthermore, we have:

$$\begin{aligned} ((\overline{(1-\omega)J(u)}, \bar{\varphi})) &= ((1-\omega)J(u), \bar{\varphi}) \\ &\leq \|(1-\omega)J(u)\| \|\bar{\varphi}\| \\ &\leq C \|\bar{\varphi}\|. \end{aligned} \quad (6.3.16)$$

Using the fact that:

$$\begin{aligned} \|\nabla \varphi\|^2 &= ((\Delta \bar{\varphi}, \bar{\varphi})) \leq C \|\Delta \bar{\varphi}\| \|\bar{\varphi}\| \\ &\leq \frac{\alpha}{2} \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + C \|\bar{\varphi}\|^2. \end{aligned} \quad (6.3.17)$$

Moreover, since

$$\begin{aligned} |((\overline{\kappa(u)g(\varphi)}, \bar{\varphi}))| &\leq \|\overline{\kappa(u)g(\varphi)}\| \|\bar{\varphi}\| \\ &\leq C \|\bar{\varphi}\|, \end{aligned} \quad (6.3.18)$$

we deduce from (6.3.14)-(6.3.18) that

$$\frac{d}{dt} \|\bar{\varphi}\|^2 + \alpha \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 \leq C \|\bar{\varphi}\|^2 + C'. \quad (6.3.19)$$

Recalling that $\|\Delta \cdot\|$ is equivalent to the $H^2(\Omega)$ norm for functions with null spatial average, we obtain:

$$\frac{d}{dt} \|\bar{\varphi}\|^2 + C \|\bar{\varphi}\|_{H^2(\Omega)}^2 \leq C' \|\bar{\varphi}\|^2 + C''. \quad (6.3.20)$$

This yields that $\varphi \in L^\infty(0, T, L^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^2(\Omega))$.

Let us next multiply (6.3.2) by $\partial_t \bar{\varphi}$ to obtain:

$$\begin{aligned} (((-\Delta)^{-1} \frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial t}, \partial_t \bar{\varphi})) - \alpha ((\Delta \bar{\varphi}, \partial_t \bar{\varphi})) + ((\overline{f(\varphi)}, \partial_t \bar{\varphi})) + (((-\Delta)^{-1} \overline{\kappa(u)g(\varphi)}, \partial_t \bar{\varphi})) \\ - (((-\Delta)^{-1} \overline{(1-\omega)J(u)}, \partial_t \bar{\varphi})) = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\alpha}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla \varphi\|^2 + \|\partial_t \bar{\varphi}\|_{-1}^2 + ((\overline{f(\varphi)}, \partial_t \bar{\varphi})) + ((\overline{\kappa(u)g(\varphi)}, (-\Delta)^{-1} \partial_t \bar{\varphi})) \\ - (((-\Delta)^{-1} \overline{(1-\omega)J(u)}, \partial_t \bar{\varphi})) = 0 \end{aligned}$$

Note that, (see chapter 4 or [124])

$$((\overline{f(\varphi)}, \partial_t \bar{\varphi})) \geq \frac{d}{dt} \int_{\Omega} F(\varphi) dx - C \|f(\varphi)\|_{L^1(\Omega)} \quad (6.3.21)$$

where $F(s) = \int_0^s f(\xi) d\xi$

Moreover,

$$|((\overline{\kappa(u)g(\varphi)}, (-\Delta)^{-1} \partial_t \bar{\varphi}))| \leq C \|\partial_t \bar{\varphi}\|_{-1} \quad (6.3.22)$$

Furthermore,

$$(((\Delta)^{-1} \overline{(1-\omega)J(u)}, \partial_t \bar{\varphi})) \leq C \|\partial_t \bar{\varphi}\|_{-1} \quad (6.3.23)$$

It thus follows from (6.3.21)-(6.3.23) that

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} \left(\alpha \|\nabla \varphi\|^2 + 2 \int_{\Omega} F(\varphi) dx \right) + \|\partial_t \bar{\varphi}\|_{-1}^2 &\leq C \|f(\varphi)\|_{L^1(\Omega)} + C' \\
&\leq C \int_{\Omega} |\varphi|^3 dx + C' \int_{\Omega} |\varphi| dx + C'' \\
&\leq C \|\varphi\|_{L^4(\Omega)}^3 + C' \|\varphi\|_{L^2(\Omega)} + C'' \\
&\leq C \|\varphi\|_{L^4(\Omega)}^4 + C'
\end{aligned}$$

In view of the regularity $L^4(0, T; L^4(\Omega))$ in (6.3.13) this yields that φ and $\partial_t \bar{\varphi}$ are in $L^\infty(0, T; H^1(\Omega))$ and $L^2(0, T; H^{-1}(\Omega))$ respectively.

Let us next multiply (6.3.2) by $\Delta^2 \bar{\varphi}$ to obtain:

$$\begin{aligned}
(((-\Delta)^{-1} \frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial t}, \Delta^2 \bar{\varphi})) - \alpha ((\Delta \bar{\varphi}, \Delta^2 \bar{\varphi})) + ((\overline{f(\varphi)}, \Delta^2 \bar{\varphi})) + ((-\Delta)^{-1} \overline{(\kappa(u)g(\varphi))}, \Delta^2 \bar{\varphi})) \\
- (((-\Delta)^{-1} \overline{(1-\omega)J(u)}, \Delta^2 \bar{\varphi})) = 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla \varphi\|^2 + \alpha \|(-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi}\|^2 + ((\nabla \overline{f(\varphi)}, (-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi})) + ((\overline{(\kappa(u)g(\varphi))}, \Delta \bar{\varphi})) \\
- (((\overline{(1-\omega)J(u)}, \Delta \bar{\varphi})) = 0
\end{aligned}$$

Note that, (see chapter 4 or [124])

$$\begin{aligned}
((\nabla \overline{f(\varphi)}, (-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi})) &\leq C \|\nabla \overline{f(\varphi)}\|^2 + \frac{\alpha}{2} \|(-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi}\|^2 \\
&\leq C \|\nabla \varphi\|^4 (\|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + 1) + \frac{\alpha}{2} \|(-\Delta)^{\frac{3}{2}} \bar{\varphi}\|^2
\end{aligned}$$

Furthermore,

$$\begin{aligned}
((\overline{(\kappa(u)g(\varphi))}, \Delta \bar{\varphi})) &\leq C \|\Delta \bar{\varphi}\| \\
&\leq C \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + C'.
\end{aligned}$$

Moreover,

$$\begin{aligned}
(((\overline{(1-\omega)J(u)}, \Delta \bar{\varphi})) &\leq C \|\Delta \bar{\varphi}\| \\
&\leq C \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + C'
\end{aligned}$$

Recalling that $\|\Delta \cdot\|$ is equivalent to the $H^2(\Omega)$ norm and $\|(-\Delta)^{\frac{3}{2}} \cdot\|$ is equivalent to the $H^3(\Omega)$ norm for functions with null spatial average, we obtain:

$$\frac{d}{dt} \|\nabla \varphi\|^2 + \alpha \|\bar{\varphi}\|_{H^3}^2 \leq C \|\nabla \varphi\|^4 (\|\bar{\varphi}\|_{H^2}^2 + 1) + C'$$

We deduce that $\varphi \in L^2(0, T; H^3(\Omega))$.

Let us multiply (6.3.7) by u to obtain:

$$((\frac{\partial u}{\partial t}, u)) - ((\operatorname{div}(D\nabla u), u)) + ((a(\varphi) - v)\mathcal{H}(u), u)) + ((uP(\varphi), u)) = 0$$

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u\|^2 + ((D\nabla u, \nabla u)) + ((a(\varphi) - v)\mathcal{H}(u), u)) + ((uP(\varphi), u)) = 0$$

From (H3),(H4), (H5) and the boundedness of $\mathcal{H}(u)$ we obtain:

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u\|^2 + d \|\nabla u\|^2 \leq C' \|u\|^2 + C''.$$

and we conclude that $u \in L^2(0, T; H^1) \cap L^\infty(0, T; L^2(\Omega))$.

Remark 3. Since $0 \leq u \leq N$, the solutions of the system of equations with (6.3.7) are also solutions of the system with (6.3.3).

Uniqueness and Continuity of the control-to-state operator: Let $(\varphi_1, u_1), (\varphi_2, u_2)$ be two solutions of (6.2.1)-(6.2.4) with same initial data (φ_0, u_0) , and let $(\omega_1, v_1), (\omega_2, v_2) \in \mathcal{U}_{ad}$ be two controls. Setting $\varphi = \varphi_1 - \varphi_2, u = u_1 - u_2, \omega = \omega_1 - \omega_2$ and $v = v_1 - v_2$, we have

$$\begin{aligned} \partial_t \varphi + \alpha \Delta^2 \varphi - \Delta (f(\varphi_1) - f(\varphi_2)) + (\kappa(u_1)g(\varphi_1) - \kappa(u_2)g(\varphi_2)) \\ - (1 - \omega_2)(J(u_1) - J(u_2)) + \omega J(u_1) = 0 \end{aligned} \quad (6.3.24)$$

$$\begin{aligned} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = -((a(\varphi_1) - a(\varphi_2)) \frac{u_1^2}{N} + ((a(\varphi_1) - v_2) - P(\varphi_2)) u \\ + ((a(\varphi_1) - a(\varphi_2)) - (P(\varphi_1) - P(\varphi_2))) u_1 - (a(\varphi_2) - v_2) u \frac{(u_1 + u_2)}{N} - v u_1 + v \frac{u_1^2}{N}). \end{aligned} \quad (6.3.25)$$

Multiplying (6.3.24) by φ and integrating over Ω leads to

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\varphi\|^2 + \alpha \|\Delta \varphi\|^2 + ((f'(\varphi_1) \nabla \varphi, \nabla \varphi)) + ((f'(\varphi_1) - f'(\varphi_2)) \nabla \varphi_2, \nabla \varphi) \\ + ((\kappa(u_1)g(\varphi_1) - \kappa(u_2)g(\varphi_2)), \varphi) + ((\omega J(u_1), \varphi)) - ((1 - \omega_2)(J(u_1) - J(u_2)), \varphi) = 0. \end{aligned} \quad (6.3.26)$$

On account of Theorem 6.3.1, $\varphi_1, \varphi_2 \in L^\infty(0, T, H^2(\Omega))$ and we have

$$((f'(\varphi_1) \nabla \varphi, \nabla \varphi)) \geq -c_0 \|\nabla \varphi\|^2,$$

$$\begin{aligned} |((f'(\varphi_1) - f'(\varphi_2)) \nabla \varphi_2, \nabla \varphi)| &\leq \|\nabla \varphi_2\|_{L^\infty} \|f'(\varphi_1) - f'(\varphi_2)\| \|\nabla \varphi\| \\ &\leq C \|\varphi_2\|_{H^3} \|\varphi\| \|\nabla \varphi\|, \\ &\leq C \|\nabla \varphi\|^2 + C \|\varphi_2\|_{H^3}^2 \|\varphi\|^2, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} |((\kappa(u_1)g(\varphi_1) - \kappa(u_2)g(\varphi_2)), \varphi)| &\leq \|(\kappa(u_1)g(\varphi_1) - \kappa(u_2)g(\varphi_2))\| \|\varphi\| \\ &\leq (C \|u\| + C' \|\varphi\|) \|\varphi\|, \\ &\leq C \|\varphi\|^2 + C' \|u\|^2, \end{aligned}$$

$$|((\omega J(u_1), \varphi))| \leq C \|\omega\| \|\varphi\| \leq C(\|\omega\|^2 + \|\varphi\|^2),$$

$$|((1 - \omega_2)(J(u_1) - J(u_2)), \varphi)| \leq C \|u\| \|\varphi\| \leq C \|u\|^2 + \|\varphi\|^2.$$

We infer from (6.3.26) and standard elliptic interpolation that

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\varphi\|^2 + \alpha \|\Delta \varphi\|^2 &\leq C(1 + \|\varphi_2\|_{H^3}^2) \|\varphi\|^2 + C \|\nabla \varphi\|^2 + C \|u\|^2 + C \|\omega\|^2 \\ &\leq C(1 + \|\varphi_2\|_{H^3}^2) \|\varphi\|^2 + C \|\bar{\varphi}\| \|\Delta \bar{\varphi}\| + C \|u\|^2 + C \|\omega\|^2 \\ &\leq \frac{\alpha}{2} \|\Delta \varphi\|^2 + C(1 + \|\varphi_2\|_{H^3}^2) \|\varphi\|^2 + C \|u\|^2 + C \|\omega\|^2, \end{aligned}$$

and finally obtain

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\varphi\|^2 + \frac{\alpha}{2} \|\Delta \varphi\|^2 \leq C(1 + \|\varphi_2\|_{H^3}^2) \|\varphi\|^2 + C \|u\|^2 + C \|\omega\|^2. \quad (6.3.27)$$

Multiplying (6.3.25) by u and integrating over Ω leads to

$$\begin{aligned} ((\partial_t u, u)) + ((D\nabla u, \nabla u)) = -(((a(\varphi_1) - a(\varphi_2)) \frac{u_1^2}{N}, u)) \\ + (((a(\varphi_1) - v_2) - P(\varphi_2)) u, u) + (((a(\varphi_1) - a(\varphi_2)) - (P(\varphi_1) - P(\varphi_2))) u_1, u) \\ - ((a(\varphi_2) - v_2) u \frac{(u_1 + u_2)}{N}, u) - ((v u_1, u)) + ((v \frac{u_1^2}{N}, u)) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u\|^2 + ((D\nabla u, \nabla u)) &\leq -(((a(\varphi_1) - a(\varphi_2)) \frac{u_1^2}{N}, u)) + (((a(\varphi_1) - v_2) - P(\varphi_2)) u, u) \\
&+ (((a(\varphi_1) - a(\varphi_2)) - (P(\varphi_1) - P(\varphi_2))) u_1, u) \\
&- ((vu_1, u)) + ((v \frac{u_1^2}{N}, u))
\end{aligned}$$

Moreover, we may take advantage of (6.2.7), so that

$$\begin{aligned}
|(((a(\varphi_1) - a(\varphi_2)) \frac{u_1^2}{N}, u))| &\leq C \|u_1\|_{L^4}^2 \|u\| \\
&\leq C \|u\|^2 + C \|u_1\|_{L^4}^4 \\
&\leq C \|u\|^2 + C \|u_1\|_{H^1}^3.
\end{aligned}$$

The assumptions on a and P easily yield

$$(((a(\varphi_1) - v_2) - P(\varphi_2)) u, u) \leq C \|u\|^2,$$

and,

$$\begin{aligned}
(((a(\varphi_1) - a(\varphi_2)) - (P(\varphi_1) - P(\varphi_2))) u_1, u) &\leq C \|\varphi\| \|u_1\|_{L^3} \|u\|_{L^6} \\
&\leq \frac{d}{6} \|u\|_{H^1}^2 + C \|u_1\|_{H^1}^2 \|\varphi\|^2.
\end{aligned}$$

Furthermore,

$$\begin{aligned}
|((vu_1, u))| &\leq C \|v\| \|u_1\|_{L^3} \|u\|_{L^6} \\
&\leq \frac{d}{6} \|u\|_{H^1}^2 + C \|u_1\|_{H^1}^2 \|v\|^2,
\end{aligned}$$

and,

$$\begin{aligned}
((v \frac{u_1^2}{N}, u)) &\leq C \|v\| \|u_1\|_{L^3}^2 \|u\|_{L^6} \\
&\leq \frac{d}{6} \|u\|_{H^1}^2 + C \|u_1\|_{H^1}^2 \|v\|^2.
\end{aligned}$$

Since, this yields,

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u\|^2 + d \|\nabla u\|^2 \leq C (\|u_1\|_{H^1} + \|\varphi\|^2 + \|v\|^2) \|u_1\|_{H^1}^2 + C \|u\|^2. \quad (6.3.28)$$

Therefore, adding (6.3.27) and (6.3.28), we obtain,

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\varphi\|^2 + \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|u\|^2 + C \|\Delta \varphi\|^2 + d \|\nabla u\|^2 &\leq C (1 + \|\varphi_2\|_{H^3}^2 + \|u_1\|_{H^1}^2) \|\varphi\|^2 \\
&+ C \|u\|^2 + C (\|v\|^2 + \|u_1\|_{H^1}) \|u_1\|_{H^1}^2 + C \|\omega\|^2.
\end{aligned}$$

Using that $\varphi(0) = u(0) = 0$, and that $\varphi_2 \in L^2(0, T; H^3(\Omega))$ and $u_1 \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$ we conclude with Grönwall Lemma that, for all $t \in [0, T]$,

$$\begin{aligned}
\|\varphi_1(t) - \varphi_2(t)\|_{L^\infty(0, T; L^2)}^2 + \|u_1(t) - u_2(t)\|_{L^\infty(0, T; L^2)}^2 + \|\Delta(\varphi_1(t) - \varphi_2(t))\|_{L^2(0, T; L^2)}^2 \\
+ \|\nabla(u_1(t) - u_2(t))\|_{L^2(0, T; L^2)}^2 \leq C \|\omega_1 - \omega_2\|_{L^2(0, T; L^2)}^2 + C \|v_1 - v_2\|_{L^2(0, T; L^2)}^2
\end{aligned} \quad (6.3.29)$$

□

Theorem 6.3.2 (Regularity of the solution).

We assume that (φ_0, u_0) is given such that $(\varphi_0, u_0) \in H^2(\Omega) \times H^1(\Omega)$. Then the solution (φ, u) given in theorem 6.3.1 satisfies $(\varphi, u) \in C([0, T]; H^2(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^4(\Omega)) \times L^\infty(0, T; H^1(\Omega))$ and $(\frac{\partial \varphi}{\partial t}, \frac{\partial u}{\partial t}) \in L^2([0, T], L^2(\Omega))^2 \forall T > 0$.

Proof. Let us multiply (6.3.2) by $-\Delta^3 \bar{\varphi}$ to obtain:

$$\begin{aligned} & (((-\Delta)^{-1} \frac{\partial \bar{\varphi}}{\partial t}, -\Delta^3 \bar{\varphi})) + \alpha((\Delta \bar{\varphi}, \Delta^3 \bar{\varphi})) + (((-\Delta) \overline{f(\varphi)}, \Delta^2 \bar{\varphi})) + (((\overline{\kappa(u)g(\varphi)}), \Delta^2 \bar{\varphi})) \\ & \quad + (((1-\omega) \overline{J(u)}, \Delta^2 \bar{\varphi})) = 0 \\ & \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + \alpha \|\Delta^2 \bar{\varphi}\|^2 + (((-\Delta) \overline{f(\varphi)}, \Delta^2 \bar{\varphi})) + (((\overline{\kappa(u)g(\varphi)}), \Delta^2 \bar{\varphi})) \\ & \quad + (((1-\omega) \overline{J(u)}, \Delta^2 \bar{\varphi})) = 0. \end{aligned} \quad (6.3.30)$$

Note that,

$$\begin{aligned} (((1-\omega) \overline{J(u)}, \Delta^2 \bar{\varphi})) & \leq \| \overline{(1-\omega)J(u)} \| \|\Delta^2 \bar{\varphi}\| \\ & \leq C \|\Delta^2 \bar{\varphi}\| \\ & \leq C \|\Delta^2 \bar{\varphi}\|^2 + C'. \end{aligned} \quad (6.3.31)$$

Moreover,

$$\begin{aligned} (((\overline{\kappa(u)g(\varphi)}), \Delta^2 \bar{\varphi})) & \leq C \|\Delta^2 \bar{\varphi}\| \\ & \leq C \|\Delta^2 \bar{\varphi}\|^2 + C'. \end{aligned} \quad (6.3.32)$$

Furthermore, we have (see [124]),

$$|(((-\Delta) \overline{f(\varphi)}, \Delta^2 \bar{\varphi}))| \leq \frac{1}{2} \|\Delta^2 \bar{\varphi}\|^2 + C \left(1 + \|\varphi\|_{H^1(\Omega)}^{14}\right) \quad (6.3.33)$$

Collecting finally (6.3.30) – (6.3.33), we have

$$\frac{d}{dt} \|\Delta \bar{\varphi}\|^2 + C \|\Delta^2 \bar{\varphi}\|^2 \leq C' (1 + \|\varphi\|_{H^1}^{14}) + C''.$$

Let us multiply (6.3.3) by $\frac{\partial u}{\partial t}$ to obtain:

$$\begin{aligned} & \left(\left(\frac{\partial u}{\partial t}, \frac{\partial u}{\partial t} \right) \right) - \left((\operatorname{div}(D\nabla u), \frac{\partial u}{\partial t}) \right) = \left((a(\varphi) - v)u \left(1 - \frac{u}{N}\right), \frac{\partial u}{\partial t} \right) - \left((uP(\varphi), \frac{\partial u}{\partial t}) \right) \\ & \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\|^2 + \frac{d}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla u\|^2 \leq \left((a(\varphi) - v)u, \frac{\partial u}{\partial t} \right) - \left((a(\varphi) - v) \frac{u^2}{N}, \frac{\partial u}{\partial t} \right) - \left((uP(\varphi), \frac{\partial u}{\partial t}) \right) \end{aligned}$$

Note that, using (6.2.7),

$$\begin{aligned} | \left((a(\varphi) - v) \frac{u^2}{N}, \frac{\partial u}{\partial t} \right) | & \leq C \|u\|_{L^4}^2 \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\| \\ & \leq \frac{1}{6} \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\|^2 + C \|u\|_{L^4}^4 \\ & \leq \frac{1}{6} \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\|^2 + C \|u\|_{H^1}^3 \|u\| \\ & \leq \frac{1}{6} \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\|^2 + C \|u\|_{H^1}^3, \end{aligned}$$

Moreover,

$$\begin{aligned} \left((a(\varphi) - v)u, \frac{\partial u}{\partial t} \right) & \leq C \|u\| \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\| \\ & \leq \frac{1}{6} \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\|^2 + C \|u\|^2 \\ & \leq \frac{1}{6} \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\|^2 + C \|u\|_{H^1}^2, \end{aligned}$$

and,

$$\begin{aligned} | \left((uP(\varphi), \frac{\partial u}{\partial t}) \right) | & \leq C \|u\| \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\| \\ & \leq \frac{1}{6} \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\|^2 + C \|u\|^2 \\ & \leq \frac{1}{6} \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\|^2 + C \|u\|_{H^1}^2. \end{aligned}$$

Therefore, we conclude with Grönwall Lemma that

$$d\|u(t)\|_{H^1}^2 + \left\| \frac{\partial u}{\partial t} \right\|^2 \leq C(\|u\|_{H^1} + 1)\|u\|_{H^1}^2 + C'.$$

□

Remark 4. We can rewrite (6.2.1)-(6.2.4) in the equivalent form

$$\partial_t \varphi - \Delta \mu + \kappa(u)g(\varphi) = (1 - \omega)J(u) \quad \text{in } \Omega \times (0, T], \quad (6.3.34)$$

$$\mu = -\alpha \Delta \varphi + f(\varphi) \quad \text{in } \Omega \times (0, T], \quad (6.3.35)$$

$$\partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = (a(\varphi) - v)u(1 - \frac{u}{N}) - uP(\varphi) \quad \text{in } \Omega \times (0, T], \quad (6.3.36)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial \nu} = \frac{\partial \mu}{\partial \nu} = D\nabla u \cdot \nu = 0 \quad \text{on } \partial\Omega \times (0, T] \quad (6.3.37)$$

$$\varphi|_{t=0} = \varphi_0, u|_{t=0} = u_0. \quad (6.3.38)$$

We note that it follows from (6.3.35) that

$$\langle \mu \rangle = \langle f(\varphi) \rangle$$

so due to the regularity obtained above, $\mu \in L^2(0, T; H^1(\Omega))$

Let us define the control-to-state operators S and S_1 :

$$(\omega, v) \in \mathcal{U}_{ad} \mapsto S(\omega, v) = (\varphi, \mu, u)$$

where (φ, μ, u) is the unique weak solution to (6.3.34)-(6.3.38) with initial data $((\varphi_0, u_0)$ and parameter (ω, v) over $[0, T]$.

$$(\omega, v) \in \mathcal{U}_{ad} \mapsto S_1(\omega, v) = (\varphi, u),$$

with (φ, u) the unique weak solution to (6.2.1)-(6.2.4) with initial data $((\varphi_0, u_0)$ and parameter (ω, v) over $[0, T]$.

6.4 The control problem

6.4.1 Existence of a minimizer

We aim to extend the minimization problem to a time-dependent cost function by adding a free terminal time that penalizes large processing time. Following [58], we work on the relaxed functional of (6.2.5), namely

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_r(\varphi, u, \omega, v, \tau) &= \frac{b_1}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (\varphi - \hat{\varphi})^2 dxdt + \frac{b_2}{2r} \int_{\tau-r}^\tau \int_\Omega (\varphi - \hat{\varphi})^2 dxdt + \frac{b_3}{2} \int_0^\tau \int_\Omega (u - \hat{u})^2 dxdt \\ &+ \frac{b_4}{2r} \int_{\tau-r}^\tau \int_\Omega (u - \hat{u})^2 dxdt + \frac{b_5}{2} \int_0^T \int_\Omega \omega^2 dxdt + \frac{b_6}{2} \int_0^T \int_\Omega v^2 dxdt + \beta_T \tau \end{aligned} \quad (6.4.1)$$

Theorem 6.4.1. *There exists $(\omega^*, v^*) \in \mathcal{U}_{ad}$ and $\tau^* \in (0, T]$ such that:*

$$\inf_{\substack{((\omega, v), \tau) \in \mathcal{U}_{ad} \times (0, T] \\ (\varphi, u) = S_1((\omega, v))}} \mathcal{J}_r(\varphi, u, \omega, v, \tau) = \mathcal{J}_r(\varphi^*, u^*, \omega^*, v^*, \tau^*)$$

with $(\varphi^*, u^*) = S_1((\omega^*, v^*))$.

Proof. The functional (6.4.1) is bounded from below and thus has a finite infimum. Let us consider a minimizing sequence $\{(\omega_n, v_n, \tau_n)\}_{n \in \mathbb{N}}$ with $(\omega_n, v_n) \in \mathcal{U}_{ad}$ and $\tau_n \in (0, T]$ and the corresponding solutions $((\varphi_n, u_n))_{n \in \mathbb{N}}$, (i.e. $(\varphi_n, u_n) = S_1(\omega_n, v_n)$) such that:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \mathcal{J}_r(\varphi_n, u_n, \omega_n, v_n, \tau_n) = \inf_{(\omega, v, \tau)} \mathcal{J}_r(\varphi, u, \omega, v, \tau).$$

We have $(\omega_n, v_n) \in \mathcal{U}_{ad}$, so that $0 \leq \omega_n \leq 1$ a.e in $\Omega \times (0, T]$ and $0 \leq v_n \leq V_{max}$ a.e in $\Omega \times (0, T]$ $\forall n \in \mathbb{N}$. Since $\{\tau_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ is a bounded sequence, then there exists a (non relabeled) subsequence τ_n which satisfies:

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \tau_n = \tau^* \quad \text{in } (0, T].$$

We also have

$$\begin{cases} \omega_n \rightharpoonup \omega^* & \text{weakly in } L^\infty(\Omega \times (0, T]), \\ v_n \rightharpoonup v^* & \text{weakly in } L^\infty(\Omega \times (0, T]), \\ \varphi_n \rightarrow \varphi^* & \text{strongly in } L^2(0, T; L^2(\Omega)), \\ u_n \rightarrow u^* & \text{strongly in } L^2(0, T; L^2(\Omega)), \end{cases}$$

where $(\varphi^*, u^*, \omega^*, v^*)$ is a weak solution to (6.2.1)-(6.2.4) and $0 \leq \omega^* \leq 1$ a.e in $\Omega \times (0, T]$ and $0 \leq v^* \leq V_{max}$ a.e in $\Omega \times (0, T]$. By applying the dominated convergence theorem, we obtain

$$\chi_{[0, \tau_n]}(t) \rightarrow \chi_{[0, \tau^*]}(t) \text{ and } \chi_{[\tau_n - r, \tau_n]}(t) \rightarrow \chi_{[\tau^* - r, \tau^*]}(t) \quad \text{strongly in } L^p(0, T) \text{ where } p \in [1, +\infty).$$

Using the strong convergence of φ^n to φ^* and u^n to u^* in $L^2(0, T; L^2(\Omega))$ with $b_1 = b_2 = b_3 = b_4 = b_5 = b_6 = 1$, we obtain, passing to the limit,

$$\begin{aligned} \int_0^{\tau_n} \int_\Omega (\varphi_n - \hat{\varphi})^2 dxdt &= \int_0^T \|\varphi_n - \hat{\varphi}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[0, \tau_n]}(t) dt \rightarrow \int_0^T \|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[0, \tau^*]}(t) dt \\ &= \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi})^2 dxdt, \end{aligned}$$

and

$$\begin{aligned} \frac{1}{r} \int_{\tau_n - r}^{\tau_n} \int_\Omega (\varphi_n - \hat{\varphi})^2 dxdt &= \frac{1}{r} \int_0^T \|\varphi_n - \hat{\varphi}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[\tau_n - r, \tau_n]}(t) dt \\ &\rightarrow \frac{1}{r} \int_0^T \|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[\tau^* - r, \tau^*]}(t) dt = \frac{1}{r} \int_{\tau^* - r}^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi})^2 dxdt, \end{aligned}$$

and

$$\begin{aligned} \int_0^{\tau_n} \int_\Omega (u_n - \hat{u})^2 dxdt &= \int_0^T \|u_n - \hat{u}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[0, \tau_n]}(t) dt \rightarrow \int_0^T \|u^* - \hat{u}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[0, \tau^*]}(t) dt \\ &= \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (u^* - \hat{u})^2 dxdt, \end{aligned}$$

and

$$\begin{aligned} \frac{1}{r} \int_{\tau_n - r}^{\tau_n} \int_\Omega (u_n - \hat{u})^2 dxdt &= \frac{1}{r} \int_0^T \|u_n - \hat{u}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[\tau_n - r, \tau_n]}(t) dt \\ &\rightarrow \frac{1}{r} \int_0^T \|u^* - \hat{u}\|_{L^2(\Omega)}^2 \chi_{[\tau^* - r, \tau^*]}(t) dt = \frac{1}{r} \int_{\tau^* - r}^{\tau^*} \int_\Omega (u^* - \hat{u})^2 dxdt. \end{aligned}$$

By passing to the limit in $\mathcal{J}_r(\varphi_n, u_n, \omega_n, v_n, \tau_n)$, and using the lower semi continuity of the $L^2(\Omega \times [0, T])$ norm we infer:

$$\inf_{(\omega, v, \tau) \in \mathcal{U}_{ad} \times (0, T]} \mathcal{J}_r(\varphi, u, \omega, v, \tau) = \lim_{n \rightarrow +\infty} \mathcal{J}_r(\varphi_n, u_n, \omega_n, v_n, \tau_n) \geq \mathcal{J}_r(\varphi^*, u^*, \omega^*, v^*, \tau^*)$$

which implies that $((\omega^*, v^*), \tau^*)$ is a minimizer of (6.4.1).

□

6.4.2 Linearized system

To establish the Fréchet differentiability of the solution operator with respect to the control (ω, v) , we first investigate the linearized state equations. For arbitrary but fixed $(\omega^*, v^*) \in \mathcal{U}_{ad}$, let $(\varphi^*, u^*) = S_1((\omega^*, v^*))$. For $h = (h_1, h_2) \in (L^2(\Omega \times [0, T]))^2$, we consider the following linearized state equations

$$\begin{aligned} \partial_t \Phi - \Delta \Xi + \kappa'(u^*)g(\varphi^*)Y + \kappa(u^*)g'(\varphi^*)\Phi - (1 - \omega^*)J'(u^*)Y \\ + h_1 J(u^*) = 0 \quad \text{in } \Omega \times [0, T] \end{aligned} \quad (6.4.2)$$

$$\Xi + \alpha \Delta \Phi - f'(\varphi^*)\Phi = 0 \quad \text{in } \Omega \times [0, T] \quad (6.4.3)$$

$$\begin{aligned} \partial_t Y - \operatorname{div}(D\nabla Y) - \left[(a(\varphi^*) - v^*)\left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) - P(\varphi^*) \right] Y \\ - \left[a'(\varphi^*)u^*\left(1 - \frac{u^*}{N}\right) - u^*P'(\varphi^*) \right] \Phi + h_2 u^*\left(1 - \frac{u^*}{N}\right) = 0 \quad \text{in } \Omega \times [0, T] \end{aligned} \quad (6.4.4)$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial \nu} = \frac{\partial \Xi}{\partial \nu} = D\nabla Y \cdot \nu = 0 \quad \text{on } \Gamma \times [0, T] \quad (6.4.5)$$

$$\Phi|_{t=0} = 0, Y|_{t=0} = 0 \quad (6.4.6)$$

Theorem 6.4.2. *Let $(\omega^*, v^*) \in \mathcal{U}_{ad}$ and $(\varphi^*, u^*) = S_1((\omega^*, v^*))$.*

Then for any $h = (h_1, h_2) \in (L^2(\Omega \times [0, T]))^2$, there exists a unique solution (Φ^h, Ξ^h, Y^h) of (6.4.2)-(6.4.6) with:

$$\Phi^h \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap L^2(0, T; H^3(\Omega)) \cap H^1(0, T; H^{-1}(\Omega)),$$

$$\Xi^h \in L^2(0, T; H^1(\Omega)),$$

$$Y^h \in L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap H^1(0, T; L^2(\Omega)),$$

satisfying, for all v in $H^1(\Omega)$,

$$\begin{aligned} \langle \partial_t \Phi^h, v \rangle_{H^{-1}, H^1} + \int_{\Omega} \nabla \Xi^h \nabla v \, dx + \int_{\Omega} Y^h [\kappa'(u^*)g(\varphi^*) - (1 - \omega^*)J'(u^*)] v \, dx \\ + \int_{\Omega} \Phi^h \kappa(u^*)g'(\varphi^*) v \, dx + \int_{\Omega} h_1 J(u^*) v \, dx = 0, \end{aligned} \quad (6.4.7)$$

$$\int_{\Omega} \Xi^h v \, dx + \alpha \int_{\Omega} \Delta \Phi^h v \, dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*)\Phi^h v \, dx = 0, \quad (6.4.8)$$

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \partial_t Y^h v \, dx - \int_{\Omega} \operatorname{div}(D\nabla Y^h) v \, dx - \int_{\Omega} Y^h \left[(a(\varphi^*) - v^*)\left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) - P(\varphi^*) \right] v \, dx \\ - \int_{\Omega} \Phi^h \left[a'(\varphi^*)u^*\left(1 - \frac{u^*}{N}\right) - u^*P'(\varphi^*) \right] v \, dx + \int_{\Omega} h_2 u^*\left(1 - \frac{u^*}{N}\right) v \, dx = 0. \end{aligned} \quad (6.4.9)$$

Proof. As for the state problem, the proof can be carried out via a Galerkin scheme. We only give here formal estimates.

