



**HAL**  
open science

# Modélisation Mathématique de la Leucémie Myéloïde Chronique

Apollos Besse

► **To cite this version:**

Apollos Besse. Modélisation Mathématique de la Leucémie Myéloïde Chronique. Mathématiques [math]. Université Claude Bernard Lyon 1, 2017. Français. NNT : 2017LYSE1105 . tel-01561249v1

**HAL Id: tel-01561249**

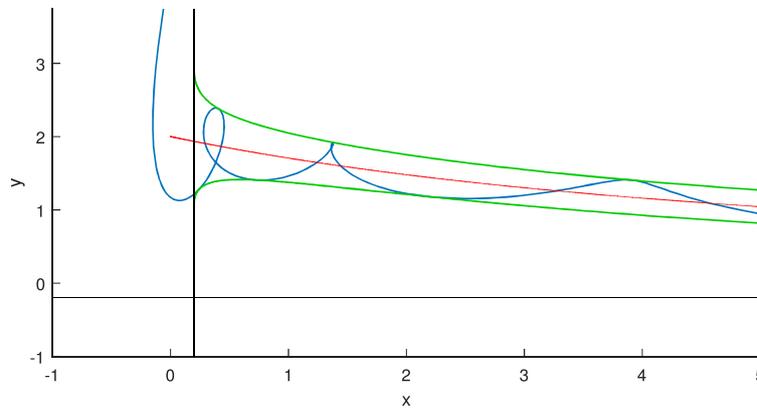
**<https://hal.science/tel-01561249v1>**

Submitted on 12 Jul 2017 (v1), last revised 3 Nov 2017 (v2)

**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.

Modélisation Mathématique de la  
Leucémie Myéloïde Chronique



**Apollos Besse**

Thèse de doctorat





N° d'ordre NNT : 2017LYSE1105

## THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

opérée au sein de  
l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale ED512  
INFOMATHS

Spécialité de doctorat : Mathématiques appliquées  
Discipline : Mathématiques

Soutenue publiquement le 06/07/2017, par :  
Apollos Besse

---

# Modélisation Mathématique de la Leucémie Myéloïde Chronique

---

Devant le jury composé de :

Bonnet Catherine, Directrice de Recherche, INRIA

Présidente

Erneux Thomas, Professeur, Université Libre de Bruxelles

Rapporteur

Hubert Florence, Professeur, Université d'Aix-Marseille

Rapporteuse

Doumic Marie, Chargée de Recherche, INRIA

Examinatrice

Fougères Anne-Laure, Professeur, Université de Lyon

Examinatrice

Bernard Samuel, Chargé de Recherche, CNRS

Directeur de thèse

Lepoutre Thomas, Chargé de Recherche, INRIA

Co-directeur de thèse

## Remerciements

La rédaction de ce manuscrit est l'aboutissement de trois années de doctorat durant lesquelles j'ai reçu l'aide, le soutien et la confiance de nombreuses personnes et organismes. J'aimerais profiter de ces quelques lignes pour tous les remercier d'avoir contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse.

Tout d'abord je voudrais remercier mes deux directeurs de thèse, Samuel Bernard et Thomas Lepoutre, qui ont su m'encadrer, m'aiguiller et me motiver tout au long de ma recherche. Je les remercie pour leurs nombreuses relectures de mon manuscrit et des articles que j'ai rédigés, souvent dans un anglais approximatif.

Je tiens à remercier Samuel pour m'avoir fait découvrir les équations différentielles à un retard en cours de Master, puis de m'avoir guidé dans mes recherches sur les équations à deux retards quelques années plus tard. Je le remercie de m'avoir initié au baseball, et d'avoir proposé ces parties avec tous les membres du labo, qui ont permis que des premiers liens se tissent.

Je voudrais plus particulièrement remercier Thomas, qui a toujours été présent pour discuter, m'orienter et m'aider dans ma recherche, que ce soit par ses conseils de lecture d'article (et de lecture loisir aussi) ou par les longues mais fructueuses séances collaboratives de calculs infâmes. Je te remercie pour ces bons moments passés lors des trois séjours aux États-Unis de collaboration avec Doron Levy et Geoffrey Clapp, que je remercie aussi pour leur accueil chaleureux. Après ces trois années de thèse, tu es devenu pour moi plus un ami qu'un encadrant. Ta présence a largement contribué à mon épanouissement professionnel et personnel. Je pense que ma vie de doctorant n'aurait pas été la même sans ton encadrement, merci encore à toi, Thomas.

Je tiens à remercier Florence Hubert et Thomas Erneux, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de rapporter cette thèse, et pour l'intérêt qu'ils ont porté à mes travaux. Merci également à Catherine Bonnet et Marie Doumic d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. En particulier, je tiens à remercier Anne-Laure Fougères, pour avoir été une enseignante remarquable à l'ENS en 2012 puis dans le cadre du Master *Maths en action* quelques années plus tard. Je suis fier de pouvoir la compter parmi les membres de mon jury.

Je remercie également l'École Normale Supérieure de Lyon qui m'a accordé une bourse ministérielle, et m'a débarrassé par cette occasion de tous les soucis matériels qui auraient pu m'incomber, ainsi que l'Université Claude Bernard Lyon 1 qui m'a accueilli et m'a offert l'opportunité de faire mes premiers pas dans l'enseignement des mathématiques.

Un grand merci à tous les membres de l'antenne INRIA de Lyon que j'ai côtoyés quotidiennement et dont les discussions ont élargi mon éventail de connaissances scientifiques, politiques et culturelles. Je voudrais remercier particulièrement Mostafa Adimy pour m'avoir accueilli dans l'équipe Dracula avec bienveillance, Caroline Lothe pour sa gestion administrative impressionnante d'efficacité, et Fabien Crauste pour sa gentillesse et son dynamisme quotidien.

J'aimerais également remercier Céline Vial, qui m'a guidé sur la partie statistique de mon travail, et avec qui j'ai énormément apprécié collaborer tant elle est volontaire, positive et attentionnée.

Ces trois années de thèse n'auraient pas été les mêmes sans la présence des autres doctorants de l'équipe, avec lesquels j'ai partagé mes repas et mes pauses cafés. Je tiens à remercier Marine, pour avoir partagé son bureau avec gentillesse, et pour m'avoir aidé à résoudre les énigmes administratives qui s'imposent à tout doctorant. Je tiens à remercier plus particulièrement Loïc, avec qui je partage la fibre enseignante, pour m'avoir épaulé dans mes démarches, pour m'avoir donné tant de conseils et pour avoir étendu ma culture *geek*, en me faisant découvrir ses nanars et en m'ayant initié à la religion *One Piece*. Je tiens aussi à remercier Simon, avec qui j'ai partagé mon bureau, et avec qui j'ai longuement traversé, jour après jour, le campus pour déjeuner dans notre cantine préférée, pour nos conversations politiques fructueuses, pour son humour décalé et sa bonne humeur quotidienne. Merci à Aurélien, toujours disponible pour discuter autour d'un café, pour son dynamisme et son extravertisme. Merci à Flavien, pour sa présence chaleureuse et sa curiosité hétéroclite, et à Loïs pour son sens de la polémique qui pousse à toujours remettre en question ses opinions.

J'aimerais remercier l'ensemble de mes amis, pour tous ces dîners, ces soirées, ces spectacles et ces vacances qui m'ont permis de m'épanouir et de bien m'éclater ces trois dernières années. Merci au groupe des chimistes de m'avoir accepté parmi eux malgré nos différents scientifiques.

J'aimerais tout particulièrement remercier Benjamin, pour nos années de coloc, nos soirées chicha-séries, nos escapades montagnardes, nos tentatives de kite-surfing, pour nos discussions scientifiques, politiques, à refaire le monde. Merci pour tous ces moments de complicité, j'ai énormément de chance de t'avoir comme ami.

Je remercie chaleureusement toute ma famille, qui durant toutes ces années d'études, m'a soutenu dans les épreuves et s'est réjoui de mes succès. Un immense merci à mes parents, qui m'ont toujours accueilli chez eux comme si je n'étais jamais parti, qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même et qui m'ont toujours conforté dans mes choix. Merci aussi à mes trois grandes sœurs et leurs familles déjà nombreuses d'avoir toujours permis des moments de rigolade et de détente à leurs côtés. Un grand merci aussi à la famille Mosser pour m'avoir si bien reçu lors des nombreux week-end passés à Strasbourg, et pour leur aide irremplaçable dans l'organisation de mon pot de thèse.

Enfin, je n'aurais pas été aussi heureux et épanoui ces dernières années sans l'indéfectible compagnie de Maëlle. Tu m'as apporté tellement de bonheur, de sérénité et de confiance en moi, grâce à ta gentillesse, ta douceur et tes petits plats. Pour tout cela, je ne te remercierai jamais assez.

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>8</b>
1.1	La leucémie myéloïde chronique . . . . .	8
1.2	Traitements et études cliniques . . . . .	10
1.3	Modélisation mathématique de la LMC . . . . .	11
1.4	L'analyse mathématique . . . . .	15
1.5	Plan détaillé de la thèse . . . . .	19
1.5.1	Analyse mathématique d'un modèle d'interaction entre leucémie et système immunitaire . . . . .	19
1.5.2	Confrontation à des données cliniques . . . . .	21
1.5.3	Analyse mathématique d'un modèle de compétition entre cellules leucémiques et saines . . . . .	22
1.5.4	Analyse de stabilité de modèles à deux retards . . . . .	25
<b>2</b>	<b>Un modèle d'interaction entre la LMC et le système immunitaire</b>	<b>29</b>
2.1	Introduction . . . . .	29
2.2	Le modèle et sa simplification . . . . .	30
2.3	Équilibres du modèle simplifié . . . . .	32
2.4	Analyse de stabilité . . . . .	35
2.4.1	Stabilité de l'équilibre sain . . . . .	35
2.4.2	Stabilité des équilibres strictement positifs . . . . .	36
2.5	Application de l'analyse de stabilité . . . . .	46
2.5.1	Le modèle original . . . . .	46
2.5.2	Un modèle mécanistique . . . . .	47
2.6	Problématique d'arrêt de traitement . . . . .	51
2.7	Discussion et conclusion . . . . .	54

<b>3</b>	<b>Question de l'estimation de paramètres</b>	<b>56</b>
3.1	Estimations individuelles . . . . .	56
3.1.1	Présentation du modèle statistique et des données . . . . .	56
3.1.2	Procédure d'estimation . . . . .	59
3.1.3	Problème d'identifiabilité du modèle . . . . .	62
3.2	Effets mixtes . . . . .	65
3.3	Conclusion . . . . .	71
<b>4</b>	<b>Traitement à long terme et effet de dose avec le modèle de Roeder</b>	<b>73</b>
4.1	Introduction . . . . .	73
4.2	Réduction EDP du modèle à base d'agents . . . . .	75
4.2.1	Description du modèle EDP . . . . .	75
4.2.2	Les équations . . . . .	77
4.2.3	Le modèle simplifié . . . . .	82
4.3	Analyse de stabilité du modèle simplifié . . . . .	86
4.3.1	Équilibre non-nul des populations saines en l'absence de cellules leucémiques	86
4.3.2	Stabilité locale autour de l'équilibre sain . . . . .	89
4.4	Traitement . . . . .	95
4.4.1	Effet du traitement . . . . .	95
4.4.2	Dépendance générale . . . . .	96
4.4.3	Exemples de dépendance des paramètres en la dose . . . . .	99
4.4.4	Comparaison avec les paramètres standards. . . . .	100
4.5	Discussion et conclusion . . . . .	102
<b>5</b>	<b>Domaine de stabilité d'équations différentielles à deux retards</b>	<b>105</b>
5.1	Introduction . . . . .	105
5.2	Équations différentielles à un retard . . . . .	106
5.3	Équation différentielle à deux retards . . . . .	108
5.3.1	Contributions des deux retards de même signe . . . . .	109
5.3.2	Contributions des deux retards de signes opposés . . . . .	109
5.4	Conclusion . . . . .	127

# Chapitre 1

## Introduction

### 1.1 La leucémie myéloïde chronique

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est un cancer du sang et de la moelle osseuse. Elle touche essentiellement les adultes d'âge moyen, et concerne environ 600 nouveaux patients par an, en France. Sans traitement, la LMC risque d'évoluer en leucémie aiguë et peut être fatale en quelques mois, tandis que sous traitement les patients ont des chances de survie très élevées.