First estimate: Substituting $v = \Phi^h$ in (6.4.7), $v = \Delta \Phi^h$ in (6.4.8) and $v = Y^h$ in (6.4.9) and upon

summing and integrating over $[0, t]$, $t \in [0, T]$ and by parts, we obtain:

$$\begin{aligned}
& \int_0^t \langle \partial_t \Phi^h, \Phi^h \rangle_{H^{-1}, H^1} dt + \int_0^t \int_{\Omega} \nabla \Xi^h \nabla \Phi^h dx dt + \int_0^t \int_{\Omega} Y^h [\kappa'(u^*)g(\varphi^*) - (1 - \omega^*)J'(u^*)] \Phi^h dx dt \\
& + \int_0^t \int_{\Omega} \Phi^h \kappa(u^*)g'(\varphi^*) \Phi^h dx dt + \int_0^t \int_{\Omega} h_1 J(u^*) \Phi^h dx dt - \int_0^t \int_{\Omega} \nabla \Xi^h \nabla \Phi^h dx dt \\
& + \alpha \int_0^t \int_{\Omega} \Delta \Phi^h \Delta \Phi^h dx dt - \int_0^t \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \Phi^h \Delta \Phi^h dx dt + \int_0^t \int_{\Omega} \partial_t Y^h Y^h dx dt \\
& + \int_0^t \int_{\Omega} D \nabla Y^h \nabla Y^h dx dt - \int_0^t \int_{\Omega} Y^h \left[(a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) - P(\varphi^*) \right] Y^h dx dt \\
& - \int_0^t \int_{\Omega} \Phi^h \left[a'(\varphi^*)u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) - u^* P'(\varphi^*) \right] Y^h dx dt + \int_0^t \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) Y^h dx dt = 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \frac{1}{2} \|\Phi^h(t)\|^2 + \alpha \|\Delta \Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \frac{1}{2} \|Y^h(t)\|^2 + \int_0^t \int_{\Omega} Y^h [\kappa'(u^*)g(\varphi^*) - (1 - \omega^*)J'(u^*)] \Phi^h dx dt \\
& + \int_0^t \int_{\Omega} \kappa(u^*)g'(\varphi^*) (\Phi^h)^2 dx dt - \int_0^t \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \Phi^h \Delta \Phi^h dx dt + \int_0^t \int_{\Omega} D \nabla Y^h \nabla Y^h dx dt \\
& - \int_0^t \int_{\Omega} (Y^h)^2 \left[(a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) - P(\varphi^*) \right] dx dt + \int_0^t \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) Y^h dx dt \\
& - \int_0^t \int_{\Omega} \Phi^h \left[a'(\varphi^*)u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) - u^* P'(\varphi^*) \right] Y^h dx dt + \int_0^t \int_{\Omega} h_1 J(u^*) \Phi^h dx dt = 0.
\end{aligned}$$

Note that, owing to the regularity for (φ^*, u^*) (see Theorem 6.3.2)

$$\left| \int_0^t \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) Y^h dx dt \right| \leq C \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)} \|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \leq C \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2,$$

$$\left| \int_0^t \int_{\Omega} h_1 J(u^*) \Phi^h dx dt \right| \leq C \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)} \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \leq C \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2,$$

$$\left| \int_0^t \int_{\Omega} \kappa(u^*)g'(\varphi^*) (\Phi^h)^2 dx dt \right| \leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2,$$

$$\begin{aligned}
\left| \int_0^t \int_{\Omega} Y^h [\kappa'(u^*)g(\varphi^*) - (1 - \omega^*)J'(u^*)] \Phi^h dx dt \right| & \leq C \|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \\
& \leq C \|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2,
\end{aligned}$$

$$\left| \int_0^t \int_{\Omega} (Y^h)^2 \left[(a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) - P(\varphi^*) \right] dx dt \right| \leq C \|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2,$$

$$\begin{aligned}
\left| \int_0^t \int_{\Omega} \Phi^h \left[a'(\varphi^*)u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) - u^* P'(\varphi^*) \right] Y^h dx dt \right| & \leq C \|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \\
& \leq C \|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2,
\end{aligned}$$

Furthermore,

$$\left| \int_0^t \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \Phi^h \Delta \Phi^h dx dt \right| \leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \|\Delta \Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \frac{\alpha}{2} \|\Delta \Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2$$

Using the above estimates and (H5), we get

$$\begin{aligned}
\|\Phi^h(t)\|^2 + \|Y^h(t)\|^2 + \alpha \|\Delta \Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + d \|\nabla Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 & \leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\
& + C'' \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C''' \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^2
\end{aligned}$$

Applying the integral form of Grönwall's inequality we obtain, for $t \in [0, T]$,

$$\begin{aligned} \|\Phi^h\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2 + \|Y^h\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2 + \alpha\|\Delta\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + d\|\nabla Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 &\leq C\|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\ &\quad + C''\|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \end{aligned} \quad (6.4.10)$$

So we conclude that $\Phi^h \in L^\infty(0, t, L^2) \cap L^2(0, T, H^2)$ and $Y^h \in L^\infty(0, t, L^2) \cap L^2(0, t, H^1)$.

Second estimate: Substituting $v = \partial_t Y^h$ in (6.4.9) we obtain:

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \partial_t Y^h \partial_t Y^h dx - \int_{\Omega} \operatorname{div}(D\nabla Y^h) \partial_t Y^h dx - \int_{\Omega} Y^h \left[(a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) - P(\varphi^*) \right] \partial_t Y^h dx \\ - \int_{\Omega} \Phi^h \left[a'(\varphi^*)u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) - u^* P'(\varphi^*) \right] \partial_t Y^h dx + \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) \partial_t Y^h dx = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \|\partial_t Y^h\|^2 + \int_{\Omega} D\nabla Y^h \nabla \partial_t Y^h dx - \int_{\Omega} Y^h \left[(a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) - P(\varphi^*) \right] \partial_t Y^h dx \\ - \int_{\Omega} \Phi^h \left[a'(\varphi^*)u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) - u^* P'(\varphi^*) \right] \partial_t Y^h dx + \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) \partial_t Y^h dx = 0. \end{aligned}$$

Note that, owing to the regularity for (φ^*, u^*)

$$\begin{aligned} \left| \int_{\Omega} Y^h \left[(a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) - P(\varphi^*) \right] \partial_t Y^h dx \right| &\leq C\|Y^h\| \|\partial_t Y^h\| \\ &\leq C\|Y^h\|^2 + \frac{1}{6}\|\partial_t Y^h\|^2, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \left| \int_{\Omega} \Phi^h \left[a'(\varphi^*)u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) - u^* P'(\varphi^*) \right] \partial_t Y^h dx \right| &\leq C\|\Phi^h\| \|\partial_t Y^h\| \\ &\leq C\|\Phi^h\|^2 + \frac{1}{6}\|\partial_t Y^h\|^2, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \left| \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) \partial_t Y^h dx \right| &\leq C\|h_2\| \|\partial_t Y^h\| \\ &\leq C\|h_2\|^2 + \frac{1}{6}\|\partial_t Y^h\|^2, \end{aligned}$$

$$\int_{\Omega} D\nabla Y^h \nabla \partial_t Y^h dx = \int_{\Omega} D^{\frac{1}{2}} \nabla Y^h \partial(D^{\frac{1}{2}} \nabla Y^h) dx = \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|D^{\frac{1}{2}} \nabla Y^h\|^2,$$

and by (H5) we get,

$$\|D^{\frac{1}{2}} \nabla Y^h\|^2 = ((D^{\frac{1}{2}} \nabla Y^h, D^{\frac{1}{2}} \nabla Y^h)) = ((D\nabla Y^h, \nabla Y^h)) \geq d\|\nabla Y^h\|^2.$$

Using the above estimates and integrating over $[0, t]$ for $t \in [0, T]$ we get,

$$\frac{d}{2} \|\nabla Y^h(t)\|^2 + \frac{1}{2} \|\partial_t Y^h\|_{L^2(0,T;L^2)}^2 \leq C\|\Phi^h\|_{L^2(0,T;L^2)}^2 + C\|Y^h\|_{L^2(0,T;L^2)}^2 + C\|h_2\|_{L^2(0,T;L^2)}^2.$$

Applying the integral form of Grönwall's inequality and using (6.4.10) we obtain,

$$d\|Y^h\|_{L^\infty(0,T;H^1)}^2 + \|\partial_t Y^h\|_{L^2(0,T;L^2)}^2 \leq C\|h_1\|_{L^2(0,T;L^2)}^2 + C\|h_2\|_{L^2(0,T;L^2)}^2. \quad (6.4.11)$$

Third estimate: Substituting $v = 1$ in (6.4.8) we obtain:

$$\int_{\Omega} \Xi^h dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \Phi^h dx = 0,$$

and, in view of the regularity given in theorem 6.3.2 we get

$$\left| \int_{\Omega} \Xi^h dx \right| \leq C\|\Phi^h\|_{L^1(\Omega)} \leq C\|\Phi^h\|.$$

By the Poincaré inequality, we obtain

$$\|\Xi^h\|_{L^2} \leq C\|\nabla\Xi^h\| + \frac{1}{|\Omega|^{\frac{1}{2}}}\left|\int_{\Omega}\Xi^h dx\right| \leq C\|\nabla\Xi^h\| + C'\|\Phi^h\|,$$

and thus,

$$\|\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \leq C\|\nabla\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + C'\|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}. \quad (6.4.12)$$

Substituting $v = \Xi^h$ in (6.4.7), $v = -\partial_t\Phi^h$ in (6.4.8) and upon summing and integrating over $[0, t]$, $t \in [0, T]$ we obtain

$$\begin{aligned} & \frac{\alpha}{2}\|\nabla\Phi^h(t)\|_{L^2}^2 + \|\nabla\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \int_0^t \int_{\Omega} h_1 J(u^*)\Xi^h dx dt - \int_0^t \langle \partial_t\Phi^h, f'(\varphi^*)\Phi^h \rangle_{H^{-1}, H^1} dt \\ & + \int_0^t \int_{\Omega} Y^h [\kappa'(u^*)g(\varphi^*) - (1 - \omega^*)J'(u^*)] \Xi^h dx dt + \int_0^t \int_{\Omega} \Phi^h \kappa(u^*)g'(\varphi^*) \Xi^h dx dt = 0 \end{aligned} \quad (6.4.13)$$

Applying Hölder's inequality and Young's inequality and using (6.4.12), we observe that

$$\begin{aligned} \left| \int_0^t \int_{\Omega} h_1 J(u^*)\Xi^h dx dt \right| & \leq C\|\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}\|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)} \\ & \leq \frac{1}{8}\|\nabla\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C\|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C'\|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^2, \end{aligned}$$

and,

$$\begin{aligned} \left| \int_0^t \int_{\Omega} \Phi^h \kappa(u^*)g'(\varphi^*) \Xi^h dx dt \right| & \leq C\|\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}\|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \\ & \leq \frac{1}{8}\|\nabla\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C\|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2, \end{aligned}$$

Furthermore,

$$\begin{aligned} \left| \int_0^t \int_{\Omega} Y^h [\kappa'(u^*)g(\varphi^*) - (1 - \omega^*)J'(u^*)] \Xi^h dx dt \right| & \leq C\|\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}\|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \\ & \leq \frac{1}{8}\|\nabla\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C\|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\ & \quad + C'\|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2, \end{aligned}$$

To estimate the fourth term of (6.4.13) we must first obtain an estimate of $\|\partial_t\Phi^h\|_{L^2(0,t;H^{-1})}$. This is done by considering $v \in L^2(0, t; H^1(\Omega))$ in (6.4.7) and by integrating over $[0, t]$ to obtain

$$\|\partial_t\Phi^h\|_{L^2(0,t;H^{-1})} \leq C\|\nabla\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + C'\|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + C''\|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + C'''\|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}.$$

Thus, we have

$$\begin{aligned} & \left| \int_0^t \langle \partial_t\Phi^h, f'(\varphi^*)\Phi^h \rangle_{H^{-1}, H^1} dt \right| \\ & \leq C\|\Phi^h\|_{L^2(0,t;H^1)}\|\partial_t\Phi^h\|_{L^2(0,t;H^{-1})} \\ & \leq C(\|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + \|\nabla\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}) (\|\nabla\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)} \\ & \quad + \|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)} + \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}) \\ & \leq \frac{1}{8}\|\nabla\Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C\|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C'\|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C''\|\nabla\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C'''\|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \end{aligned}$$

Returning to (6.4.13) and using the above estimates, we get

$$\begin{aligned} \alpha \|\nabla \Phi^h(t)\|_{L^2}^2 + \|\nabla \Xi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 &\leq C \|\Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|\nabla \Phi^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\ &\quad + C'' \|Y^h\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C''' \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \end{aligned}$$

Applying the integral form of Grönwall's inequality and using (6.4.10), we find that

$$\|\Phi^h\|_{L^\infty(0,T;H^1)}^2 + \|\Xi^h\|_{L^2(0,T;H^1)}^2 \leq C \|h_1\|_{L^2(0,T;L^2)}^2 + C \|h_2\|_{L^2(0,T;L^2)}^2. \quad (6.4.14)$$

Moreover, since $\Xi^h - f'(\varphi^*)\Phi^h \in H^1(\Omega)$, applying elliptic regularity to (6.4.8) and using (6.4.14) yields that

$$\|\Phi^h\|_{L^2(0,T;H^3)}^2 \leq C \left(\|\Xi^h\|_{L^2(0,T;H^1)}^2 + \|\Phi^h\|_{L^2(0,T;H^1)}^2 \right) \leq C \|h_1\|_{L^2(0,T;L^2)}^2 + C \|h_2\|_{L^2(0,T;L^2)}^2$$

We deduce that Φ^h is bounded in $L^\infty(0,T;H^1(\Omega)) \cap L^2(0,T;H^3(\Omega)) \cap H^1(0,T;(H^1(\Omega))')$ and Ξ^h is bounded in $L^2(0,T;H^1(\Omega))$.

Uniqueness: Let $\Phi = \Phi_1^h - \Phi_2^h$, $\Xi = \Xi_1^h - \Xi_2^h$ and $Y = Y_1^h - Y_2^h$ with $(\Phi_1^h, \Xi_1^h, Y_1^h)$, $(\Phi_2^h, \Xi_2^h, Y_2^h)$ two solutions to the linearized system associated to the same data (ω^*, v^*) . Then (Φ, Ξ, Y) satisfy (6.4.2)-(6.4.6) with $h = (h_1, h_2) = (0, 0)$. Due to the regularity of the solutions, the derivation of (6.4.10)–(6.4.11) remain valid, which implies that

$$\|\Phi\|_{L^\infty(0,T;L^2)}^2 + \|Y\|_{L^\infty(0,T;H^1) \cap H^1(0,t;L^2)}^2 \leq 0,$$

so $\Phi = Y = 0$. Substituting $\Phi = 0$ in (6.4.8) yields that $\Xi = 0$ hence the uniqueness. \square

Theorem 6.4.3. *Let $(\omega^*, v^*) \in \mathcal{U}_{ad}$, and $h = (h_1, h_2) \in (L^2(\Omega \times [0, T]))^2$. We set $\omega^h = \omega^* + h_1$, $v^h = v^* + h_2$, $(\varphi^h, \mu^h, u^h) = S((\omega^h, v^h))$, $(\varphi^*, \mu^*, u^*) = S((\omega^*, v^*))$ and let (Φ^h, Ξ^h, Y^h) be the unique solution of the linearized system at (ω^*, v^*) associated to h .*

Then the remainders $\rho = \varphi^h - \varphi^ - \Phi^h$, $\theta = \mu^h - \mu^* - \Xi^h$ and $\Sigma = u^h - u^* - Y^h$ satisfy :*

$$\|(\rho, \theta, \Sigma)\|_{\mathcal{Y}}^2 \leq C \|h_1\|_{L^2(\Omega \times [0, T])}^4 + C' \|h_2\|_{L^2(\Omega \times [0, T])}^3. \quad (6.4.15)$$

with

$$\begin{aligned} \mathcal{Y} := & [L^2(0, T; H^2(\Omega)) \cap H^1(0, T; H^{-2}(\Omega)) \cap C^0([0, T]; L^2(\Omega))] \\ & \times L^2(\Omega \times [0, T]) \times [L^\infty(0, T; H^1(\Omega)) \cap H^1(0, T; L^2(\Omega))]. \end{aligned}$$

Moreover S is Fréchet-differentiable at (φ^*, u^*) and the Fréchet derivative with respect to the controls (ω, v) , denoted $D_{\omega, v}S$, belongs to $\mathcal{L}(L^2(\Omega \times [0, T]), \mathcal{Y})$ and satisfies

$$D_{\omega, v}S((\varphi^*, u^*))h = (\Phi^h, \Xi^h, Y^h).$$

Proof. On account of (6.3.34)-(6.3.37) and (6.4.2)-(6.4.5), ρ, θ and Σ are solution to the following equations

$$\left\{ \begin{aligned} & \partial_t \rho - \Delta \theta + \kappa(u^h) (g(\varphi^h) - g(\varphi^*) - g'(\varphi^*)\Phi^h) + (\kappa(u^h) - \kappa(u^*) - \kappa'(u^*)Y^h) g(\varphi^*) \\ & + \Phi^h (\kappa(u^h) - \kappa(u^*)) g'(\varphi^*) - (1 - \omega^*) [J(u^h) - J(u^*) - J'(u^*)Y^h] \\ & + h_1 (J(u^h) - J(u^*)) = 0 \\ & \theta + \alpha \Delta \rho - [f(\varphi^h) - f(\varphi^*) - f'(\varphi^*)\Phi^h] = 0 \\ & \partial_t \Sigma - \operatorname{div}(D\nabla \Sigma) - (a(\varphi^*) - v^*) (\mathcal{T}(u^h) - \mathcal{T}(u^*) - \mathcal{T}'(u^*)Y^h) \\ & - (a(\varphi^h) - a(\varphi^*) - a'(\varphi^*)\Phi^h) \mathcal{T}(u^h) - \Phi^h a'(\varphi^*) (\mathcal{T}(u^h) - \mathcal{T}(u^*)) \\ & [P(\varphi^h) - P(\varphi^*) - \Phi^h P'(\varphi^*)] u^* + \Sigma P(\varphi^h) + Y^h (P(\varphi^h) - P(\varphi^*)) + h_2 (\mathcal{T}(u^h) - \mathcal{T}(u^*)) = 0 \end{aligned} \right. \quad (6.4.16)$$

Where $\mathcal{T}(s) = s(1 - \frac{s}{N})$. Moreover \mathcal{T}' is Lipschitz continuous in \mathbb{R} .

Note that, since $f, \mathcal{T} \in \mathcal{C}^2(\mathbb{R})$, we can write

$$\begin{aligned} f(\varphi^h) - f(\varphi^*) - \Phi^h f'(\varphi^*) &= f'(\varphi^*)\rho + R_1(\varphi^h - \varphi^*)^2, \\ \mathcal{T}(u^h) - \mathcal{T}(u^*) - Y^h \mathcal{T}'(u^*) &= \mathcal{T}'(u^*)\Sigma + R_2(u^h - u^*)^2, \end{aligned}$$

with $R_1 = \int_0^1 f''(z\varphi^h + (1-z)\varphi^*)(1-z)dz$ bounded,

and $R_2 = \int_0^1 \mathcal{T}''(zu^h + (1-z)u^*)(1-z)dz$ bounded.

Hence, $\forall \xi \in H^1(\Omega)$, we have:

$$\begin{aligned} \langle \partial_t \rho, \xi \rangle_{H^{-2}, H^2} + \int_{\Omega} \nabla \theta \nabla \xi dx + \int_{\Omega} \kappa(u^h) (g(\varphi^h) - g(\varphi^*) - (\varphi^h - \varphi^*) g'(\varphi^*)) \xi dx \\ + \int_{\Omega} \kappa(u^*) \rho g'(\varphi^*) \xi dx + \int_{\Omega} (\kappa(u^h) - \kappa(u^*) - \kappa'(u^*) Y^h) g(\varphi^*) \xi dx \\ + \int_{\Omega} \Phi^h (\kappa(u^h) - \kappa(u^*)) g'(\varphi^*) \xi dx \\ - \int_{\Omega} (1 - \omega^*) [J(u^h) - J(u^*) - Y^h J'(u^*)] \xi dx + \int_{\Omega} h_1 [J(u^h) - J(u^*)] \xi dx = 0 \quad (6.4.17) \end{aligned}$$

$$\int_{\Omega} \theta \xi dx - \alpha \int_{\Omega} \nabla \rho \nabla \xi dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \rho \xi dx - \int_{\Omega} R_1(\varphi^h - \varphi^*)^2 \xi dx = 0 \quad (6.4.18)$$

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} \partial_t \Sigma \xi dx - \int_{\Omega} \operatorname{div}(D \nabla \Sigma) \xi dx - \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \mathcal{T}'(u^*) \Sigma \xi dx \\ - \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) R_2(u^h - u^*)^2 \xi dx - \int_{\Omega} (a(\varphi^h) - a(\varphi^*) - a'(\varphi^*) \Phi^h) \mathcal{T}(u^h) \xi dx \\ - \int_{\Omega} \Phi^h a'(\varphi^*) (\mathcal{T}(u^h) - \mathcal{T}(u^*)) \xi dx + \int_{\Omega} [P(\varphi^h) - P(\varphi^*) - \Phi^h P'(\varphi^*)] u^* \xi dx \\ + \int_{\Omega} \Sigma P(\varphi^h) \xi dx + \int_{\Omega} Y^h (P(\varphi^h) - P(\varphi^*)) \xi dx + \int_{\Omega} h_2 (\mathcal{T}(u^h) - \mathcal{T}(u^*)) \xi dx = 0 \quad (6.4.19) \end{aligned}$$

First estimate: We substitute $\xi = \Sigma$ in (6.4.19), we obtain

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\Sigma\|^2 + d \|\nabla \Sigma\|^2 &\leq C(\|\Sigma\|^2 + \int_{\Omega} |u^h - u^*|^2 |\Sigma| dx + \int_{\Omega} |\rho| |\Sigma| dx + \int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*|^2 |\Sigma| dx \\ &\quad + \int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*| |u^h - u^*| |\Sigma| dx + \int_{\Omega} |u^h - u^*| |\rho| |\Sigma| dx \\ &\quad + \int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*| |\Sigma|^2 dx + \int_{\Omega} |h_2| |u^h - u^*| |\Sigma| dx) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\Sigma\|^2 + d \|\nabla \Sigma\|^2 &\leq C(\|\Sigma\|^2 + \|u^h - u^*\|_{L^4}^2 \|\Sigma\| + \|\rho\| \|\Sigma\| + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|\varphi^h - \varphi^*\| \|\Sigma\| \\ &\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|u^h - u^*\| \|\Sigma\| + \|\rho\|^2 + \|\Sigma\|^2 \\ &\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|\Sigma\|_{L^2}^2 + \|h_2\| \|u^h - u^*\|_{L^3} \|\Sigma\|_{L^6}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\Sigma\|^2 + d \|\nabla \Sigma\|^2 &\leq C\|\rho\|^2 + \frac{d}{2} \|\nabla \Sigma\|^2 + C'(\|\Sigma\|^2 + \|u^h - u^*\|_{L^4}^4 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|^2 \\ &\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|u^h - u^*\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{H^2} \|\Sigma\|^2 + \|h_2\|^2 \|u^h - u^*\|_{L^3}^2). \end{aligned}$$

Using (6.2.6), (6.2.7), we obtain

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \|\Sigma\|^2 + d \|\nabla \Sigma\|^2 &\leq C(1 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{H^2}^2) \|\Sigma\|^2 + C\|\rho\|^2 + C'(\|u^h - u^*\|_{H^1}^3 \|u^h - u^*\| \\ &\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|u^h - u^*\|^2 \\ &\quad + \|h_2\|^2 \|u^h - u^*\|_{H^1} \|u^h - u^*\|). \end{aligned}$$

Integrating over $[0, t]$, $0 \leq t \leq T$ and using the continuous dependence estimate (6.3.29) leads to

$$\begin{aligned}
\|\Sigma(t)\|^2 + d\|\nabla\Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 &\leq C\|\rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C'(1 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,T,H^2)}^2)\|\Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + C(\|u^h - u^*\|_{L^2(0,t;H^1)}^2 \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)} \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t;H^2)}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t;H^2)}^2 \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2) \\
&\leq C\|\rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C'(1 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,T,H^2)}^2)\|\Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + C''(\|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^3 + \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^4 + \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^3) \\
&\leq C\|\rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C'(1 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,T,H^2)}^2)\|\Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + C''(\|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^4 + \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^3). \tag{6.4.20}
\end{aligned}$$

Furthermore, we substitute $\xi = \rho$ in (6.4.17), $\xi = -\rho$ in (6.4.18) and $\xi = \frac{1}{\alpha}\theta$ in (6.4.18) and sum the resulting equations. Taking into account the Lipschitz property of g' and using Hölder's and Young's inequalities, we obtain

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\rho\|^2 + \frac{1}{\alpha} \|\theta\|^2 + \alpha \|\nabla\rho\|^2 &+ \int_{\Omega} \kappa(u^h) (g(\varphi^h) - g(\varphi^*) - (\varphi^h - \varphi^*) g'(\varphi^*)) \rho dx \\
&+ \int_{\Omega} \kappa(u^*) \rho^2 g'(\varphi^*) dx + \int_{\Omega} (\kappa(u^h) - \kappa(u^*) - \kappa'(u^*) Y^h) g(\varphi^*) \rho dx \\
+ \int_{\Omega} \Phi^h (\kappa(u^h) - \kappa(u^*)) g'(\varphi^*) \rho dx &- \int_{\Omega} (1 - \omega^*) [J(u^h) - J(u^*) - Y^h J'(u^*)] \rho dx \\
+ \int_{\Omega} h [J(u^h) - J(u^*)] \rho dx &- \int_{\Omega} \theta \rho dx + \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \rho^2 dx + \int_{\Omega} R_1 (\varphi^h - \varphi^*)^2 \rho dx \\
&- \frac{1}{\alpha} \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \rho \theta dx - \int_{\Omega} R_1 (\varphi^h - \varphi^*)^2 \theta dx = 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\rho\|^2 + \frac{1}{\alpha} \|\theta\|^2 + \alpha \|\nabla\rho\|^2 &\leq C \left(\int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*|^2 |\rho| dx + \|\rho\|^2 + \int_{\Omega} |\Sigma| |\rho| dx \right. \\
&+ \int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*| |u^h - u^*| |\rho| dx + \int_{\Omega} |u^h - u^*| |\rho|^2 dx + \int_{\Omega} |\Sigma| |\rho| dx \\
&+ \int_{\Omega} |u^h - u^*|^2 |\rho| dx + \int_{\Omega} |h| |u^h - u^*| |\rho| dx + \int_{\Omega} |\theta| |\rho| dx + \|\rho\|^2 \\
&\left. + \int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*|^2 |\rho| dx + \int_{\Omega} |\rho| |\theta| dx + \int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*|^2 |\theta| dx \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \|\rho\|^2 + \frac{1}{\alpha} \|\theta\|^2 + \alpha \|\nabla\rho\|^2 &\leq C(\|\rho\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|\varphi^h - \varphi^*\| \|\rho\| + \|\Sigma\| \|\rho\| \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|u^h - u^*\| \|\rho\| + \|u^h - u^*\|_{L^\infty} \|\rho\|^2 \\
&\quad + \|u^h - u^*\|_{L^4}^2 \|\rho\| + \|h_1\| \|u^h - u^*\|_{L^3} \|\rho\|_{L^6} \\
&\quad + \|\theta\| \|\rho\| + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|\varphi^h - \varphi^*\| \|\theta\|) \\
&\leq \frac{1}{2\alpha} \|\theta\|^2 + \frac{\alpha}{2} \|\nabla\rho\|^2 + C\|\Sigma\|^2 + C'(1 + \|u^h - u^*\|_{L^\infty}^2) \|\rho\|^2 \\
&\quad + C''(\|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|u^h - u^*\|^2 \\
&\quad + \|u^h - u^*\|_{L^4}^4 + \|h_1\|^2 \|u^h - u^*\|_{L^3}^2),
\end{aligned}$$

using (6.2.6) and (6.2.7) yields to,

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} \|\rho\|^2 + \frac{1}{\alpha} \|\theta\|^2 + \alpha \|\nabla\rho\|^2 &\leq C(1 + \|u^h - u^*\|_{L^\infty}^2) \|\rho\|^2 + C'(\|\Sigma\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|^2 \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|u^h - u^*\|^2 + \|u^h - u^*\|_{H^1}^3 \|u^h - u^*\| \\
&\quad + \|h_1\|^2 \|u^h - u^*\|_{H^1} \|u^h - u^*\|).
\end{aligned}$$

Integrating over $[0, t]$, $0 \leq t \leq T$ and using the continuous dependence estimate (6.3.29) leads to

$$\begin{aligned}
\|\rho(t)\|^2 + \frac{1}{\alpha} \|\theta\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \alpha \|\nabla \rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 &\leq C(1 + \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2) \|\rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|\Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t;H^2)}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t;H^2)}^2 \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)} \|u^h - u^*\|_{L^2(0,t;H^1)}^2 \\
&\quad + \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)} \\
&\leq C(1 + \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2) \|\rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C' \|\Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^4 + \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^3. \tag{6.4.21}
\end{aligned}$$

Then, adding (6.4.20), (6.4.21) we have,

$$\begin{aligned}
\|\Sigma(t)\|^2 + \|\rho(t)\|^2 + \alpha \|\nabla \rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + d \|\nabla \Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \frac{1}{\alpha} \|\theta\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 &\leq C(1 + \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2) \\
&\quad + C'(1 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,T;H^2)}^2) \|\Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + C'' \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^4 + C''' \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^3
\end{aligned}$$

Applying Gronwall's inequality, we obtain

$$\begin{aligned}
\|\Sigma(t)\|^2 + \|\rho(t)\|^2 + \alpha \|\nabla \rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + d \|\nabla \Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \frac{1}{\alpha} \|\theta\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 &\leq C \|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^4 \\
&\quad C' \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^3 \tag{6.4.22}
\end{aligned}$$

Second estimate: We substitute $\xi = \partial_t \Sigma$ in (6.4.19) and using (H5), we obtain

$$\begin{aligned}
&\int_{\Omega} \partial_t \Sigma \partial_t \Sigma dx - \int_{\Omega} \operatorname{div}(D \nabla \Sigma) \partial_t \Sigma dx - \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \mathcal{T}'(u^*) \Sigma \partial_t \Sigma dx \\
&- \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) R_2 (u^h - u^*)^2 \partial_t \Sigma dx - \int_{\Omega} (a(\varphi^h) - a(\varphi^*) - a'(\varphi^*) \Phi^h) \mathcal{T}(u^h) \partial_t \Sigma dx \\
&- \int_{\Omega} \Phi^h a'(\varphi^*) (\mathcal{T}(u^h) - \mathcal{T}(u^*)) \partial_t \Sigma dx + \int_{\Omega} [P(\varphi^h) - P(\varphi^*) - \Phi^h P'(\varphi^*)] u^* \partial_t \Sigma dx \\
&+ \int_{\Omega} \Sigma P(\varphi^h) \partial_t \Sigma dx + \int_{\Omega} Y^h (P(\varphi^h) - P(\varphi^*)) \partial_t \Sigma dx + \int_{\Omega} h_2 (\mathcal{T}(u^h) - \mathcal{T}(u^*)) \partial_t \Sigma dx = 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\partial_t \Sigma\|^2 + \frac{d}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla \Sigma\|^2 &\leq C \left(\int_{\Omega} |\Sigma| |\partial_t \Sigma| dx + \int_{\Omega} |u^h - u^*|^2 |\partial_t \Sigma| dx + \int_{\Omega} |\rho| |\partial_t \Sigma| dx \right. \\
&\quad + \int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*|^2 |\partial_t \Sigma| dx + \int_{\Omega} |\varphi^h - \varphi^*| |u^h - u^*| |\partial_t \Sigma| dx \\
&\quad + \int_{\Omega} |\rho| |u^h - u^*| |\partial_t \Sigma| dx + \int_{\Omega} |\rho| |\partial_t \Sigma| dx + \int_{\Omega} |\Sigma| |\partial_t \Sigma| dx \\
&\quad + \int_{\Omega} |u^h - u^*| |\varphi^h - \varphi^*| |\partial_t \Sigma| dx + \int_{\Omega} |\Sigma| |\varphi^h - \varphi^*| |\partial_t \Sigma| dx \\
&\quad \left. + \int_{\Omega} |h_2| |u^h - u^*| |\partial_t \Sigma| dx \right) \\
&\leq C (\|\Sigma\| \|\partial_t \Sigma\| + \|u^h - u^*\|_{L^4}^2 \|\partial_t \Sigma\| + \|\rho\| \|\partial_t \Sigma\| \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|\varphi^h - \varphi^*\| \|\partial_t \Sigma\| + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|u^h - u^*\| \|\partial_t \Sigma\| \\
&\quad + \|\rho\|^2 + \|\partial_t \Sigma\|^2 + \|\rho\| \|\partial_t \Sigma\| + \|\Sigma\| \|\partial_t \Sigma\| + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|u^h - u^*\| \|\partial_t \Sigma\| \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty} \|\Sigma\| \|\partial_t \Sigma\| + \|h_2\| \|u^h - u^*\|_{L^3} \|\partial_t \Sigma\|_{L^6}) \\
&\leq C(1 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{H^2}^2) \|\Sigma\|^2 + C' (\|\partial_t \Sigma\|^2 + \|\rho\|^2 + \|u^h - u^*\|_{L^4}^4 \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|^2 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|u^h - u^*\|^2 + \|h_2\|^2 \|u^h - u^*\|_{L^3}^2),
\end{aligned}$$

using (6.2.6) and (6.2.7), we obtain

$$\begin{aligned}
\|\partial_t \Sigma\|^2 + \frac{d}{2} \frac{d}{dt} \|\nabla \Sigma\|^2 &\leq \frac{1}{2} \|\partial_t \Sigma\|^2 + C(1 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{H^2}^2) \|\Sigma\|^2 + C' (\|\rho\|^2 \\
&\quad + \|u^h - u^*\|_{H^1}^3 \|u^h - u^*\| + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|\varphi^h - \varphi^*\|^2 \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty}^2 \|u^h - u^*\|^2 + \|h_2\|^2 \|u^h - u^*\|_{H^1} \|u^h - u^*\|)
\end{aligned}$$