Cette maladie est due à une mutation dans les cellules du sang (leucocytes ou globules blancs) ou de la moelle osseuse (cellules souches). Les chromosomes 9 et 22 du génome humain échangent une partie de leur matériel génétique (translocation  $t(9,22)$ ) ce qui mène à la création d'un chromosome caractéristique de la LMC : le chromosome de *Philadelphie*. Le chromosome de Philadelphie exprime un gène muté *BCR-ABL* qui résulte de la fusion des gènes *BCR* et *ABL* présents respectivement sur les chromosomes originaux 22 et 9. La protéine de fusion issue de ce gène *BCR-ABL* a une activité de tyrosine kinase augmentée par rapport à la protéine normale issue du gène *ABL*, qui est impliquée dans le processus de différenciation et de division de la cellule. Les cellules leucémiques ont alors tendance à proliférer plus rapidement et à avoir de meilleures capacités de survie que les cellules saines [18], et donc à saturer la moelle osseuse, puis le sang. De plus, ces cellules leucémiques perdent leur capacité à se différencier normalement, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas fonctionnelles une fois mures.

De la même façon que les cellules souches saines, les cellules souches leucémiques peuvent entrer en quiescence, c'est-à-dire désactiver temporairement leur programme de prolifération. Cette capacité dépend de l'environnement de la cellule, ici c'est le micro-environnement de la moelle osseuse. C'est dans ce micro-environnement que se trouvent les cellules immunitaires responsables de la régulation de l'hématopoïèse (le processus de fabrication des cellules sanguines). L'action du système immunitaire sur les cellules leucémiques est encore mal compris, néanmoins

il semble que la présence de cellules immunitaires spécifiques dans le micro-environnement de la moelle osseuse a un effet sur les cellules souches leucémiques [52].

Dans la moelle osseuse, le rôle des cellules souches est de s'auto-renouveler et de créer des cellules différenciées en vue d'alimenter le sang en cellules matures fonctionnelles, elles sont alors dites en phase de prolifération. Lorsqu'elles ne sont pas sollicitées, les cellules souches ont la capacité de rentrer en quiescence (ou en dormance), phase durant laquelle elles sont inactives et insensibles à la plupart des stimulations extérieures.

L'avancée de la LMC peut être quantifiée en mesurant le ratio de cellules leucémiques par rapport aux cellules saines dans le sang. En fait, ce sont indirectement les quantités de gènes *BCR-ABL* et *ABL* qui sont mesurés avec des méthodes biochimiques [8]. La Figure 1.1 représente ce ratio pour un patient donné au cours du temps. Toutes les données cliniques présentées dans cette thèse proviennent de notre collaboration avec le département d'hématologie des Hospices Civils de Lyon, et ont été publiés dans [16].

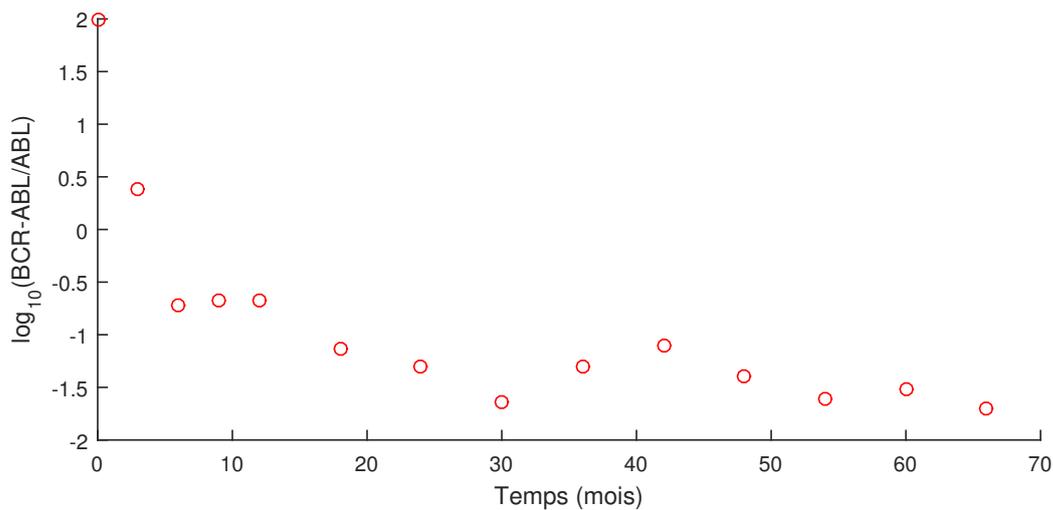


FIGURE 1.1 – Données cliniques pour un patient traité par Imatinib à partir du temps 0.

Du point de vue clinique, le fait d'avoir un indicateur de l'avancée de la maladie permet d'avoir un suivi précis de la réponse du patient au traitement au cours du temps. Du point de vue modélisation mathématique, cela permet d'avoir des données longitudinales fiables pour chaque patient. Pour classifier l'efficacité d'un traitement, les hématologues utilisent comme critère le niveau du taux *BCR-ABL/ABL* en logarithme décimal. Nous respecterons ce critère lors de la confrontation aux données cliniques.

## 1.2 Traitements et études cliniques

À partir des années 80, comme pour la plupart des cancers, les patients atteints de la LMC ont d'abord été traités par chimiothérapie. Néanmoins ce mode de traitement, en plus d'être peu efficace (Figure 1.2), était très contraignant et induisait de forts effets secondaires. Dans les années 90, l'utilisation de l'Interféron-alpha a amélioré le traitement de la LMC. Il s'agit d'une molécule produite naturellement dans le corps, qui a un lien étroit avec le système immunitaire. Enfin, grâce à la compréhension des mécanismes d'action des cellules leucémiques, les années 2000 ont vu l'apparition du premier traitement ciblé contre les cellules cancéreuses, l'Imatinib [48]. Ce traitement est un *inhibiteur de tyrosine kinase* (ITK), il inhibe donc directement les fonctions de la tyrosine kinase *BCR-ABL*, responsable de la sur-prolifération et de la résistance des cellules leucémiques. La Figure 1.2 représente les taux de survie pour ces trois traitements en fonction du temps. On voit que l'Imatinib induit de bien meilleurs résultats que ses prédécesseurs. Le taux de survie sous ce traitement est comparable à celui d'un individu sain [20].

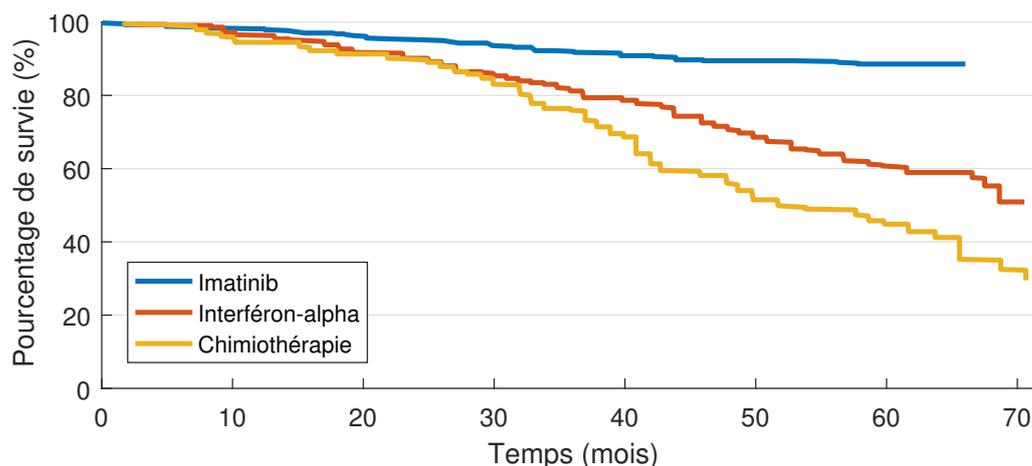


FIGURE 1.2 – Pourcentage de survie en fonction du temps depuis le début du traitement, pour trois traitements : la chimiothérapie, l'Interféron, et l'Imatinib. Inspiré de la Figure 2 de [20]

Le succès des ITK est dû à leur action ciblée sur les cellules leucémiques proliférantes, et au fait qu'ils n'interagissent pas *a priori* avec les cellules saines [12,32]. Néanmoins, ils semblent ne pas impacter non plus les cellules leucémiques quiescentes, du moins en étude *in vitro* [27], ce qui suggère que la leucémie puisse échapper à l'action ciblée des ITK. Même si l'efficacité des ITK est admise [48], dans la plupart des cas ils semblent ne pas éradiquer la maladie [13,27], qui reste détectable à des niveaux bas. Il y a, dans ce cas, rémission de la leucémie, et non guérison.

Néanmoins le fait que la maladie ne soit pas éradiquée par le traitement n'implique pas nécessairement la rechute après arrêt de traitement. De nombreux essais d'arrêt de traitement ont

eu lieu et ont montré qu'une longue durée de traitement ITK pourrait provoquer une rémission qui persiste après l'arrêt du traitement, avec une proportion de réussite d'environ 40% [44,49,56], sur des patients pour lesquels le traitement a été très efficace. Bien que des niveaux détectables de cellules leucémiques puissent réapparaître, les patients peuvent, de manière surprenante, se retrouver avec une maladie détectable mais indolente, ne nécessitant pas la reprise du traitement [44,49,56]. Il existe notamment, dans la littérature récente, de plus en plus d'indices que ces rémissions persistantes (appelées aussi "rémission sans traitement") n'impliquent pas forcément l'éradication de la maladie [55]. Cette coexistence entre une faible quantité de cellules leucémiques et une rechute non-active (c'est-à-dire une augmentation du nombre de cellules cancéreuses, mais pas une explosion de la charge tumorale) suggèrent la présence de mécanismes de contrôle des cellules leucémiques. L'importance du système immunitaire dans la guérison de la LMC ou son contrôle à long terme a été démontrée dans le passé. Par exemple, des rémissions cytogénétiques et hématologiques complètes ont été observées après perfusions de lymphocytes T cytotoxiques réactifs à la leucémie [24]. Récemment, dans le cadre de rémissions sans traitement réussies, un nombre élevé de cellules tueuses naturelles [31] et de cellules dendritiques plasmacytoïdes [10] a été observé au moment du retrait du traitement ITK. Cela conforte l'hypothèse selon laquelle le système immunitaire pourrait jouer un rôle clé dans le contrôle de la maladie après l'arrêt du traitement ITK. Néanmoins les cellules leucémiques semblent réprimer la réponse immunitaire, *via* des mécanismes mal compris. Ce phénomène est appelé *immunosuppression* [25,52].

### 1.3 Modélisation mathématique de la LMC

Bien que les conditions de vie des patients atteints de la LMC se soient considérablement améliorées au cours des dernières décennies, de nombreuses questions sur le traitement demeurent non résolues, comme les questions de posologie ou de rechute après arrêt de traitement. La modélisation mathématique est un outil qui peut aider à répondre à ces questions. Les modèles mathématiques permettent de tester des hypothèses de façon à comprendre les mécanismes qui contrôlent la progression de la maladie, ou même de motiver et guider les expérimentations cliniques futures.

Il existe plusieurs type de modèles mathématiques, en fonction du formalisme choisi. Parmi ceux-ci, les modèles multi-agents (appelés aussi modèles individu-centré ou modèles à base d'agents), qui consistent à donner le destin d'un individu (comme une cellule) en fonction de ses caractéristiques et de son environnement, à chaque pas de temps. Ce type de modèle a l'avantage qu'il permet de tenir compte facilement de la stochasticité naturellement présente dans la nature. En revanche ses simulations peuvent être très coûteuses en temps et en mémoire.

Pour passer outre ces difficultés de simulation, les modèles multi-agents peuvent être mis sous la forme d'équations continues en temps. Ils deviennent alors déterministes, possiblement analysables mathématiquement, et leurs simulations sont bien moins coûteuses. On peut distinguer les modèles continus et déterministes selon s'ils sont représentés par des *équations différentielles ordinaires* (EDO), des *équations aux dérivées partielles* (EDP), ou bien des *équations différentielles à retards* (EDR).

En ce qui concerne la LMC, il existe de nombreux modèles utilisant ces formalismes. Étant donné la complexité des mécanismes cellulaires et moléculaires qui régissent cette maladie, il est nécessaire de faire des hypothèses simplificatrices de manière à la modéliser. Selon les hypothèses faites, les modèles peuvent être de formes très différentes tout en représentant les données cliniques avec une précision comparable.

La LMC, ou plus généralement l'hématopoïèse, est souvent modélisée par un système d'équations représentant différents stades de maturation des cellules, des cellules souches aux cellules matures du sang [16, 36, 45, 54]. Les phénomènes d'auto-renouvellement (division cellulaire), d'apoptose (mort cellulaire) et de maturation sont généralement représentés dans ces modèles.

La modélisation mathématique de l'hématopoïèse a débuté dans les années 70, décennie durant laquelle les nouveaux outils biologiques et informatiques ont considérablement changé les méthodes de recherche en mathématiques appliquées à la biologie. Dans ce contexte, Mackey *et al.* proposent des modèles mathématiques appliqués à l'hématopoïèse [42] et aux maladies chroniques [41]. Loeffler *et al.* utilisent la modélisation mathématique pour tester des hypothèses biologiques sur l'hématopoïèse [40].

Avant l'apparition des traitements ciblés par ITK, les problématiques en modélisation de la LMC étaient essentiellement liées à l'efficacité à court terme des traitements. L'efficacité des traitements ciblés a rendu possible des études cliniques avec suivi à long terme [21], ce qui a permis de construire et de valider de nouveaux modèles qui tiennent compte du mécanisme d'inhibition des cellules leucémiques par les ITK. Les problématiques de modélisations ont alors évolué vers des questions d'efficacité à long terme, d'acquisition de résistances, de réduction de dose ou bien d'arrêt de traitement.

Par exemple, Michor *et al.* considèrent un modèle à quatre compartiments correspondant à quatre stades de maturité des cellules saines, leucémiques non résistantes et leucémiques résistantes au traitement : les cellules souches, les progéniteurs, les cellules différenciées et différenciées terminales [45]. Chacun de ces compartiments est représenté par une EDO quasi-linéaire :

$$\begin{cases} x'_0 &= (h(x_0) - d_0)x_0, \\ x'_1 &= a_x x_0 - d_1 x_1, \\ x'_2 &= b_x x_1 - d_2 x_2, \\ x'_3 &= c_x x_2 - d_3 x_3. \end{cases} \quad (1.1)$$

Les variables  $x_0, x_1, x_2$  et  $x_3$  représentent les quantités de cellules saines dans chacun des quatre compartiments. Leurs homologues leucémiques non résistants et leucémiques résistants sont régis par des équations similaires. Les paramètres  $d_0, d_1, d_2$  et  $d_3$  sont les taux de mort naturels des cellules de chaque compartiment, indépendamment de leur type. Les paramètres  $a_x, b_x$  et  $c_x$  sont les taux de transfert entre compartiments sains, leurs homologues leucémiques ont des valeurs différentes. La fonction  $h$  est décroissante et représente la tendance à l'homéostasie. Le modèle complet contient donc 12 équations et plus de 25 paramètres. La motivation d'un tel modèle est l'étude des résistances au traitement, en effet il permet de prédire l'évolution du nombre de cellules résistantes en fonction du temps et des autres variables. En particulier il permet d'expliquer l'échec du traitement par le développement de résistances aux ITK. Ils quantifient la probabilité de développer ces résistances, ainsi que leur temps d'apparition. La stabilité locale et globale de certains équilibres d'une version enrichies du modèle de [45] est traitée par Helal *et al.* [30].

La simplicité des équations proposées par Michor *et al.* a permis à ce modèle de devenir une base sur laquelle tester diverses hypothèses biologiques. Par exemple, l'effet de la réponse immunitaire a été étudiée par Kim *et al.* [34] en ajoutant une variable correspondant aux cellules immunitaires dans le modèle de Michor *et al.*. Ce terme est dépendant de l'état du système dans le passé, il s'agit donc d'une équation différentielle à retard. Kim *et al.* mettent en évidence l'importance du système immunitaire dans l'efficacité du traitement par Imatinib. Néanmoins, la simulation et l'étude mathématique d'un tel modèle d'EDR sont extrêmement délicates, c'est pourquoi ce modèle a fait l'objet de simplifications importantes.

De manière à mieux cibler l'action du système immunitaire sur le contrôle de la LMC, Clapp *et al.* ont proposé un modèle inspiré de celui de Kim *et al.*, dans lequel les populations de cellules saines sont constantes, et l'acquisition d'une résistance au traitement n'est pas prise en compte [16]. Il décrit donc uniquement les interactions entre les cellules leucémiques et la réponse immunitaire. Ils expliquent les oscillations obtenues cliniquement par la compétition entre la réponse immunitaire et l'immunosuppression.

Le modèle présenté par Clapp *et al.* dans [16] est un système de cinq EDO, décrivant quatre compartiments de cellules leucémiques et leur interaction avec les cellules immunitaires. Soit  $y_0$  et

$y_1$  les concentrations de cellules souches leucémiques respectivement quiescentes et proliférantes,  $y_2$  la concentration de progéniteurs,  $y_3$  la concentration de cellules leucémiques matures, et  $z$  la concentration de cellules immunitaires actives (c'est-à-dire celles qui interviennent dans la lutte contre la leucémie). Le modèle de [16] est décrit par le système d'EDO suivant :

$$\begin{cases} y_0' &= b_1 y_1 - a_0 y_0 - \frac{\mu y_0 z}{1 + \varepsilon y_3^2}, \\ y_1' &= a_0 y_0 - b_1 y_1 + r y_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - d_1 y_1 - \frac{\mu y_1 z}{1 + \varepsilon y_3^2}, \\ y_2' &= \frac{a_1}{inh_1} y_1 - d_2 y_2 - \frac{\mu y_2 z}{1 + \varepsilon y_3^2}, \\ y_3' &= \frac{a_2}{inh_2} y_2 - d_3 y_3 - \frac{\mu y_3 z}{1 + \varepsilon y_3^2}, \\ z' &= s - dz + \frac{\alpha y_3 z}{1 + \varepsilon y_3^2}. \end{cases} \quad (1.2)$$

Ces équations décrivent les transferts entre les populations leucémiques (à taux  $b_1, a_0, a_1$  et  $a_2$ ) ainsi que la mort naturelle dans chaque population (à taux  $d_1, d_2, d_3$  et  $d$ ). La population de cellules souches leucémiques proliférantes admet une croissance logistique. Clapp *et al.* supposent que l'immunosuppression a des effets inhibiteurs sur le taux d'expansion  $\alpha y_3$  et sur l'efficacité  $\mu$  des cellules immunitaires. Ces deux effets ont été considérés comme similaires : les taux sont divisés par le terme  $1 + \varepsilon y_3^2$ , où  $\varepsilon$  représente la force de l'immunosuppression. Les paramètres  $inh_1$  et  $inh_2$  représentent l'inhibition de l'amplification des cellules leucémiques induite par traitement ITK.

Comme Clapp *et al.*, Moore et Li [46] proposent et analysent un modèle d'interaction entre LMC et système immunitaire, qui représente l'évolution de deux populations de cellules immunitaires et une seule population de cellules leucémiques. Les auteurs utilisent ce modèle pour estimer des paramètres biologiques de la LMC, et mettent en évidence deux paramètres qui semblent responsables de la dynamique du modèle : les taux de croissance et de mort des cellules leucémiques. Nanda *et al.* [47] ont appliqué la théorie du contrôle optimal du traitement à partir de ce modèle. Berezansky *et al.* [3] ont ajouté un terme de retard à ce modèle afin de tester l'action de traitements combinés entre ITK et Interféron-alpha sur la dynamique de la leucémie.

Røeder *et al.* ont proposé un modèle à base d'agents dans lequel le destin de chaque cellule est déterminé de manière stochastique selon ses caractéristiques et son environnement. Le modèle décrit la compétition des cellules souches leucémiques avec les cellules souches saines dans la moelle osseuse, et l'effet de ITK sur cette compétition [54]. Les cellules souches leucémiques et saines sont divisées en deux états ; prolifératives et quiescentes, structurés par leur progression dans le cycle cellulaire et par leur capacité à se différencier. Ils supposent que le traitement ITK n'a aucune incidence sur les cellules saines et admet deux effets indépendants sur les cellules leucémiques : un effet cytotoxique (c'est-à-dire qu'il induit la mort des cellules leucémiques pro-

liférantes) et un effet anti-prolifératif (il inhibe l'activation des cellules leucémiques quiescentes).

Glauche *et al.* ont utilisé ce modèle pour étudier l'effet combiné de deux types de traitement, et ont constaté que la combinaison d'une dose continue d'ITK couplée à une dose intermittente d'Interféron présente la meilleure efficacité tout en limitant les effets secondaires [26]. Kim *et al.* [35] ont proposé de remplacer le modèle à base d'agents par un système d'équations déterministes afin d'en réduire la complexité. Une version EDP du modèle à base d'agents original a également été proposée indépendamment par les mêmes auteurs et par Roeder *et al.* [33, 53]. L'analyse de stabilité de ce dernier modèle, sous certaines simplifications, a été proposée par Doumic-Jauffret *et al.* [19].

Il existe de nombreux modèles à retards qui représentent la dynamique cellulaire dans le cadre de pathologie comme la LMC [1–3, 51]. De façon à expliquer les oscillations observées cliniquement dans la dynamique cellulaire, Pujo-Menjouet et Mackey [51] proposent un modèle composé de deux équations différentielles à un retard discret représentant les échanges entre deux populations de cellules souches leucémiques, l'une de cellules proliférantes, l'autre de cellules quiescentes. Les auteurs s'intéressent aux oscillations induites par ces échanges sur les simulations, et ils analysent le comportement de ces oscillations en fonction des paramètres du modèle. Pujo-Menjouet *et al.* [50] analysent le même modèle que [51], de façon à expliquer la différence d'amplitude des oscillations observées cliniquement.

Adimy *et al.* présentent un modèle EDP structuré en âge représentant deux populations de cellules souches, proliférantes et quiescentes. Comme dans [51], les auteurs s'intéressent au lien entre la durée du cycle cellulaire et la période des oscillations des solutions du modèle. Les auteurs intègrent ce modèle structuré en âge en un modèle composé de deux équations différentielles à retards distribués.

## 1.4 L'analyse mathématique

Un des intérêts du modèle mathématique est de pouvoir prédire le comportement des solutions, et donc des phénomènes qu'elles représentent. Typiquement, l'étude des équilibres du modèle (c'est-à-dire des solutions stationnaires) et de leur stabilité, renseigne sur le comportement à long terme des solutions. Par exemple, dans le cas d'un modèle représentant des populations de cellules leucémiques sous traitement, il est intéressant de prédire si ces populations vont converger vers un équilibre sain (le traitement éradique la leucémie), un équilibre bas (le traitement contrôle la leucémie à niveau bas), ou bien vers un équilibre haut (le traitement n'a pas ou peu d'effet sur la leucémie). Nous explorerons ces différents scénarios dans la Chapitre 2.

Tous les modèles ne sont pas prédictifs, mais l'analyse mathématique permet tout de même

d'explorer les différents scénarios possibles, de façon à orienter les études biologiques, ou bien tout simplement à rejeter le modèle si ces scénarios sont incohérents et biologiquement non pertinents. Par exemple, un modèle de LMC qui n'admet pas d'équilibre stable haut (correspondant à une forte charge tumorale) ne sera pas capable de représenter un patient avec une charge leucémique importante, comme c'est souvent le cas au diagnostic. Un tel modèle devra être rejeté.

Nous nous appuyons sur l'analyse de stabilité des modèles pour décrire leurs différents équilibres. L'analyse de stabilité se divise généralement en deux étapes. La première consiste à trouver les équilibres du modèle. Il s'agit des solutions stationnaires (indépendantes du temps) du modèle. La seconde étape consiste à trouver la stabilité de chacun de ces équilibres. Pour cela la méthode classique est de linéariser le modèle autour de l'équilibre considéré, et de chercher la valeur propre dominante du linéarisé (celle qui admet la plus grande partie réelle). Si la partie réelle de cette valeur propre dominante est strictement négative, l'équilibre sera dit *asymptotiquement stable*, et il sera dit *instable* sinon. En plus de donner la stabilité de l'équilibre, la valeur propre dominante est liée à la vitesse de convergence vers cet équilibre s'il est asymptotiquement stable.

La position et la stabilité des équilibres d'un modèle dépendent des paramètres qui le constituent. Selon les valeurs de ces paramètres, certains équilibres peuvent changer, disparaître ou apparaître. De la même façon, la stabilité d'un équilibre peut changer en fonction des paramètres. Pour représenter ces changements, il est usuel de dresser un *diagramme de bifurcation*, c'est-à-dire de tracer la valeurs et la stabilité des différents équilibres en fonction d'un paramètre. Il devient alors aisé de comprendre l'effet du paramètre en question sur la dynamique du modèle, voire de restreindre les valeurs de ce paramètre de manière à garantir l'existence ou la stabilité d'un équilibre.