Integrating over $[0, t]$, $0 \leq t \leq T$ and using (6.4.22) and the continuous dependence estimate (6.3.29) leads to

$$\begin{aligned}
d\|\nabla\Sigma(t)\|^2 + \|\partial_t\Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 &\leq C((1 + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,T;H^2)}^2)\|\Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \|\rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2) \\
&\quad + C'(\|u^h - u^*\|_{L^2(0,t;H^1)}^2\|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)} \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t;H^2)}^2\|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2 \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t;H^2)}^2\|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2 + \|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^2\|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}) \\
d\|\nabla\Sigma(t)\|^2 + \|\partial_t\Sigma\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 &\leq C\|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^4 + C'\|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^3. \tag{6.4.23}
\end{aligned}$$

Third estimate: We rewrite the second equation of (6.4.16) in the following way

$$\Delta\rho = -\frac{1}{\alpha}\theta + \frac{1}{\alpha}f'(\varphi^*)\rho + \frac{1}{\alpha}(\varphi^h - \varphi^*)^2R_1.$$

Applying elliptic regularity we obtain

$$\begin{aligned}
\|\rho\|_{L^2(0,t;H^2)}^2 &\leq C\left(\|\theta\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \|\rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2\right) + C\|(\varphi^h - \varphi^*)^2\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 \\
&\leq C\left(\|\theta\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \|\rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2\right) + C\|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2\|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t;L^\infty)}^2 \\
&\leq C\left(\|\theta\|_{L^2(0,t;L^2)}^2 + \|\rho\|_{L^2(0,t;L^2)}^2\right) + C\|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,t;L^2)}^2\|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t;H^2)}^2
\end{aligned}$$

Applying (6.4.22) and (6.3.29), we conclude:

$$\|\rho\|_{L^2(0,t;H^2)}^2 \leq C\|h_1\|_{L^2(0,t;L^2)}^4 + C'\|h_2\|_{L^2(0,t;L^2)}^3 \tag{6.4.24}$$

Then, upon integrating (6.4.17) over $[0, t]$ yields

$$\begin{aligned}
&\int_0^t \langle \partial_t\rho, \xi \rangle_{H^{-2},H^2} dt + \int_0^t \int_\Omega \nabla\theta\nabla\xi dx dt + \int_0^t \int_\Omega \kappa(u^h) (g(\varphi^h) - g(\varphi^*) - (\varphi^h - \varphi^*)g'(\varphi^*)) \xi dx dt \\
&\quad + \int_0^t \int_\Omega \kappa(u^*)\rho g'(\varphi^*)\xi dx dt + \int_0^t \int_\Omega (\kappa(u^h) - \kappa(u^*) - \kappa'(u^*)Y^h) g(\varphi^*)\xi dx dt \\
&\quad + \int_0^t \int_\Omega \Phi^h (\kappa(u^h) - \kappa(u^*)) g'(\varphi^*)\xi dx dt - \int_0^t \int_\Omega (1 - \omega^*) [J(u^h) - J(u^*) - Y^h J'(u^*)] \xi dx dt \\
&\quad + \int_0^t \int_\Omega h_1 [J(u^h) - J(u^*)] \xi dx dt = 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\int_0^t |\langle \partial_t\rho, \xi \rangle_{H^{-2},H^2}| dt &\leq \int_0^t \int_\Omega |\theta|\Delta\xi| dx dt + \int_0^t \int_\Omega |\kappa(u^*)\rho g'(\varphi^*)| |\xi| dx dt \\
&\quad + \int_0^t \int_\Omega |\kappa(u^h) (g(\varphi^h) - g(\varphi^*) - (\varphi^h - \varphi^*)g'(\varphi^*))| |\xi| dx dt \\
&\quad + \int_0^t \int_\Omega |(\kappa(u^h) - \kappa(u^*) - \kappa'(u^*)Y^h)| |g(\varphi^*)| |\xi| dx dt \\
&\quad + \int_0^t \int_\Omega |\Phi^h| |(\kappa(u^h) - \kappa(u^*)) g'(\varphi^*)| |\xi| dx dt \\
&\quad + \int_0^t \int_\Omega |(1 - \omega^*)| | [J(u^h) - J(u^*) - Y^h J'(u^*)] | |\xi| dx dt \\
&\quad + \int_0^t \int_\Omega |h_1| | [J(u^h) - J(u^*)] | |\xi| dx dt
\end{aligned}$$

Hence, by Hölder's inequality, (6.4.22) and (6.3.29), we infer

$$\begin{aligned}
\int_0^t |\langle \partial_t \rho, \xi \rangle_{H^{-2}, H^2}| dt &\leq C \left(\|\theta\|_{L^2(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,H^2)} \right. \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t,L^\infty)} \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^\infty(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,L^2)} \\
&\quad + \|\rho\|_{L^2(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,L^2)} + \|\Sigma\|_{L^2(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,L^2)} \\
&\quad + \|\varphi^h - \varphi^*\|_{L^2(0,t,L^\infty)} \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,L^2)} \\
&\quad + \|\Sigma\|_{L^2(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,L^2)} \\
&\quad + \|h_1\|_{L^2(0,t,L^2)} \|u^h - u^*\|_{L^\infty(0,t,L^2)} \|\xi\|_{L^2(0,t,L^\infty)} \Big) \\
&\leq C (\|h_1\|_{L^2(0,t,L^2)}^2 + \|h_2\|_{L^2(0,t,L^2)}^{\frac{3}{2}}) \|\xi\|_{L^2(0,t,H^2)}.
\end{aligned}$$

Then we deduce that

$$\|\partial_t \rho\|_{L^2(0,t,H^{-2})} \leq C \|h\|_{L^2(0,t,L^2)}^{\frac{3}{2}}.$$

By the continuous embedding $L^2(0,T;H^2(\Omega)) \cap H^1(0,T;H^{-2}(\Omega)) \subset C^0([0,T],L^2(\Omega))$ we conclude

$$\|\rho\|_{L^2(0,t,H^2) \cap H^1(0,t,H^{-2}) \cap C^0([0,t],L^2)} \leq C \|h_1\|_{L^2(0,t,L^2)}^2 + \|h_2\|_{L^2(0,t,L^2)}^{\frac{3}{2}},$$

and consequently, we get (6.4.15). □

6.4.3 Adjoint system

We set

$$\mathcal{J}(\omega, v, \tau) = \mathcal{J}_r(S_1(\omega, v), \omega, v, \tau).$$

For any $(\omega, v) \in \mathcal{U}_{ad}$, let $h = (h_1, h_2)$ with $h_1 = \omega^h - \omega^*$, $h_2 = v^h - v^* \in L^2(\Omega \times [0, T])$ and let (Φ^h, Ξ^h, Y^h) be the unique solution to the linearized system corresponding to h and the associated state variables (φ^*, μ^*, u^*) . By Theorem 6.4.3, \mathcal{J} is Fréchet differentiable with respect to the controls with

$$\begin{aligned}
(D_{(\omega,v)} \mathcal{J}(\omega^*, v^*, \tau^*)) h &= \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt \\
&\quad + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt \\
&\quad + \int_0^T \int_{\Omega} \omega^* h_1 dx dt + \int_0^T \int_{\Omega} v^* h_2 dx dt \quad (6.4.25)
\end{aligned}$$

In order to eliminate the presence of the linear state variables Φ^h and Y^h from (6.4.25), we use the following adjoint system derived in Appendix 7.5.4.2 with b_1, b_2, b_3 and b_4 equal to 1

$$\begin{aligned}
-\partial_t \xi + \alpha \Delta \pi - f'(\varphi^*) \pi + \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi - a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y \\
+ P'(\varphi^*) u^* y - (\varphi^* - \hat{\varphi}) - \frac{1}{r} (\chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (\varphi^* - \hat{\varphi})) &= 0 \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \quad (6.4.26)
\end{aligned}$$

$$\pi = \Delta \xi \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \quad (6.4.27)$$

$$\begin{aligned}
-\partial_t y - \operatorname{div}(D \nabla y) + (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi - (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi \\
- (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y + P(\varphi^*) y - (u^* - \hat{u}) \\
- \frac{1}{r} (\chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (u^* - \hat{u})) &= 0 \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \quad (6.4.28)
\end{aligned}$$

$$\partial_\nu \xi = \partial_\nu \pi = D \nabla y \cdot \nu = 0 \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Gamma \quad (6.4.29)$$

$$\xi(\tau^*) = y(\tau^*) = 0 \quad \text{in } \Omega. \quad (6.4.30)$$

whose well-posedness is stated below.

Theorem 6.4.4. *For any $(\omega, v) \in \mathcal{U}_{ad}$, there exists a unique (ξ, π, y) associated to $S(\omega, v) = (\varphi, \mu, u)$ solution of (6.4.26)-(6.4.30) with*

$$\xi \in L^2(0, \tau^*; H^2(\Omega)) \cap H^1(0, \tau^*; H^{-2}(\Omega)) \cap C^0([0, \tau^*]; L^2(\Omega)),$$

$$\pi \in L^2(0, \tau^*; L^2(\Omega)),$$

$$y \in L^\infty(0, \tau^*; H^1(\Omega)) \cap H^1(0, \tau^*; L^2(\Omega)),$$

satisfying

$$\begin{aligned} -\langle \partial_t \xi, p \rangle_{H^{-2}, H^2} + \alpha \int_{\Omega} \pi \Delta p \, dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \pi p \, dx + \int_{\Omega} \kappa(u^*) g(\varphi^*) \xi p \, dx \\ - \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y p \, dx + \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* y p \, dx \\ - \int_{\Omega} \left((\varphi^* - \hat{\varphi}) p + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (\varphi^* - \hat{\varphi}) p \right) dx = 0, \end{aligned} \quad (6.4.31)$$

$$\int_{\Omega} \pi q \, dx + \int_{\Omega} \nabla \xi \nabla q \, dx = 0, \quad (6.4.32)$$

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} -\partial_t y q \, dx - \int_{\Omega} \operatorname{div}(D \nabla y) q \, dx + \int_{\Omega} (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi q \, dx - \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi q \, dx \\ - \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y q \, dx + \int_{\Omega} P(\varphi^*) y q \, dx \\ - \int_{\Omega} \left((u^* - \hat{u}) q + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (u^* - \hat{u}) q \right) dx = 0, \end{aligned} \quad (6.4.33)$$

for a.e. $t \in (0, \tau^*)$ and $\forall q \in H^1(\Omega)$ and $p \in H^2(\Omega)$.

Proof. We apply a Galerkin approximation and consider a basis $\{\theta_i\}_{i \in \mathbb{N}}$ of $H^2(\Omega)$ that is orthonormal in $L^2(\Omega)$, and we look for functions of the form

$$\xi_n(x, t) = \sum_{i=1}^n \xi_{n,i}(t) \theta_i(x),$$

$$\pi_n(x, t) = \sum_{i=1}^n \pi_{n,i}(t) \theta_i(x),$$

$$y_n(x, t) = \sum_{i=1}^n y_{n,i}(t) \theta_i(x),$$

which satisfy

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} -\partial_t \xi_n v \, dx - \alpha \int_{\Omega} \nabla \pi_n \nabla v \, dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \pi_n v \, dx + \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi_n v \, dx \\ - \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y_n v \, dx + \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* y_n v \, dx \\ - \int_{\Omega} \left[(\varphi^* - \hat{\varphi}) + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (\varphi^* - \hat{\varphi}) \right] v \, dx = 0 \end{aligned} \quad (6.4.34)$$

$$\int_{\Omega} \pi_n v \, dx + \int_{\Omega} \nabla \xi_n \nabla v = 0 \quad (6.4.35)$$

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} -\partial_t y_n v \, dx - \int_{\Omega} \operatorname{div}(D \nabla y_n) v \, dx + \int_{\Omega} (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi_n v \, dx - \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi_n v \, dx \\ - \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y_n v \, dx + \int_{\Omega} P(\varphi^*) y_n v \, dx \\ - \int_{\Omega} \left[(u^* - \hat{u}) + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (u^* - \hat{u}) \right] v \, dx = 0 \end{aligned} \quad (6.4.36)$$

$\forall v \in W_n = \operatorname{Span}\{\theta_1, \dots, \theta_n\}$. Substituting $v = \theta_j$ leads to

$$\begin{aligned}
\xi_n'(t) &= -\alpha\Psi\pi_n(t) - \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)G_n(t) - Z_n(t), \\
\pi_n(t) &= -\Psi\xi_n(t), \\
y_n'(t) &= D\Psi y_n(t) - \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)R_n(t) - Q_n(t).
\end{aligned} \tag{6.4.37}$$

with

$$\begin{aligned}
(G_n)_j &= \int_{\Omega} \frac{1}{r} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \theta_j dx, \\
(Z_n)_j &= \int_{\Omega} \left(f'(\varphi^*)\pi_n + a'(\varphi^*)u^*(1 - \frac{u^*}{N})y_n - P'(\varphi^*)u^*y_n \right. \\
&\quad \left. - \kappa(u^*)g'(\varphi^*)\xi_n + (\varphi^* - \hat{\varphi}) \theta_j \right) dx, \\
\Psi_{ij} &= \int_{\Omega} \nabla\theta_i \nabla\theta_j dx \quad \text{with } 1 \leq i, j \leq n, \\
(R_n)_j &= \int_{\Omega} \frac{1}{r} (u^* - \hat{u}) \theta_j dx, \\
(Q_n)_j &= \int_{\Omega} \left((1 - \omega^*)J'(u^*)\xi_n + (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right)y_n \right. \\
&\quad \left. - \kappa'(u^*)g(\varphi^*)\xi_n - P(\varphi^*)y_n + (u^* - \hat{u}) \theta_j \right) dx,
\end{aligned}$$

and we supplement the above equation with the condition: $\xi_n(\tau^*) = y_n(\tau^*) = 0$.

Note that the right-hand side of the equation depends continuously on (ξ_n, π_n, y_n) , but due to the term $\chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)G_n(t)$ and $\chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)R_n(t)$, we cannot apply the Cauchy-Peano theorem directly. We first solve (6.4.37) on the interval $(\tau^* - r, \tau^*]$, namely

$$\begin{aligned}
\xi_n'(t) &= \alpha\Psi^2\xi_n(t) - G_n(t) - Z_n(t), \\
y_n'(t) &= D\Psi y_n(t) - R_n(t) - Q_n(t), \\
\xi_n(\tau^*) &= y_n(\tau^*) = 0,
\end{aligned}$$

for $t \in (\tau^* - r, \tau^*]$, which yields, by Cauchy-Peano theorem, the existence of $t_n \in (\tau^* - r, \tau^*]$ and a local solution $(\xi_n, y_n) \in C^1((t_n, \tau^*]; \mathbb{R}^n)$ of the equation.

The a priori estimates derived below will allow us to deduce that (ξ_n, y_n) can be extended to $\tau^* - r$, that is, $t_n = \tau^* - r \quad \forall n \in \mathbb{N}$. We then extend the solution by solving (6.4.37) on the interval $(0, \tau^* - r)$, i.e. we solve

$$\begin{aligned}
\xi_n(t) &= \alpha\Psi^2\xi_n(t) - Z_n(t), \\
y_n(t) &= D\Psi y_n(t) - Q_n(t),
\end{aligned}$$

with terminal condition at $t = \tau^* - r$. The next estimate will allow to extend the solution to the interval $[0, \tau^*]$.

First estimate: Substituting $v = y_n$ in (6.4.36) and integrating over $[s, \tau^*]$, for $s \in (0, \tau^*)$ leads to

$$\begin{aligned}
&\int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} -\partial_t y_n y_n dx dt + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} D\nabla y_n \nabla y_n dx dt + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} (\kappa'(u^*)g(\varphi^*)) \xi_n y_n dx dt \\
&\quad - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*)J'(u^*)\xi_n y_n dx dt - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y_n y_n dx dt \\
&+ \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} P(\varphi^*)y_n y_n dx dt - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \left[(u^* - \hat{u}) + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)(u^* - \hat{u}) \right] y_n dx dt = 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{1}{2}\|y_n(s)\|_{L^2}^2 + d\|\nabla y_n\|_{L^2(s,\tau^*;L^2)}^2 &\leq C \left(\int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} |\xi_n| |y_n| dxdt \right. \\
&\quad + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} |1 - \omega^*| |J'(u^*)| |\xi_n| |y_n| dxdt \\
&\quad + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} |(a(\varphi^*) - v^*) (1 - \frac{2u^*}{N})| |y_n|^2 dxdt \\
&\quad + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} |P(\varphi^*)| |y_n|^2 dxdt \\
&\quad \left. + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \left[|(u^* - \hat{u}) + \frac{1}{r}\chi_{[\tau^*-r,\tau^*]}(t)(u^* - \hat{u})| \right] |y_n| dxdt \right) \\
&\leq C \left(\|\xi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)} \|y_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)} + \|y_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 \right. \\
&\quad \left. + \|u^* - \hat{u}\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)} \|y_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)} \right) \\
&\leq C \|\xi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 + C' \|y_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 + \|u^* - \hat{u}\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 (6.4.38)
\end{aligned}$$

Then, substituting $v = \xi_n$ in (6.4.34) and $v = \alpha\pi_n$ in (6.4.35), integrating over $[s, \tau^*]$, for $s \in (0, \tau^*)$ and summing leads to

$$\begin{aligned}
&\int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} -\partial_t \xi_n \xi_n dxdt - \alpha \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \pi_n \nabla \xi_n dxdt - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \pi_n \xi_n dxdt \\
&\quad + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi_n^2 dxdt - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* (1 - \frac{u^*}{N}) y_n \xi_n dxdt \\
&+ \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* y_n \xi_n dxdt - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \left[(\varphi^* - \hat{\varphi}) + \frac{1}{r}\chi_{[\tau^*-r,\tau^*]}(t)(\varphi^* - \hat{\varphi}) \right] \xi_n dxdt \\
&\quad + \alpha \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \pi_n^2 dxdt + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \xi_n \nabla \pi_n dxdt = 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\|\xi_n(s)\|_{L^2}^2 + 2\alpha\|\pi_n\|_{L^2(s,\tau^*;L^2)}^2 &\leq C \left(\|\pi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)} \|\xi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)} + \|\xi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 \right. \\
&\quad + \|y_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)} \|\xi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)} + \|\pi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 \\
&\quad \left. + (\|\varphi^* - \hat{\varphi}\| + \frac{1}{r}\|\varphi^* - \hat{\varphi}\|) \|\xi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)} \right) \\
&\leq C \left(\|\xi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 + C' \|y_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 + C' \|\pi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 \right. \\
&\quad \left. (\|\varphi^* - \hat{\varphi}\| + \frac{1}{r}\|\varphi^* - \hat{\varphi}\|) \|\xi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)} \right) \\
\|\xi_n(s)\|_{L^2}^2 + \alpha\|\pi_n\|_{L^2(s,\tau^*;L^2)}^2 &\leq C \|\xi_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 + C' \|y_n\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 \\
&\quad + C'' \|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 \quad (6.4.39)
\end{aligned}$$

Combining (6.4.38) and (6.4.39), and applying Young's inequality and then Gronwall's inequality, we see that

$$\begin{aligned}
\|\xi_n(s)\|_{L^2}^2 + \|y_n(s)\|_{L^2}^2 + \alpha\|\pi_n\|_{L^2(s,\tau^*;L^2)}^2 \\
+ 2d\|\nabla y_n\|_{L^2(s,\tau^*;L^2)}^2 &\leq C \|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 \\
&\quad + C' \|u^* - \hat{u}\|_{L^2(s,\tau^*,L^2)}^2 \quad (6.4.40)
\end{aligned}$$

Second estimate: Viewing (6.4.35) as the weak formulation of an elliptic problem for ξ_n , and using the fact that π_n is bounded uniformly in $L^2(0, \tau^*, L^2(\Omega))$, we have by elliptic regularity that

$$\|\xi_n\|_{L^2(0, \tau^*, H^2)} \leq C (\|\pi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} + \|\xi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)}) \leq C \|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(0, T; L^2)},$$

with C independent of n .

Third estimate: Substituting $v = -\partial_t y_n$ in (6.4.36) and integrating over $[s, \tau^*]$, for $s \in (0, \tau^*)$ leads to

$$\begin{aligned} & \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t y_n \partial_t y_n \, dx dt + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \operatorname{div}(D\nabla y_n) \partial_t y_n \, dx dt - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} (\kappa'(u^*)g(\varphi^*)) \xi_n \partial_t y_n \, dx dt \\ & \quad + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi_n \partial_t y_n \, dx dt + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y_n \partial_t y_n \, dx dt \\ & \quad - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} P(\varphi^*) y_n \partial_t y_n \, dx dt + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \left[(u^* - \hat{u}) + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^* - r, \tau^*]}(t)(u^* - \hat{u}) \right] \partial_t y_n \, dx dt = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{2} \|\nabla y_n(s)\|_{L^2}^2 + \|\partial_t y_n\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 & \leq \left(\|\xi_n\|_{L^2(s, \tau^*, L^2)} \|\partial_t y_n\|_{L^2(s, \tau^*, L^2)} + \|y_n\|_{L^2(s, \tau^*, L^2)} \|\partial_t y_n\|_{L^2(s, \tau^*, L^2)} \right. \\ & \quad \left. + (\|u^* - \hat{u}\| + \frac{1}{r} \|u^* - \hat{u}\|) \|\partial_t y_n\|_{L^2(s, \tau^*, L^2)} \right) \end{aligned}$$

$$d \|\nabla y_n(s)\|_{L^2}^2 + \|\partial_t y_n\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 \leq C \|\xi_n\|_{L^2(s, \tau^*, L^2)}^2 + C' \|y_n\|_{L^2(s, \tau^*, L^2)}^2 + C'' \|u^* - \hat{u}\|_{L^2(s, \tau^*, L^2)}^2.$$

Fourth estimate: Integrating (6.4.34) over $(0, \tau^*)$ and integrating by parts, by Hölder's inequality we obtain that

$$\begin{aligned} & \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} -\partial_t \xi_n v \, dx dt = -\alpha \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \pi_n \Delta v \, dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \pi_n v \, dx dt \\ & \quad - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi_n v \, dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y_n v \, dx dt \\ & \quad - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* y_n v \, dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \left[(\varphi^* - \hat{\varphi}) + \frac{1}{r} \chi_{[\tau^* - r, \tau^*]}(t)(\varphi^* - \hat{\varphi}) \right] v \, dx dt \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \left| \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t \xi_n v \, dx dt \right| & \leq \alpha \|\pi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} \|\Delta v\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} + C \|\pi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} \|v\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} \\ & \quad + C' \|\xi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} \|v\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} + C'' \|y_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} \|v\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} \\ & \quad + C''' \left(\|\varphi^* - \hat{\varphi}\| + \frac{1}{r} \|\varphi^* - \hat{\varphi}\| \right) \|v\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \left| \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t \xi_n v \, dx dt \right| & \leq C (\|\pi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} + \|\xi_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)}) \\ & \quad + \|y_n\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} + \|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(0, \tau^*, L^2)} \|v\|_{L^2(0, \tau^*, H^2)} \end{aligned}$$

Thus:

$$\|\partial_t \xi_n\|_{L^2(0, \tau^*; (H^2(\Omega))')} \leq C \|\varphi^* - \hat{\varphi}\|_{L^2(0, \tau^*; L^2(\Omega))}.$$

Consequently we infer

$\{\partial_t \xi_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ is bounded in $L^2(0, \tau^*; (H^2(\Omega))')$,

with C independent of n .

It follows from the a priori estimates that we obtain a relabelled subsequence (ξ_n, π_n, y_n) such that

$$\xi_n \rightharpoonup \xi \quad \text{weakly}^* \quad \text{in } L^2(0, \tau^*; H^2(\Omega)) \cap H^1(0, \tau^*; (H^2(\Omega))') \cap L^\infty(0, \tau^*; L^2(\Omega))$$

$$\pi_n \rightharpoonup \pi \quad \text{weakly} \quad \text{in } L^2(0, \tau^*; L^2(\Omega))$$

$$y_n \rightharpoonup y \quad \text{weakly}^* \quad \text{in } L^\infty(0, \tau^*; H^1(\Omega)) \cap H^1(0, \tau^*; L^2(\Omega))$$

with (ξ, π, y) solution of the adjoint problem (6.4.26)-(6.4.30).

Uniqueness: Let $\xi = \xi_1 - \xi_2$, $\pi = \pi_1 - \pi_2$ and $y = y_1 - y_2$ with $(\xi_1, \pi_1, y_1), (\xi_2, \pi_2, y_2)$ two solutions to (6.4.26)-(6.4.30). Then it holds that

$$\begin{aligned} -\langle \partial_t \xi, p \rangle_{H^{-2}, H^2} - \alpha \int_{\Omega} \nabla \pi \nabla p \, dx - \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \pi p \, dx + \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi p \, dx \\ - \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y p \, dx + \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* y p \, dx = 0 \end{aligned} \quad (6.4.41)$$

$$\int_{\Omega} \pi q \, dx + \int_{\Omega} \nabla \xi \nabla q \, dx = 0 \quad (6.4.42)$$

$$\begin{aligned} \int_{\Omega} -\partial_t y q \, dx - \int_{\Omega} \operatorname{div}(D \nabla y) q \, dx + \int_{\Omega} (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi q \, dx - \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi q \, dx \\ - \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y q \, dx + \int_{\Omega} P(\varphi^*) y q \, dx = 0 \end{aligned} \quad (6.4.43)$$

for a.e. $t \in (0, \tau^*)$ and $\forall q \in H^1(\Omega)$ and $p \in H^2(\Omega)$.

Substituting $p = \xi$ in (6.4.41), $q = \alpha \pi$ in (6.4.42) and $q = y$ in (6.4.43), summing and then integrate over $[s, \tau^*]$ for $s \in (0, \tau^*)$ leads to

$$\begin{aligned} - \int_s^{\tau^*} \langle \partial_t \xi, \xi \rangle_{H^{-2}, H^2} \, dt - \alpha \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \pi \nabla \xi \, dx \, dt - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \pi \xi \, dx \, dt \\ + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi \xi \, dx \, dt - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y \xi \, dx \, dt \\ + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* y \xi \, dx \, dt + \alpha \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \pi^2 \, dx \, dt + \alpha \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \xi \nabla \pi \, dx \, dt - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t y y \, dx \, dt \\ - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} \operatorname{div}(D \nabla y) y \, dx \, dt + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi y \, dx \, dt - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi y \, dx \, dt \\ - \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y^2 \, dx \, dt + \int_s^{\tau^*} \int_{\Omega} P(\varphi^*) y^2 \, dx \, dt = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \|\xi(s)\|_{L^2}^2 + \frac{1}{2} \|y(s)\|_{L^2}^2 + \alpha \|\pi\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 \\ + d \|\nabla y\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 \leq C \left(\|\pi\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)} \|\xi\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)} + \|\xi\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 \right. \\ \left. + \|y\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)} \|\xi\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)} + \|y\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 \right) \\ \leq C \left(\|\xi\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 + \|\pi\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 + \|y\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 \right) \end{aligned}$$

applying Gronwall's inequality, yields

$$\|\xi(s)\|_{L^2}^2 + \|y(s)\|_{L^2}^2 + \alpha \|\pi\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 + 2d \|\nabla y\|_{L^2(s, \tau^*; L^2)}^2 \leq 0 \quad \forall s \in (0, \tau^*)$$

Thus $\xi = \pi = y = 0$ hence the uniqueness. \square

6.4.4 Fréchet differentiability of the objective functional with respect to time

Here we assume that $\hat{\varphi}, \hat{u} \in H^1(-r, T, L^2(\Omega))$ and $b_1 = b_2 = b_3 = b_4 = b_5 = b_6 = 1$, and we extend φ^*, u^* to negative times using the initial conditions $\varphi^*(t) = \varphi_0^*$ and $u^*(t) = u_0^* \quad \forall t \in (t-r, 0)$. For $f \in L^1(-r, T, L^1(\Omega))$, we have the relation, for all $\tau \in (0, T)$

$$\int_{\tau-r}^{\tau} \int_{\Omega} f(s) dx ds = \int_0^{\tau} \int_{\Omega} (f(s) - f(s-r)) dx ds + \int_{-r}^0 \int_{\Omega} f(s) dx ds.$$

So, we can rewrite the objective functional as

$$\begin{aligned} \mathcal{J}_r(\varphi, u, \omega, v, \tau) &= \frac{1}{2} \int_0^{\tau} \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2(t) dx dt + \frac{1}{2r} \left[\int_0^{\tau} \int_{\Omega} ((\varphi - \hat{\varphi})^2(t) - (\varphi - \hat{\varphi})^2(t-r)) dx dt \right] \\ &\quad + \frac{1}{2r} \int_{-r}^0 \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2(t) dx dt + \frac{1}{2} \int_0^{\tau} \int_{\Omega} (u - \hat{u})^2(t) dx dt \\ &\quad + \frac{1}{2r} \left[\int_0^{\tau} \int_{\Omega} ((u - \hat{u})^2(t) - (u - \hat{u})^2(t-r)) dx dt \right] \\ &\quad + \frac{1}{2r} \int_{-r}^0 \int_{\Omega} (u - \hat{u})^2(t) dx dt + \frac{1}{2} \|\omega\|_{L^2(\Omega \times [0, T])}^2 \\ &\quad \quad \quad + \frac{1}{2} \|v\|_{L^2(\Omega \times [0, T])}^2 + \beta_T \tau \\ &= \frac{1}{2} \|\omega\|_{L^2(\Omega \times [0, T])}^2 + \frac{1}{2} \|v\|_{L^2(\Omega \times [0, T])}^2 + \frac{1}{2r} \int_{-r}^0 \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2(t) dx dt \\ &\quad + \frac{1}{2r} \int_{-r}^0 \int_{\Omega} (u - \hat{u})^2(t) dx dt \\ &\quad + \frac{1}{2} \int_0^{\tau} \int_{\Omega} [(\varphi - \hat{\varphi})^2(t) + \frac{1}{r} ((\varphi - \hat{\varphi})^2(t) - (\varphi - \hat{\varphi})^2(t-r))] dx dt \\ &\quad + \frac{1}{2} \int_0^{\tau} \int_{\Omega} [(u - \hat{u})^2(t) + \frac{1}{r} ((u - \hat{u})^2(t) - (u - \hat{u})^2(t-r))] dx dt + \beta_T \tau. \end{aligned}$$

Note that the first four terms are independent of τ , so that they will vanish when we compute the Fréchet derivative with respect to time. For any $f \in H^1(0, T) \subset L^\infty(0, T)$ and $\tau \in [0, T]$, $h > 0$ such that $\tau + h \in [0, T]$, we have

$$\begin{aligned} \left| \int_0^{\tau+h} |f(t)|^2 dt - \int_0^{\tau} |f(t)|^2 dt - h|f(\tau)|^2 \right| &= \left| \int_{\tau}^{\tau+h} |f(t)|^2 dt - h|f(\tau)|^2 \right| \\ &= \left| \int_{\tau}^{\tau+h} (|f(t)|^2 - |f(\tau)|^2) dt \right| \\ &\leq \left| \int_{\tau}^{\tau+h} |f(t) - f(\tau)| |f(t) + f(\tau)| dt \right| \\ &\leq 2\|f\|_{L^\infty(0, T)} \int_{\tau}^{\tau+h} |f(t) - f(\tau)| dt \\ &\leq 2\|f\|_{L^\infty(0, T)} \int_{\tau}^{\tau+h} \left(\|\partial_t f\|_{L^2(\tau, T)} (t - \tau)^{\frac{1}{2}} \right) dt \\ &\leq 2h^{\frac{3}{2}} \|f\|_{L^\infty(0, T)} \|\partial_t f\|_{L^2(0, T)}. \end{aligned}$$

Therefore

$$D_{\tau} \left(\int_0^{\tau} |f(t)|^2 dt \right) = |f(\tau)|^2.$$

Then we deduce that the first order necessary optimality condition with respect to time

$$D_{\tau} \mathcal{J}(\omega^*, v^*, \tau^*)(s - \tau^*) \geq 0 \quad \forall s \in [0, T]$$

with

$$\begin{aligned}
D_\tau \mathcal{J}(\omega^*, v^*, \tau^*) &= \frac{1}{2} \|\varphi^*(\tau^*) - \hat{\varphi}(\tau^*)\|_{L^2(\Omega)}^2 + \frac{1}{2} \|u^*(\tau^*) - \hat{u}(\tau^*)\|_{L^2(\Omega)}^2 \\
&\quad + \frac{1}{2r} \left(\|\varphi^*(\tau^*) - \hat{\varphi}(\tau^*)\|_{L^2(\Omega)}^2 - \|\varphi^*(\tau^* - r) - \hat{\varphi}(\tau^* - r)\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) \\
&\quad + \frac{1}{2r} \left(\|u^*(\tau^*) - \hat{u}(\tau^*)\|_{L^2(\Omega)}^2 - \|u^*(\tau^* - r) - \hat{u}(\tau^* - r)\|_{L^2(\Omega)}^2 \right) + \beta_T.
\end{aligned}$$