Par exemple, prenons un modèle très simple de deux EDO linéaires représentant les interactions entre un compartiment de cellules quiescentes leucémiques  $Q$  et un compartiment de cellules proliférantes leucémiques  $P$  :

$$\begin{cases} Q' &= \alpha P - \beta Q, \\ P' &= \beta Q + (a - m - \alpha)P. \end{cases} \quad (1.3)$$

Les cellules quiescentes et proliférantes s'activent et se désactivent respectivement à des taux  $\beta$  et  $\alpha$ . Les cellules proliférantes meurent à un taux  $m$  (comprenant la mort naturelle et éventuellement la mort due à un traitement), et se multiplient avec un facteur d'amplification  $a$ . Ce modèle, proche de celui proposé par Komarova et Wodarz [36], permet d'explorer l'effet de la mise en quiescence des cellules sur l'efficacité des traitements ciblés de type ITK. Il admet toujours en équilibre trivial ( $Q = 0, P = 0$ ), qui est unique tant que  $m \neq a$ . En effet, dans ce cas la mort

cellulaire compense exactement l'amplification due à la prolifération des cellules leucémiques, et tout couple  $(Q, \frac{\beta}{\alpha}Q)$  est aussi un équilibre. Nous écartons ce cas dégénéré pour nous ramener à une situation où le traitement peut être efficace. Le système (1.3) est linéaire, et correspond donc à son propre système linéarisé autour de l'équilibre sain. Sa matrice jacobienne est  $J = \begin{pmatrix} -\beta & \alpha \\ \beta & a - m - \alpha \end{pmatrix}$ , qui admet comme valeurs propres

$$\lambda_- = \frac{(a - m - \alpha - \beta) - \sqrt{\Delta}}{2} \quad \text{et} \quad \lambda_+ = \frac{(a - m - \alpha - \beta) + \sqrt{\Delta}}{2},$$

où  $\Delta = (a - m - \alpha - \beta)^2 + 4\beta(a - m) \geq 0$ . Les solutions s'écrivent alors comme combinaisons linéaires des fonctions  $t \mapsto e^{\lambda_- t}$  et  $t \mapsto e^{\lambda_+ t}$ , il s'agit donc de fonctions *bi-exponentielles*. La Figure 1.3 représente des solutions de ce modèle (1.3).

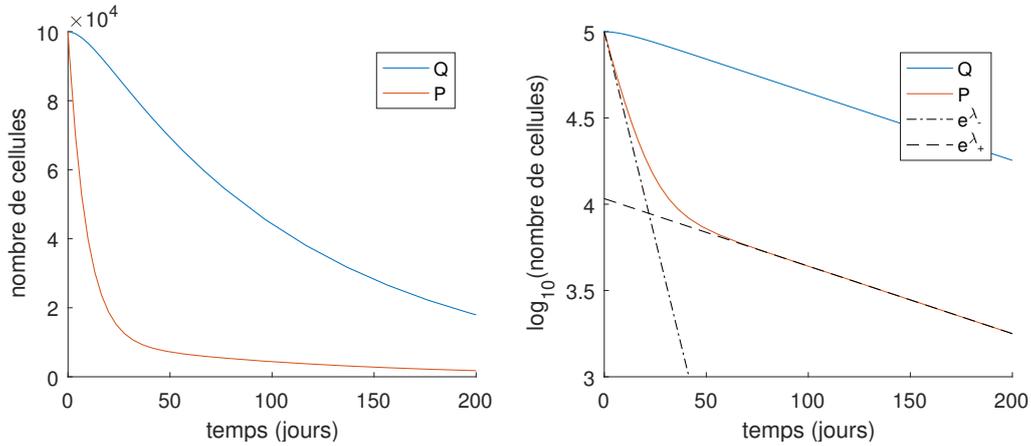


FIGURE 1.3 – À gauche, solutions du modèle (1.3), à droite mêmes solutions, en échelle  $\log_{10}$ , comparée aux exponentielles  $t \mapsto e^{\lambda_- t}$  et  $t \mapsto e^{\lambda_+ t}$  (translatées pour ajuster la solution  $P$ ). Les valeurs des paramètres sont  $\alpha = \beta = 0.01$ ,  $m = 0.3$  et  $a = 0.2$ , et les conditions initiales sont  $Q(0) = P(0) = 10^5$ .

Asymptotiquement, c'est-à-dire quand  $t$  est grand, c'est la composante en  $e^{\lambda_+ t}$  qui va dicter le comportement de la solution. Il s'agit donc de savoir de quel signe est la partie réelle de la valeur propre dominante  $\lambda_+$ . Ici, la simplicité du modèle est telle que les deux valeurs propres sont réelles, mais ce n'est pas toujours le cas pour des modèles plus complexes. Premièrement, si  $a - m \geq \alpha + \beta$ , alors  $\lambda_+ \geq 0$  et l'équilibre est instable. Sinon  $\lambda_+$  est du signe de  $\Delta - (a - m - \alpha - \beta)^2 = 4\beta(a - m)$ , c'est-à-dire du signe de  $a - m$ . Finalement, la stabilité de l'équilibre sain est donc entièrement déterminée par le signe de  $a - m$  : il est asymptotiquement stable si, et seulement si, le taux de mort  $m$  est supérieur au facteur d'amplification  $a$ . Ce résultat est biologiquement cohérent. La vitesse de convergence vers l'équilibre sain est égale à l'opposé de  $\Re(\lambda_+)$  (qui est égale ici à  $\lambda_+$ ), ainsi, plus  $\lambda_+$  est petit (dans les négatifs), plus l'équilibre sain est

attractif. D'emblée, il est possible de voir que si le traitement agit à la fois sur la taux de mort  $m$  et le taux d'activation des cellules quiescentes  $\beta$ , les deux effets risquent soit de s'additionner, soit de s'annuler. Par exemple, si  $\beta$  tend vers 0, alors  $\lambda_+$  tend vers 0. Cela signifie que, plus le taux d'activation des cellules quiescentes est faible, moins l'équilibre sain est attractif. Ainsi, en imaginant un traitement qui a pour effet à la fois d'augmenter le taux de mort  $m$  et de diminuer le taux d'activation  $\beta$ , la courbe dose-efficacité du traitement peut ne pas être monotone.

Dans ce modèle simple, il est déjà possible de voir l'effet des paramètres sur le comportement asymptotique des solutions. En effet, bien que la stabilité de l'équilibre sain ne dépende que des paramètres  $a$  et  $m$ , la vitesse de convergence vers cet équilibre dépend aussi des taux de transition  $\alpha$  et  $\beta$ . Nous verrons que c'est principalement cette dépendance en les paramètres du modèle qui nous intéressera dans ce manuscrit.

Nous avons vu que pour qu'un modèle puisse légitimement être utilisé pour représenter un phénomène, il faut qu'il soit capable de reproduire correctement le phénomène. En ce qui concerne notre exemple, il faut que les solutions du système (1.3) ressemblent aux données cliniques mesurant des comptes de cellules leucémiques et saines. Plus exactement il faut qu'il existe des paramètres du modèle qui induisent des solutions proches des données cliniques. Si de tels paramètres existent, il reste à les trouver. Il s'agit donc de trouver le jeu de paramètres qui ajuste au mieux les données. C'est le processus d'*estimation de paramètres* ou d'*ajustement des données*.

La notion de ressemblance ou de proximité de deux courbes dépendra d'un critère fixé par *a priori*, qu'on appellera *critère d'erreur*. Le critère d'erreur le plus naturel est celui des moindres carrés, en effet il consiste à calculer la distance géométrique entre les deux courbes en un nombre fini de points.

Il n'est pas toujours possible d'ajuster des données de manière satisfaisante, et dans ce cas le modèle doit être rejeté.

Si au contraire il existe plusieurs façon d'ajuster des données, c'est-à-dire qu'il existe plusieurs jeux de paramètres qui induisent une erreur satisfaisante, le modèle est dit *non identifiable relativement aux données*. Dans ce cas le modèle est trop vague, ou bien il y a trop de paramètres à estimer. Par exemple, pour le modèle (1.3), nous voyons immédiatement que les paramètres  $a$  et  $m$  ne pourront en aucun cas être estimés séparément, seule la quantité  $a - m$  pourra être estimée. Ce modèle n'est donc pas identifiable.

Ici la non-identifiabilité du modèle relativement aux données découle directement de sa structure, mais ce ne sera pas toujours le cas. Nous verrons dans le Chapitre 3, qu'il est possible de détecter la non-identifiabilité d'un modèle de manière numérique.

Le modèle (1.3) est écrit sous la forme d'un système de deux EDO. Il est possible de le réécrire de manière équivalente sous la forme d'une unique EDR. En effet, en remarquant que sa première équation se résout de la façon suivante :

$$Q(t) = Q_0 e^{-\beta t} + \int_0^t \alpha P(s) e^{-\beta(t-s)} ds,$$

puis en injectant cette expression dans la seconde équation, on obtient l'EDR suivante d'inconnue  $P$  :

$$P' = (a - m - \alpha)P + \alpha\beta \int_0^t P(s) e^{-\beta(t-s)} ds + \beta Q_0 e^{-\beta t} \quad (1.4)$$

Cette réécriture n'est pas pertinente pour l'analyse du modèle, puisque l'EDR obtenue n'est pas autonome, et le retard est distribué dans le temps. L'analyse faite précédemment n'est pas possible avec cette forme.

Néanmoins il est intéressant de remarquer l'influence du passé dans ce modèle. L'évolution de la variable  $P$  au temps  $t$  dépend de ses valeurs sur tout l'intervalle  $[0, t]$ , *via* une distribution exponentielle. Il est possible d'approximer cette distribution continue par un dirac centré en  $\tau = \frac{1}{\beta}$ , de façon à ce que l'équation (1.4) devienne une équation différentielle à un retard :

$$P' = (a - m - \alpha)P + \alpha P(t - \tau) + \beta Q_0 e^{-\beta t}. \quad (1.5)$$

Il est possible, de la même manière, d'approximer une distribution continue par une somme de dirac, de façon à simplifier l'analyse mathématique d'équations telles que (1.4).

## 1.5 Plan détaillé de la thèse

### 1.5.1 Analyse mathématique d'un modèle d'interaction entre leucémie et système immunitaire

Dans le Chapitre 2, nous choisissons de nous intéresser au modèle présenté par Clapp *et al.* [16], parce qu'il concilie à la fois la simplicité des modèles EDO et les pertinences biologiques et cliniques. En effet, il tient compte des connaissances actuelles sur l'interaction entre la leucémie et le système immunitaire, et il semble être cohérent avec les données cliniques individuelles au cours du temps. Néanmoins, l'introduction des termes non-linéaires  $\frac{\mu y_i z}{1 + \varepsilon y_i^2}$  rend l'analyse mathématique délicate. Typiquement, la recherche des équilibres de ce modèle est difficile, or ce sont ces équilibres vers lesquels les solutions sont susceptibles de converger en temps long. C'est-à-dire que pour prédire le comportement du modèle, il est nécessaire de connaître ces équilibres et leur stabilité.

Nous avons donc choisi de simplifier ce modèle constitué de cinq EDO en un modèle à trois EDO. L'objectif de ce modèle étant de représenter l'interaction entre le système immunitaire et

les cellules leucémiques, il est nécessaire de conserver la population  $z$  des cellules immunitaires. De la même façon, comme l'immunosuppression est modélisée comme une fonction de la population de cellules leucémiques matures  $y_3$ , nous conservons cette dernière. Enfin, de manière à respecter les capacités d'auto-renouvellement des cellules leucémiques, nous avons choisi de conserver la population de cellules leucémiques proliférantes  $y_1$ . Enfin, nous pensons que l'effet immunosuppresseur des cellules leucémiques agit uniquement sur le taux de croissance de la population de cellules immunitaires  $-d + \alpha \frac{y_3}{1 + \varepsilon y_3^2}$ , et non sur la capacité des cellules immunitaires à éliminer les cellules cancéreuses. Nous avons donc retiré le terme d'inhibition  $\frac{1}{1 + \varepsilon y_3^2}$  du terme de compétition entre les populations  $y_1$  et  $y_3$  et la population  $z$ .