6.4.5 Simplification of the First Order Necessary Optimality Condition for the Control

Theorem 6.4.5. *Let $((\omega^*, v^*), \tau^*) \in \mathcal{U}_{ad} \times [0, T]$ be a minimizer of the minimization problem with state variables $S(\omega^*, v^*) = (\varphi^*, \mu^*, u^*)$ and associated adjoint variables (ξ, π, y) .*

Setting, $h_1 = \omega^h - \omega^$, $h_2 = v^h - v^*$, it holds that*

$$\begin{aligned}
&\int_0^T \int_\Omega \omega^*(\omega^h - \omega^*) dx dt + \int_0^T \int_\Omega v^*(v^h - v^*) dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y dx dt \\
&\quad - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega h_1 J(u^*) \xi dx dt \geq 0, \quad \forall (\omega^h, v^h) \in \mathcal{U}_{ad}.
\end{aligned}$$

Proof. Let $((\omega^*, v^*), \tau^*)$ be a minimizer of the minimization problem with state variables $S(\omega^*, v^*) = (\varphi^*, \mu^*, u^*)$ and associated adjoint variables (ξ, π, y) . For any $(\omega^h, v^h) \in \mathcal{U}_{ad}$ let $h_1 = \omega^h - \omega^*$, $h_2 = v^h - v^* \in L^2(\Omega \times [0, T])$ and let (Φ^h, Ξ^h, Y^h) be the solution of the linearized problem associated to h . Then, the optimal controls (ω^*, v^*) satisfies the following first order necessary optimality condition:

$$\begin{aligned}
&\int_0^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt \\
&\quad + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_\Omega (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt \\
&\quad + \int_0^T \int_\Omega \omega^*(\omega^h - \omega^*) dx dt + \int_0^T \int_\Omega v^*(v^h - v^*) dx dt \geq 0. \tag{6.4.44}
\end{aligned}$$

Substituting $p = \Phi^h$ in (6.4.31), $q = \Xi^h$ in (6.4.32) and $q = Y^h$ in (6.4.33), integrating over $[0, \tau^*]$ leads to

$$\begin{aligned}
&-\int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \xi, \Phi^h \rangle_{H^{-2}, H^2} dt - \alpha \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \nabla \pi \nabla \Phi^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega f'(\varphi^*) \pi \Phi^h dx dt \\
&\quad + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi \Phi^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y \Phi^h dx dt \\
&\quad + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega P'(\varphi^*) u^* y \Phi^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt \\
&\quad - \frac{1}{r} \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt = 0 \tag{6.4.45}
\end{aligned}$$

$$\int_0^{\tau^*} \int_\Omega \pi \Xi^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \nabla \xi \nabla \Xi^h dx dt = 0 \tag{6.4.46}$$

$$\begin{aligned}
&\int_0^{\tau^*} \int_\Omega -\partial_t y Y^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \operatorname{div}(D \nabla y) Y^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi Y^h dx dt \\
&\quad - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi Y^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y Y^h dx dt \\
&\quad + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega P(\varphi^*) y Y^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt \\
&\quad - \frac{1}{r} \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt = 0 \tag{6.4.47}
\end{aligned}$$

Substituting $v = \xi$ in (6.4.7), $v = \pi$ in (6.4.8) and $v = y$ in (6.4.9) and integrating over $[0, \tau^*]$ leads to

$$\begin{aligned} & \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-1}, H^1} dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \Xi^h \nabla \xi dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \kappa'(u^*) g(\varphi^*) Y^h \xi dx dt \\ & - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) Y^h \xi dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \Phi^h \xi dx dt \\ & + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h_1 J(u^*) \xi dx dt = 0 \end{aligned} \quad (6.4.48)$$

$$\int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \Xi^h \pi dx dt - \alpha \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \Phi^h \nabla \pi dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \Phi^h \pi dx dt = 0 \quad (6.4.49)$$

$$\begin{aligned} & \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t Y^h y dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \operatorname{div}(D \nabla Y^h) y dx dt \\ & - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) (1 - \frac{2u^*}{N}) Y^h y dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P(\varphi^*) Y^h y dx dt \\ & - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* (1 - \frac{u^*}{N}) \Phi^h y dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* \Phi^h y dx dt \\ & + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h_2 u^* (1 - \frac{u^*}{N}) y dx dt = 0 \end{aligned} \quad (6.4.50)$$

Using the fact that $\xi(\tau^*) = y(\tau^*) = 0$ and $\Phi^h(0) = 0$, $Y^h(0) = 0$, $\partial_t \Phi^h \in L^2(0, T, H^{-1}(\Omega))$ and $\xi \in L^2(0, T, H^2(\Omega))$, we get that:

$$\int_0^{\tau^*} \langle -\partial_t \xi, \Phi^h \rangle_{H^{-2}, H^2} dt = \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-2}, H^2} dt = \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-1}, H^1} dt \quad (6.4.51)$$

and

$$\int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} -\partial_t y Y^h dx dt = \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t Y^h y dx dt \quad (6.4.52)$$

Combining (6.4.45) and (6.4.47), we see that,

$$\begin{aligned} & - \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \xi, \Phi^h \rangle_{H^{-2}, H^2} dt - \alpha \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \pi \nabla \Phi^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} f'(\varphi^*) \pi \Phi^h dx dt \\ & + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi \Phi^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* (1 - \frac{u^*}{N}) y \Phi^h dx dt \\ & + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* y \Phi^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt \\ & - \frac{1}{r} \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t y Y^h dx dt \\ & - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \operatorname{div}(D \nabla y) Y^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi Y^h dx dt \\ & - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi Y^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) (1 - \frac{2u^*}{N}) y Y^h dx dt \\ & + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P(\varphi^*) y Y^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt \\ & - \frac{1}{r} \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t) (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt = 0 \end{aligned} \quad (6.4.53)$$

Using (6.4.49), (6.4.51) and (6.4.52) in (6.4.53), we obtain

$$\begin{aligned}
& \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-1}, H^1} dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \Xi^h \pi dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi \Phi^h dx dt \\
& \quad - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y \Phi^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* y \Phi^h dx dt \\
& - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt - \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t Y^h y dx dt \\
& \quad - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \operatorname{div}(D\nabla Y^h) y dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi Y^h dx dt \\
& - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi Y^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y Y^h dx dt \\
& \quad + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P(\varphi^*) y Y^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt \\
& \quad - \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt = 0 \tag{6.4.54}
\end{aligned}$$

Using (6.4.46) in (6.4.54), we obtain

$$\begin{aligned}
& \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-1}, H^1} dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \xi \nabla \Xi^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi \Phi^h dx dt \\
& \quad - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y \Phi^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* y \Phi^h dx dt \\
& - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt - \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t Y^h y dx dt \\
& \quad - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \operatorname{div}(D\nabla Y^h) y dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi Y^h dx dt \\
& - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi Y^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y Y^h dx dt \\
& \quad + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P(\varphi^*) y Y^h dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt \\
& \quad - \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt = 0 \tag{6.4.55}
\end{aligned}$$

Combining (6.4.48) and (6.4.50), we see that,

$$\begin{aligned}
& \int_0^{\tau^*} \langle \partial_t \Phi^h, \xi \rangle_{H^{-1}, H^1} dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \nabla \Xi^h \nabla \xi dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) Y^h \xi dx dt \\
& \quad - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (1 - \omega^*) J'(u^*) Y^h \xi dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \Phi^h \xi dx dt \\
& + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h_1 J(u^*) \xi dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \partial_t Y^h y dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} \operatorname{div}(D\nabla Y^h) y dx dt \\
& \quad - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) Y^h y dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P(\varphi^*) Y^h y dx dt \\
& \quad - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) \Phi^h y dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} P'(\varphi^*) u^* \Phi^h y dx dt \\
& \quad + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y dx dt = 0 \tag{6.4.56}
\end{aligned}$$

Comparing the above equality with (6.4.55) we obtain

$$\begin{aligned} & \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (\varphi^* - \hat{\varphi}) \Phi^h dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt \\ & + \frac{1}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_{\Omega} (u^* - \hat{u}) Y^h dx dt = - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h_1 J(u^*) \xi dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y dx dt \end{aligned} \quad (6.4.57)$$

Finally replacing the above equation in (6.4.44), we get

$$\begin{aligned} & \int_0^T \int_{\Omega} \omega^* (\omega^h - \omega^*) dx dt + \int_0^T \int_{\Omega} v^* (v^h - v^*) dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h_2 u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y dx dt \\ & - \int_0^{\tau^*} \int_{\Omega} h_1 J(u^*) \xi dx dt \geq 0 \quad \forall (\omega^h, v^h) \in \mathcal{U}_{ad} \end{aligned}$$

□

6.5 Numerical simulations

6.5.1 Description

In this section, we explore the behavior of the optimal control problem stated in Section 6.2. To this end, we carry out a numerical study featuring a glioma treated with combined chemotherapy and antiangiogenic therapies. The aim is to compute the optimal chemotherapy dosage v^* required for attaining a given target for the tumor, with or without additional treatment for lactate. In the following, we detail the objective functional $\tilde{\mathcal{J}}$, the choice of the parameters, the protocol, and the computational characteristic of the implementation of optimization algorithms.

6.5.2 Objective functional

For the sake of simplicity, in the previous sections we fixed in the functional the constants b_1, b_2, b_3, b_4, b_5 and b_6 to 1. In what follows, we choose $b_1 = b_2 = 1$, $b_3 = b_4 = 10^{-6}$, $b_5 = b_6 = 10^{-8}$ and $\beta_T = 0$. Assuming that ω and v are only depending on time, the functional is written by:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathcal{J}}(\varphi, u, \omega, v) = & \frac{b_1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} (\varphi - \hat{\varphi})^2 dx dt + \frac{b_2}{2} \int_{\Omega} (\varphi(T) - \hat{\varphi}(T))^2 dx + \frac{b_3}{2} \int_0^T \int_{\Omega} (u - \hat{u})^2 dx dt \\ & + \frac{b_4}{2} \int_{\Omega} (u(T) - \hat{u}(T))^2 dx + \frac{b_5}{2} \int_0^T \omega^2 dt + \frac{b_6}{2} \int_0^T v^2 dt. \end{aligned}$$

The problem is solved using a descent optimization algorithm which is summarized on Algorithm 3.

6.5.3 Choices of the parameters and protocol

For the numerical simulations presented below, the domain Ω is an ellipse parametrized by $x = 6\cos\theta$ and $y = 8\sin\theta$, with $\theta \in [0, 2\pi]$ representing the part of the brain surrounding the tumor.

The state (6.2.1)-(6.2.2) and adjoint (6.4.26)-(6.4.28) equations are spatially discretized by the finite element method with the fenics solvers [93]. For temporal discretization a Crank- Nicolson scheme is considered for the state equation and an implicit Euler scheme for the adjoint equation. We assume that the diffusion coefficient α is equal to 0.01, the potential f is defined by $f(\varphi) = 0.002\varphi(\varphi - 2)(\varphi - 4)$, the proliferation rate a is defined by $a(\varphi) = \zeta + \eta\varphi$ where $\zeta, \eta \geq 0$ and the necrosis term P is defined by $P(\varphi) = m\varphi$ where $m \geq 0$. The carrying capacity N is fixed to 10^6 (see [62]).

The chemotherapy is administered to the patients according to the *Swanson's protocol* [139]. This protocol consists in a chemotherapy cycle of 6 weeks, the treatments being administered during the first two weeks, and $(\omega, v) = (0, 0)$ during the following 4 weeks. The antiangiogenic treatment is administered concomitantly with the chemotherapy. The computations are performed up to 30 weeks, with 5 cycles of treatment, the first cycle starting at $t = 0$.

We simulate the evolutions of the tumor and lactate concentrations for two virtual patients suffering from glioma: one patient with a glioma of grade 3 and one with a glioma of grade 4.

Algorithm 3 Descent optimization algorithm

Require: $n = 0$, $v_0 = 0$ and $\omega_0 = 0$, $E = 1$

while $E > 10^{-8}$ **do**

Solve the state equation with $v = v^n$ and $\omega = \omega^n$ on $[0, T]$ and get u^n and φ^n

Evaluate the objective functional $\tilde{\mathcal{J}}(\varphi^n, u^n, \omega^n, v^n)$

Find (ξ^n, π^n, y^n) solution of the adjoint equations (6.4.26)-(6.4.28) with $\varphi^* = \varphi^n$, $u^* = u^n$, $v^* = v^n$ and $\omega^* = \omega^n$.

Evaluate the direction of descent by:

$$d_\omega^n = -\partial_\omega \mathcal{L}(\varphi^n, \mu^n, u^n, \omega^n, v^n, T, \xi^n, \pi^n, y^n)$$

$$d_v^n = -\partial_v \mathcal{L}(\varphi^n, \mu^n, u^n, \omega^n, v^n, T, \xi^n, \pi^n, y^n)$$

with \mathcal{L} the Lagrangian function introduced in Appendix A

Search the descent step σ_n (Armijo's rule) (see [20])

Update the control parameter:

$$\omega^{n+1} = \omega^n + \sigma_n d_\omega^n$$

$$v^{n+1} = v^n + \sigma_n d_v^n$$

Evaluate the error $E = \frac{|\tilde{\mathcal{J}}(\varphi^{n+1}, u^{n+1}, \omega^{n+1}, v^{n+1}) - \tilde{\mathcal{J}}(\varphi^n, u^n, \omega^n, v^n)|}{|\tilde{\mathcal{J}}(\varphi^{n+1}, u^{n+1}, \omega^{n+1}, v^{n+1})|}$

$n = n + 1$

end while

6.5.4 Simulations for a virtual patient of grade 3

For this patient the necrosis term is neglected ($m = 0$). The maximum transport rate through monocarboxylate transporters κ_0 , as well as the lactate production and consumption rate J_0 , stand for normal values (in healthy tissues). They were identified on the basis of lactate data from the University Hospital of Poitiers in Chapter 4 (see [124], patient 3, for details). Then, the following values are considered

$$\begin{aligned} \kappa_0 &= 0.0764 \text{ (mM.d}^{-1}\text{)}, & J_0 &= 0.0678 \text{ (mM.d}^{-1}\text{)}, & \kappa' &= 0.515 \text{ (mM)}, \\ \beta &= 8 \times 10^{-5}, & \delta &= 8 \times 10^{-5}, & \eta &= 0.1, & \zeta &= 0.012/d & \text{and} & m &= 0. \end{aligned}$$

Moreover the diffusion tensor is: $D(x) = 7.5 \times 10^{-3} \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 5 \end{pmatrix} \text{ (mm}^2\text{.d}^{-1}\text{)}$

The tumor area is centered at $(0, 0)$ and is delimited by an ellipse parametrized by $x = 1.2\cos\theta$ and $y = 1.6\sin\theta$.

The initial condition of tumor and lactate are $u_0 = 4 \times 10^5$, $\varphi_0 = 4.37$ inside the tumor area and $u_0 = 0$, $\varphi_0 = 0.8$ outside. The figures below display the trajectories of the lactate concentrations (left) and tumor cell densities (right) with respect to time, at a point of the brain localized in the center of the tumor. In Figure 6.1, no treatments are administered. Hence the tumor and lactate are growing.

Then, we let $\omega = 0$ (no antiangiogenic drug) and we search for the minimal amount of chemotherapy required for reducing the tumor cell density up to the target $\hat{u} = \begin{cases} 10000 & \text{inside} \\ 0 & \text{outside} \end{cases}$.

The optimal value obtained at the end of the optimization process is $v^* = 7.63$. Figure 6.2 displays the lactate concentrations (left) without antiangiogenic drug ($\omega = 0$) and the evolution of the tumor (right), submitted to the optimal quantity of chemotherapy.

Next we search for the minimal amount of treatments required for reducing the tumor cell density and the lactate concentration to the following targets:

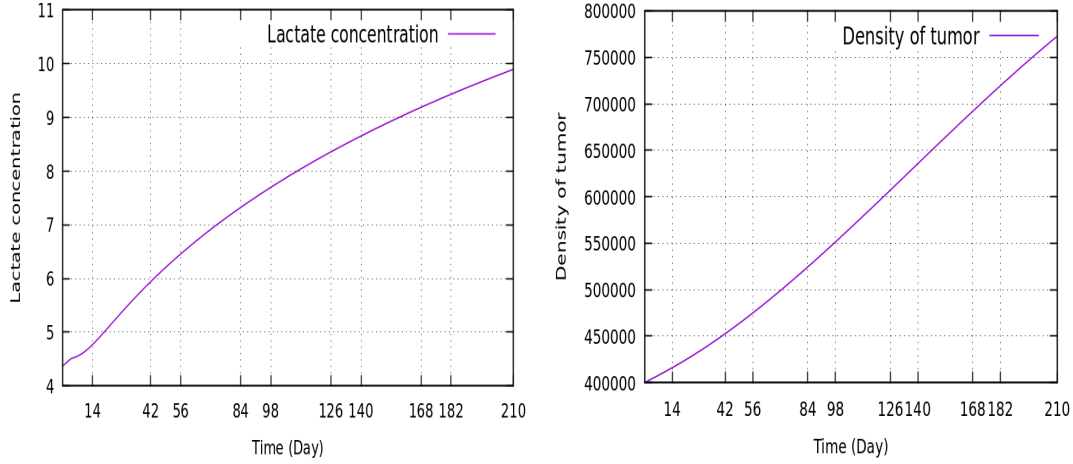


Figure 6.1: Evolution of the lactate concentration (left) and the tumor (right) without treatments ($\omega = 0$, $v = 0$).

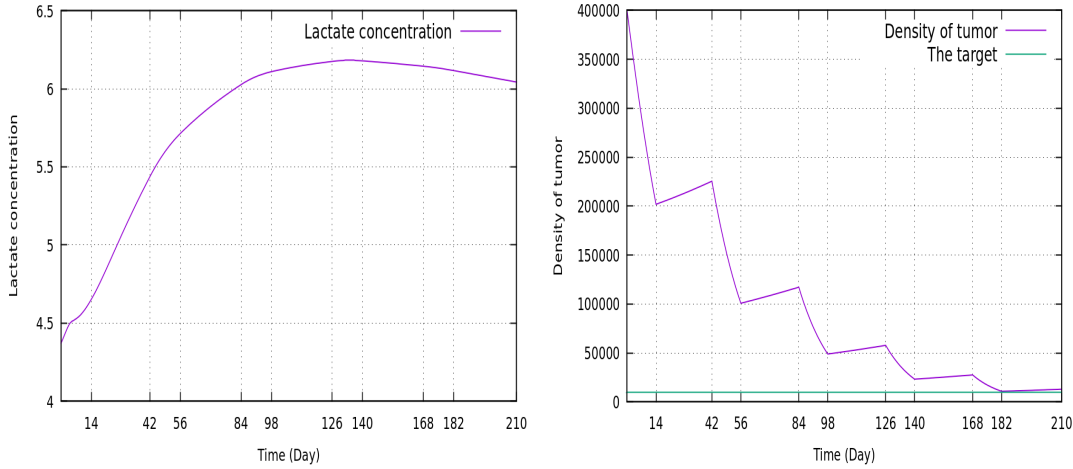


Figure 6.2: With optimal chemotherapy ($v^* = 7.63$), without antiangiogenic treatment ($\omega = 0$).

$$\hat{\varphi} = \begin{cases} 1.5 & \text{inside} \\ 0.8 & \text{outside} \end{cases} \quad \hat{u} = \begin{cases} 10000 & \text{inside} \\ 0 & \text{outside} \end{cases}$$

The optimal dosages obtained at the end of the optimization process are $\omega^* = 0.897$ and $v^* = 6.57$. Figure 6.3 displays the lactate concentrations (left) and the evolution of the tumor (right), submitted to the optimal quantities of treatments.

These figures show that the two combined treatments make it possible to drastically reduce the concentration of lactate and the tumor cell density. Besides, the chemotherapy can be less dosed if the treatment strategy targets, at the same time, the tumor and the lactates ($v^* = 7.63$ without the antiangiogenic treatment, $v^* = 6.57$ with the antiangiogenic treatment).

6.5.5 Simulations for a virtual patient of grade 4

The maximum transport rate through monocarboxylate transporters κ_0 , the lactate production and consumption rate J_0 stand for normal values (in healthy tissues) they were identified on the basis of lactate data from the University Hospital of Poitiers in Chapter 4 (see [124], patient 1, for details). Then, the following values are considered

$$\kappa_0 = 0.0374 \text{ (mM.d}^{-1}\text{)}, \quad J_0 = 0.0134 \text{ (mM.d}^{-1}\text{)}, \quad \kappa' = 1.31 \text{ (mM)},$$

$$\beta = 5 \times 10^{-5}, \quad \delta = 5 \times 10^{-5}, \quad \eta = 0.2, \quad \zeta = 0.012/d \quad \text{and} \quad m = 0.002.$$

Moreover the diffusion tensor is: $D(x) = 7.5 \times 10^{-3} \begin{pmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 10 \end{pmatrix} \text{ (mm}^2\text{.d}^{-1}\text{)}$

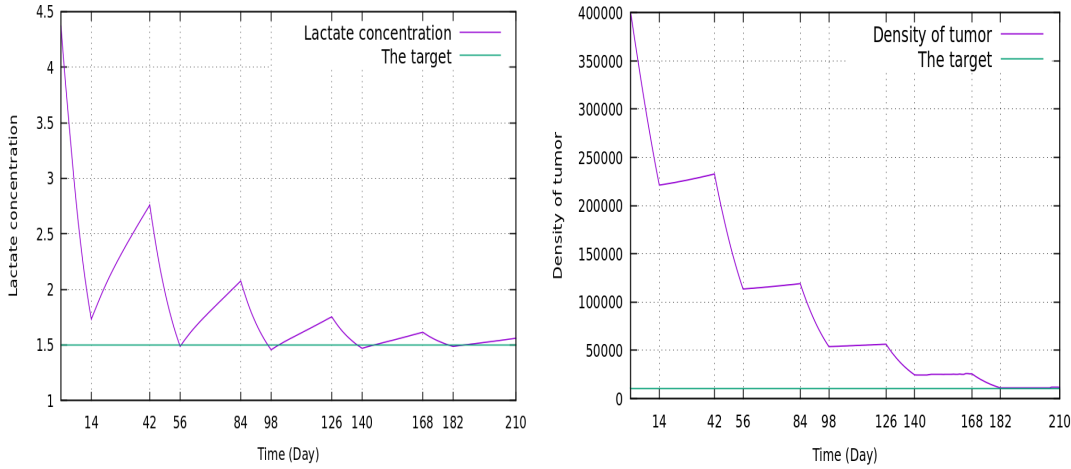


Figure 6.3: With concomitant therapies ($\omega^* = 0.897$ and $v^* = 6.57$)

The tumor area is centered at $(0,0)$ and is delimited by an ellipse parametrized by $x = 1.5\cos\theta$ and $y = 2\sin\theta$.

The initial condition of tumor and lactate are $u_0 = 7 \times 10^5$, $\varphi_0 = 8.54$ inside the tumor area and $u_0 = 0$, $\varphi_0 = 0.8$ outside. Figure 6.4 displays the lactate concentrations (left) and the evolution of the tumor (right), without any therapy.

As before, we first set $\omega = 0$ (no antiangiogenic drug) and search for the minimal amount of chemotherapy

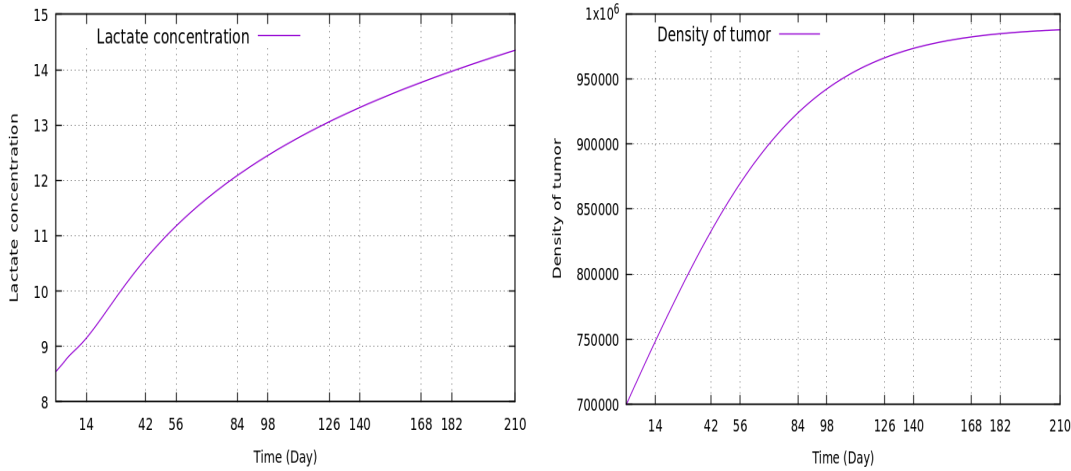


Figure 6.4: Evolution of the lactate concentration (left) and the tumor (right) without treatments ($\omega = 0$, $v = 0$).

required for reducing the tumor cell density to: $\hat{u} = \begin{cases} 10^5 & \text{inside} \\ 0 & \text{outside} \end{cases}$

The optimal value obtained at the end of the optimization process is $v^* = 10.11$. Figure 6.5 displays the lactate concentrations (left) and the evolution of the tumor (right), without antiangiogenic drug but submitted to the optimal quantity of chemotherapy.

Finally we search for the minimal amount of treatments required for reducing the tumor cell density and the lactate concentration up to the targets:

$$\hat{\varphi} = \begin{cases} 4 & \text{inside} \\ 0.8 & \text{outside} \end{cases} \quad \hat{u} = \begin{cases} 10^5 & \text{inside} \\ 0 & \text{outside} \end{cases}$$

The optimal dosages obtained at the end of the optimization process are $\omega^* = 0.893$ and $v^* = 7$. Figure 6.6 displays the lactate concentrations (left) and the evolution of the tumor (right), submitted to the optimal quantities of treatments.

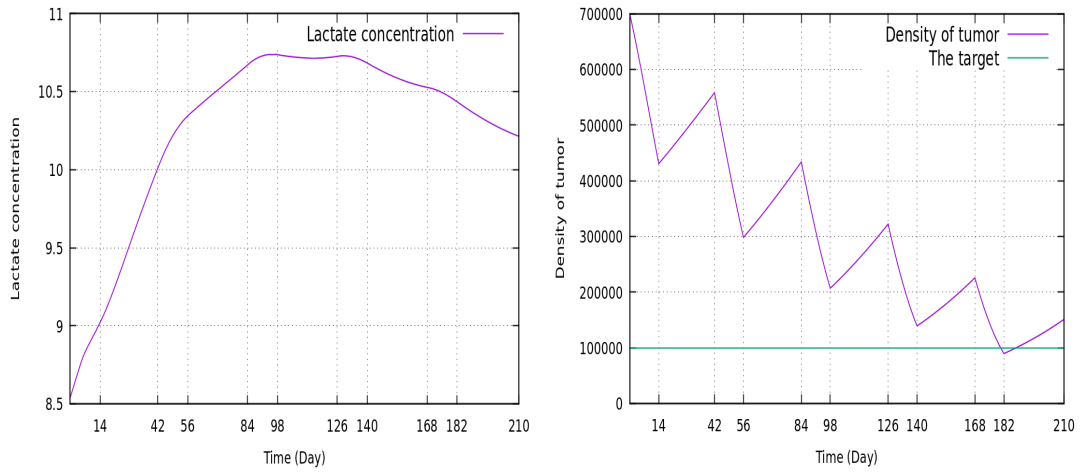


Figure 6.5: With optimal chemotherapy $v^* = 10.11$, without antiangiogenic treatment ($\omega = 0$).

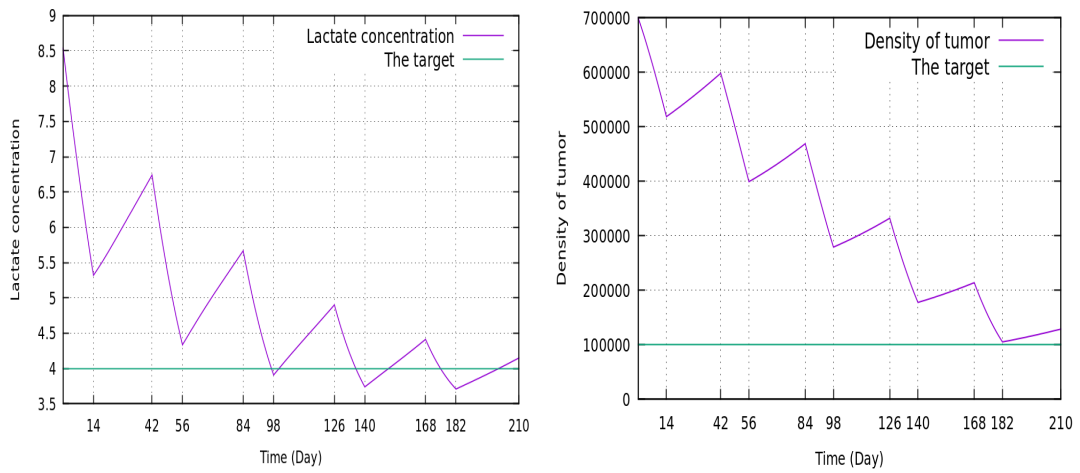


Figure 6.6: With concomitant therapies ($\omega^* = 0.893$ and $v^* = 7$).

These figures show that the two combined treatments make it possible to drastically reduce the concentration of lactate and the density of tumor. Again we emphasize that the chemotherapy can be less dosed if the treatment strategy targets, at the same time, the tumor and the lactates ($v^* = 7$ and $v^* = 10.11$ with or without the antiangiogenic treatment respectively).

Chapter 7

Optimal control of therapies on a tumor growth model with brain lactate kinetics

Contrôle optimal des thérapies sur un modèle de croissance tumorale avec cinétique du lactate cérébral

Optimal control of therapies on a tumor growth model with brain lactate kinetics

7.1 Introduction

Glioblastoma (high grade glioma) is the most common and malignant primary brain tumor in adults, recognized by angiogenesis, invasive growth and necrosis. The current treatment for such tumors consists in surgical resection, followed by concomitant radio-chemotherapy (see [135]). Nevertheless, tumor relapses since invasive cells can not be fully eradicated. Therefore, alternative therapeutic strategies and targets are highly needed.

In this respect, it has been observed that, like other cancers, glioblastoma modifies cell's energy management, a relevant issue for an organ with high energy needs like the brain. In particular, the persistence of aerobic glycolysis (the Warburg effect) is a characteristic of cancer cells and the lactate, the end-product of glycolysis, is a hallmark of advanced cancers. Besides, lactate creation, consumption, import and export in glioma cells play a central role in the cancer development (see e.g. [67] and the references therein) and may therefore be considered as a key point for the trail of new therapeutic strategies (see, e.g., [29, 141]).

In this paper, we propose a mathematical model coupling the evolution of a high grade glioma cell density with those of the intracellular and capillary lactate concentrations in the brain, when two different therapies are administered: on the one hand, a cytotoxic drug to kill cancer cells; on the other hand, a drug targeting lactate. In this sense, several choices are reported in the clinical literature, each addressed to different aspects of lactate interactions with cancer (see the review paper [29]).

For instance, in [134], the authors emphasize that, disrupting the lactate production and the exchanges by monocarboxylate transporters (MCT1) could become an efficient anticancer treatment in the future. Another strategy for a drastic decrease in tumor development and invasion, devised in [69], consists in the total disruption of lactate dehydrogenase (LDH A and B), achieved by administering an antiepileptic drug (stiripentol); this targets LDH activities (so inhibiting lactate generation) and increases survival in intracranially implanted mice.

Besides, lactate induces angiogenesis therefore its decrease has itself an antiangiogenic effect as it also starves the tumor; on the other hand, an antiangiogenic treatment affects lactate production since it reduces the vascularization that brings nutrients to the tumor. Indeed, recently, anti-angiogenic drugs have been administered together with lactate modulating therapies [141].

We think that our model may account for many of these therapeutic strategies targeting lactates; therefore, in what follows we refer generically to a drug targeting lactate meaning that it can be an antiangiogenic, antiepileptic or other therapy.

Assuming fixed chemotherapy and lactate targeting therapies, the mathematical analysis of this system has already been done in [30]. Still due to the high and dangerous side-effects of these drugs on patients, the minimal quantities to achieve the desired reduction of the tumor should be devised by oncologists. Therefore, in this paper, the therapies are no longer fixed but are viewed as control functions, and the aim is to minimize the cost functional measuring the distance from the desired tumor and lactates concentrations as well as the drugs toxicity, under the constraint of the state evolutionary problem (see the subsequent system (7.2.1)). In particular, we analytically prove that an optimal therapeutic strategy exists and we devise a necessary condition for an admissible control to be optimal; this allows to numerically determine an optimal therapy. Then we propose simulations corresponding to different therapeutic schedules for virtual patients. These simulations should further integrate clinical data from MR acquisition on 7Tesla platform (CHU de Poitiers), including lactate quantifications and perfusion values. We expect this approach to be useful for individual patient monitoring, thus allowing anticipation of treatment efficiency and adaptation.

The relation between glioma and lactate has been described by different mathematical models: in particular, we recall [67, 91] for lactate kinetics in a glioma environment and [30] accounting the evolution of both lactate and tumor. Brain tumor therapies were included, e.g., in [18, 45, 139, 140] and the references therein (see also [41, 42, 58] for other cancer therapies). Finally, optimal treatments targeting lactate were studied in [3, 124].