En renumérotant les populations souches leucémiques et en intégrant le taux de mort de la population leucémique proliférante dans son taux de renouvellement, le système simplifié que nous considérons est le suivant :

$$\begin{cases} y_1' &= ry_1(1 - \frac{y_1}{K}) - d_1 y_1 - \mu y_1 z, \\ y_2' &= a_1 y_1 - d_2 y_2 - \mu y_2 z, \\ z' &= s - dz + \alpha \frac{y_2}{1 + \varepsilon y_2^2} z. \end{cases} \quad (1.6)$$

Nous faisons l'analyse de stabilité de ce modèle simplifié, c'est-à-dire que nous exhibons des conditions pour l'existence et la stabilité d'équilibres. Nous dressons le diagramme de bifurcation en fonction du paramètre  $s$ , représentant la source naturelle de cellules immunitaires, indépendante des populations leucémiques.

Au cours de l'analyse faite sur ce modèle, les quantités  $M = \frac{a_1 K}{d_2}$  (valeur de l'équilibre haut en  $y_2$ ) et  $\theta = \frac{\mu s}{d_2}$  (lié à la force du système immunitaire) apparaissent naturellement. Nous dressons le diagramme de stabilité du modèle dans le plan  $(M, \theta)$ , ce qui permet de détailler l'existence et la stabilité des équilibres en fonction à la fois de la force du traitement ( $a_1$ ) et de la force du système immunitaire ( $\mu s$ ).

Cette analyse mathématique permet de mettre en évidence les différentes situations cliniques connues. En effet nous montrons que peuvent exister et être stables :

- un équilibre *haut* correspondant à une charge tumorale maximale (patient leucémique au diagnostic),
- un équilibre *bas* correspondant à un niveau basal de cellules leucémique (patient sous traitement ou avec rémission après arrêt de traitement) et,
- un équilibre *sain* correspondant à l'éradication totale des cellules leucémiques (patient guéri).

Ce modèle répond donc aux critères exposés plus haut pour représenter l'interaction entre la

LMC et le système immunitaire. Néanmoins, il est difficile de savoir si cela est conditionné par le choix de la fonction d'immunosuppression  $y_2 \mapsto -d + \alpha \frac{y_2}{1+\varepsilon y_2}$  (choisie par Clapp *et al.* dans [16]). En effet, d'autres façons de modéliser cette interaction sont pertinentes. Par exemple, elle peut être modélisée mécaniquement en considérant la fonction d'immunosuppression  $y_2 \mapsto -d - \nu y_2 + \alpha \frac{y_2}{1+\varepsilon y_2}$ . Nous nous sommes demandé si les résultats précédents restaient valables pour cette modélisation, puis pour une modélisation plus générale de ce terme d'interaction entre la population de cellules leucémiques matures et la réponse immunitaire. Les hypothèses biologiques sur cette interaction sont (i) la réponse immunitaire est activée par la présence de cellules leucémiques, et (ii) les cellules leucémiques inhibent la production de cellules immunitaires (immunosuppression). Ce deuxième effet est susceptible de contrebalancer le premier pour une grosse charge tumorale.

Dans le Chapitre 2 nous conduisons l'analyse mathématique du modèle plus général suivant :

$$\begin{cases} y_1' &= ry_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - d_1 y_1 - \mu y_1 z, \\ y_2' &= a_1 y_1 - d_2 y_2 - \mu y_2 z, \\ z' &= s - f(y_2)z. \end{cases} \quad (1.7)$$

La fonction  $f$  représente l'effet net de l'inhibition du système immunitaire par les cellules leucémiques matures. Elle tient compte du taux de mort naturel des cellules immunitaires  $d = f(0)$ , de la compétition entre système immunitaire et cellules leucémiques (la réponse immunitaire) et de l'effet immunosuppresseur des cellules leucémiques. La fonction  $f$  peut prendre des valeurs négatives ; dans ce cas, la réponse immunitaire contrebalance l'immunosuppression. Les hypothèses faites sur cette fonction  $f$  sont les suivantes : nous supposons que  $f$  est suffisamment régulière (de classe  $\mathcal{C}^2$ ), est strictement décroissante pour de faibles quantités de cellules cancéreuses et strictement croissante pour d'importantes quantités de cellules cancéreuses (sa monotonie change exactement une fois).

Nos résultats montrent comment la réponse clinique aux traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) est compatible avec l'existence d'un équilibre bas (c'est-à-dire avec une faible quantité de cellules cancéreuses) sans traitement. Cela permet d'interpréter le phénomène de rémission sans traitement.

### 1.5.2 Confrontation à des données cliniques

Dans le Chapitre 3, nous confrontons le modèle du Chapitre 2 à des données cliniques publiées provenant de notre collaboration avec Franck Nicolini, clinicien aux Hospices Civils de Lyon. Ces données cliniques représentent les taux BCR-ABL/ABL (liés à l'avancement de la CML) au cours du temps, pour plusieurs dizaines de patients.

L'objectif de ce chapitre est de vérifier si le modèle que nous étudions est cohérent avec la réalité clinique, c'est-à-dire s'il est capable de reproduire les données cliniques de chacun des patients.

Pour cela nous décidons d'estimer sept paramètres par patient. C'est beaucoup sachant que le nombre de pas de mesures disponibles par patient est environ quinze. Nous montrons que le modèle permet de reproduire correctement les données cliniques dont nous disposons, mais qu'il n'est pas identifiable relativement à ces données.

Puisqu'il n'a pas été possible d'identifier les paramètres, de manière satisfaisante, avec l'approche individuelle (c'est-à-dire patient par patient), nous étudions une approche par effets mixtes, qui consiste à estimer les paramètres des patients, en les considérant comme faisant partie d'une population structurée. Cette approche est particulièrement pertinente dans le cas où il est nécessaire d'estimer beaucoup de paramètres sur beaucoup de patients, quel que soit le nombre de données par patient.

Nous appliquons cette approche par effets mixtes à des données simulées avec le modèle, pour tester son identifiabilité relativement aux données. Cependant, comme pour l'approche individuelle, nous exhibons des cas de non-identifiabilité du modèle par effets mixtes.

Nous discutons enfin des différents moyens de rendre le modèle identifiable, que ce soit avec l'approche individuelle ou par effets mixtes.

Le travail présenté dans ce chapitre, de nature plus expérimental que le reste du manuscrit, mérite d'être continué et amélioré. Par exemple, nous pensons qu'une analyse de sensibilité des paramètres du modèle pourrait apporter les informations qu'il nous manque pour rendre le modèle identifiable.

### **1.5.3 Analyse mathématique d'un modèle de compétition entre cellules leucémiques et saines**

Dans le Chapitre 4, nous nous intéressons au modèle de Roeder [54] qui repose sur la compétition entre populations de cellules leucémiques et saines. Nous conduisons une analyse mathématique similaire à celle conduite dans le Chapitre 2 : dans un premier temps nous simplifions le modèle original de façon à ce qu'il devienne mathématiquement analysable, ensuite nous caractérisons l'existence et la stabilité d'un équilibre sain, et enfin nous étudions la vitesse de convergence vers cet équilibre sain en fonction de l'intensité du traitement.

En théorie la méthode est similaire à celle utilisée pour le modèle d'interaction entre leucémie et système immunitaire, néanmoins, en pratique, le fait que ce modèle soit constitué d'équations aux dérivées partielles (EDP) et non d'EDO rend l'analyse très différente.

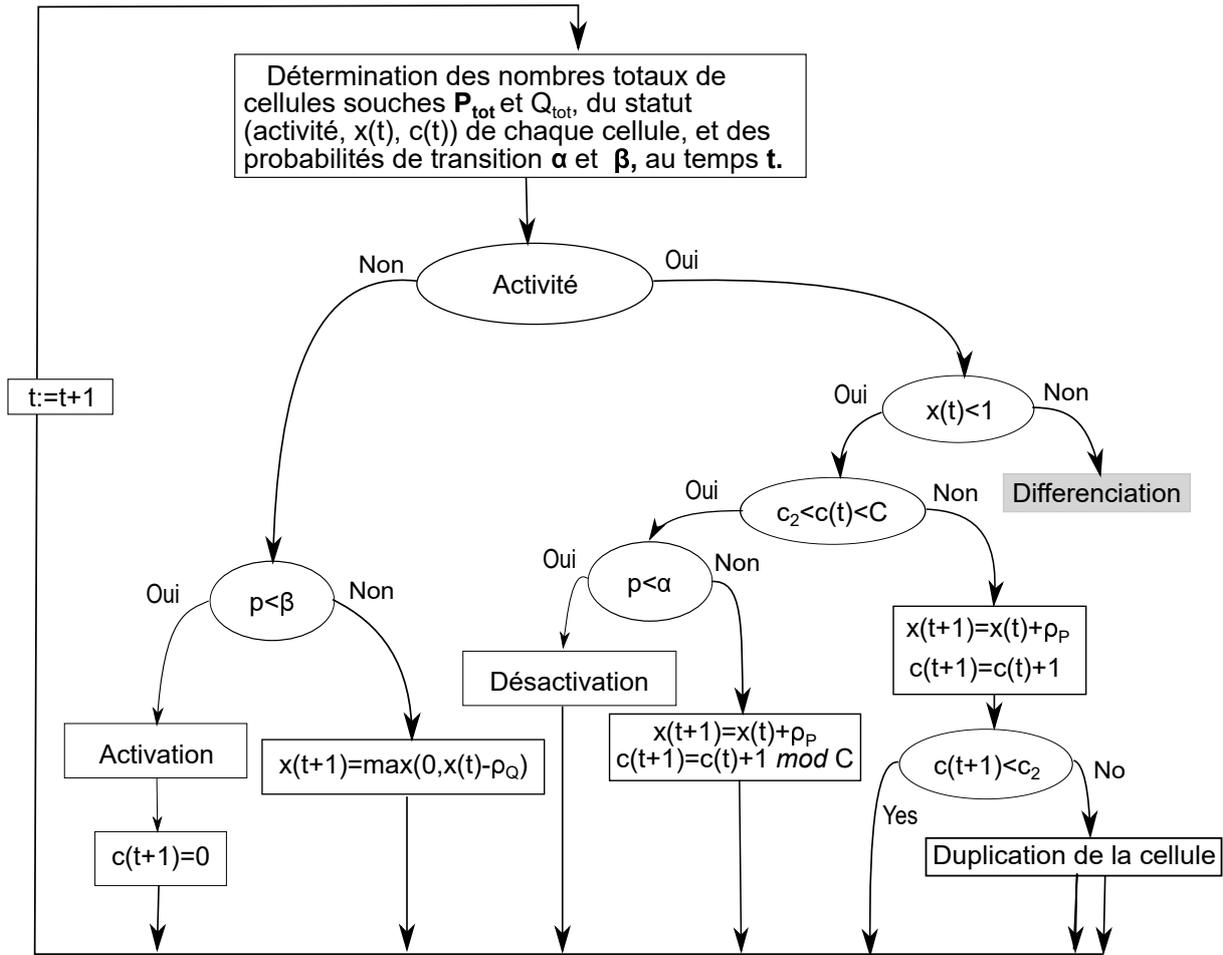


FIGURE 1.4 – Arbre de décision du modèle à base d’agents de Roeder inspiré de [54]

Le modèle original présenté par Roeder *et al.* est un modèle à base d’agents [54], qui peut être représenté sous la forme d’un arbre de décision (Figure 1.4).

Il repose sur trois points :

- une compétition entre cellules saines et leucémiques ;
- des échanges  $\alpha$  et  $\beta$  entre deux compartiments, composés de cellules quiescentes  $Q$  et proliférantes  $P$  ;
- une double structure en fonction de l’avancement dans le cycle cellulaire,  $c$ , et la tendance qu’à une cellule à se différencier, appelée *affinité* et notée  $x$ .

Les populations de cellules saines et leucémiques sont supposées être régies par les mêmes règles (avec certains paramètres qui diffèrent), c’est pourquoi nous représenterons souvent indépendamment l’une ou l’autre.

L’effet du traitement par ITK est modélisé par deux actions sur les cellules leucémiques : une action cytotoxique (ajout d’un taux de mort des cellules proliférantes leucémiques) et anti-proliférative (diminution du taux d’activation  $\beta$  des cellules quiescentes leucémiques). Nous modéliserons la dose de traitement par l’intensité de ces deux actions et nous autoriserons cette

intensité à être arbitrairement grande, pour les besoins de l'analyse. Nous avons vu pour le modèle (1.3), que ces deux effets pouvaient être antagonistes. Le même phénomène apparaît pour le modèle de Roeder, qui est bien plus complexe. Les deux actions du traitement induisent indépendamment la diminution de la charge tumorale, néanmoins l'action anti-proliférative n'implique pas nécessairement l'éradication de la maladie. De la même façon, si cette action est très forte (voire non bornée), alors les cellules quiescentes leucémiques sont piégées en quiescence, et l'action cytotoxique n'a pas d'effet. Ainsi, nous pouvons déjà conjecturer qu'une trop grosse intensité de traitement peut diminuer son efficacité.

Ce modèle à base d'agents peut être mis sous la forme d'un système à 12 équations de transport intégro-différentielles. Il est donc difficile d'espérer en faire une analyse de stabilité rigoureuse. C'est pourquoi, en nous aidant des simulations des solutions, nous proposons une simplification de ce modèle en un modèle à seulement 6 équations de transport. En fait il s'agit de trois équations pour les populations saines, et trois autres pour les populations leucémiques :

$$\begin{cases} \frac{\partial Q}{\partial t} - \rho_Q \frac{\partial Q}{\partial x} &= \chi_1(x) \tilde{\alpha}(x, Q_{tot}) P(x) \\ \frac{\partial Q^*}{\partial t} &= \rho_Q Q(t, 0) - \beta(0, P_{tot}) Q^*(t) \\ \frac{\partial P}{\partial t} + \rho_P \frac{\partial P}{\partial x} &= -mP - \tilde{\alpha}(x, Q_{tot}) P \end{cases} \quad (1.8)$$

avec les conditions aux bords

$$\begin{cases} Q(t, 1) &= 0 \\ \rho_P P(t, 0) &= \beta(0, P_{tot}) Q^*(t) \end{cases}$$

Nous caractérisons l'existence et l'unicité d'un équilibre sain, et exhibons une équation vérifiée par la valeur propre dominante du système linéarisé autour de cet équilibre. Cette valeur propre dominante est liée à la vitesse de convergence vers l'équilibre sain, c'est-à-dire qu'elle représente l'efficacité du traitement à long terme.

L'idée d'étudier les variations de cette valeur propre en fonction de la dose de traitement découle des résultats présentés par Glauche *et al.* [26] sur les traitements combinés. En effet, la Figure 6 de [26] présente trois scénarios *in silico* de traitements combinés. Ces trois scénarios sont composés de 14 jours de traitement par ITK, une journée de traitement par Interféron-alpha, puis respectivement 0, 2 et 6 jours sans traitement. Nous avons remarqué que plus la phase sans traitement était longue, plus la décroissance asymptotique était forte. Or, plus la durée sans traitement est longue, plus la dose de traitement est faible en moyenne sur un cycle de trois semaines. Cela suggère qu'au delà de l'effet d'alternance entre l'ITK et l'Interféron-alpha, il pourrait y avoir un effet de la dose du traitement ITK sur son efficacité.

Nous montrons, sous des conditions assez larges sur la modélisation de l'action du traitement, que l'efficacité asymptotique de ce dernier est non monotone en fonction de la dose. D'autre part nous montrons que cette efficacité asymptotique est maximale pour une dose inférieure à la dose standard (déterminée par Roeder *et al.* [54]).

Ce résultat suggère que diminuer la dose de traitement à long terme pourrait améliorer son efficacité. Cela ouvre des perspectives intéressantes en terme de stratégies de traitement. En effet, pour des patients ayant atteint des taux *BCR-ABL/ABL* faibles (comme une réponse moléculaire majeure, par exemple), diminuer la dose de traitement de moitié aurait pour effet, non seulement de réduire les risques d'effets secondaires et le coût du traitement, mais aussi d'accélérer l'éradication de la maladie.

#### 1.5.4 Analyse de stabilité de modèles à deux retards

Les équations différentielles à retards constituent un moyen de modéliser des phénomènes soumis à des contraintes temporelles. Par exemple, le changement du nombre d'adultes en France en 2017 dépend à la fois du nombre de décès cette même année, et du nombre de naissances en 1999. De la même façon, la plupart des phénomènes biologiques font intervenir des temps de gestation, de maturation, ou bien directement des temps de transfert des informations. Souvent, ces temps sont considérés comme négligeables par rapport aux autres phénomènes en jeu. Par exemple, la loi universelle de la gravitation énoncée par Newton néglige le temps de parcours des ondes gravitationnelles entre les deux corps. Néanmoins la durée d'un processus ne peut pas toujours être négligée, on est alors ramené à un modèle à retard, de la forme :

$$u'(t) = f(t, u(t), u(t - \tau)). \quad (1.9)$$

Comme pour les EDO, la stabilité d'une équation différentielle à retards linéaire (EDR) peut être caractérisée en étudiant son équation caractéristique. Par exemple, l'équation caractéristique associée à l'EDR linéaire

$$u'(t) = a u(t) + b u(t - \tau)$$

est

$$\lambda = a + b e^{-\lambda \tau} = 0. \quad (1.10)$$

Ce type d'équations faisant intervenir à la fois des polynômes et des exponentielles s'appelle *équations transcendantes*. Comme pour les EDO, les solutions  $\lambda$  de cette équation sont appelées *valeurs propres*. Contrairement aux EDO, pour les EDR, il peut exister une infinité de valeurs propres. La stabilité linéaire est liée au signe de la partie réelle de la valeur propre dominante ; s'il est positif alors l'équilibre est instable, sinon l'équilibre est asymptotiquement stable.

Le stabilité des équations différentielles à retard unique (EDR) est bien caractérisée [23, 37]. C'est-à-dire, qu'elle est entièrement déterminée par la connaissance des paramètres  $a$  et  $b$  en fonction du retard  $\tau_1$  de l'équation (1.10).

Lorsqu'il s'agit d'un retard distribué, la dynamique des solutions est bien plus complexe, néanmoins il est possible de la comparer à celle des équations à retard discret : Bernard et Crauste concluent qu'un retard distribué ne peut que stabiliser l'équation à retard unique correspondant à la moyenne de la distribution [4].

Dans le chapitre 4, nous nous intéresserons aux équations différentielles scalaires autonomes à deux retards (ED2R), qui s'écrivent sous la forme :

$$u'(t) = f(u(t), u(t - \tau_1), u(t - \tau_2)),$$

où la fonction  $f$  est suffisamment régulière et  $\tau_1$  et  $\tau_2$  sont des retards positifs, *a priori* quelconques. On omettra souvent de préciser le caractère autonome de ces équations, mais ce sera toujours le cas dans la suite.

L'étude de la stabilité locale de ce type d'équation revient généralement à résoudre l'équation caractéristique qui lui est associée, et qui s'écrit sous la forme générale :

$$\lambda = a + be^{-\lambda\tau_1} - ce^{-\lambda\tau_2}, \quad (1.11)$$

où  $a$ ,  $b$  et  $c$  sont des paramètres liés à la fonction  $f$ , et où l'inconnue est la *valeur propre*  $\lambda$ .

Biologiquement, l'utilisation d'EDR est justifiée par le temps de transfert des informations, ou par le temps de maturation des éléments biologiques. Bélair *et al.* [2] ont ainsi proposé un modèle d'érythropoïèse qui prend la forme d'une ED2R :

$$u'(t) = -au(t) + bf(u(t - \tau_1)) - cf(u(t - \tau_2)), \quad (1.12)$$

où la fonction  $u$  représente le nombre de cellules matures,  $\tau_1$  et  $\tau_2$  représentent respectivement l'âge auquel les cellules deviennent matures et l'âge auquel elles meurent. Hale et Huang [28] décrivent géométriquement la région de stabilité dans le cas d'une ED2R. En particulier ils s'intéressent à la frontière de stabilité asymptotique dans le plan  $(\tau_1, \tau_2)$ . Bortz [7] propose une méthode d'estimation des racines de l'équation caractéristique associée à une ED2R, et l'illustre avec un modèle de cycle de vie d'une mouche :

$$u'(t) = au(t) (1 - bu(t - \tau_1) - cu(t - \tau_2)),$$

où la fonction  $u$  représente le nombre d'individu dans l'espèce,  $\tau_1$  et  $\tau_2$  représentent respectivement les temps de régénération et de reproduction. Ruan et Wei [57] s'intéressent aux zéros des fonctions transcendantes. Leur résultat peut s'appliquer à l'étude de stabilité de certains types

d'équations différentielles à retards multiples, comme la modélisation d'un résonateur optique suivante :

$$u'(t) = -u(t) + a(\cos(u(t - \tau_1) - \phi_1) + \cos(u(t - \tau_2) - \phi_2)),$$

où la fonction  $u$  représente le décalage de phase du champ électrique,  $\tau_1$  et  $\tau_2$  représentent les temps de trajet de l'onde électromagnétique entre la source et deux composés du résonateur. El-Morshedy *et al.* [22] étudient la dynamique d'un certain type d'ED2R, équivalent à celui introduit par Bélair *et al.* [2] et décrit par l'équation (1.12). Ils donnent une condition pour la stabilité globale en fonction des caractéristiques de l'équation.

Mahaffy et Busken [43] s'intéressent à la taille de la région de stabilité des ED2R de type (1.12) dans le plan  $(b, c)$ . Ils remarquent qu'un ratio rationnel, et plus particulièrement entier, entre les deux retards rend le système plus stable. L'analyse qu'ils proposent est très proche de celle que nous proposons dans ce chapitre, mais l'espace des paramètres étudié diffère.

Campbell et Ncube [11] étudient les équations différentielles à deux retards distribués. Ils donnent une condition suffisante de stabilité qui ne dépend pas des distributions considérées. Cette condition n'étant pas optimale, ils s'intéressent à des cas particuliers de distributions, afin d'affiner le critère de stabilité.

Dans toutes ces références les auteurs considèrent, soit des ED2R de formes particulières, soit des cas particuliers pour la forme générale.

Dans le Chapitre 5, nous proposons un diagramme de stabilité pour les ED2R scalaires autonomes, avec des zones de stabilité et d'instabilité valables pour tous retards. Nous choisissons de fixer les paramètres  $c$  et  $\tau_1$ , et de chercher s'il existe une solution à partie réelle positive de l'équation (1.11) rappelée ci dessous :

$$\lambda = a + be^{-\lambda\tau_1} - ce^{-\lambda\tau_2},$$

en fonction des paramètres  $a$ ,  $b$  et  $\tau_2$ . Nous donnons une condition suffisante sur les paramètres  $a$  et  $b$  pour que l'ED2R soit asymptotiquement stable, à  $c$  et  $\tau_1$  fixés. Cette condition est optimale au sens où elle est suffisante pour toutes valeurs de  $\tau_2$ , et qu'il existe des valeurs de  $\tau_2$  pour lesquelles elle est localement nécessaire. Il s'agit d'une condition géométrique ; la région de stabilité optimale est donnée par ses frontières dans le plan  $(a, b)$ , exprimées en tant que courbes paramétrées, de la forme :

$$\mathcal{S} = \{(a, b) \in \mathbb{R}^2 \mid a + b > c \quad \& \quad -a + b < \mathcal{C}(a, b)\},$$

où  $\mathcal{C}$  est une courbes paramétrée implicite dans le plan  $(a, b)$ .

Pour cette étude, nous imposons uniquement une condition sur l'amplitude de l'effet du terme

correspondant au second retard,

$$0 < c \leq \frac{\pi}{\tau_1}.$$

Néanmoins, nous conjecturons que cette condition est superflue.

Le contexte biologique dans lequel s'inscrit cette étude est celui d'un système retardé (par une boucle de rétroaction négative, ou rétro-inhibition, la plupart du temps), auquel est ajouté une perturbation retardée dont l'effet est opposé au premier terme retardé (donc une rétro-activation si le premier terme est une rétro-inhibition). Cette situation correspond au cas où  $bc > 0$  dans l'équation caractéristique (1.11). L'hypothèse que nous faisons sur l'amplitude de l'effet du second retard reste biologiquement pertinente puisqu'elle consiste à majorer l'amplitude de cette perturbation.

La méthode générale pour dresser le diagramme de stabilité des ED2R est de chercher pour quels paramètres de l'équation caractéristique il existe des solutions imaginaires pures. De cette façon, il est possible de connaître les zones de paramètres pour lesquelles il existe des solutions à parties réelles positives ou strictement négatives, c'est-à-dire si l'équilibre est instable ou asymptotiquement stable.