7.2 The model

The mathematical model analyzed in this paper is given by three parabolic equations for the tumor cell density u , the intracellular lactate concentration φ and the capillary lactate concentration ψ . This system

was firstly analysed in [31] for modeling high grade glioma growth submitted to fixed treatments. More precisely, the equations modeling lactate kinetics are based on [10], including the effects of the tumor on lactates as well as a therapy targeting lactate (antiangiogenic or antiepileptic drug for instance) represented by the function \mathbf{s} . In turn, the evolution of the tumor cell density takes into account diffusion through the matrix D and logistic proliferation together with the combined effects of a cytotoxic drug \mathbf{v} (Temozolomide) and of the lactate targeting therapy as well as apoptosis and necrosis (see e.g. [2]). The resulting system reads

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = [a(\varphi + \psi) - p(\mathbf{s})\mathbf{v}] u(1 - u) - ug(\varphi + \psi), & \text{in } \Omega_T \\ \partial_t \varphi - \alpha \Delta \varphi + k(u, \mathbf{s}) \left(\frac{\varphi}{K + \varphi} - \frac{\psi}{K' + \psi} \right) = \beta(u, \mathbf{s})J, & \text{in } \Omega_T, \\ \epsilon \partial_t \psi - \varrho \Delta \psi + k(u, \mathbf{s}) \left(\frac{\psi}{K' + \psi} - \frac{\varphi}{K + \varphi} \right) = F(u, \mathbf{s}) [L(u) - \psi], & \text{in } \Omega_T, \\ D\nabla u \cdot \mathbf{n} = \partial_{\mathbf{n}} \varphi = \partial_{\mathbf{n}} \psi = 0, & \text{on } \Sigma_T \\ u(0) = u_0, \quad \varphi(0) = \varphi_0, \quad \psi(0) = \psi_0, & \text{in } \Omega, \end{array} \right. \quad (7.2.1)$$

where $\Omega_T = \Omega \times (0, T)$ and $\Sigma_T = \partial\Omega \times (0, T)$, Ω being a bounded and regular domain of \mathbb{R}^N with $N = 1, 2, 3$; the vector \mathbf{n} is the unit outward normal to the boundary $\partial\Omega$.

In the tumor equation, the rate a represents the balance between the rates of proliferation and apoptosis whereas necrosis occurs at rate g . Both a and g depend on the sum of the lactate concentrations. Moreover, the tumor net proliferation rate is opposed by the action of the chemotherapy function \mathbf{v} , enhanced by the antiangiogenic/antiepileptic therapy via the term $p(\mathbf{s})$.

Then, α and ϱ are the positive constant diffusion coefficients of intracellular and capillary lactates, respectively. The positive constant K , K' stand for modified Michaelis-Menten constants (see [10]). Besides, the maximum transport rate of lactate through monocarboxylate transporters $k(u, \mathbf{s})$ increases with the tumor concentration and is decreased by the antiangiogenic/antiepileptic drug in tumor tissue.

The positive constant J collects the cell lactate production by glycolysis, the lactate consumption by metabolism and the lactate diffusion towards the neighbouring regions. The term $\beta(u, \mathbf{s})$ in front of J expresses the fact that the lactate production/diffusion/consumption is enhanced by the tumor, but is also subject to the antiangiogenic/antiepileptic treatment.

The rate of change of capillary lactate ψ is influenced by the small positive constant ϵ corresponding to the ratio of the volume fraction of capillary compartment over that of intracellular space. On the right-hand side of the balance equation for ψ , we have the difference of lactate input to capillaries and output from capillaries: in particular, the cerebral blood flow $F(u, \mathbf{s})$, accessible by perfusion MRI, is influenced by the tumor and is opposed by the antiangiogenic/antiepileptic drug \mathbf{s} . The resulting flux takes into account the arterial lactate concentration $L(u)$.

Our aim in this paper is to control the treatments \mathbf{v} and \mathbf{s} in order to reduce the tumor and lactate concentrations, up to desired targets. Hence we intend to minimize the following functional:

$$\begin{aligned} \mathcal{J}(u, \varphi, \psi, \mathbf{v}, \mathbf{s}) &= \frac{k_1}{2} \int_{\Omega_T} [u(x, t) - u_Q(x, t)]^2 dxdt + \frac{k_2}{2} \int_{\Omega} [u(x, T) - u_Q(x)]^2 dx + k_3 \int_{\Omega} u(x, T) dx \\ &+ \frac{k_4}{2} \int_{\Omega_T} [\varphi(x, t) + \psi(x, t) - \ell_Q(x, t)]^2 dxdt + \frac{k_5}{2} \int_{\Omega} [\varphi(x, T) + \psi(x, T) - \ell_Q(x)]^2 dx \\ &+ \frac{k_6}{2} \int_{\Omega_T} \mathbf{v}^2(x, t) dxdt + \frac{k_7}{2} \int_{\Omega_T} \mathbf{s}^2(x, t) dxdt. \end{aligned}$$

Here the constant k_1, k_2, \dots, k_7 are nonnegative, while the functions u_Q and u_Q refer to prescribed targets for tumor densities in Ω and Ω_T respectively. In the same way, ℓ_Q et ℓ_Q stand for prescribed targets of the sum of lactate concentrations in Ω and Ω_T . We emphasize that today, neuroimaging techniques allow an indirect and noninvasive measure of lactate concentrations in healthy and cell tumors, but only the total lactate concentrations can be measured, corresponding to $\varphi + \psi$. The last two terms of \mathcal{J} penalize large quantities of drugs so rendering their toxicity.

7.2.1 Assumptions and functional setting

Complying with the biological meaning of the aforementioned functions, we assume that

- (H1) the proliferation rate $a \in C^1(\mathbb{R})$ is such that $0 < \mathbf{a}_1 \leq a(\phi) \leq \mathbf{a}_2$ for any $\phi \in \mathbb{R}$. Moreover, a and a' are Lipschitz continuous in \mathbb{R} with $a' \in L^\infty(\mathbb{R})$.
- (H2) the necrosis rate $g \in C^1(\mathbb{R})$ is such that $0 \leq g \leq G$. Moreover, g and g' are Lipschitz continuous in \mathbb{R} with $g' \in L^\infty(\mathbb{R})$.
- (H3) the function L , representing the arterial lactate concentration, is $L \in C^1(\mathbb{R})$ monotone increasing with $L(0) \geq 0$. Moreover L and L' are Lipschitz continuous.
- (H4) the matrix D is symmetric and there exists $d > 0$ such that $(D\xi, \xi) \geq d|\xi|^2, \forall \xi \in \mathbb{R}^3, \quad \xi \neq 0$.
- (H5) the cytotoxic and antiangiogenic/antiepileptic drugs are described by $\mathbf{v}, \mathbf{s} \in L^\infty(\Omega_T)$.
- (H6) the function β is defined by $\beta(u, \mathbf{s}) = \beta_0 + \mathbf{b}(\mathbf{s})u$, where $\beta_0 \geq 0$ is constant and $\mathbf{b} \in C^1(\mathbb{R})$ is nonnegative. Moreover, \mathbf{b} and \mathbf{b}' are Lipschitz continuous in \mathbb{R} .
- (H7) the function F representing the cerebral blood flux is defined by $F(u, \mathbf{s}) = F_0 + \mathbf{F}(\mathbf{s})u$, where $F_0 > 0$ is constant while $\mathbf{F} \in C^1(\mathbb{R})$ is nonnegative and Lipschitz continuous in \mathbb{R} together with \mathbf{F}' .
- (H8) the maximal transport rate of the monocarboxylate transporters k is defined by $k(u, \mathbf{s}) = \kappa_0 + \mathbf{k}(\mathbf{s})u$, where $\kappa_0 \geq 0$ is constant and $\mathbf{k} \in C^1(\mathbb{R})$ is nonnegative. Moreover, \mathbf{k} and \mathbf{k}' are Lipschitz continuous in \mathbb{R} .
- (H9) the function p , accounting for the action of the antiangiogenic/antiepileptic therapy on the tumor, belongs to $C^1(\mathbb{R})$ and is Lipschitz continuous with p' .

We set $H = L^2(\Omega)$ with inner product denoted by (\cdot, \cdot) and corresponding norm $\|\cdot\|$. This space will give a Hilbert triplet together with $V = H^1(\Omega)$ equipped with the norm $\|u\|_V^2 = \|u\|^2 + \|\nabla u\|^2$ and its dual space V' , the symbol $\langle \cdot, \cdot \rangle$ standing for the corresponding duality pairing. Notice that we do not make any difference between scalar products and norms in H and H^3 . Also, given a matrix $\mathbb{M} = (m_j^i) \in \mathcal{M}_3(\mathbb{R})$ and a vector $U = (U_1, U_2, U_3) \in \mathbb{R}^3$, leaving the transpose unexpressed, we just write

$$\mathbb{M}U = \left(\sum_{j=1}^3 m_j^i U_j \right) \quad \text{and} \quad \mathbb{M}UV = \sum_{i,j=1}^3 m_j^i U_j V_i, \quad \forall V = (V_1, V_2, V_3) \in \mathbb{R}^3.$$

Considering triplets accounting for the tumor cell density and the two lactate concentrations, we then introduce

$$\mathcal{H} = H^3 \quad \text{and} \quad \mathcal{V} = V^3, \quad \text{with dual space } \mathcal{V}'.$$

Actually, the proper phase space for biologically meaningful solutions is a subset of \mathcal{H} , that is,

$$\mathcal{H}^+ = H^{++} \times H^+ \times H^+,$$

where

$$H^+ = \{v \in H : v \geq 0 \text{ a.e. in } \Omega\} \quad \text{and} \quad H^{++} = \{v \in H : 0 \leq v \leq 1 \text{ a.e. in } \Omega\}.$$

7.2.2 Known results at fixed therapies

We now assume that the functions \mathbf{v} and \mathbf{s} , representing the cytotoxic and antiangiogenic/antiepileptic drugs respectively, meeting (H5) are fixed.

Besides, for the sake of simplicity, we set $\epsilon = \alpha = \varrho = 1$. Under assumptions weaker than (H1)–(H9), we showed in [31]

Theorem 7.2.1. *For given $T > 0$, assume that (\mathbf{v}, \mathbf{s}) satisfying (H5) are fixed. Then for any fixed $z_0 = (u_0, \varphi_0, \psi_0) \in \mathcal{H}^+$ there exists a weak solution $z = (u, \varphi, \psi)$ to (7.2.1) on $(0, T)$. In particular, $z(t) \in \mathcal{H}^+$ for almost any $t \in (0, T)$ and satisfies*

$$\|z\|_{L^2(0,T;\mathcal{V}) \cap C([0,T];\mathcal{H}) \cap H^1(0,T;\mathcal{V}')}^2 \leq c(\|z_0\|_{\mathcal{H}}^2 + \|\mathbf{v}\|_{L^2(0,T;H)}^2 + \|\mathbf{s}\|_{L^2(0,T;H)}^2 + 1), \quad (7.2.2)$$

for some positive constant c depending on T and on the problem parameters.

Moreover, given $(\mathbf{v}_i, \mathbf{s}_i)$ satisfying (H5) and $z_{0i} \in \mathcal{H}^+$ ($i = 1, 2$), if z_i is a weak solution to (7.2.1) corresponding to $(\mathbf{v}_i, \mathbf{s}_i)$ with initial data z_{0i} , then there exists $c > 0$, depending on T and on the problem structural data, such that

$$\begin{aligned} \|z_1(t) - z_2(t)\|_{\mathcal{H}}^2 + \|z_1 - z_2\|_{L^2(0,T;\mathcal{V})}^2 \\ \leq c(\|z_{01} - z_{02}\|_{\mathcal{H}}^2 + \|\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2\|_{L^2(0,T;H)}^2 + \|\mathbf{s}_1 - \mathbf{s}_2\|_{L^2(0,T;H)}^2), \end{aligned} \quad (7.2.3)$$

for any $t \in [0, T]$. As a consequence, the solution to (7.2.1) with fixed initial datum and therapies is unique.

If we further assume $\varphi_0, \psi_0 \in L^\infty(\Omega)$, then

$$\|\varphi\|_{L^\infty(\Omega_T)} \leq c(1 + \|\varphi_0\|_{L^\infty(\Omega)}) \quad \text{and} \quad \|\psi\|_{L^\infty(\Omega_T)} \leq c(1 + \|\psi_0\|_{L^\infty(\Omega)}), \quad (7.2.4)$$

where $c > 0$ is a constant depending on the time interval $(0, T)$ and on the problem functions.

Remark 7.2.1. As a byproduct of this result we see that \mathcal{H}^+ is invariant by the flow and coincides with the biologically relevant region.

7.3 Directional derivatives of the control to state map

Henceforth, let $z_0 = (u_0, \varphi_0, \psi_0) \in \mathcal{H}^+ \cap [L^\infty(\Omega)]^3$ be fixed: we will now study the mapping

$$\begin{aligned} G : \mathcal{U} &\doteq L^\infty(\Omega_T) \times L^\infty(\Omega_T) \rightarrow \mathcal{H}^+ \\ (\mathbf{v}, \mathbf{s}) &\mapsto z = (u, \varphi, \psi) \end{aligned}$$

where $z = z(\mathbf{v}, \mathbf{s}) = (u, \varphi, \psi)$ is the unique weak solution to (7.2.1) corresponding to the fixed data and therapies. Indeed, since (\mathbf{v}, \mathbf{s}) satisfies (H5), Theorem 7.2.1 applies ensuring the existence of $z = z(\mathbf{v}, \mathbf{s}) = (u, \varphi, \psi)$ where, in particular, $0 \leq u \leq 1$ and $\varphi, \psi \geq 0$ a.e. in Ω_T .

Thus G is well defined and is Lipschitz continuous by (7.2.3), provided that we endow $L^\infty(\Omega_T)$ with the topology of $L^2(\Omega_T)$. Our next aim is proving that it admits certain directional derivatives in proper directions at any point in \mathcal{U} . With this purpose, having fixed $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) \in \mathcal{U}$, we linearize our system at the corresponding state $z^* = (u^*, \varphi^*, \psi^*) = G(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)$. The linearized problem can be stated more easily if, taking advantage of the invariance of \mathcal{H}^+ , we exploit the functions $\kappa(r) = -r(1-r)$ for $r \in [0, 1]$ and $f_\lambda(s) = \frac{s}{\lambda + s}$ for $s \geq 0$, where $\lambda > 0$. Indeed, with these choices the original problem reads as

$$\begin{cases} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = [p(\mathbf{s})\mathbf{v} - a(\varphi + \psi)] \kappa(u) - ug(\varphi + \psi), & \text{in } \Omega_T \\ \partial_t \varphi - \Delta \varphi + [\kappa_0 + k(\mathbf{s})u][f_K(\varphi) - f_{K'}(\psi)] = [\beta_0 + b(\mathbf{s})u]J, & \text{in } \Omega_T, \\ \partial_t \psi - \Delta \psi + [\kappa_0 + k(\mathbf{s})u][f_{K'}(\psi) - f_K(\varphi)] = [F_0 + F(\mathbf{s})u][L(u) - \psi], & \text{in } \Omega_T, \\ D\nabla u \cdot \mathbf{n} = \partial_{\mathbf{n}} \varphi = \partial_{\mathbf{n}} \psi = 0, & \text{on } \Sigma_T \\ u(0) = u_0, \quad \varphi(0) = \varphi_0, \quad \psi(0) = \psi_0, & \text{in } \Omega. \end{cases} \quad (7.3.1)$$

Therefore, for fixed $(\mathbf{v}, \mathbf{s}) \in \mathcal{U}$, the problem linearized at z^* turns into

$$\begin{cases} \partial_t Y - \operatorname{div}(D\nabla Y) - AY - B\Phi - C\Psi = \Lambda\mathbf{v} + \Pi\mathbf{s} & \text{in } \Omega_T \\ \partial_t \Phi - \Delta \Phi - EY - Q\Phi - G\Psi = \Xi\mathbf{s} & \text{in } \Omega_T \\ \partial_t \Psi - \Delta \Psi + F_0\Psi - RY - H\Phi - M\Psi = N\mathbf{s} & \text{in } \Omega_T \\ D\nabla Y \cdot \mathbf{n} = \partial_{\mathbf{n}} \Phi = \partial_{\mathbf{n}} \Psi = 0 & \text{in } \Sigma_T \\ Y(0) = \Phi(0) = \Psi(0) = 0 & \text{in } \Omega \end{cases} \quad (7.3.2)$$

being the coefficients

$$\begin{aligned}
A &= [p(\mathbf{s}^*)\mathbf{v}^* - a(\varphi^* + \psi^*)]\kappa'(u^*) - g(\varphi^* + \psi^*) & B &= -a'(\varphi^* + \psi^*)\kappa(u^*) - u^*g'(\varphi^* + \psi^*) \\
C &= -a'(\varphi^* + \psi^*)\kappa(u^*) - u^*g'(\varphi^* + \psi^*) & E &= \mathbf{k}(\mathbf{s}^*)[f_{K'}(\psi^*) - f_K(\varphi^*)] + \mathbf{b}(\mathbf{s}^*)J \\
Q &= -H = -[\kappa_0 + \mathbf{k}(\mathbf{s}^*)u^*]f_{K'}'(\varphi^*) & G &= [\kappa_0 + \mathbf{k}(\mathbf{s}^*)u^*]f_{K'}'(\psi^*) \\
\Lambda &= p(\mathbf{s}^*)\kappa(u^*) & \Pi &= p'(\mathbf{s}^*)\mathbf{v}^*\kappa(u^*)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
R &= \mathbf{k}(\mathbf{s}^*)[f_K(\varphi^*) - f_{K'}(\psi^*)] + \mathbf{F}(\mathbf{s}^*)(L(u^*) - \psi^*) + [F_0 + \mathbf{F}(\mathbf{s}^*)u^*]L'(u^*) \\
M &= -[\kappa_0 + \mathbf{k}(\mathbf{s}^*)u^*]f_{K'}'(\psi^*) - \mathbf{F}(\mathbf{s}^*)u^* \\
N &= [\mathbf{k}'(\mathbf{s}^*)(f_K(\varphi^*) - f_{K'}(\psi^*)) + \mathbf{F}'(\mathbf{s}^*)(L(u^*) - \psi^*)]u^* \\
\Xi &= [\mathbf{k}'(\mathbf{s}^*)(f_{K'}(\psi^*) - f_K(\varphi^*)) + \mathbf{b}'(\mathbf{s}^*)J]u^*.
\end{aligned}$$

Notice that, by the invariance of \mathcal{H}^+ and (7.2.4), the coefficients and the righthand side in (7.3.2) are in $L^\infty(\Omega_T)$, thus classical results on linear parabolic systems (see, e.g., [90, Theorem 1.1, Chapter IV]) yield the existence of a unique strong solution $Z = (Y, \Phi, \Psi) \in \mathcal{X} = C([0, T], \mathcal{V}) \cap L^2(0, T; [H^2(\Omega)]^3) \cap H^1(0, T; \mathcal{H})$ to (7.3.2) satisfying

$$\|Z\|_{\mathcal{X}}^2 \leq c(\|\mathbf{v}\|_{L^2(\Omega_T)}^2 + \|\mathbf{s}\|_{L^2(\Omega_T)}^2). \quad (7.3.3)$$

Now the existence of the directional derivative of the control to state map is stated in the next

Theorem 7.3.1. *Assuming (H1)–(H4) and (H6)–(H9), let $z_0 \in \mathcal{H}^+ \cap [L^\infty(\Omega)]^3$ be fixed and $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) \in \mathcal{U}$ be a control with corresponding state $z^* = (u^*, \varphi^*, \psi^*)$. For any $(\bar{\mathbf{v}}, \bar{\mathbf{s}}) \in \mathcal{U}$ and $\mu \in (0, 1)$, let $(\mathbf{v}^\mu, \mathbf{s}^\mu) = (\mathbf{v}^* + \mu(\bar{\mathbf{v}} - \mathbf{v}^*), \mathbf{s}^* + \mu(\bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*))$ with corresponding state $z^\mu = (u^\mu, \varphi^\mu, \psi^\mu)$. Then*

$$\lim_{\mu \rightarrow 0^+} \frac{z^\mu - z^*}{\mu} = Z \quad \text{in } C([0, T]; \mathcal{H}) \cap L^2(0, T; \mathcal{V}),$$

being $Z = (Y, \Phi, \Psi)$ the solution to (7.3.2).

Proof. A direct application of (7.2.3) entails

$$z^\mu - z^* \rightarrow (0, 0, 0) \quad \text{in } C([0, T]; \mathcal{H}) \cap L^2(0, T; \mathcal{V}), \quad (7.3.4)$$

owing to the convergence $(\mathbf{v}^\mu, \mathbf{s}^\mu) \rightarrow (\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)$ in $[L^2(\Omega_T)]^2$ as $\mu \rightarrow 0^+$.

We can now accomplish our purpose, taking advantage of the triplet

$$Y^\mu = \frac{u^\mu - u^*}{\mu} - Y, \quad \Phi^\mu = \frac{\varphi^\mu - \varphi^*}{\mu} - \Phi, \quad \Psi^\mu = \frac{\psi^\mu - \psi^*}{\mu} - \Psi,$$

where (Y, Φ, Ψ) solves (7.3.2). Indeed, the thesis can be rephrased as

$$\lim_{\mu \rightarrow 0^+} (Y^\mu, \Phi^\mu, \Psi^\mu) = (0, 0, 0) \quad \text{in } C([0, T]; \mathcal{H}) \cap L^2(0, T; \mathcal{V}).$$

Denoting by $Z^\mu = (Y^\mu, \Phi^\mu, \Psi^\mu)$ and $Z = (Y, \Phi, \Psi)$, long but easy computations reported in Appendix allow to prove that Z^μ solves

$$\partial_t Z^\mu + \mathcal{A}Z^\mu = \mathbb{A}Z^\mu + \mathbb{B}Z + \mathbb{C}, \quad (7.3.5)$$

supplemented with null initial and Neumann boundary conditions. Here \mathcal{A} is the differential operator

$$\mathcal{A}Z^\mu = \begin{pmatrix} -\operatorname{div}[D\nabla Y^\mu] \\ -\Delta \Phi^\mu \\ -\Delta \Psi^\mu + F_0 \Psi^\mu \end{pmatrix}$$

while $\mathbb{A}, \mathbb{B}, \mathbb{C}$ correspond to the matrices

$$\mathbb{A} = \begin{pmatrix} A_1 & A_2 & A_3 \\ A_4 & A_5 & A_6 \\ A_7 & A_8 & A_9 \end{pmatrix} \quad \mathbb{B} = \begin{pmatrix} B_1 & B_2 & B_3 \\ B_4 & B_5 & B_6 \\ B_7 & B_8 & B_9 \end{pmatrix} \quad \mathbb{C} = \begin{pmatrix} C_0 \mathbf{v} + C_1 \mathbf{s} \\ C_2 \mathbf{s} \\ C_3 \mathbf{s} \end{pmatrix}.$$

The precise coefficients are explicitly written in the Appendix where we also see that the entries $A_k, B_k, C_j \in L^\infty(\Omega_T)$ with

$$\|A_k\|_{L^\infty(\Omega_T)} \leq C \quad \text{while} \quad \lim_{\mu \rightarrow 0^+} \|B_k\|_{L^2(0, T; H)} = 0, \quad k = 1, \dots, 9, \quad (7.3.6)$$

owing to the continuity of the nonlinearities and to the convergences in the subsequent (7.5.3). In particular,

$$\lim_{\mu \rightarrow 0^+} \|\mathbb{B}\|_{L^2(0,T;H)} = 0,$$

where $\|\mathbb{B}\|_{L^2(0,T;H)}^2 = \sum_{i=1}^9 \|B_i\|_{L^2(0,T;H)}^2$. Having explicited in the Appendix the coefficients C_j 's and recalling that $\mathbf{v}, \mathbf{s} \in L^\infty(\Omega_T)$, it is readily seen that

$$\lim_{\mu \rightarrow 0^+} \|\mathbb{C}\|_{L^2(0,T;\mathcal{H})} = 0. \quad (7.3.7)$$

Since, owing to (H4),

$$(\mathcal{A}Z^\mu, Z^\mu) \geq d\|\nabla Y^\mu\|^2 + \|\nabla \Phi^\mu\|^2 + \|\nabla \Psi^\mu\|^2 \geq \omega\|\nabla Z^\mu\|^2$$

for $\omega = \min\{d, 1\}$, then the scalar product in \mathcal{H} of system (7.3.5) by Z^μ , followed by an integration in $(0, t)$, lead to

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2}\|Z^\mu(t)\|^2 + \omega \int_0^t \|\nabla Z^\mu\|^2 ds \\ & \leq \int_0^t \int_\Omega [|A_1| + |A_5| + |A_9|] |Z^\mu|^2 dx ds + \int_0^t ((A_2 + A_4)Y^\mu, \Phi^\mu) ds + \int_0^t ((A_6 + A_8)\Phi^\mu, \Psi^\mu) ds \\ & \quad + \int_0^t ((A_3 + A_7)Y^\mu, \Psi^\mu) ds + \int_0^t (\mathbb{B}Z, Z^\mu) ds + \int_0^t (\mathbb{C}, Z^\mu) ds, \end{aligned}$$

due to $\|Z^\mu(0)\| = 0$. The first four integrals on the righthand side are easily controlled thanks to (7.3.6) as

$$\begin{aligned} & \int_0^t \int_\Omega [|A_1| + |A_5| + |A_9|] |Z^\mu|^2 dx ds + \int_0^t ((A_2 + A_4)Y^\mu, \Phi^\mu) ds \\ & \quad + \int_0^t ((A_6 + A_8)\Phi^\mu, \Psi^\mu) ds + \int_0^t ((A_3 + A_7)Y^\mu, \Psi^\mu) ds \leq c \int_0^t \|Z^\mu\|_{\mathcal{H}}^2 ds, \end{aligned}$$

while, on account of $\|Z\|_{L^\infty(0,T;\mathcal{V})} \leq c$ by (7.3.3), we obtain

$$\begin{aligned} & \int_0^t (\mathbb{B}Z, Z^\mu) ds + \int_0^t (\mathbb{C}, Z^\mu) ds \\ & \leq \int_0^t (\|\mathbb{B}\| \|Z\|_{\mathcal{V}} \|Z^\mu\|_{\mathcal{V}} + \|\mathbb{C}\| \|Z^\mu\|) ds \\ & \leq \frac{\omega}{2} \int_0^t \|\nabla Z^\mu\|_{\mathcal{H}}^2 ds + c \int_0^t \|Z^\mu\|_{\mathcal{H}}^2 ds + c \left(\|\mathbb{B}\|_{L^2(0,T;H)}^2 + \|\mathbb{C}\|_{L^2(0,T;\mathcal{H})}^2 \right). \end{aligned}$$

Collecting these estimates we are lead to

$$\begin{aligned} & \|Z^\mu(t)\|_{\mathcal{H}}^2 + \omega \int_0^t \|\nabla Z^\mu\|_{\mathcal{H}}^2 ds \\ & \leq c \int_0^t \|Z^\mu\|_{\mathcal{H}}^2 ds + c \left(\|\mathbb{B}\|_{L^2(0,T;H)}^2 + \|\mathbb{C}\|_{L^2(0,T;\mathcal{H})}^2 \right), \end{aligned}$$

so that, by Gronwall's Lemma, it follows

$$\|Z^\mu(t)\|_{\mathcal{H}}^2 + \omega \int_0^t \|\nabla Z^\mu\|_{\mathcal{H}}^2 ds \leq c \left(\|\mathbb{B}\|_{L^2(0,T;H)}^2 + \|\mathbb{C}\|_{L^2(0,T;\mathcal{H})}^2 \right) e^{cT}.$$

Passing to the limit as $\mu \rightarrow 0^+$, we conclude on account of (7.3.6) and (7.3.7). \square

7.4 The Control problem

Our final task is to establish the existence and devise a necessary condition for a control $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)$ to be optimal; this allows to numerically determine an optimal therapeutic strategy in terms of the cytotoxic and anti-angiogenic treatments. The functional to minimize is

$$\begin{aligned} \mathcal{J}(u, \varphi, \psi, \mathbf{v}, \mathbf{s}) &= \frac{k_1}{2} \int_{\Omega_T} [u(x, t) - u_Q(x, t)]^2 dx dt + \frac{k_2}{2} \int_\Omega [u(x, T) - u_\Omega(x)]^2 dx + k_3 \int_\Omega u(x, T) dx \\ & \quad + \frac{k_4}{2} \int_{\Omega_T} [\varphi(x, t) + \psi(x, t) - \ell_Q(x, t)]^2 dx dt + \frac{k_5}{2} \int_\Omega [\varphi(x, T) + \psi(x, T) - \ell_\Omega(x)]^2 dx \\ & \quad + \frac{k_6}{2} \int_{\Omega_T} \mathbf{v}^2(x, t) dx dt + \frac{k_7}{2} \int_{\Omega_T} \mathbf{s}^2(x, t) dx dt \end{aligned}$$

for any $(u, \varphi, \psi) \in C([0, T]; \mathcal{H})$ and any $(\mathbf{v}, \mathbf{s}) \in L^2(0, T; H^2)$. Here $k_i \geq 0$ are constants while the functions

$$u_Q, \ell_Q \in L^2(\Omega_T) \quad \text{and} \quad u_\Omega, \ell_\Omega \in L^2(\Omega) \quad (7.4.1)$$

represent suitable targets. Actually, we are interested in minimizing a restriction of \mathcal{J} , in the sense that we fix $z_0 \in \mathcal{H}^+ \cap [L^\infty(\Omega)]^3$, then (u, φ, ψ) is the state, that is, the weak solution to (7.2.1) with z_0 as initial datum, corresponding to the pair (\mathbf{v}, \mathbf{s}) that in turn varies in the set of the admissible controls

$$\mathcal{U}_{ad} = \{(\mathbf{v}, \mathbf{s}) \in [L^2(\Omega_T)]^2 : 0 \leq \mathbf{v} \leq V_{\max}, \quad 0 \leq \mathbf{s} \leq S_{\max}\},$$

being $V_{\max} > 0$ and $S_{\max} > 0$ fixed. Since the assumptions of Theorem 7.2.1 hold true, for any fixed initial datum $z_0 \in \mathcal{H}^+ \cap [L^\infty(\Omega)]^3$, the control to state map is well-defined and Lipschitz continuous with respect to the $[L^2(\Omega_T)]^2$ -norm. Besides, it admits directional derivatives in any direction at any point by Theorem 7.3.1. Denoting the state corresponding to the control $(\mathbf{v}, \mathbf{s}) \in \mathcal{U}_{ad}$ as $z = (u, \varphi, \psi) = z(\mathbf{v}, \mathbf{s})$, our purpose is minimizing the functional $J(\mathbf{v}, \mathbf{s}) = \mathcal{J}(z(\mathbf{v}, \mathbf{s}), \mathbf{v}, \mathbf{s})$ in \mathcal{U}_{ad} . In order to do so, we first establish the existence of an optimal control.

Lemma 7.4.1. *Provided that (H1)–(H4), (H6)–(H9) and (7.4.1) hold true, then for any initial datum $(u_0, \varphi_0, \psi_0) \in \mathcal{H}^+ \cap [L^\infty(\Omega)]^3$ there exists at least an optimal control $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) \in \mathcal{U}_{ad}$, that is,*

$$J(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) = \min_{(\mathbf{v}, \mathbf{s}) \in \mathcal{U}_{ad}} J(\mathbf{v}, \mathbf{s}).$$

The proof of this result is as in [45, Theorem 6.1] (see also [42]) but we write it for the reader's convenience:

Proof. Indeed, since $J \geq 0$, it is immediate to see that $\inf_{(\mathbf{v}, \mathbf{s}) \in \mathcal{U}_{ad}} J(\mathbf{v}, \mathbf{s}) = \delta \geq 0$. We can consider then a minimizing sequence $(\mathbf{v}_n, \mathbf{s}_n) \in \mathcal{U}_{ad}$ such that

$$\delta \leq J(\mathbf{v}_n, \mathbf{s}_n) \leq \delta + \frac{1}{n}, \quad \forall n \in \mathbb{N},$$

and, according to Theorem 7.2.1, the corresponding state (u_n, φ_n, ψ_n) : this, in particular is uniformly bounded in $L^2(0, T; \mathcal{V}) \cap C([0, T]; \mathcal{H}) \cap H^1(0, T; \mathcal{V}')$ with $0 \leq u_n \leq 1$ a.e. in Ω_T and $\varphi_n, \psi_n \geq 0$ a.e. in Ω_T satisfy (7.2.4). By the boundedness of \mathcal{U}_{ad} and (7.2.2), we can select subsequences (that we still denote as) $(\mathbf{v}_n, \mathbf{s}_n)$ and (u_n, φ_n, ψ_n) such that

$$\begin{aligned} (\mathbf{v}_n, \mathbf{s}_n) &\rightarrow (\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) \quad \text{weakly star in } L^\infty(\Omega_T) \times L^\infty(\Omega_T), \\ (u_n, \varphi_n, \psi_n) &\rightarrow (u^*, \varphi^*, \psi^*) \quad \text{weakly in } H^1(0, T; \mathcal{V}') \cap L^2(0, T; \mathcal{V}) \quad \text{and} \quad \text{weakly star in } L^\infty(\Omega_T). \end{aligned}$$

It is worth noticing that so far no relation connects $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)$ and (u^*, φ^*, ψ^*) . Our aim will be to prove that $(u^*, \varphi^*, \psi^*) = G(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)$, namely, that (u^*, φ^*, ψ^*) is the state corresponding to the control, and that $J(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) = \delta$. First of all, by compactness,

$$(u_n, \varphi_n, \psi_n) \rightarrow (u^*, \varphi^*, \psi^*) \quad \text{strongly in } L^2(0, T; \mathcal{H}), \quad (7.4.2)$$

and, owing to the Ascoli-Arzelá Theorem,

$$(u_n(t), \varphi_n(t), \psi_n(t)) \rightarrow (u^*(t), \varphi^*(t), \psi^*(t)) \quad \text{strongly in } \mathcal{V}', \quad \text{uniformly in } t \in [0, T]. \quad (7.4.3)$$

Therefore, it follows that $(u^*(0), \varphi^*(0), \psi^*(0)) = (u_0, \varphi_0, \psi_0)$. Besides, $(u^*, \varphi^*, \psi^*) \in \mathcal{H}^+$ and that φ^* and ψ^* satisfy (7.2.4). Furthermore, due to the boundedness and Lipschitz continuity of all the involved nonlinear functions, these convergences allow to pass to the limit in the problem solved by (u_n, φ_n, ψ_n) , proving that (u^*, φ^*, ψ^*) solves the initial boundary value problem corresponding to $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)$, that is, $(u^*, \varphi^*, \psi^*) = G(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)$.