## Chapitre 2

# Un modèle d'interaction entre la LMC et le système immunitaire

### Résumé

Nous proposons une version mathématiquement analysable d'un modèle à équations différentielles ordinaires (EDO) pour la leucémie myéloïde chronique (LMC). Ce modèle décrit la prolifération et la maturation des cellules souches leucémiques ainsi que l'effet du système immunitaire sur ces cellules. Le modèle proposé est une version simplifiée du modèle proposé dans [16]. Notre simplification repose sur le fait qu'il est suffisant, pour décrire qualitativement la dynamique, de tenir compte de deux niveaux de maturation des cellules leucémiques et d'un effet de compétition linéaire avec le système immunitaire. Nous caractérisons l'existence d'équilibres et leur stabilité pour des modélisations génériques de l'immunosuppression des cellules leucémiques. Nous fournissons une analyse complète de la bifurcation en co-dimension 1. Nos résultats montrent comment la réponse clinique au traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) est compatible avec l'existence d'un équilibre bas (c'est-à-dire avec une faible quantité de cellules cancéreuses) sans traitement. Ce chapitre est essentiellement composé du travail que nous avons publié dans [5]. En plus de modifications mineures par rapport à [5], nous avons ajouté une section 2.6 sur la problématique d'arrêt de traitement.

### 2.1 Introduction

Plusieurs modèles mathématiques de la dynamique de la LMC pendant le traitement et après l'arrêt du traitement ont permis de mieux comprendre le mécanisme de la rémission et de rechute. Récemment, Clapp *et al.* ont proposé un modèle décrivant les interactions entre les cellules leucémiques et le système immunitaire chez des patients traités par imatinib [16]. Ce modèle pourrait expliquer les oscillations cliniquement observées sur le nombre de transcrits du

gène *BCR-ABL*, par la concurrence entre la réponse immunitaire et l'immunosuppression induite par la maladie.

Nous proposons ici une simplification de ce dernier modèle, qui permet une analyse mathématique complète. Nous avons caractérisé le comportement asymptotique du modèle simplifié, ses états stables et leur stabilité.

## 2.2 Le modèle et sa simplification

Le modèle présenté par Clapp *et al.* dans [16] est un système de cinq EDO, décrivant quatre compartiments de cellules leucémiques et leur interaction avec les cellules immunitaires. Soit  $y_0$  et  $y_1$  les concentrations de cellules souches leucémiques respectivement quiescentes et proliférantes,  $y_2$  la concentration de progéniteurs,  $y_3$  la concentration de cellules leucémiques matures, et  $z$  la concentration de cellules immunitaire active (c'est-à-dire celle qui interviennent dans la lutte contre la leucémie). Le modèle de [16] est décrit par le système d'EDO suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} y'_0 = b_1 y_1 - a_0 y_0 - \frac{\mu y_0 z}{1 + \varepsilon y_3^2}, \\ y'_1 = a_0 y_0 - b_1 y_1 + r y_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - d_1 y_1 - \frac{\mu y_1 z}{1 + \varepsilon y_3^2}, \\ y'_2 = \frac{a_1}{inh_1} y_1 - d_2 y_2 - \frac{\mu y_2 z}{1 + \varepsilon y_3^2}, \\ y'_3 = \frac{a_2}{inh_2} y_2 - d_3 y_3 - \frac{\mu y_3 z}{1 + \varepsilon y_3^2}, \\ z' = s - dz + \frac{\alpha y_3 z}{1 + \varepsilon y_3^2}. \end{array} \right. \quad (2.1)$$

Ces équations décrivent les transferts entre les populations leucémiques (à taux  $b_1, a_0, a_1$  et  $a_2$ ) ainsi que la mort naturelle dans chaque population (à taux  $a_0, d_1, d_2, d_3$  et  $d$ ). La population de cellules souches leucémiques proliférantes admet une croissance logistique. Clapp *et al.* supposent que l'immunosuppression a des effets inhibiteurs sur le taux d'expansion  $\alpha y_3$  et sur l'efficacité  $\mu$  des cellules immunitaires sur les cellules leucémiques. Ces deux effets ont été considérés comme similaires : les taux sont divisés par le terme  $1 + \varepsilon y_3^2$ , où  $\varepsilon$  représente la force de l'immunosuppression. Les paramètres  $inh_1$  et  $inh_2$  représentent l'inhibition de l'amplification des cellules leucémiques induite par traitement ITK.

Nous avons choisi de réduire le modèle d'origine à un système de trois EDO, ne conservant que deux états pour les cellules leucémiques. De plus, nous avons supposé que l'immunosuppression ne supprime pas directement la capacité de tuer  $\mu$  des cellules immunitaires. Ces hypothèses simplifient nettement l'analyse théorique.

Soit  $y_1$  la concentration de cellules souches leucémiques proliférantes,  $y_2$  la concentration de cellules leucémiques matures, et  $z$  la concentration de cellules immunitaires. Nous considérons le

système d'EDO suivant :

$$\begin{cases} y_1' &= r y_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - d_1 y_1 - \mu y_1 z, \\ y_2' &= \frac{a_1}{k_{inh}} y_1 - d_2 y_2 - \mu y_2 z, \\ z' &= s - dz + \frac{\alpha y_2 z}{1 + \varepsilon y_2^2}. \end{cases} \quad (2.2)$$

Notons que le système (2.2) est une version simplifiée du système (2.1). Notons également que  $y_2$  dans le système (2.2) joue le rôle de  $y_3$  dans le système (2.1). Le paramètre  $a_1$  est le produit du taux de différenciation des cellules souches et du facteur d'amplification des cellules souches matures. L'effet du traitement est modélisé en divisant  $a_1$  par un coefficient d'inhibition  $k_{inh}$ .

Les paramètres  $r$  et  $K$  sont respectivement le taux de croissance et la capacité limite des cellules souches proliférantes. Les paramètres  $d$ ,  $d_1$  et  $d_2$  représentent les taux de mortalité naturelle de chaque population. Le paramètre  $\mu$  est le taux avec lequel une cellule immunitaire peut interagir avec une cellule leucémique et la neutraliser.

Nous modifions les paramètres  $r$  et  $K$  afin d'éliminer le paramètre  $d_1$  de la première équation du modèle (2.2) :  $r_{new} \leftarrow r - d_1$  et  $K_{new} \leftarrow \frac{r_{new}}{r} K$ . De plus, nous posons  $a_1 \leftarrow \frac{a_1}{k_{inh}}$ , et nous utilisons dorénavant  $a_1$  comme un paramètre libre.

De façon à généraliser la modélisation de la réponse immunitaire, nous nous ramenons au système de trois EDO suivant.

$$\begin{cases} y_1' &= r y_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - \mu y_1 z, \\ y_2' &= a_1 y_1 - d_2 y_2 - \mu y_2 z, \\ z' &= s - f(y_2) z. \end{cases} \quad (2.3)$$

La fonction  $f$  représente l'effet net de l'inhibition du système immunitaire par les cellules leucémiques matures. Il tient compte du taux de mort naturelle des cellules immunitaires  $d = f(0)$ , de la compétition entre système immunitaire et cellules leucémiques (la réponse immunitaire) et de l'effet immunosuppresseur des cellules leucémiques. La fonction  $f$  peut prendre des valeurs négatives ; dans ce cas, la réponse immunitaire contrebalance l'immunosuppression.

Dans ce qui suit, on suppose

$$f \in C^2(\mathbb{R}_+),$$

et

$$\exists Y > 0, \quad f' < 0, \text{ sur } [0, Y), \quad f' > 0, \text{ sur } (Y, +\infty) \quad (2.4)$$

En d'autres termes, nous supposons que  $f$  est strictement décroissante pour de faibles quantités de cellules cancéreuses et strictement croissante pour d'importantes quantités de cellules

cancéreuses (sa monotonie change exactement une fois). Par exemple, la fonction représentant l'immunosuppression dans le modèle (2.1),  $f: y_2 \mapsto d - \frac{\alpha y_2}{1 + \varepsilon y_2}$ , vérifie ces conditions.

Une conséquence immédiate de cette hypothèse est le résultat suivant :

**Proposition 1** (Zéros de  $f$ ). *Si  $f \in C^2(\mathbb{R}_+)$  satisfait (2.4), alors l'une des assertions suivantes est vraie*

1.  $f$  n'admet aucun zéro dans  $\mathbb{R}_+$ ,
2.  $f$  admet un unique zéro  $y_{\min} = Y$ ,
3.  $f$  admet exactement deux zéros  $y_{\min} \in (0, Y)$  et  $y_{\max} \in (Y, +\infty)$ .

Les notations utilisées dans cette proposition seront conservées tout au long du chapitre.

## 2.3 Équilibres du modèle simplifié

Nous voulons déterminer les équilibres positifs du système (2.3). Nous commençons par une caractérisation simple.

**Proposition 2.** *Le système (2.3) admet toujours un unique équilibre sain positif  $(0, 0, \frac{s}{f(0)})$ . Les autres équilibres positifs sont donnés implicitement par les relations suivantes :*

$$\bar{y}_1 = \frac{(r + d_2)\bar{y}_2}{a_1 + \frac{r}{K}\bar{y}_2}, \quad (2.5)$$

$$\bar{z} = \frac{s}{f(\bar{y}_2)}, \quad (2.6)$$

où  $\bar{y}_2$  est un zéro strictement positif de la fonction  $P$  définie par

$$P(X) = f(X)(X - M) + \frac{\mu s}{d_2}(M \frac{d_2}{r} + X), \quad (2.7)$$

(où  $M = \frac{a_1 K}{d_2}$ ) tel que  $f(\bar{y}_2) > 0$ . L'encadrement suivant tient pour tout équilibre positif :  $0 \leq \bar{y}_2 \leq M$ .

Dans le cas du modèle (2.2), la fonction  $f$  est telle que l'équation 2.7 se ramène à une équation polynomiale. C'est pourquoi nous avons choisi la notation usuelle  $P$ .

*Démonstration.* Les équilibres de (2.3) sont les solutions du système non linéaire suivant :

$$\begin{cases} 0 = r y_1 (1 - \frac{y_1}{K}) - \mu y_1 z \\ 0 = a_1 y_1 - d_2 y_2 - \mu y_2 z \\ 0 = s - f(y_2) z \end{cases} \quad (2.8)$$

Le point  $(0, 0, \frac{s}{f(0)})$  est toujours un équilibre. Il correspond à l'équilibre sain, où les populations de cellules leucémiques disparaissent et le système immunitaire est maintenu à un niveau basal  $\frac{s}{f(0)}$ .

La positivité de tous les coefficients fournit des bornes pour  $\bar{y}_1$  et  $\bar{y}_2$  :

$$0 \leq \bar{y}_1 \leq K, \quad 0 \leq \bar{y}_2 \leq \frac{a_1 K}{d_2} := M.$$

Les autres équilibres peuvent être trouvés par :

$$\begin{cases} \mu \bar{z} = r(1 - \frac{\bar{y}_1}{K}), \\ \mu \bar{y}_2 \bar{z} = a_1 \bar{y}_1 - d_2 \bar{y}_2, \\ f(\bar{y}_2) \bar{z} = s, \end{cases} \quad (2.9)$$

ce qui conduit à :

$$\bar{y}_1 = \frac{(r + d_2) \bar{y}_2}{a_1 + \frac{r}{K} \bar{y}_2}, \quad (2.10)$$

et

$$\bar{z} = \frac{s}{f(\bar{y}_2)}. \quad (2.11)$$

Comme nous cherchons des équilibres positifs, l'équation (2.11) implique que  $f(\bar{y}_2)$  doit être positif.

Étant donné que les valeurs de  $\bar{y}_1$  et  $\bar{z}$  de l'équilibre sont déterminées uniquement par  $\bar{y}_2$ , nous réduisons le problème à une unique équation sur  $\bar{y}_2$ . Pour  $\bar{y}_1$ , nous avons

$$1 - \frac{\bar{y}_1}{K} = \frac{M - \bar{y}_2}{M + \frac{r}{d_2} \bar{y}_2}$$

Puis les équations (2.9) et (2.11) impliquent :

$$\frac{\mu s}{f(\bar{y}_2)} = r \frac{M - \bar{y}_2}{M + \frac{r}{d_2} \bar{y}_2}$$

c'est-à-dire,

$$\frac{\mu s}{r} (M + \frac{r}{d_2} \bar{y}_2) = f(\bar{y}_2) (M - \bar{y}_2)$$

Cela mène à l'équation annoncée pour  $\bar{y}_2$  :

$$f(\bar{y}_2)(\bar{y}_2 - M) + \frac{\mu s}{d_2} (M \frac{d_2}{r} + \bar{y}_2) = 0.$$

□

Le corollaire suivant fournit l'emplacement des équilibres par rapport aux zéros de la fonction  $f$ .