To accomplish our second task, we decompose the functional J in three parts, namely,

$$J = J_1 + J_2 + J_3,$$

where

$$\begin{aligned} J_1(\mathbf{v}, \mathbf{s}) &= \frac{k_1}{2} \int_{\Omega_T} [u(x, t) - u_Q]^2 dx dt + \frac{k_4}{2} \int_{\Omega_T} [\varphi(x, t) + \psi(x, t) - \ell_Q]^2 dx dt, \\ J_2(\mathbf{v}, \mathbf{s}) &= k_3 \int_{\Omega} u(x, T) dx, \\ J_3(\mathbf{v}, \mathbf{s}) &= \frac{k_2}{2} \int_{\Omega} [u(x, T) - u_\Omega]^2 dx + \frac{k_5}{2} \int_{\Omega} [\varphi(x, T) + \psi(x, T) - \ell_\Omega]^2 dx \\ &\quad + \frac{k_6}{2} \int_{\Omega_T} \mathbf{v}^2(x, t) dx dt + \frac{k_7}{2} \int_{\Omega_T} \mathbf{s}^2(x, t) dx dt. \end{aligned}$$

Now, convergence (7.4.2) immediately gives

$$\lim_{n \rightarrow \infty} J_1(\mathbf{v}_n, \mathbf{s}_n) = J_1(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*).$$

By the uniform boundedness of $\|u_n(T)\|$ following from (7.2.2), we infer that, up to a subsequence,

$$u_n(T) \rightarrow u^*(T) \quad \text{weakly in } H$$

so that

$$\lim_{n \rightarrow \infty} J_2(\mathbf{v}_n, \mathbf{s}_n) = J_2(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*).$$

The last functional J_3 is weakly lower semicontinuous thus

$$J_3(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) \leq \liminf_{n \rightarrow \infty} J_3(\mathbf{v}_n, \mathbf{s}_n).$$

Collecting all our computations, we conclude

$$\delta \leq J(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) \leq \liminf_{n \rightarrow \infty} J(\mathbf{v}_n, \mathbf{s}_n) = \delta,$$

showing that indeed J realizes its minimum value at $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)$. □

We are now in the position to numerically determine an optimal control if we can detect a necessary optimality condition in a geometrically meaningful form. To accomplish our task, we take advantage of Theorem 7.3.1 and of the solution to an additional linear problem. Indeed, we consider the adjoint system to (7.3.2), in the unknowns (y, ϕ, χ) , reading as

$$\begin{cases} -\partial_t y - \operatorname{div}(D\nabla y) = Ay + E\phi + R\chi + k_1(u^* - u_Q) & \text{in } \Omega_T \\ -\partial_t \phi - \Delta \phi = By + Q\phi + H\chi + k_4(\varphi^* + \psi^* - \ell_Q) & \text{in } \Omega_T \\ -\partial_t \chi - \Delta \chi + F_0 \chi = Cy + G\phi + M\chi + k_4(\varphi^* + \psi^* - \ell_Q) & \text{in } \Omega_T \\ D\nabla y \cdot \mathbf{n} = \partial_{\mathbf{n}} \phi = \partial_{\mathbf{n}} \chi = 0 & \text{in } \Sigma_T \\ y(T) = k_2[u^*(T) - u_\Omega] + k_3, & \text{in } \Omega, \\ \phi(T) = k_5[\varphi^*(T) + \psi^*(T) - \ell_\Omega], & \text{in } \Omega, \\ \chi(T) = k_5[\varphi^*(T) + \psi^*(T) - \ell_\Omega] & \text{in } \Omega, \end{cases} \quad (7.4.4)$$

where k_i are the constants appearing in the functional \mathcal{J} while the coefficients are defined as in (7.3.2). Applying [45, Theorem 7.1] (based on [84, Theorem 7.1, p. 181]), we see that this problem admits a unique weak solution $(y, \phi, \chi) \in L^2(0, t; \mathcal{V}) \cap C([0, T]; \mathcal{H}) \cap H^1(0, T; \mathcal{V}')$, that allows to explicit the first order optimality condition as

Lemma 7.4.2. *Provided that (H1)–(H4), (H6)–(H9) and (7.4.1) hold true, if $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) \in \mathcal{U}_{ad}$ is an optimal control and (u^*, φ^*, ψ^*) is the corresponding optimal state, then*

$$\mathbf{v}^* = \mathbb{P}_{K_1} \left(-\frac{\Lambda y}{k_6} \right) \quad \text{and} \quad \mathbf{s}^* = \mathbb{P}_{K_2} \left(-\frac{\Pi y + \Xi \phi + N \chi}{k_7} \right)$$

where (y, ϕ, χ) is the solution to (7.4.4) and \mathbb{P}_{K_i} stands for the projection on K_i ($i = 1, 2$) defined as

$$K_1 = \{v \in L^2(\Omega_T) : 0 \leq v \leq V_{\max}\} \quad \text{and} \quad K_2 = \{s \in L^2(\Omega_T) : 0 \leq s \leq S_{\max}\}.$$

Proof. Assume that $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*) \in \mathcal{U}_{ad}$ is an optimal control and (u^*, φ^*, ψ^*) is the corresponding optimal state. For any fixed $(\bar{\mathbf{v}}, \bar{\mathbf{s}}) \in \mathcal{U}_{ad}$ and any $\mu \in (0, 1)$, we define $(\mathbf{v}^\mu, \mathbf{s}^\mu) = (\mathbf{v}^* + \mu(\bar{\mathbf{v}} - \mathbf{v}^*), \mathbf{s}^* + \mu(\bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*))$. Since $(\mathbf{v}^\mu, \mathbf{s}^\mu) \in \mathcal{U}_{ad}$ by the convexity of this set, we can consider the corresponding state $(u^\mu, \varphi^\mu, \psi^\mu)$ and observe that

$$\frac{J(\mathbf{v}^\mu, \mathbf{s}^\mu) - J(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)}{\mu} \geq 0, \quad \forall \mu \in (0, 1).$$

By Theorem 7.3.1, we can pass to the limit as $\mu \rightarrow 0^+$, proving that the directional derivative of J in $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)$ in the direction $(\bar{\mathbf{v}} - \mathbf{v}^*, \bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*)$ is nonnegative and reads as

$$\begin{aligned} & \left\{ k_1 \int_{\Omega_T} (u^* - u_Q) Y dxdt + k_2 \int_{\Omega} (u^*(T) - u_\Omega) Y(T) dx + k_3 \int_{\Omega} Y(x, T) dx \right. \\ & \quad + k_4 \int_{\Omega_T} (\varphi^*(x, t) + \psi^*(x, t) - \ell_Q) (\Phi + \Psi) dxdt \\ & \quad \left. + k_5 \int_{\Omega} [\varphi^*(T) + \psi^*(T) - \ell_\Omega] (\Phi(T) + \Psi(T)) dx \right\} \\ & \quad + k_6 \int_{\Omega_T} \mathbf{v}^*(\bar{\mathbf{v}} - \mathbf{v}^*) dxdt + k_7 \int_{\Omega_T} \mathbf{s}^*(\bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*) dxdt \geq 0, \end{aligned} \quad (7.4.5)$$

On the other hand, taking advantage of the adjoint problem, we see that

$$\begin{aligned}
& k_1 \int_{\Omega_T} (u^* - u_Q) Y \, dxdt + k_2 \int_{\Omega} (u^*(T) - u_{\Omega}) Y(T) \, dx + k_3 \int_{\Omega} Y(x, T) \, dx \\
& + k_4 \int_{\Omega_T} (\varphi^*(x, t) + \psi^*(x, t) - \ell_Q)(\Phi + \Psi) \, dxdt + k_5 \int_{\Omega} [\varphi^*(T) + \psi^*(T) - \ell_{\Omega}](\Phi(T) + \Psi(T)) \, dx \\
& = \int_{\Omega_T} [\Lambda(\bar{\mathbf{v}} - \mathbf{v}^*)y + (\bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*)(\Pi y + \Xi\phi + N\chi)] \, dxdt.
\end{aligned}$$

To prove this, just multiply the equations in (7.4.4) by Y , Φ and Ψ , respectively. Replacing this last equality in (7.4.5), we obtain the optimality condition as

$$\begin{aligned}
& \int_{\Omega_T} [\Lambda(\bar{\mathbf{v}} - \mathbf{v}^*)y + (\bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*)(\Pi y + \Xi\phi + N\chi)] \, dxdt \\
& + k_6 \int_{\Omega_T} \mathbf{v}^*(\bar{\mathbf{v}} - \mathbf{v}^*) \, dxdt + k_7 \int_{\Omega_T} \mathbf{s}^*(\bar{\mathbf{s}} - \mathbf{s}^*) \, dxdt \geq 0,
\end{aligned}$$

so that the elementary theory of Hilbert spaces leads to the desired expression. \square

Let us conclude our analysis by expressing the optimal control in the easiest possible form, recalling that the projection of $v \in L^2(\Omega_T)$ into

$$K = \{x \in L^2(\Omega_T) : 0 \leq x \leq b \text{ a.e. in } \Omega_T\}$$

is

$$\mathbb{P}_K(v) = \begin{cases} 0 & \text{if } v < 0, \\ v & \text{if } 0 \leq v \leq b, \\ b & \text{if } v > b. \end{cases}$$

As a result, the optimal control $(\mathbf{v}^*, \mathbf{s}^*)$ is characterized as

$$\mathbf{v}^* = \begin{cases} 0, & \text{if } -\Lambda y < 0, \\ -\frac{1}{k_6}\Lambda y, & \text{if } 0 \leq -\frac{1}{k_6}\Lambda y \leq V_{\max}, \\ V_{\max}, & \text{if } -\frac{1}{k_6}\Lambda y > V_{\max}, \end{cases}$$

and

$$\mathbf{s}^* = \begin{cases} 0, & \text{if } -(\Pi y + \Xi\phi + N\chi) < 0, \\ -\frac{1}{k_7}(\Pi y + \Xi\phi + N\chi), & \text{if } 0 \leq -\frac{1}{k_7}(\Pi y + \Xi\phi + N\chi) \leq S_{\max}, \\ S_{\max}, & \text{if } -\frac{1}{k_7}(\Pi y + \Xi\phi + N\chi) > S_{\max}. \end{cases}$$

7.5 Numerical simulations

7.5.1 A simplified model

For the sake of simplicity, we fixed in the previous sections the carrying capacity γ (maximum number of cells that can fit 1 mm^3 of tissue) to one, yielding that the tumor concentration remains in the interval $[0, \gamma] = [0, 1]$. Now, as far as the numerical simulations are concerned, we consider a more realistic carrying capacity, namely $\gamma = 10^6$ (see [62]).

We neglect the necrosis of the tumor, assuming that $g(\varphi + \psi) = 0$. Moreover in the following simulations, the antiangiogenic/antiepileptic treatment \mathbf{s} is fixed and we only search for the optimal chemotherapy quantities required to achieve the desired reduction of the tumor. Therefore, in the cost functional $k_7 = 0$ and, since in practice we cannot target lactate concentrations with the sole chemotherapy treatment, $k_4 = k_5 = 0$ as well. Besides, we set $k_3 = 0$ and we normalize $p(\mathbf{s}) = 1$. Finally we assumed the arterial lactate L to depend on \mathbf{s} as well: notice that the computations of the previous sections can be repeated without any difficulty.

Hence we transform our equations as follows :

$$\left\{ \begin{array}{ll} \partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) = -[a(\varphi + \psi) - \mathbf{v}] \kappa(u), & \text{in } \Omega_T \\ \partial_t \varphi - \alpha \Delta \varphi + k(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}) \left(\frac{\varphi}{K + \varphi} - \frac{\psi}{K' + \psi} \right) = \beta(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}) J, & \text{in } \Omega_T, \\ \epsilon \partial_t \psi - \varrho \Delta \psi + k(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}) \left(\frac{\psi}{K' + \psi} - \frac{\varphi}{K + \varphi} \right) = F(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}) \left[L(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}) - \psi \right], & \text{in } \Omega_T, \\ D\nabla u \cdot \mathbf{n} = \partial_{\mathbf{n}} \varphi = \partial_{\mathbf{n}} \psi = 0, & \text{on } \Sigma_T \\ u(0) = u_0, \quad \varphi(0) = \varphi_0, \quad \psi(0) = \psi_0, & \text{in } \Omega, \end{array} \right. \quad (7.5.1)$$

where $\kappa(u) = -u(1 - \frac{u}{\gamma})$. According to the previous assumptions, we used the following reduced functional:

$$\mathcal{J}(u, \mathbf{v}) = \frac{k_1}{2\gamma^2} \int_0^T \int_{\Omega} [u(x, t) - u_Q]^2 dx dt + \frac{k_2}{2\gamma^2} \int_{\Omega} [u(x, T) - u_{\Omega}]^2 dx + \frac{k_6}{2} \int_0^T \mathbf{v}^2(x, t) dt,$$

and the corresponding adjoint problem:

$$\left\{ \begin{array}{ll} -\partial_t y - \operatorname{div}(D\nabla y) = Ay + E\phi + R\chi + k_1(u^* - u_Q) & \text{in } \Omega_T \\ -\partial_t \phi - \alpha \Delta \phi = By + Q\phi + H\chi & \text{in } \Omega_T \\ -\epsilon \partial_t \chi - \varrho \Delta \chi + F_0 \chi = Cy + G\phi + M\chi & \text{in } \Omega_T \\ D\nabla y \cdot \mathbf{n} = \partial_{\mathbf{n}} \phi = \partial_{\mathbf{n}} \chi = 0 & \text{in } \Sigma_T \\ y(T) = \frac{k_2}{\gamma^2} [u^*(T) - u_{\Omega}], & \text{in } \Omega, \\ \phi(T) = 0, & \text{in } \Omega, \\ \chi(T) = 0 & \text{in } \Omega, \end{array} \right. \quad (7.5.2)$$

with

$$\begin{aligned} A &= [\mathbf{v}^* - a(\varphi^* + \psi^*)] \left(2\frac{u^*}{\gamma} - 1 \right), & B &= C = a'(\varphi^* + \psi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{\gamma} \right), \\ E &= \frac{k(\mathbf{s})}{\gamma} [f_{K'}(\psi^*) - f_K(\varphi^*)] + \frac{\mathbf{b}(\mathbf{s})}{\gamma} J, & Q &= -H = -k(\frac{u^*}{\gamma}, \mathbf{s}) f_{K'}(\varphi^*), \\ G &= k(\frac{u^*}{\gamma}, \mathbf{s}) f_{K'}(\psi^*), & M &= -k(\frac{u^*}{\gamma}, \mathbf{s}) f_{K'}(\psi^*) - F(\mathbf{s}) \frac{u^*}{\gamma}, \end{aligned}$$

$$R = \frac{k(\mathbf{s})}{\gamma} [f_K(\varphi^*) - f_{K'}(\psi^*)] + \frac{F(\mathbf{s})}{\gamma} (L(\frac{u^*}{\gamma}, \tilde{\mathbf{s}}) - \psi^*) + \frac{1}{\gamma} F(\frac{u^*}{\gamma}, \mathbf{s}) L'(\frac{u^*}{\gamma}, \mathbf{s}).$$

Consequently the derivative of $\mathcal{J}(u(\mathbf{v}), \mathbf{v}) = \tilde{J}(\mathbf{v})$ reads:

$$d_{\mathbf{v}} \tilde{J}(\mathbf{v}^*) = k_6 \mathbf{v}^* + \int_{\Omega} \kappa(u^*) y dx,$$

where y is the solution of the adjoint problem.

Algorithm 4 Descent optimization algorithm

Require: $n = 0$ and $\mathbf{v}^0 = 0$, $E = 1$

while $E > 10^{-8}$ **do**

Solve the state equation (7.5.1) with $\mathbf{v} = \mathbf{v}^n$ on $[0, T]$ and get u^n, φ^n, ψ^n .

Evaluate the functional $\mathcal{J}(u^n, \mathbf{v}^n)$

Find (y^n, ϕ^n, χ^n) solution to the adjoint equation (7.5.2) with $u^* = u^n$, $\varphi^* = \varphi^n$, $\psi^* = \psi^n$ and $\mathbf{v}^* = \mathbf{v}^n$.

Evaluate the direction of descent $d^n = d_{\mathbf{v}}\tilde{\mathcal{J}}(u^n)$

Search the descent step σ^n (Armijo's rule, see [20])

Update the control parameter

$$\mathbf{v}^{n+1} = \mathbf{v}^n + \sigma_n d^n$$

Evaluate the error $E = \frac{|\mathcal{J}(u^{n+1}, \mathbf{v}^{n+1}) - \mathcal{J}(u^n, \mathbf{v}^n)|}{|\mathcal{J}(u^{n+1}, \mathbf{v}^{n+1})|}$

end while

7.5.2 Choices of the parameters and protocols

For the simulations presented below, Ω is an ellipse parametrized by $x = 6 \cos \theta$, $y = 8 \sin \theta$, $\theta \in [0, 2\pi]$ representing the part of the brain surrounding the tumor. We discretize the equations (7.5.1) in space with a P_1 - finite element method and in time with an implicit Euler scheme. The mesh step and the time step are respectively taken as $h = 10^{-2}$ and $\delta t = 0.01$. Moreover we take :

$$D = \begin{pmatrix} 0.01 & 0 \\ 0 & 0.005 \end{pmatrix}, \quad a(\varphi + \psi) = \frac{1}{2} \left(0.1 + 1.2 \arctan\left(\frac{\varphi + \psi}{2}\right) \right)^2.$$

We also choose $\epsilon = 0.1$, $K = K' = 3.5$, $\alpha = 0.05$ et $\rho = 0.02$. Concerning the functional parameters we choose $k_1 = 10^4$ (or $k_1 = 0$, see the discussion below), $k_2 = 10^4$ and $k_6 = 1$.

We follow two protocols for the therapies:

Swanson's protocol The chemotherapy cycle is 6 weeks, $\mathbf{v}(t) = v$ during 2 weeks when the chemotherapy is being administered, and $\mathbf{v}(t) = 0$ during the following 4 weeks. This protocol was introduced by Swanson et al. in [139] for patients suffering from low grade glioma. The antiangiogenic/antiepileptic treatment is administered concomitant with the chemotherapy.

The computations are performed up to 30 weeks, with 5 cycles of chemotherapy, the first cycle starting at $t = 0$.

Stupp's protocol The chemotherapy cycle is 4 weeks, $\mathbf{v}(t) = v$ during five days when the chemotherapy is being administered, and $\mathbf{v}(t) = 0$ till the end of the cycle. This protocol was introduced by Stupp et al. in [135] for patients suffering from high grade glioma. The antiangiogenic/antiepileptic treatment is administered concomitant with the chemotherapy.

The computations are performed up to 24 weeks, with 6 cycles of chemotherapy, the first cycle starting at $t = 0$.

In this section we simulate the evolutions of the tumors and lactate concentrations for two virtual patients suffering from glioma. We illustrate that the efficiency of the chemotherapy is related to the lactate concentrations in the patients' tumor cells; more specifically, the higher the lactates concentrations, the weaker the efficacy of chemotherapy. Hence the chemotherapy could be less dosed if the treatment strategy targets, at the same time, the tumor and the lactates.

7.5.3 Patient 1

We set :

$$k\left(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}\right) = \kappa_0 + 3(1 - \mathbf{s})\frac{u}{\gamma}, \quad \beta\left(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}\right) = 1 + 18(1 - \mathbf{s})\frac{u}{\gamma}, \quad F\left(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}\right) = F_0 + 1.5(1 - \mathbf{s})\frac{u}{\gamma},$$

$$L\left(\frac{u}{\gamma}\right) = L_0 + 3\frac{u}{\gamma}, \quad \text{with } \kappa_0 = 0.1, \quad F_0 = 0.0272, \quad \text{and } L_0 = 0.8, \quad J = 0.0272.$$

Here, κ_0 , F_0 , L_0 stand for normal values (in healthy tissues) of the maximum transport rate through monocarboxylate transporters, the cerebral blood flow and the arterial concentration respectively. The tumor area is centered at $(0, 0)$ and is delimited by a circle of radius $r = 0.8$.

7.5.3.1 Swanson's protocol

In Figure 7.1, we take $v = 2$, $\mathbf{s} = 0.9$, $u_0(x, y) = 3 \cdot 10^5$, $\varphi_0 = 1.2$ and $\psi_0 = 0.5$ ($\varphi_0 + \psi_0 = 1.7$) inside the tumor area and $u_0(x, y) = 0$, $\varphi_0 = 0.8$, $\psi_0 = 0.5$ ($\varphi_0 + \psi_0 = 1.3$) outside. We compare the evolution of the tumor cell densities and of the sum of the lactate concentrations at the point $(0, 0)$ in four different cases: no treatment during the 30 weeks, only a chemotherapy treatment, only an antiangiogenic/antiepileptic treatment, and the combination of chemotherapy and lactate targeting treatments. Our results seem consistent with current knowledge, namely, the antiangiogenic/antiepileptic treatment is not efficient by itself, but enhances the effects of the chemotherapy.

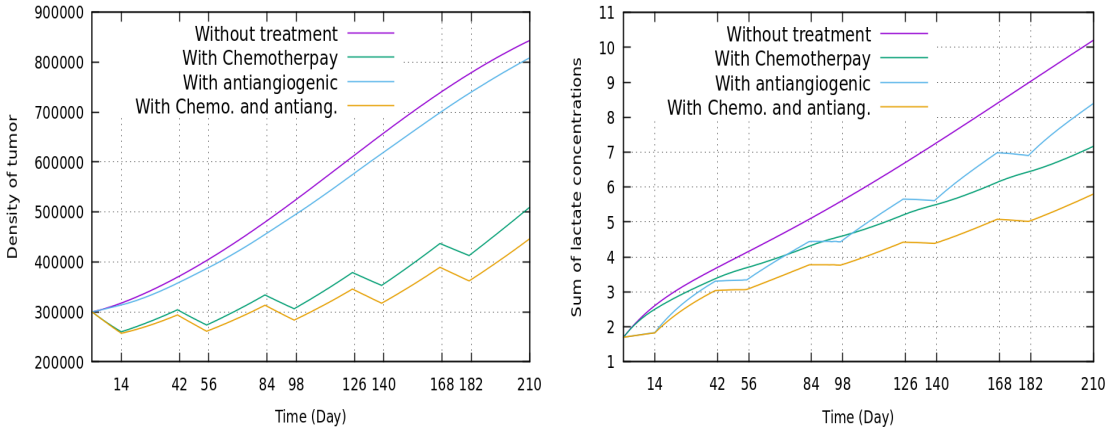


Figure 7.1: Patient 1, $v = 2$, Evolution of the tumor cell density (left) and the sum of lactate concentrations (right) with respect to time at the center of the tumor

Now we set $\mathbf{s} = 0.9$ and search for the minimal amount of chemotherapy required for reducing the tumor cell density to $u_\Omega = u_Q = 40000$. We get $v^* = 5.72$ when the chemotherapy is the only treatment, and $v^* = 5.47$ when the chemotherapy is combined with an antiangiogenic/antiepileptic treatment. Figure 7.2 displays the evolution of the tumor (left) and the lactates (right), submitted to the optimal quantities of chemotherapy in both therapeutic strategies. We see that the trajectories of the tumor cell densities coincide, whereas the dosage of chemotherapy and the trajectories of the lactate concentrations are lower when the treatment combines a chemotherapy and an antiangiogenic/antiepileptic drug.

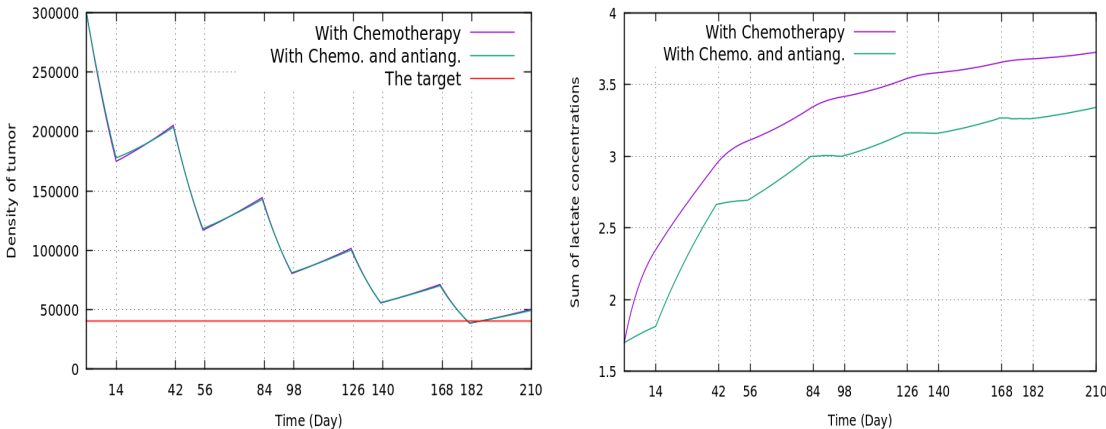


Figure 7.2: Patient 1, Evolution of the tumor and the lactates concentrations, with optimal chemotherapy ($v^* = 5.72$ if chemotherapy only and $v^* = 5.47$ if chemotherapy and antiangiogenic/antiepileptic treatments)

7.5.3.2 Stupp's protocol

We take $u_0(x, y) = 6 \cdot 10^5$ inside the tumor area and $u_0(x, y) = 0$ outside. We assume high initial lactate levels, namely $\varphi_0 = 6, \psi_0 = 2$ ($\varphi_0 + \psi_0 = 8$) inside the tumor area and $\varphi_0 = 0.8, \psi_0 = 0.5$ ($\varphi_0 + \psi_0 = 1.3$) outside. Moreover we choose $u_\Omega = u_Q = 10^5$ and $\mathbf{s} = 0$ (no antiangiogenic/antiepileptic therapy). The computations lead to $v^*(= v_{high}^*) = 17.41$. In the left part of Figure 7.3, we show the evolution, with respect to time, of the tumor cells densities at the point (0,0) when the tumor is treated with the optimal amount of chemotherapy. In the right part of Figure 7.3, we use in the optimization algorithm two different functionals $\mathcal{J}(u, v)$ (in the first one $k_1 = 0$, in the second one $k_1 = 10^4$) and compare the two convergences of the algorithms to the optimal chemotherapy. We can see that both functionals lead to the same optimal value, namely $v^* = 17.41$. Anyway the algorithm converges faster (with respect to the number of iterations) when $k_1 \neq 0$.

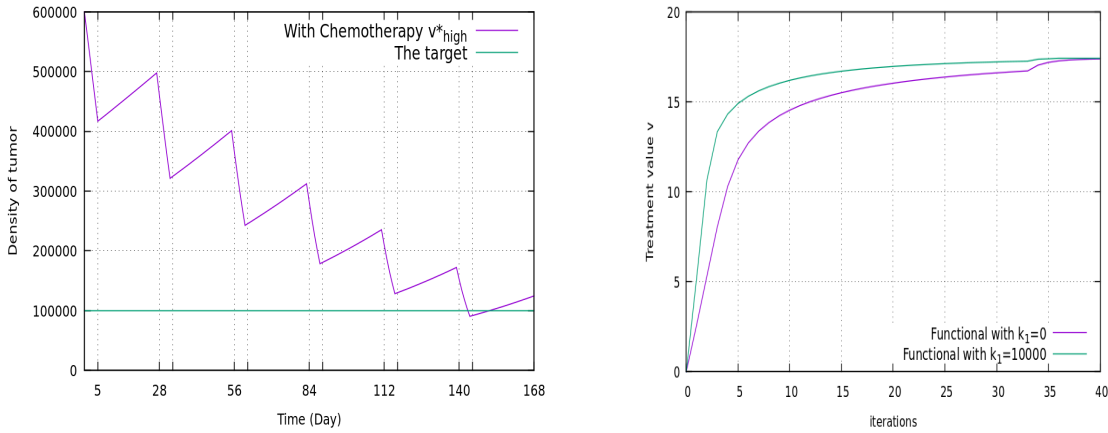


Figure 7.3: Patient 1, Evolution of the tumor and the lactates concentrations, with optimal chemotherapy ($v^* = 17.41$) (left), convergence of the algorithm to the optimal chemotherapy for two different choices of the functional \mathcal{J} (right)

In the left part of Figure 7.4, the computations are performed with the same initial conditions and parameters as in Figure 7.3, except that the lactate concentration level is taken lower inside the tumor area, namely $\varphi_0 = 3, \psi_0 = 1$. This time we obtain $v^*(= v_{low}^*) = 16.1$, which validates the fact that the chemotherapy optimal dosage is smaller than it was in the case of high lactates. In the right part of Figure 7.4, we compare the evolution of the tumor, in case of the high lactate levels of Figure 7.3 $\varphi_0 + \psi_0 = 8$, submitted to the amount of chemotherapy $v_{high}^* = 17.41$ and $v_{low}^* = 16.1$.

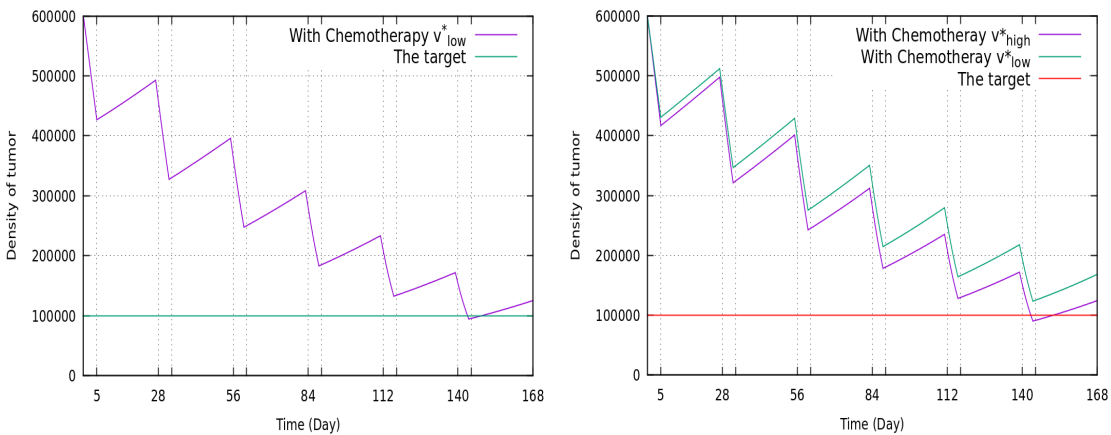


Figure 7.4: Patient 1 with low lactate level, evolution of the tumor with the optimal therapy $v_{low} = 16.1$ (left) ; Patient 1 with high lactate level, comparison of the trajectories of the tumor when the chemotherapy is dosed with v_{low}^* and v_{high}^* (right)

7.5.4 Patient 2

As far as the second virtual patient is concerned we set:

$$k\left(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}\right) = \kappa_0 + (1 - \mathbf{s})\frac{u}{\gamma}, \quad \beta\left(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}\right) = 1 + 6(1 - \mathbf{s})\frac{u}{\gamma}, \quad F\left(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}\right) = F_0 + 0.5(1 - \mathbf{s})\frac{u}{\gamma},$$

$$L\left(\frac{u}{\gamma}, \mathbf{s}\right) = L_0 + 8(1 - \mathbf{s})\frac{u}{\gamma}, \quad J = 0.007, \quad F_0 = 0.3, \quad \text{and } L_0 = 0.3.$$

The tumor area is centered at $(0, 0)$ and is delimited by a circle of radius $r = 1.5$.

7.5.4.1 Swanson's protocol

In Figure 7.5, we take $v = 2$, $u_0(x, y) = 3 \cdot 10^5$, $\varphi_0 = 1.82$, $\psi_0 = 2.29$ ($\varphi_0 + \psi_0 = 4.11$) inside the tumor area and $u_0(x, y) = 0$, $\varphi_0 = 0.8$, $\psi_0 = 0.5$ ($\varphi_0 + \psi_0 = 1.3$) outside the tumor area. We compare the evolution of the tumor cell densities and of the sum of the lactate concentrations at the point $(0, 0)$ in four different cases: no treatment during the 30 weeks, only a chemotherapy treatment, only an antiangiogenic/antiepileptic treatment, and the combination of chemotherapy and antiangiogenic/antiepileptic treatments.

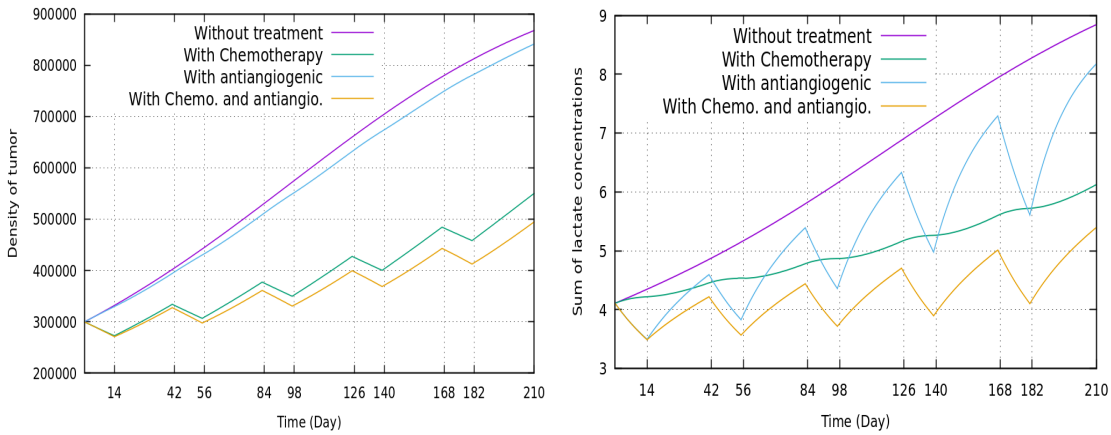


Figure 7.5: Patient 2, $v = 2$, Evolution of the tumor cell density (left) and the sum of lactate concentrations (right) with respect to time at the center of the tumor

Now we take $u_0 = 6 \cdot 10^5$, $\varphi_0 = 1.82$, $\psi_0 = 2.29$ ($\varphi_0 + \psi_0 = 4.11$) inside the tumor area and $u_0(x, y) = 0$, $\varphi_0 = 0.8$, $\psi_0 = 0.5$ ($\varphi_0 + \psi_0 = 1.3$) outside the tumor area. We search for the minimal amount of chemotherapy required for reducing the tumor cell density to $u_\Omega = u_Q = 10^5$. We get $v^* = 6.82$ when the chemotherapy is the only treatment ($\mathbf{s} = 0$), whereas the dose is smaller, $v^* = 6.57$, when the chemotherapy is combined with an antiangiogenic/antiepileptic treatment ($\mathbf{s} = 0.9$). Figure 7.6 displays the evolution of the tumor (left) and the lactates (right), submitted to the optimal quantities of chemotherapy in both therapeutic strategies. We see that the trajectories of the tumor cell densities coincide, whereas the trajectories of the lactate concentrations are lower when the treatment combines a chemotherapy and an antiangiogenic/antiepileptic drug.

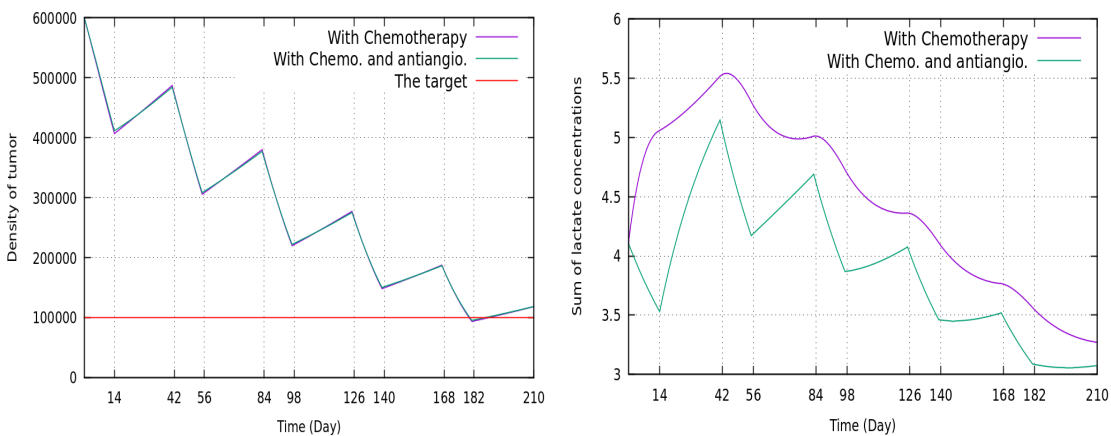


Figure 7.6: Patient 2, Evolution of the tumor and the lactates concentrations, with optimal chemotherapy ($v^* = 6.87$ if chemotherapy only and $v^* = 6.58$ if chemotherapy and antiangiogenic/antiepileptic treatments)

7.5.4.2 Stupp's Protocol

The Figure 7.7 displays trajectories of the tumor cell densities and of lactate concentrations similar to those of Figure 7.6, the only difference being that this time the Stupp's protocol is used. We obtain $v^* = 15.19$ with the sole chemotherapy treatment, and $v^* = 14.9$ when the antiangiogenic/antiepileptic treatment supplements the chemotherapy. The Figure 7.8 displays the brain surrounding the tumor before the therapy (left) and at the end of the treatment, namely the Stupp's protocol with optimal chemotherapy and antiangiogenic/antiepileptic treatment (right).

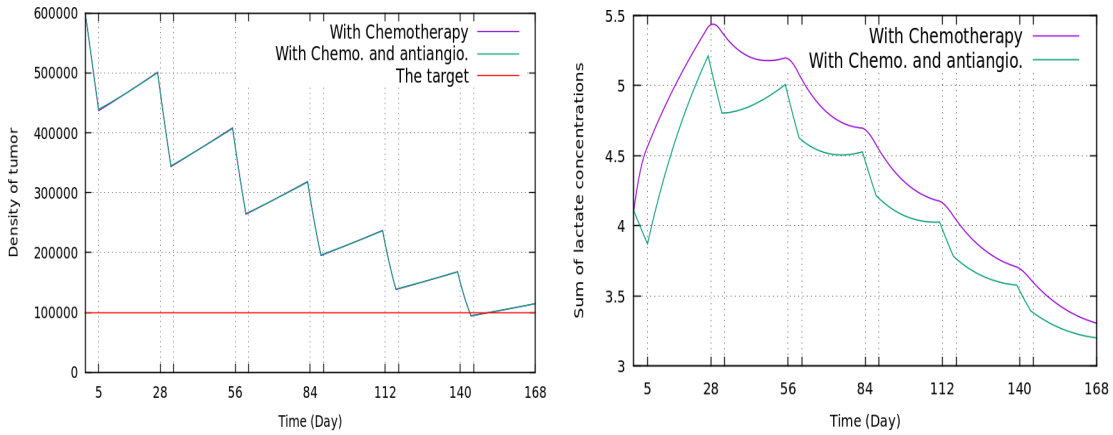


Figure 7.7: Patient 2, Evolution of the tumor and the lactates concentrations, with optimal chemotherapy ($v^* = 15.19$ if chemotherapy only and $v^* = 14.9$ if chemotherapy and antiangiogenic/antiepileptic treatments)

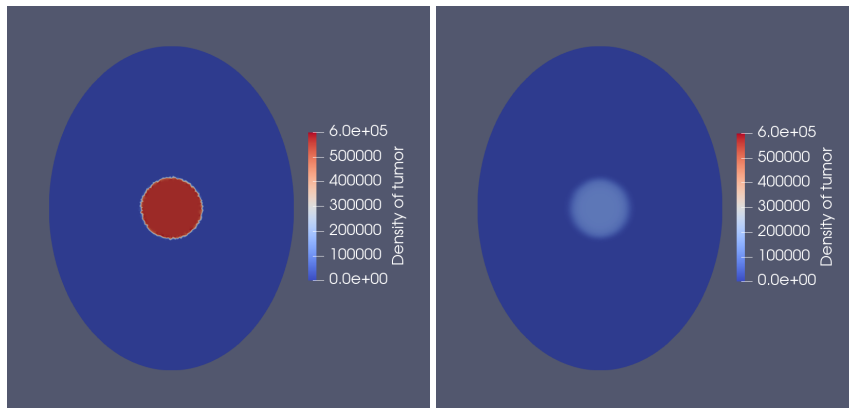


Figure 7.8: Patient 2, Brain surrounding the tumor before treatment (left) and at the end of treatment ($v^* = 14.9$, $s = 0.9$)

Conclusion générale et perspectives

Le but de la thèse était de construire un modèle mathématique "réaliste" permettant de traduire les liens entre les concentrations de lactate et l'évolution des cellules des gliomes, sous l'influence de deux traitements, une chimiothérapie classique et un traitement ciblant la production de lactate.

Dans un premier travail (chapitre 4), nous avons introduit un modèle pour la cinétique du lactate cérébral qui consiste en une équation de type Cahn-Hilliard généralisé. Nous y avons ajouté une fonction de contrôle ω , correspondant à un traitement visant à réduire le taux de lactate (en bloquant la production ou les échanges de lactate). Un tel médicament n'existe pas encore, mais les médicaments anti-angiogéniques ont tout de même en partie cette propriété. Ce contrôle permet d'optimiser le traitement administré à chaque patient souffrant de gliome, afin de réduire ses concentrations de lactate cérébral, et donc de contribuer à ralentir la croissance de sa tumeur, tout en limitant au maximum le dosage de traitement nécessaire. Par rapport à de précédents travaux sur la cinétique du lactate cérébral [10], (voir aussi [30], [67]), nous négligeons le lactate capillaire et ne considérons que l'évolution de la concentration de lactate intracellulaire. Nous avons choisi de travailler avec un modèle simplifié, dans le but de limiter le nombre de paramètres "patients-dépendant" de l'équation à devoir calibrer à partir de données fournies par le CHU de Poitiers. Nous avons effectué l'étude mathématique du modèle ainsi que du problème de contrôle. Puis, pour chaque patient, nous avons identifié les paramètres de l'équation et calculé le dosage optimal ω^* du traitement permettant de ramener les taux de lactate à une valeur cible.

Aux chapitres 5 et 6, nous avons couplé l'équation précédente pour la concentration du lactate, avec une équation de type réaction-diffusion pour modéliser l'évolution de la densité cellulaire d'un gliome de haut grade. Deux thérapies différentes sont ajoutées au modèle : d'un part le terme v qui désigne un médicament cytotoxique (chimiothérapie) pour tuer les cellules cancéreuses, d'autre part, le terme ω qui désigne un médicament ciblant la production de lactate. Les thérapies sont considérées comme des fonctions de contrôle et nous avons recherché une stratégie thérapeutique optimale. L'objectif était de montrer que la combinaison des deux thérapies pouvait améliorer l'efficacité de la chimiothérapie seule, en réduisant la quantité nécessaire de chimiothérapie à administrer aux patients. Nous avons étudié théoriquement ce modèle et le problème de contrôle associé, et nous avons réalisé une étude numérique portant sur des patients virtuels souffrant de gliomes (de grade 3 et 4) traités avec des dosages optimaux de chimiothérapie v^* et de traitement contre les lactates ω^* . Nous avons considéré trois protocoles thérapeutiques différents et comparé les effets du traitement contre les lactates, lorsque celui-ci est administré de manière concomitante avec la chimiothérapie ou de manière continue.

Au chapitre 7, nous avons modifié le modèle tumeur/lactate en utilisant les équations, introduites dans [10], modélisant la cinétique des lactates intracellulaire et capillaire. A nouveau deux thérapies sont considérées : le terme v qui désigne un médicament cytotoxique (chimiothérapie) pour tuer les cellules cancéreuses, et le terme s qui désigne un médicament ciblant à la fois la production et les échanges de lactate. Nous avons étudié mathématiquement l'existence d'une double thérapie optimale. Dans les essais numériques simulant le traitement de patients virtuels souffrant de gliomes, le dosage du traitement contre les lactates était considéré comme fixé, et nous recherchions seulement le traitement optimal pour la chimiothérapie. Nous avons montré que l'efficacité de la chimiothérapie est liée aux concentrations de lactate dans les cellules tumorales des patients; plus précisément, des concentrations de lactate élevées réduisent l'efficacité de la chimiothérapie. Par conséquent, la chimiothérapie peut être moins dosée lorsque les traitements ciblent, en même temps, la tumeur et les lactates. Bien que ce modèle soit plus précis pour modéliser la cinétique des lactates dans le cerveau, il contient de nombreux paramètres à identifier, ce qui paraît peu raisonnable au vu du peu de données dont on dispose pour chaque patient.

Trois ans de thèse n'ont pas suffi pour finaliser l'étude du modèle tumeur/lactates des chapitre 4, 5 et 6. Un certain nombre de points qui nous semble intéressants n'ont pas pu être traités, mais sont envisagés pour la suite de ce travail :

- Un premier point qui mériterait d'être approfondi concerne le calibrage des coefficients κ , κ' et J , pour chaque patient, dans le chapitre 4. Celui-ci a été effectué avec peu de données à notre disposition (on rappelle que ces données sont obtenues par IRM, lors des examens de suivi des patients, et sont donc réguliers mais espacés), il faudrait donc procéder à une analyse de sensibilité de nos résultats.

De plus, lors de nos simulations, le traitement ciblant les lactates était associé au terme J , correspondant à la production/consommation de lactate. Or, très récemment, des essais pré-cliniques ont débuté (cf. [19, 13, 115, 83]), combinant chimiothérapie et inhibiteurs des transporteurs monocarboxylate MCT1 et 4. Or ces transporteurs correspondent au terme κ dans notre modèle. Il serait donc intéressant de reprendre les simulations avec cette fois le terme de traitement ciblant κ .

- Durant la thèse, le CHU de Poitiers avait mis à notre disposition des données de concentrations de lactates correspondant à des patients souffrant de gliomes. Mais nous ne disposions pas, pour

ces patients, de données concernant leurs tumeurs (localisation dans le cerveau, volume, etc...). Lorsque ces données seront disponibles, des simulations bien plus précises pourront être effectuées, en particulier avec l'identification pour chaque patient des paramètres de l'équation de tumeur.

- Pour des raisons de simplification et de limitation des temps de calculs, les simulations n'ont pas été effectuées sur un domaine représentant la géométrie d'un cerveau mais sur une ellipse. Ce choix semblait acceptable puisque nous n'avions pas de données réalistes sur la tumeur. Mais la suite logique de ce travail de thèse consiste à reprendre les simulations des chapitres 5, 6 sur un cerveau, en tenant compte de la localisation initiale de la tumeur, des zones de substance blanche et de substance grise du cerveau puisque la diffusion de la tumeur n'y est pas la même (la diffusion est environ cinq fois plus rapide dans la substance blanche que dans la substance grise).
- Nous ne nous sommes pas intéressés dans la thèse aux problèmes de temps de calculs, importants mais non rédhibitoires lorsque l'on travaille sur un domaine ellipsoïdal. Des simulations plus réalistes nécessiteront de réfléchir à des stratégies de réduction des temps de calculs. Les méthodes de réduction de modèles sont envisagées.

Appendices

1- Derivation of the adjoint system of chapter 4

In order to derive the adjoint system, we apply the Lagrangian principle, defining the Lagrangian function with Lagrange multipliers ξ and π by:

$$\begin{aligned}\mathcal{L}(\varphi, \mu, \omega, \tau, \xi, \pi) &= \mathcal{J}_r(\varphi, \omega, \tau) - \int_0^\tau \int_\Omega (\partial_t \varphi - \Delta \mu + (1 - \omega)g(\varphi) - J) \xi dx dt \\ &\quad - \int_0^\tau \int_\Omega (\mu + \alpha \Delta \varphi - f(\varphi)) \pi dx dt \\ &= \mathcal{J}_r(\varphi, \omega, \tau) - \int_0^\tau \left[- \int_\Omega \partial_t \xi \varphi dx + \int_\Omega \nabla \mu \nabla \xi dx + \int_\Omega (1 - \omega)g(\varphi) \xi dx - \int_\Omega J \xi dx \right] dt \\ &\quad - \int_\Omega [\xi(\tau)\varphi(\tau) - \xi(0)\varphi(0)] dx - \int_0^\tau \left[\int_\Omega \mu \pi dx - \alpha \int_\Omega \nabla \varphi \nabla \pi dx - \int_\Omega f(\varphi) \pi dx \right] dt\end{aligned}$$

The adjoint system is obtained by:

$$D_\varphi \mathcal{L}(\varphi^*, \mu^*, \omega^*, \tau^*, \xi, \pi) \delta \varphi + D_\mu \mathcal{L}(\varphi^*, \mu^*, \omega^*, \tau^*, \xi, \pi) \delta \mu = 0$$

with

$$\begin{aligned}D_\varphi \mathcal{L}(\varphi^*, \mu^*, \omega^*, \tau^*, \xi, \pi) \delta \varphi &= \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \delta \varphi dx dt + \frac{1}{r} \int_{\tau^* - r}^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \delta \varphi dx dt \\ &\quad + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \partial_t \xi \delta \varphi dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (1 - \omega^*) g'(\varphi) \xi \delta \varphi dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \alpha \Delta \pi \delta \varphi dx dt \\ &\quad + \int_0^{\tau^*} \int_\Gamma \alpha \frac{\partial \pi}{\partial \nu} \delta \varphi d\sigma dt + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega f'(\varphi^*) \pi \delta \varphi dx dt - \int_\Omega \xi(\tau^*) \delta \varphi(\tau^*) dx + \int_\Omega \xi(0) \delta \varphi(0) dx\end{aligned}$$

and

$$D_\mu \mathcal{L}(\varphi^*, \mu^*, \omega^*, \tau^*, \xi, \pi) \delta \mu = \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \Delta \xi \delta \mu dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Gamma \frac{\partial \xi}{\partial \nu} \delta \mu d\sigma dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \pi \delta \mu dx dt.$$

So the adjoint system reads

$$\begin{aligned}-\partial_t \xi + \alpha \Delta \pi &= f'(\varphi^*) \pi - (1 - \omega^*) g'(\varphi^*) \xi + (\varphi^* - \hat{\varphi}) \\ &\quad + \frac{1}{r} (\chi_{[\tau^* - r, \tau^*]}(t) (\varphi^* - \hat{\varphi})) \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \\ \pi &= \Delta \xi \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \\ \partial_\nu \xi &= \partial_\nu \pi = 0 \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Gamma \\ \xi(\tau^*) &= 0 \quad \text{in } \Omega\end{aligned}$$

2- Derivation of the adjoint system of chapter 6

In order to derive the adjoint system, we apply the Lagrangian principle, defining the Lagrangian function with Lagrange multipliers ξ , π and y by:

$$\begin{aligned}
\mathcal{L}(\varphi, \mu, u, \omega, v, \tau, \xi, \pi, y) &= \mathcal{J}_r(\varphi, u, \omega, v, \tau) - \int_0^\tau \int_\Omega (\partial_t \varphi - \Delta \mu + \kappa(u)g(\varphi) - (1 - \omega)J(u)) \xi dx dt \\
&\quad - \int_0^\tau \int_\Omega (\mu + \alpha \Delta \varphi - f(\varphi)) \pi dx dt \\
&\quad - \int_0^\tau \int_\Omega \left(\partial_t u - \operatorname{div}(D\nabla u) - (a(\varphi) - v)u(1 - \frac{u}{N}) + uP(\varphi) \right) y dx dt \\
&= \mathcal{J}_r(\varphi, u, \omega, v, \tau) - \int_0^\tau \left[- \int_\Omega \partial_t \xi \varphi dx + \int_\Omega \nabla \mu \nabla \xi dx + \int_\Omega \kappa(u)g(\varphi) \xi dx \right. \\
&\quad \left. - \int_\Omega (1 - \omega)J(u) \xi dx \right] dt - \int_\Omega [\xi(\tau)\varphi(\tau) - \xi(0)\varphi(0)] dx \\
&\quad - \int_0^\tau \left[\int_\Omega \mu \pi dx - \alpha \int_\Omega \nabla \varphi \nabla \pi dx - \int_\Omega f(\varphi) \pi dx \right] dt - \int_0^\tau \left[- \int_\Omega u \partial_t y dx \right. \\
&\quad \left. - \int_\Omega \operatorname{div}(D\nabla u) y dx - \int_\Omega (a(\varphi) - v)u(1 - \frac{u}{N}) y dx + \int_\Omega uP(\varphi) y dx \right] dt \\
&\quad - \int_\Omega [u(\tau)y(\tau) - u(0)y(0)] dx
\end{aligned}$$

The adjoint system is obtained by:

$$\begin{aligned}
D_\varphi \mathcal{L}(\varphi^*, \mu^*, u^*, \omega^*, v^*, \tau^*, \xi, \pi, y) \delta \varphi + D_\mu \mathcal{L}(\varphi^*, \mu^*, u^*, \omega^*, v^*, \tau^*, \xi, \pi, y) \delta \mu \\
+ D_u \mathcal{L}(\varphi^*, \mu^*, u^*, \omega^*, v^*, \tau^*, \xi, \pi, y) \delta u = 0
\end{aligned}$$

with

$$\begin{aligned}
D_\varphi \mathcal{L}(\varphi^*, \mu^*, u^*, \omega^*, v^*, \tau^*, \xi, \pi, y) \delta \varphi &= b_1 \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \delta \varphi dx dt + \frac{b_2}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_\Omega (\varphi^* - \hat{\varphi}) \delta \varphi dx dt \\
&\quad + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \partial_t \xi \delta \varphi dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \kappa(u^*)g'(\varphi^*) \xi \delta \varphi dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \alpha \Delta \pi \delta \varphi dx dt \\
&\quad + \int_0^{\tau^*} \int_\Gamma \alpha \frac{\partial \pi}{\partial \nu} \delta \varphi d\sigma dt + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega f'(\varphi^*) \pi \delta \varphi dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega a'(\varphi^*) u^* (1 - \frac{u^*}{N}) y \delta \varphi dx dt \\
&\quad - \int_\Omega P'(\varphi^*) u^* y \delta \varphi dx dt - \int_\Omega \xi(\tau^*) \delta \varphi(\tau^*) dx + \int_\Omega \xi(0) \delta \varphi(0) dx
\end{aligned}$$

and

$$D_\mu \mathcal{L}(\varphi^*, \mu^*, u^*, \omega^*, v^*, \tau^*, \xi, \pi, y) \delta \mu = \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \Delta \xi \delta \mu dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Gamma \frac{\partial \xi}{\partial \nu} \delta \mu d\sigma dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \pi \delta \mu dx dt.$$

and

$$\begin{aligned}
D_u \mathcal{L}(\varphi^*, \mu^*, u^*, \omega^*, v^*, \tau^*, \xi, \pi, y) \delta u &= b_3 \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (u^* - \hat{u}) \delta u dx dt + \frac{b_4}{r} \int_{\tau^*-r}^{\tau^*} \int_\Omega (u^* - \hat{u}) \delta u dx dt \\
&\quad + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \partial_t y \delta u dx dt - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \kappa'(u^*)g(\varphi^*) \xi \delta u dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega \operatorname{div}(D\nabla y) \delta u dx dt \\
&\quad + \int_0^{\tau^*} \int_\Gamma D\nabla y \cdot \partial \nu \delta u d\sigma dt + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (1 - \omega^*)J'(u^*) \xi \delta u dx dt + \int_0^{\tau^*} \int_\Omega (a(\varphi^*) - v^*) (1 - \frac{2u^*}{N}) y \delta u dx dt \\
&\quad - \int_0^{\tau^*} \int_\Omega P(\varphi^*) y \delta u dx dt - \int_\Omega y(\tau^*) \delta u(\tau^*) dx + \int_\Omega y(0) \delta u(0) dx
\end{aligned}$$

So the adjoint system reads

$$\begin{aligned}
& -\partial_t \xi + \alpha \Delta \pi - f'(\varphi^*) \pi + \kappa(u^*) g'(\varphi^*) \xi - a'(\varphi^*) u^* \left(1 - \frac{u^*}{N}\right) y \\
& + P'(\varphi^*) u^* y - b_1(\varphi^* - \hat{\varphi}) - \frac{b_2}{r} (\chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)(\varphi^* - \hat{\varphi})) = 0 \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \\
& \pi = \Delta \xi \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \\
& -\partial_t y - \operatorname{div}(D\nabla y) + (\kappa'(u^*) g(\varphi^*)) \xi - (1 - \omega^*) J'(u^*) \xi \\
& - (a(\varphi^*) - v^*) \left(1 - \frac{2u^*}{N}\right) y + P(\varphi^*) y - b_3(u^* - \hat{u}) \\
& - \frac{b_4}{r} (\chi_{[\tau^*-r, \tau^*]}(t)(u^* - \hat{u})) = 0 \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Omega \\
& \partial_\nu \xi = \partial_\nu \pi = D\nabla y \cdot \nu = 0 \quad \text{on } (0, \tau^*) \times \Gamma \\
& \xi(\tau^*) = y(\tau^*) = 0 \quad \text{in } \Omega.
\end{aligned}$$

3- Appendix of chapter 7

In this Appendix, for the reader's convenience, we report the computations leading to system (7.3.5) so that we can see, in particular, that (7.3.6) and (7.3.7) hold true. We preliminarily observe that, thanks to a generalization of Mean Value Theorem proved in [42, Appendix], being a and g are of class C^1 , there exist measurable functions x^μ, y^μ , lying between $\varphi^\mu + \psi^\mu$ and $\varphi^* + \psi^*$, such that

$$\begin{aligned}
g(\varphi^\mu + \psi^\mu) - g(\varphi^* + \psi^*) &= g'(x^\mu)(\varphi^\mu + \psi^\mu - \varphi^* - \psi^*) \\
a(\varphi^\mu + \psi^\mu) - a(\varphi^* + \psi^*) &= a'(y^\mu)(\varphi^\mu + \psi^\mu - \varphi^* - \psi^*).
\end{aligned}$$

In particular, x^μ, y^μ inherit the corresponding $L^\infty(\Omega_T)$ -bounds from $\varphi^\mu + \psi^\mu$ and $\varphi^* + \psi^*$.

Analogously, there exist measurable functions $\eta^\mu, \omega^\mu, \tau^\mu, \zeta^\mu, \xi^\mu, \pi^\mu$ such that

$$\begin{aligned}
k(\mathbf{s}^\mu) - k(\mathbf{s}^*) &= k'(\eta^\mu)(\mathbf{s}^\mu - \mathbf{s}^*) \\
p(\mathbf{s}^\mu) - p(\mathbf{s}^*) &= p'(\omega^\mu)(\mathbf{s}^\mu - \mathbf{s}^*) \\
F(\mathbf{s}^\mu) - F(\mathbf{s}^*) &= F'(\tau^\mu)(\mathbf{s}^\mu - \mathbf{s}^*) \\
b(\mathbf{s}^\mu) - b(\mathbf{s}^*) &= b'(\zeta^\mu)(\mathbf{s}^\mu - \mathbf{s}^*) \\
\kappa(u^\mu) - \kappa(u^*) &= \kappa'(\xi^\mu)(u^\mu - u^*) \\
L(u^\mu) - L(u^*) &= L'(\pi^\mu)(u^\mu - u^*).
\end{aligned}$$

Since the values of $\eta^\mu, \omega^\mu, \tau^\mu, \zeta^\mu$ are intermediate between those of \mathbf{s}^* and \mathbf{s}^μ , these functions are bounded in $L^\infty(\Omega_T)$. By the same argument, ξ^μ and π^μ lie between u^* and u^μ therefore they take values in $[0, 1]$. Finally, there exist measurable functions λ^μ and ρ^μ such that

$$\begin{aligned}
f_K(\varphi^\mu) - f_K(\varphi^*) &= f'_K(\lambda^\mu)(\varphi^\mu - \varphi^*) \\
f_{K'}(\psi^\mu) - f_{K'}(\psi^*) &= f'_{K'}(\rho^\mu)(\psi^\mu - \psi^*)
\end{aligned}$$

Again the values of λ^μ and ρ^μ lie between those of φ^* and φ^μ , while ρ^μ is intermediate between ψ^* and ψ^μ , yielding the corresponding $L^\infty(\Omega_T)$ -bounds.

Taking advantage of the above formulae, we see that $Z^\mu = (Y^\mu, \Phi^\mu, \Psi^\mu)$ solves (7.3.5) that reads as

$$\begin{cases}
\partial_t Y^\mu - \operatorname{div}[D\nabla Y^\mu] = A_1 Y^\mu + B_1 Y + A_2 \Phi^\mu + B_2 \Phi + A_3 \Psi^\mu + B_3 \Psi + C_0 \mathbf{v} + C_1 \mathbf{s} \\
\partial_t \Phi^\mu - \Delta \Phi^\mu = A_4 Y^\mu + B_4 Y + A_5 \Phi^\mu + B_5 \Phi + A_6 \Psi^\mu + B_6 \Psi + C_2 \mathbf{s} \\
\partial_t \Psi^\mu - \Delta \Psi^\mu + F_0 \Psi^\mu = A_7 Y^\mu + B_7 Y + A_8 \Phi^\mu + B_8 \Phi + A_9 \Psi^\mu + B_9 \Psi + C_3 \mathbf{s},
\end{cases}$$

where

$$\begin{aligned}
C_0 &= p(\mathbf{s}^*)[\kappa(u^\mu) - \kappa(u^*)] \\
C_1 &= p'(\omega^\mu)\mathbf{v}^\mu\kappa(u^\mu) - p'(\mathbf{s}^*)\mathbf{v}^*\kappa(u^*) \\
C_2 &= \mathbf{k}'(\eta^\mu)u^\mu[f_{K'}(\psi^\mu) - f_K(\varphi^\mu)] - \mathbf{k}'(\mathbf{s}^*)u^*[f_{K'}(\psi^*) - f_K(\varphi^*)] + J[\mathbf{b}'(\zeta^\mu)u^\mu - \mathbf{b}'(\mathbf{s}^*)u^*] \\
C_3 &= \mathbf{F}'(\tau^\mu)u^\mu[L(u^\mu) - \psi^\mu] - \mathbf{F}'(\mathbf{s}^*)u^*[L(u^*) - \psi^*] + \mathbf{k}'(\eta^\mu)u^\mu[f_K(\varphi^\mu) - f_{K'}(\psi^\mu)] \\
&\quad - \mathbf{k}'(\mathbf{s}^*)u^*[f_K(\varphi^*) - f_{K'}(\psi^*)].
\end{aligned}$$

The coefficients in the first equation above are

$$\begin{aligned}
A_1 &= [p(\mathbf{s}^*)\mathbf{v}^* - a^*]\kappa'(\xi^\mu) - g(\varphi^\mu + \psi^\mu) \\
B_1 &= [p(\mathbf{s}^*)\mathbf{v}^* - a^*][\kappa'(\xi^\mu) - \kappa'(u^*)] - [g(\varphi^\mu + \psi^\mu) - g^*] \\
A_2 &= A_3 = -a'(y^\mu)\kappa(u^\mu) - u^*g'(x^\mu) \\
B_2 &= B_3 = -[a'(y^\mu)\kappa(u^\mu) - a'^*\kappa(u^*)] - u^*[g'(x^\mu) - g'^*].
\end{aligned}$$

Here the superscript * in a, g, a', g' means that the function is evaluated in $\varphi^* + \psi^*$. The coefficients in the second equation are

$$\begin{aligned}
A_4 &= -\mathbf{k}(\mathbf{s}^*)[f_K(\varphi^\mu) - f_{K'}(\psi^\mu)] + J\mathbf{b}(\mathbf{s}^*) \\
B_4 &= \mathbf{k}(\mathbf{s}^*)[f_{K'}(\psi^\mu) - f_{K'}(\psi^*) - f_K(\varphi^\mu) + f_K(\varphi^*)] \\
A_5 &= -k(\mathbf{s}^*, u^*)f'_K(\lambda^\mu) \\
B_5 &= -k(\mathbf{s}^*, u^*)[f'_K(\lambda^\mu) - f'_K(\varphi^*)] \\
A_6 &= k(\mathbf{s}^*, u^*)f'_{K'}(\rho^\mu) \\
B_6 &= k(\mathbf{s}^*, u^*)[f'_{K'}(\rho^\mu) - f'_{K'}(\psi^*)].
\end{aligned}$$

Finally in the third equation we have

$$\begin{aligned}
A_7 &= F_0L'(\pi^\mu) + \mathbf{F}(\mathbf{s}^*)[L(u^\mu) + L'(\pi^\mu)u^* - \psi^\mu] + \mathbf{k}(\mathbf{s}^*)[f_K(\varphi^\mu) - f_{K'}(\psi^\mu)] \\
B_7 &= \mathbf{F}(\mathbf{s}^*)[L(u^\mu) - L(u^*) - \psi^\mu + \psi^*] + \mathbf{F}(\mathbf{s}^*, u^*)[L'(\pi^\mu) - L'(u^*)] \\
&\quad + \mathbf{k}(\mathbf{s}^*)[f_K(\varphi^\mu) - f_K(\varphi^*) - f_{K'}(\psi^\mu) + f_{K'}(\psi^*)] \\
A_8 &= k(\mathbf{s}^*, u^*)f'_K(\lambda^\mu) \\
B_8 &= k(\mathbf{s}^*, u^*)[f'_K(\lambda^\mu) - f'_K(\varphi^*)] \\
A_9 &= -k(\mathbf{s}^*, u^*)f'_{K'}(\rho^\mu) - \mathbf{F}(\mathbf{s}^*)u^* \\
B_9 &= -k(\mathbf{s}^*, u^*)[f'_{K'}(\rho^\mu) - f'_{K'}(\psi^*)].
\end{aligned}$$

Noticing that, due to (7.3.4),

$$x^\mu, y^\mu \rightarrow \varphi^* + \psi^*, \lambda^\mu \rightarrow \varphi^*, \rho^\mu \rightarrow \psi^*, \pi^\mu, \xi^\mu \rightarrow u^*, \eta^\mu, \tau^\mu, \zeta^\mu, \omega^\mu \rightarrow \mathbf{s}^* \text{ in } C([0, T]; H), \quad (7.5.3)$$

then, being Lipschitz continuous all the involved nonlinearities by assumption, it is readily seen that

$$\lim_{\mu \rightarrow 0^+} \|B_k\|_{L^2(0, T; H)} = 0, \text{ for } k = 1, \dots, 9, \quad \text{and} \quad \lim_{\mu \rightarrow 0^+} \|C_j\|_{L^2(0, T; H)} = 0, \text{ for } j = 0, \dots, 4.$$

Besides, the $L^\infty(\Omega_T)$ bounds for the solutions together with the continuity of the nonlinearities yield $A_k, B_k \in L^\infty(\Omega_T)$ with

$$\|A_k\|_{L^\infty(\Omega_T)} \leq C_T, \quad k = 1, \dots, 9.$$

Bibliography

- [1] A. Alentorn, N. Weiss, J. -Y. Delattre and A. Idbaih, *Avancées dans les tumeurs cérébrales primitives malignes de l'adulte : quels patients transférer en réanimation médicale*, *Réanimation*, **24**(4) (2015), 424–432.
- [2] J.C.L. Alfonso, K. Talkenberger, M. Seifert, B. Klink, A. Hawkins-Daarud, K.R. Swanson, H. Hatzikirou, A. *Deutsch The biology and mathematical modelling of glioma invasion: a review*, *J. R. Soc. Interface*, **14** (2017), 20170490.
- [3] H. Alsayed, H. Fakh, A. Miranville and A. Wehbe, *On an optimal control problem describing lactate production inhibition*, *Applicable Analysis*, **102**(6) (2023), 1711-1731.
- [4] H. Alsayed, H. Fakh, A. Miranville and A. Wehbe, *On an optimal control problem describing lactate transport inhibition*, 2022, HAL-03850509.
- [5] J. F. R. Antón, *Warburg Effect: metabolism in cancer cells*, *CIENCIA* , <https://josefelixrodriguezantonweb.com/2016/09/10/warburg-effect-metabolism-in-cancer-cells/>
- [6] A.C. Aristotelous, O.A. Karakashian, and S.M. Wise, *Adaptive, second-order in time, primitive-variable discontinuous Galerkin schemes for a Cahn-Hilliard equation with a mass source*, *IMA J. Numer. Anal.*, **35** (2015), 1167–1198.
- [7] A. Aubert, R. Costalat, R. Valabrègue, *Modelling of the coupling between brain electrical activity and metabolism*, *Acta biotheoretica*, **49** (2001), 301–326.
- [8] A. Aubert, R. Costalat, *A model of the coupling between brain electrical activity, metabolism, and hemodynamics : application to the interpretation of functional neuroimaging*, *Neuroimage*, **17** (2002), 1162–1181.
- [9] A. Aubert et R. Costalat, *Interaction between astrocytes and neurons studied using a mathematical model of compartmentalized energy metabolism*, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **25** (2005), 1476–1490.
- [10] A. Aubert, R. Costalat, P. J. Magistretti and L. Pellerin, *Brain lactate kinetics: modeling evidence for neuronal lactate uptake upon activation*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102** (2005), 16448–16453.
- [11] K. Bahrami, M. Kim, *Optimal control of multiplicative control systems arising from cancer therapy*, *IEEE Transactions on Automatic Control*, **20** (1975), 537-542.
- [12] M. Baron, L. Bauchet, V. Bernier, L. Capelle, D. Fontaine, P. Gatignol, J. Guyotat, M. Leroy, E. Mandonnet, J. Pallud et al., *Gliomes de grade ii*, *EMC-Neurol*, **5** (2008), 1-17.
- [13] D. Benjamin and M.N. Hall *Combining metformin with lactate transport inhibitors as a treatment modality for cancer - recommendation proposal* *Frontiers in Oncology* DOI 10.3389/fonc.2022.1034397
- [14] S. Benzekry, C. Lamont, A. Beheshti, A. Tracz, J. M. L. Ebo, L. Hlatky, P. Hahnfeldt, *Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth*, *PLoS computational biology*, **10**(8) (2014), e1003800.
- [15] A. Berger, *How does it work?: Magnetic resonance imaging.*, *BMJ: British Medical Journal*, **324**(7328) (2002), 35.
- [16] A. Bertozzi, S. Esedoglu, and A. Gillette, *Analysis of a two-scale Cahn-Hilliard model for binary image inpainting*, *Multiscale Model. Simul.*, **6** (2007), 913–936.

- [17] A. Bertozzi, S. Esedoglu, and A. Gillette, *Inpainting of binary images using the Cahn-Hilliard equation*, IEEE Trans. Image Proc., (2007), 285–291.
- [18] M.U. Bogdańska, M. Bodnar, ...and V.M. Pérez-García, *A mathematical model of low grade gliomas treated with temozolomide and its therapeutical implications*, Mathematical biosciences, **288** (2017), 1-13.
- [19] H.E. Bridgewater, E.M. Bolitho, I. Romero-Canelón, P.J. Sadler, JPC Coverdale , *Targeting lactate metabolism with synergistic combinations of synthetic catalysts and monocarboxylate transporter inhibitors*, Journal of Biological Inorganic Chemistry, **28** (2023), 345-353.
- [20] F. Bonnans, J.-C. Gilbert, C. Lemaréchal, and C. Sagastizábal, *Optimisation Numerique : Aspects theoriques et pratiques (Mathématiques et Applications)*. Springer, 1997.
- [21] G. A. Brooks, *Lactate shuttles in nature*, Biochem Soc Trans, **30** (2002), 258—64.
- [22] J. P. Brouland and A. F. Hottinger, *Nouvelle classification OMS 2016 des gliomes: quels changements*, Rev. Med. Suisse, **13**(579) (2017), 1805-1809.
- [23] T. P. Brown, E. Mina, V. Ganapathy, *Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: Role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon*, Pharmacology & Therapeutics, **206** (2020), 107451.
- [24] R. Buxton, K. Miller, E. Wong, L. Frank, *Application of the balloon model to the bold response to stimuli of different duration*, Proceedings of the 7th Annual Meeting of ISMRM., Philadelphia, 1999, p 1735.
- [25] J.W. Cahn, *On spinodal decomposition*, Acta Metall., **9**(9) (1961), 795-801.
- [26] J.W. Cahn and J.E. Hilliard, *Free energy of a nonuniform system I. Interfacial free energy*, J. Chem. Phys., **28** (1958), 258-267.
- [27] V. Chalupeckí, *Numerical studies of Cahn-Hilliard equation and applications in image processing*, Proceedings of Czech–Japanese Seminar in Applied Mathematics, (2004).
- [28] M.M. Chaumeil, M. Radoul, C. Najac, P. Eriksson, P. Viswanath, MD Blough, C. Chesnelong, HA Luchman, JG Cairncross, SM Ronen *Hyperpolarized ¹³C MR imaging detects no lactate production in mutant IDH1 gliomas: Implications for diagnosis and response monitoring* Neuroimage Clin, **12** (2016), pp180–189.
- [29] J. Chen, Y. Zhu, C. Wu and J. Shi, *Engineering lactate-modulating nanomedicines for cancer therapy*, Chem. Soc. Rev., **52** (2023), 973-1000.
- [30] L. Cherfils, S. Gatti, A. Miranville and R. Guillevin, *Analysis of a model for tumor growth and lactate exchanges in a glioma*, Discrete Cont. Dyn. Sys. S, **14**(8) (2021), 2729-2749.
- [31] L. Cherfils, S. Gatti, C. Guillevin, A. Miranville, R. Guillevin, *On a tumor growth model with brain lactate kinetics*, Mathematical Medicine and Biology: A journal of the IMA, **39**(4) (2022), 382-409.
- [32] L. Cherfils, A. Miranville, and S. Peng, *Higher-order anisotropic models in phase separation*, Advances in Nonlinear Analysis, **8**(1) (2019), 278–302.
- [33] L. Cherfils, A. Miranville, S. Peng, and W. Zhang, *Higher-order generalized Cahn-Hilliard equations*, E. Jou. of Qualitative Theory of Differential Equations, **2017**(9) (2017), 1-22.
- [34] L. Cherfils, A. Miranville, and S. Zelik, *On a generalized Cahn-Hilliard equation with biological applications*, Discrete Cont. Dyn. Systems B, **19** (2014), 2013–2026.
- [35] L. Cherfils, H. Fakhri, and A. Miranville, *Finite-dimensional attractors for the Bertozzi–Esedoglu–Gillette–Cahn–Hilliard equation in image inpainting*, Inv. Prob. Imag, **9** (2015), 105–125.
- [36] O. Clatz, P. -Y. Bondiau, H. Delingette, G. Malandain, M. Sermesant, S. K. Warfield, N. Ayache, *In silico tumor growth : application to glioblastomas*, In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI, pages 337–345. Springer, 2004.
- [37] O. Clatz, M. Sermesant, P. -Y. Bondiau, H. Delingette, S. K. Warfield, G. Malandain, N. Ayache, *Realistic simulation of the 3-d growth of brain tumors in mr images coupling diffusion with biomechanical deformation*, IEEE Transactions on Medical Imaging, **24**(10) (2005), 1334-1346.

- [38] M. Cloutier, F. B. Bolger, J. P. Lowry and P. Wellstead, *An integrative dynamic model of brain energy metabolism using in vivo neurochemical measurements*, *Journal of Computational Neuroscience*, **27** (2009), 391–414.
- [39] D. Cohen, and J.M. Murray, *A generalized diffusion model for growth and dispersion in a population*, *J. Math. Biol.*, **12** (1981), 237–248.
- [40] P. Colli, G. Gilardi, E. Rocca, J. Sprekles, *Optimal distributed control of a diffuse interface model of tumor growth*, *Nonlinearity*, **30**(6) (2017), 2518.
- [41] P. Colli, H. Gomez, G. Lorenzo, G. Marinoschi, A. Reali, E. Rocca, *Mathematical analysis and simulation study of a phase-field model of prostate cancer growth with chemotherapy and antiangiogenic therapy effects*, *Math. Models Methods Appl. Sci.*, **30**(7) (2020), 1253-1295.
- [42] P. Colli, H. Gomez, G. Lorenzo, G. Marinoschi, A. Reali, E. Rocca, *Optimal control of cytotoxic and antiangiogenic therapies on prostate cancer growth*, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, **31**(07) (2021), 1419-1468.
- [43] M. Conti, S. Gatti, A. Miranville, *Mathematical analysis of a model for proliferative-to-invasive transition of hypoxic glioma cells*, *Nonlinear Analysis*, **189** (2019), 111572, 17 pp.
- [44] M. Conti, S. Gatti, and A. Miranville, *Attractors for a Caginalp model with a logarithmic potential and coupled dynamic boundary conditions*, *Anal. Appl.*, **11**(6) (2013), 1350024.
- [45] M. Conti, S. Gatti and A. Miranville, *Mathematical analysis of a phase-field model of brain cancers with chemotherapy and antiangiogenic therapy effects*, *AIMS Mathematics*, **7**(1) (2022), 1536–1561.
- [46] G. M. Cooper and R. E. Hausman, *The cell: a molecular approach*. *Sinauer Associates*, Sunderland, MA, 2000.
- [47] C. Corbet, O. Feron, *Tumour acidosis: From the passenger to the driver's seat*, *Nat Rev Cancer*, **17** (2017), 577-93.
- [48] M. Cordier-Bussat, C. Thibert, P. Sujobert, L. Genestier, É. Fontaine and M. Billaud, *Même l'effet Warburg est oxydable-Coopération métabolique et développement tumoral*, *médecine/sciences*, **34**(8-9) (2018), 701–708.
- [49] K. G. de la Cruz-López, L. J. Castro-Muñoz, D. O. Reyes-Hernández, A. García-Carrancá and J. Manzo-Merino, *Lactate in the Regulation of Tumor Microenvironment and Therapeutic Approaches*, *Front. Oncol.*, **9** (2019), 1143.
- [50] I.C. Dolcetta, and S.F. Vita, *Area-preserving curve-shortening flows : from phase separation to image processing*, *Interfaces Free Bound.*, **4** (2002), 325–343.
- [51] N. ElTannir, C. David, *La Spectrométrie du Proton par Résonance Magnétique Nucléaire in Vivo*, *Projet DESS "TBH"*, UTC, 01-02, URL : www.utc.fr/master-qualite/public/publications/qualite_et_biomedical/UTC/dess_tbh/01_02/Projets/spectrometrie/spectrometrie.htm
- [52] J. Erlebacher, M.J. Aziz, A. Karma, N. Dimitrov, and K. Sieradzki, *Evolution of nanoporosity in dealloying*, *Nature*, **410** (2001), 450–453.
- [53] H. Fakh, *A Cahn-Hilliard equation with a proliferation term for biological and chemical applications*, *Asympt. Anal.*, **94** (2015), 71–104.
- [54] K. Fischer, P. Hoffmann, S. Voelkl, et al. *Inhibitory effect of tumour cell-derived lactic acid on human T cells*, *Blood*, **109** (2007), 3812-9.
- [55] S. Frigeri, and M. Grasselli, *Nonlocal Cahn-Hilliard-Navier-Stokes systems with singular potentials*, *Dynamics of PDE*, **9** (2012), 273-304.
- [56] C. G. Gal, A. Giorgini, and M. Grasselli, *The nonlocal Cahn-Hilliard equation with singular potential : well-posedness, regularity and strict separation property*, *J. Diff. Eqns.*, **263**(9) (2017), 5253–5297.
- [57] D. Galanaud, F. Nicoli, S. Confort-Gouny, Y. Le Fur, D. Dormont, N. Girard, J. P. Ranjeva, P. J. Cozzone, *Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale*, *Journal de Radiologie*, **88**(3) (2007), 483-496.

- [58] H. Garcke, K.F. Lam, and E. Rocca, *Optimal Control of Treatment Time in a Diffuse Interface Model of Tumor Growth*, *Appl Math Optim*, **78** (2018), 495–544.
- [59] A. Gjedde, *The relation between brain function and cerebral blood flow and metabolism*, *Cerebrovascular disease*, (1997), p. 23–40.
- [60] A. Gjedde, S. Marrett, *Glycolysis in neurons, not astrocytes, delays oxidative metabolism of human visual cortex during sustained checkerboard stimulation in vivo*, *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **21** (2001), 1384–1392.
- [61] <https://www.gliocure.com/patients-familles/glioblastome/>
- [62] H. Gomez, *Quantitative analysis of the proliferative-to-invasive transition of hypoxic glioma cells*, *Integr. Biol.*, **9** (2017), 257-262.
- [63] M. Grasselli, A. Miranville, and G. Schimperna, *The Caginalp phase-field system with coupled dynamic boundary conditions and singular potentials*, *Discrete Contin. Dyn. Systems*, **28** (2010), 67–98.
- [64] H. Greenspan, *Models for the growth of a solid tumor by diffusion*, *Studies in Applied Mathematics*, **51** (1972), 317–340.
- [65] C. E. Griguer, C. R. Oliva and G. Y. Gillespie, *Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines*, *Journal of Neuro-oncology*, **74** (2005), 123–133.
- [66] B. Gompertz, *On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies*, *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, **115** (1825), 513–583.
- [67] C. Guillevin, R. Guillevin, A. Miranville and A. Perillat-Mercerot, *Analysis of a mathematical model for brain lactate kinetics*, *Mathematical Biosciences and Engineering*, **15**(5) (2018), 1225-1242.
- [68] R. Guillevin, C. Menuel, J.-N. Vallée, J.-P. Françoise, L. Capelle, C. Habas, G. De Marco, J. Chiras and R. Costalat, *Mathematical modeling of energy metabolism and hemodynamics of WHO grade II gliomas using in vivo MR data*, *Comptes rendus biologiques*, **334** (2011), 31-38.
- [69] J. Guyon, I. Fernandez-Moncada, C. Larrieu, ... and T. Daubon, *Lactate dehydrogenases promote glioblastoma growth and invasion via a metabolic symbiosis* *EMBO Molecular Medicine*, e15343, 2022.
- [70] S. Haberer, A. Assouline and J.-J. Mazon, *Gliomes cérébraux Malignant gliomas*, *Cancer/R adiothérapie 14 Suppl.*, **1** (2010), S14– S22.
- [71] Halford, *Clin Cancer Res*, **29**20231429-1439.
- [72] P. C. D. W. Hamer, E. J. Hendriks, E. Mandonnet, F. Barkhof, A. H. Zwinderman et H. Duffau, *Resection probability maps for quality assessment of glioma surgery without brain location bias*, *PLoS one*, **8** (2013), p e73353.
- [73] H. L. P. Harpold, E. C Alvord Jr, K. R. Swanson, *The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion*, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **66**(1) (2007), 1-9.
- [74] N. Hay, *Reprogramming glucose metabolism in cancer: Can it be exploited for cancer therapy?*, *Nature Reviews. Cancer*, **16** (2016), 635–649.
- [75] G. Hoang, S. Udupa, and A. Le, *Application of metabolomics technologies toward cancer prognosis and therapy*, *International Review of Cell and Molecular Biology*, **347** (2019), 191–223.
- [76] P. Jacquet, A. Stéphanou, *Metabolic Reprogramming, Questioning, and Implications for Cancer*. *Biology*, **10** (2021), 129.
- [77] S. Jbabdi, E. Mandonnet, H. Duffau, L. Capelle, K.R. Swanson, M. Péligrini-Issac, R. Guillevin, H. Benali, *Simulation of anisotropic growth of low-grade gliomas using diffusion tensor imaging*, *Magnetic Resonance in Medicine*, **54** (2005) 616–624.
- [78] B. Kastler, D. Vetter, Z. Patay, P. German, *Comprendre l'IRM: Manuel d'autoapprentissage (7ème éd)*, Elsevier Masson SAS, (2011).
- [79] E. Khain, and L.M. Sander, *A generalized Cahn-Hilliard equation for biological applications*, *Phys. Rev. E*, **77** (2008), 051129, 7pp.

- [80] I. Klapper, and J. Dockery, *Role of cohesion in the material description of biofilms*, Phys. Rev. E, **74** (2006), 0319021–0319028.
- [81] R.V. Kohn, and F. Otto, *Upper bounds for coarsening rates*, Commun. Math. Phys., **229** (2002), 375-395.
- [82] W. G. Kuhr, C. J. van den Berg, J. Korf, *In vivo identification and quantitative evaluation of carrier-mediated transport of lactate at the cellular level in the striatum of conscious, freely moving rats*, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, **8** (1988), 848-856.
- [83] S. Kumstel, T. Schreiber, L. Goldstein, J. Stenzel, T. Lindner, M. Joksch et al. , *Targeting pancreatic cancer with combinatorial treatment of CPI-613 and inhibitors of lactate metabolism*, PLoS ONE, **17**(4) : e0266601 (2022).
- [84] O. A. Ladyzenskaja, V. A. Solonnikov and N. N. Uralceva, *Linear and Quasi-linear Equations of Parabolic Type, Vol. 23, Translations of Mathematical Monographs*, American Mathematical Society, 1968.
- [85] M. Lahutte-Auboin, R. Costalat, J.-P. Françoise, R. Guillevin, *Dip and Buffering in a fast-slow system associated to Brain Lactate Kinetics*, preprint, arXiv:1308.0486.
- [86] M. Lahutte-Auboin, R. Guillevin, J.-P. Françoise, J.-N. Vallée and R. Costalat, *On a minimal model for hemodynamics and metabolism of lactate : application to low grade glioma and therapeutic strategies*, Acta Biotheoretica, **61** (2013), 79–89.
- [87] A. K. Laird, *Dynamics of tumor growth*, Br. J. Cancer, **13** (1964), 490-502.
- [88] J.S. Langer, *Theory of spinodal decomposition in alloys*, Ann. Phys., **65** (1975), 53-86.
- [89] A. LE, *The heterogeneity of cancer metabolism*, Springer Nature, 2021.
- [90] J.L. Lions, *Équations Différentielles Opérationnelles at Problèmes aux Limites non Linéaires*, Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg, Germany, 1961.
- [91] L. Li, A. Miranville and R. Guillevin, *Cahn–Hilliard Models for Glial Cells*. Appl Math Optim, **84** (2021), 1821–1842.
- [92] Q.-X. Liu, A. Doelman, V. Rottschäfer, M. de Jager, P.M.J. Herman, M. Rietkerk, and J. van de Koppel, *Phase separation explains a new class of self-organized spatial patterns in ecological systems*, Proc. Nation. Acad. Sci., **110**(29) (2013), 11905–11910.
- [93] A. Logg, K.-A. Mardal, G. N. Wells et al. *Automated Solution of Differential Equations by the Finite Element Method*, The FEniCS Book, Springer(2012).
- [94] A. J. Lotka, *Elements of Physical Biology*, Williams & Wilkins Company, (1925) 460 p.
- [95] L. Longhitano, N. Vicario, S. Forte, C. Giallongo, G. Broggi et al. *Lactate modulates microglia polarization via IGFBP6 expression and remodels tumor microenvironment in glioblastoma*, Cancer Immunology, Immunotherapy, **72**(2023) 1–20.
- [96] P. J. Magistretti and I. Allaman, *A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging*, Neuron, **86** (2015), 883–901.
- [97] S. Maier-Paape, and T. Wanner, *Spinodal decomposition for the Cahn-Hilliard equation in higher demensions. Part I : Probability and wavelength estimate*, Commun. Math. Phys., **195** (1998), 435-464.
- [98] S. Maier-Paape, and T. Wanner, *Spinodal decomposition for the Cahn-Hilliard equation in higher demensions : Nonlinear dynamics*, Arch. Ration. Mech. Anal., **151** (2000), 187-219.
- [99] S. Mangia, G. Garreffa, M. Bianciardi, F. Giove, F. Di Salle and B. Maraviglia, *The aerobic brain: Lactate decrease at the onset of neural activity*, Neuroscience, **118** (2003), 7–10.
- [100] J.R. Mangiardi and P. Yodice, *Metabolism of the malignant astrocytoma*, Neurosurgery, **26** (1990), 1-19.
- [101] M.K. Miller, J.M. Hyde, M.G. Hetherington, A. Cerezo, G.D.W. Smith, and C.M. Elliott, *Spinodal decomposition in Fe-Cr alloys : Experimental study at the atomic level and comparison with computer models–I. Introduction and methodology*, Acta Metall. Mater, **43**(9) (1995), 3385-3401.

- [102] M.K. Miller, J.M. Hyde, M.G. Hetherington, A. Cerezo, G.D.W. Smith, and C.M. Elliott, *Spinodal decomposition in Fe-Cr alloys : Experimental study at the atomic level and comparison with computer models–II. Development of domain size and composition amplitude*, Acta Metall. Mater, **43**(9) (1995), 3403-3413.
- [103] M.K. Miller, J.M. Hyde, M.G. Hetherington, A. Cerezo, G.D.W. Smith, and C.M. Elliott, *Spinodal decomposition in Fe-Cr alloys : Experimental study at the atomic level and comparison with computer models–III. Introduction and methodology*, Acta Metall. Mater, **43**(9) (1995), 3415-3426.
- [104] N. Minami, K. Tanaka, T. Sasayama, E. Kohmura, H. Saya, O. Sampetean , *Lactate Reprograms Energy and Lipid Metabolism in Glucose-Deprived Oxidative Glioma Stem Cells Metabolites*, **11**(5)(2021)
- [105] A. Miranville, *Existence of solutions to a Cahn-Hilliard type equation with a logarithmic nonlinear term*, Mediterr. J. Math., **16** (2019), 1–18.
- [106] A. Miranville, *The Cahn-Hilliard equation : recent advances and applications*. Society for Industrial and Applied Mathematics, (2019)
- [107] A. Miranville, *On the phase-field-crystal model with logarithmic nonlinear terms*, RACSAM, **110** (2016), 145–157.
- [108] A. Miranville, *Sixth-order Cahn-Hilliard equations with logarithmic nonlinear terms*, Appl. Anal., **94** (2015), 2133–2146.
- [109] A. Miranville, *Some mathematical models in phase transition*, Discrete Contin. Dyn. Systems S, **7** (2014), 271–306.
- [110] A. Miranville, and S. Zelik, *Robust exponential attractors for Cahn-Hilliard type equations with singular potentials*, Math. Methods Appl. Sci., **27** (2004), 545–582.
- [111] A. Miranville, *A generalized Cahn-Hilliard equation with logarithmic potentials*, Continuous and Distributed Systems II: Theory and Applications, (2015), 134-148.
- [112] A. Miranville, *Asymptotic behavior of a generalized Cahn-Hilliard equation with a proliferation term*, Appl. Anal. , **92** (2013), 1308–1321.
- [113] A. Miranville, *The Cahn-Hilliard equation and some of its variants*, AIMS Math., **2** (2017), 479–544.
- [114] J. D. Murray, *Mathematical biology*, Springer-Verlag, New York, 2002
- [115] R.A. Noble, H. Thomas, Y. Zhao et al. *Simultaneous targeting of glycolysis and oxidative phosphorylation as a therapeutic strategy to treat diffuse large B-cell lymphoma*, British Journal of Cancer, **127** (2022), 937–947.
- [116] A. Novick-Cohen, *The Cahn-Hilliard equation : Mathematical and modeling perspectives*, Adv. Math. Sci. Appl., **8** (1998), 965–985.
- [117] A. Novick-Cohen, *The cahn–hilliard equation*, Handbook of differential equations: evolutionary equations, **4** (2008), 201–228.
- [118] J. C. Orban, X. Leverve, C. Ichai, *Lactate: The energy substrate of the future*, Réanimation, **19** (2010), 384-392.
- [119] A. Oron, S.H. Davis, and S.G. Bankoff, *Long-scale evolution of thin liquid films*, Rev. Mod. Phys., **69** (1997), 931–980.
- [120] A. A. Patel, E. T. Gawlinski, S. K. Lemieux, R.A. Gatenby, *A cellular automaton model of early tumor growth and invasion: the effects of native tissue vascularity and increased anaerobic tumor metabolism*, Journal of theoretical biology, **213**(3) (2001), 315-331.
- [121] V. L. Payen, E. Mina, V. F. Van Hée, P. E. Porporato and P. Sonveaux *Monocarboxylate transporters in cancer*, Molecular Metabolism, **33** (2020), 48–66.
- [122] S. Peng, *Analyse mathématique et numérique de plusieurs problèmes non linéaires*, Université de Poitiers, (2018).
- [123] A. Perrillat-Mercerot *Modélisation et étude du métabolisme énergétique cérébral. Applications à l'imagerie des gliomes diffus de bas grade*, Thèse

- [124] H. Raad, C. Allery, L. Cherfils and R. Guillevin, *Optimal control of a model for brain lactate kinetics*, *Asymptotic Analysis*, **133**(4) (2023), 555-586.
- [125] H. Raad, C. Allery, L. Cherfils, A. Miranville and R. Guillevin, *Optimal control of therapies on a tumor growth model*, submitted,
- [126] B. Ribba, G. Kaloshi, M. Peyre, D. Ricard, V. Calvez, M. Tod, B. vCajavec-Bernard, A. Idbah, D. Psimaras, L. Dainese, *A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy*, *Clinical Cancer Research*, **18**(18) (2012), 5071-5080.
- [127] J. E. Riggs, R. J. Millecchia, *Using the gompertz—strehler model of aging and mortality to explain mortality trends in industrialized countries*, *Mechanisms of ageing and development*, **65**(2) (1992), 217-228.
- [128] I. San-Millán, G.A. Brooks *Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect.*, *Carcinogenesis.*, **38**(2) (2016), 119–133.
- [129] M. SEMCHEDINE *Contribution à la segmentation d'images médicales par les algorithmes bio-inspirés*, Thèse
- [130] G.L. Semenza, et al. *The metabolism of tumours :70 years later*, *Novartis Found. Symp.*, **240** (2001), 251–260.
- [131] A. Signori, *Penalisation of Long Treatment Time and Optimal Control of a Tumour Growth Model of Cahn–Hilliard Type with Singular Potential*, arXiv preprint arXiv:1906.03460 [math.AP] 23 May 2020.
- [132] A. Signori, *Optimal Distributed Control of an Extended Model of Tumor Growth with Logarithmic Potential*. *Appl Math Optim*, **82** (2020), 517–549.
- [133] J. S. Smith et R. B. Jenkins, *Genetic alterations in adult diffuse glioma : occurrence, significance, and prognostic implications*, *Front Biosci*, **5** (2000), 213–231.
- [134] P. Sonveaux, F. Végran, T. Schroeder, MC Wergin, J. Verrax , *Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice*. *J.Clim.Invest.*,**118**(12), 3930-3942, 2008.
- [135] R. Stupp, W.P. Mason & al, *Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma*, *The New England journal of Medecine*, **352**(10) (2005), 223–237.
- [136] R. Stupp, A.F. Hottinger, M.E. Hegi and M. Weller, *Diagnostic et traitement des gliomes* In *Forum Med Suisse*, **13**(22) (2013), 421–426.
- [137] K. R. Swanson, E. C. Alvord, J. Murray, *Virtual brain tumours (gliomas) enhance the reality of medical imaging and highlight inadequacies of current therapy*, *British journal of cancer*, **86** (2002), 14.
- [138] K. R. Swanson, C. Bridge, J. D. Murry, E. C. Alvord, *Virtual and real brain tumors : using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion*, *Journal of the neurological sciences*, **216**(1) (2003), 1-10.
- [139] K.R. Swanson, E.C. Alvord, J.D. Murray, *Quantifying efficacy of chemotherapy of brain tumors with homogeneous and heterogeneous drug delivery*, *Acta Biotheor.*, **50** (2002), 223-237.
- [140] K.R. Swanson, R.C. Rostornily, E.C. Alvord, *A mathematical modelling tool for predicting survival of individual patients following resection of glioblastoma: a proof of principle*, *Br. J. Cancer*, **98**(1) (2007), 113-119.
- [141] Y. Tang, C. Jia, Y. Wang, W. Wan, H. Li, G. Huang and X. Zhang, *Lactate Consumption via Cascaded Enzymes Combined VEGF siRNA for Synergistic Anti-Proliferation and Anti-Angiogenesis Therapy of Tumors*, *Adv. Healthcare Mater.*, **10** (2021), 2100799.
- [142] C. Templier, *These de 3eme cycle*, Université de Poitiers, 1978.
- [143] U. Thiele, and E. Knobloch, *Thin liquid films on a slightly inclined heated plate*, *Physica D*, **190** (2004), 213–248.
- [144] P. Tracqui, *From passive diffusion to active cellular migration in mathematical models of tumour invasion*, *Acta biotheoretica*, **43** (1995), 443–464.

- [145] S. Tremaine, *On the origin of irregular structure in Saturn's rings*, *Astron. J.*, **125** (2003), 894–901.
- [146] J.D. van der Waals, *The thermodynamic theory of capillarity flow under the hypothesis of a continuous variation of density (in Dutch)*, *Verhandel. Konink. Akad. Weten Amsterdam (Sec. 1)*, **1** (1893), 511-531.
- [147] J. Verdasca, P. Borckmans, and G. Dewel, *Chemically frozen phase separation in an adsorbed layer*, *Phys. Review E*, **52** (1995), 4616–4619.
- [148] P.F. Verhulst, *Recherches mathématiques sur la loi d'accroissement de la population*, *Nouveaux mémoires de l'académie royale des sciences et belles-lettres de Bruxelles*, **18** (1845), 14–54.
- [149] V. Volterra, *Fluctuations in the abundance of a species considered mathematically*, *Nature*, **118** (1926), 558-60.
- [150] O. Warburg, *Chemical constitution of respiration ferment*, *Science*, **68**(1767) (1928), 437–443.
- [151] O. Warburg, F. Wind and E. Negelstein, *The metabolism of tumors in the body*, *Journal of General Physiology*, **8**(6) (1927), 519–530.
- [152] O. Warburg, *On the origin of cancer cells*, *Science*, **123**(3191) (1956), 309–314.
- [153] S. Weinhouse, *Studies on the fate of isotopically labeled metabolites in the oxidative metabolism of tumors*, *Cancer Research*, **11** (1951), 585–591.
- [154] T. E. Wheldon, *Mathematical models in experimental and clinical oncology*, *Mathematical Methods in Medicine*, 1-32.

Modélisation et contrôle optimal pour des modèles de croissance tumorale

Résumé :

Les gliomes sont des tumeurs cérébrales très répandues et invasives. Hormis les gliomes de grade I qui peuvent être guérissables après une résection totale de la tumeur, le pronostic est défavorable pour les gliomes de grade II à IV, malgré les traitements de radiothérapie et de chimiothérapie. Des études récentes montrent que le lactate joue un rôle important dans la croissance des tumeurs, et des idées de traitements ciblant les lactates émergent. Le but de cette thèse est de fournir un modèle mathématique qui décrive à la fois l'évolution au cours du temps de la densité des cellules tumorales et la cinétique du lactate dans la tumeur. Il consiste au couplage d'une équation de type Cahn-Hilliard généralisée pour la concentration de lactate, et d'une équation de réaction-diffusion pour la croissance des cellules tumorales. Deux thérapies sont ajoutées au modèle: une chimiothérapie et un traitement ciblant spécifiquement la production de lactate. Les traitements sont considérés comme des fonctions de contrôle et nous cherchons une stratégie thérapeutique optimale (dosages adaptés au patients, suffisants pour détruire la tumeur mais les moins dosés possibles pour limiter les effets secondaires). Nous effectuons l'étude mathématique du modèle et du problème de contrôle optimal, et illustrons nos résultats théoriques par des simulations numériques basées sur des données fournies par le CHU de Poitiers.

Mots clés : Équation de Cahn-Hilliard, contrôle optimal, cinétique du lactate, croissance tumorale, gliomes, équations de réaction-diffusion, équations adjointes, simulations numériques, méthode des éléments finis.

Modelisation and optimal control for tumor growth models

Summary :

Gliomas are highly diffuse and invasive brain tumors. Apart from grade I gliomas that can be cured by a total resection of the tumor, the prognostic is unfavorable for grades II to IV gliomas, despite radiotherapy and chemotherapy treatments. Recent studies show that lactate plays a key role in the tumor's growth, and new treatments targeting lactate are emerging. The aim of this thesis is to provide a mathematical model that describes both the time evolution of the density of the tumor's cells and the kinetics of the tumor's lactate. It consists in the coupling of a generalized Cahn-Hilliard type equation for the lactate's kinetics with a reaction-diffusion equation for the tumor cell's growth. Two therapies are added to the model: one chemotherapy and one treatment specifically targeting the lactate's production. The treatments are considered as control functions, and we look for an optimal therapeutical strategy (doses that are adapted to the patient, the lowest possible to limit side effects, but large enough to kill the tumor). We perform the mathematical analysis of the model and of the optimal control problem and illustrate the theoretical results with simulations that are based on data provided by the University Hospital of Poitiers.

Keywords : Cahn-Hilliard equation, optimal control, lactate kinetics, tumor growth, glioma, reaction-diffusion equations, adjoint equations, numerical simulations, finite elements method.

LaSIE

**Laboratoire des Sciences de l'Ingénieur pour
l'Environnement**

Pôle Sciences et Technologie Avenue Michel Crépeau, 17042
La Rochelle Cedex 1 - France