**Corollaire 1.** *En conservant les notations de la Proposition 1 :*

- si  $y_{\min}$  existe (cas 2. et 3. de la Proposition 1), alors les équilibres positifs du système (2.3) satisfont  $\bar{y}_2 \in (0, y_{\min}]$ ,
- et si  $y_{\max}$  existe aussi (cas 3. de la Proposition 1), ils satisfont  $\bar{y}_2 \in (0, y_{\min}]$  ou bien  $\bar{y}_2 \in [y_{\max}, +\infty)$ .

*Démonstration.* Ce résultat découle directement du fait que  $f(\bar{y}_2)$  doit être positif pour respecter l'égalité 2.7. □

Soit  $(C_1)$  la condition

$$(C_1) : d > \frac{\mu s}{r}.$$

**Proposition 3.** *Si  $(C_1)$  est satisfaite, alors il existe un équilibre strictement positif pour (2.3) tel que  $\bar{y}_2 \in (0, M)$ . De plus, si  $f$  s'annule et (avec les notations de la Proposition 1)  $y_{\min} < M$ , alors il existe un unique équilibre positif de (2.3) qui satisfait*

$$0 < \bar{y}_2 < y_{\min} < M.$$

Tous les autres équilibres positifs satisfont  $y_2 \geq y_{\max}$  et  $y_2 < M$ .

*Démonstration.* Supposons  $(C_1)$ , il vient

$$\begin{aligned} P(0) &= -(d - \frac{\mu s}{r})M < 0, \\ P(M) &= \frac{\mu s}{d_2}(\frac{d_2}{r} + 1)M > 0. \end{aligned}$$

Ainsi,  $P$  change de signe dans l'intervalle  $(0, M)$ , ce qui implique d'après la proposition 2, qu'il y a un équilibre avec  $\bar{y}_2$  dans  $(0, M)$ . De plus,  $f(\bar{y}_2)$  doit être positive, de sorte que la solution pour  $\bar{y}_2$  corresponde à un équilibre positif, d'après la proposition 2.

En gardant les notations de la Proposition 1, supposons  $y_{\min} \in (0, M)$ . Puisque  $f(0) = d$  est positif,  $f(y_2)$  reste positif pour  $y_2 < y_{\min}$ . À partir de la définition de  $P$  dans (2.7), nous avons  $P(y_{\min}) > 0$ . Puisque  $P(0) < 0$  et puisque  $y_{\min} < M$ ,  $P$  admet au moins un zéro  $\bar{y}_2 \in (0, y_{\min})$ .

Pour prouver l'unicité, nous soulignons le fait que  $P$  est monotone sur  $[0; y_{\min}]$  :

$$P'(X) = f(X) + f'(X)(X - M) + \frac{\mu s}{d_2}$$

est positif sur  $[0; y_{\min}]$ , puisque la fonction  $f$  y est positive et strictement décroissante.

De plus, en l'unique zéro  $\bar{y}_2 < y_{\min}$ ,  $f(\bar{y}_2)$  est toujours positive, et Proposition 2 assure que  $\bar{y}_2$  correspond à un équilibre positif  $\bar{x} = (\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{z})$ . □

Lorsque  $(C_1)$  est vraie, le plus petit équilibre leucémique (en terme de  $y_2$ ) est noté *équilibre bas*. Lorsque  $d = \frac{\mu s}{r}$ ,  $P(0) = 0$  et l'équilibre bas disparaît (il fusionne avec l'équilibre sain). Pour  $d \leq \frac{\mu s}{r}$ , l'équilibre devient négatif, et n'est plus pertinent biologiquement.

## 2.4 Analyse de stabilité

Afin de dresser un tableau complet de la dynamique du système (2.3), il est important de caractériser la stabilité des différents équilibres. Comme le système est borné (les concentrations de cellules sont positives et ne peuvent pas croître sans limite), nous prévoyons que le système converge soit vers un équilibre stable, soit vers un attracteur borné et non stationnaire, comme un cycle limite. Nous allons montrer que, sous des hypothèses biologiquement pertinentes, il existe toujours un équilibre asymptotiquement stable, et qu'aucun des équilibres ne peut être déstabilisé par une bifurcation de Hopf. Nous pouvons présenter un diagramme de bifurcation de co-dimension 1 complet. Bien que d'autres diagrammes de bifurcation plus complexes soient possibles, ils sont non génériques car se produisent uniquement pour des combinaisons spécifiques de plusieurs paramètres.

### 2.4.1 Stabilité de l'équilibre sain

Pour l'équilibre sain  $(0, 0, \frac{s}{d})$ , où  $d = f(0)$ , il n'y a pas de cellules leucémiques, mais la concentration de cellules immunitaires est positive, en raison de la source  $s$  qui ne dépend pas des cellules leucémiques.

**Lemme 1.** *L'équilibre sain  $(0, 0, \frac{s}{d})$  est asymptotiquement stable si et seulement si  $r < \frac{\mu s}{d}$ . Si  $r = \frac{\mu s}{d}$ , alors il est localement attractif pour toute condition initiale positive.*

*Démonstration.* Le système linéarisé autour de l'équilibre sain est

$$\begin{cases} y_1' &= ry_1 - \frac{\mu s}{d}y_1, \\ y_2' &= a_1y_1 - d_2y_2 - \frac{\mu s}{d}y_2, \\ z' &= -dz + \frac{s}{d}f'(0)y_2. \end{cases} \quad (2.12)$$

La matrice jacobienne du système linéarisé autour de l'équilibre sain, est

$$J_0 = \begin{pmatrix} r - \frac{\mu s}{d} & 0 & 0 \\ a_1 & -d_2 - \frac{\mu s}{d} & 0 \\ 0 & \frac{s}{d}f'(0) & -d \end{pmatrix}. \quad (2.13)$$

Cette matrice est triangulaire, donc ses valeurs propres se trouvent sur la diagonale, et sont toutes réelles, il s'agit de  $r - \frac{\mu s}{d}$ ,  $-d_2 - \frac{\mu s}{d}$  et  $-d$ . Deux valeurs propres sont toujours strictement négatives. La troisième,  $r - \frac{\mu s}{d}$  peut être soit négative, soit positive.

Par conséquent, l'état d'équilibre sain est asymptotiquement stable si  $rd < \mu s$ , et il est instable si  $rd > \mu s$  (condition  $(C_1)$ ).

De plus, si  $rd = \mu s$ , il est facile de vérifier que pour  $\varepsilon > 0$  suffisamment petit,  $D_\varepsilon = [0, \varepsilon] \times [0, \frac{a_1}{d_2}\varepsilon] \times [\bar{z} - \frac{r\mu}{K}, +\infty)$  est un ensemble stable par les équations considérées. Pour toute solution ayant une condition initiale dans  $D_\varepsilon$ , puisque  $f$  est décroissante sur  $[0, \frac{a_1}{d_2}\varepsilon]$  et comme  $z' \geq s - f(0)z$ , il vient

$$\liminf_{+\infty} z \geq \bar{z}.$$

Enfin, comme  $y_1' = -ry_1^2/K + \mu y_1(\bar{z} - z)$ , il vient que

$$\limsup_{+\infty} y_1 \leq \frac{K\mu}{r} \limsup_{+\infty} (\bar{z} - z) \leq 0.$$

Par conséquent, en raison de la positivité de  $y_1$ ,  $y_1(+\infty) = 0$ , et en utilisant les équations (2.3), nous pouvons conclure que  $(y_1(t), y_2(t), z(t)) \rightarrow (0, 0, \bar{z})$ .  $\square$

A partir de maintenant, nous supposons que la condition (C<sub>1</sub>) est satisfaite, c'est-à-dire que l'équilibre sain est instable, et nous voulons savoir s'il existe d'autres équilibres stables.

#### 2.4.2 Stabilité des équilibres strictement positifs

Soit  $(\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{z})$  un équilibre positif du système (2.3), avec  $\bar{y}_1$  et/ou  $\bar{y}_2$  strictement positifs. La matrice jacobienne s'écrit

$$J = \begin{pmatrix} r - 2\frac{r}{K}\bar{y}_1 - \mu\bar{z} & 0 & -\mu\bar{y}_1 \\ a_1 & -d_2 - \mu\bar{z} & -\mu\bar{y}_2 \\ 0 & -f'(\bar{y}_2)\bar{z} & -f(\bar{y}_2) \end{pmatrix}. \quad (2.14)$$

En utilisant les équations (2.12) satisfaites par  $\bar{y}_1, \bar{y}_2$  et  $\bar{z}$ , cette matrice (2.14) devient

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{r}{K}\bar{y}_1 & 0 & -\mu\bar{y}_1 \\ a_1 & -a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} & -\mu\bar{y}_2 \\ 0 & -f'(\bar{y}_2)\bar{z} & -f(\bar{y}_2) \end{pmatrix}. \quad (2.15)$$

Afin de déterminer la stabilité de l'équilibre, nous calculons son polynôme caractéristique  $\chi_J$  :

$$\begin{aligned} \chi_J(X) &= \left(X + \frac{r}{K}\bar{y}_1\right) \left( (X + a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2})(X + f(\bar{y}_2)) - \mu\bar{y}_2\bar{z}f'(\bar{y}_2) \right) - a_1\mu\bar{y}_1\bar{z}f'(\bar{y}_2) \\ &= X^3 + \left( \frac{r}{K}\bar{y}_1 + a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} + f(\bar{y}_2) \right) X^2 \\ &\quad + \left( \frac{r}{K}\bar{y}_1 \left( a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} + f(\bar{y}_2) \right) + a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2}f(\bar{y}_2) - \mu\bar{y}_2\bar{z}f'(\bar{y}_2) \right) X \\ &\quad + \left( \frac{r}{K}\bar{y}_1 \left( a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2}f(\bar{y}_2) - \mu\bar{y}_2\bar{z}f'(\bar{y}_2) \right) - a_1\mu\bar{y}_1\bar{z}f'(\bar{y}_2) \right), \end{aligned}$$

et, en utilisant la relation  $\frac{r}{K}\bar{y}_1 + a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} = r + d_2$ ,

$$\begin{aligned}\chi_J(X) &= X^3 + X^2(r + d_2 + f(\bar{y}_2)) \\ &\quad + \left( (r + d_2)f(\bar{y}_2) - \mu\bar{z}\bar{y}_2f'(\bar{y}_2) + \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} \right) X \\ &\quad + \left( \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2}f(\bar{y}_2) - (r + d_2)\mu\bar{z}\bar{y}_2f'(\bar{y}_2) \right).\end{aligned}\tag{2.16}$$

Dans ce qui suit, nous conservons les notations de la Proposition 1. Dans le cas 3 de la Proposition 1, nous distinguerons l'équilibre bas ( $\bar{y}_2 \leq y_{\min}$ ) des autres ( $\bar{y}_2 \geq y_{\max}$ ).

### Stabilité de l'équilibre bas

Ici, nous sommes intéressés par la stabilité de l'équilibre positif donnée par la Proposition 3 sous la condition  $(C_1)$ . C'est l'unique équilibre  $(\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{z})$  tel que  $0 < \bar{y}_2 \leq y_{\min}$ .

Nous commençons par un lemme d'algèbre qui sera utile pour démontrer la Proposition 4.

**Lemme 2.** *Considérons le polynôme  $Q = X^3 + aX^2 + bX + c$ , où  $a, b, c \in \mathbb{R}_+^*$ . Si  $ab > c$ , alors la racine dominante (i.e. celle qui a la plus grande partie réelle) de  $Q$  a une partie réelle négative.*

*Démonstration.* Tout d'abord, la positivité de tous les coefficients assure que les racines réelles de  $Q$  ne peuvent pas être positives. Deuxièmement, comme  $Q(0) = c > 0$ ,  $Q$  admet nécessairement un racine réelle négative. Il reste à caractériser les deux autres racines. Si elles sont réelles et négatives, alors la racine dominante est négative et le lemme est prouvé. Nous pouvons donc supposer que les deux racines restantes sont complexes conjuguées, et nous devons déterminer le signe de leur partie réelle.

Soit  $\lambda$  la racine négative réelle de  $Q$ . Nous pouvons factoriser

$$Q = (X - \lambda) \left( X^2 + (a + \lambda)X + (b + a\lambda + \lambda^2) \right).$$

Par hypothèse,  $Q$  admet une paire de racines complexes. Nous voulons comparer  $(X^2 + (a + \lambda)X + (b + a\lambda + \lambda^2))$  et  $(X - z)(X - \bar{z})$ , où  $z \in \mathbb{C}$ . Séparer les parties réelles et imaginaires conduit à

$$\begin{aligned}a + \lambda &= -2\Re(z), \\ b + a\lambda + \lambda^2 &= \Re(z)^2 + \Im(z)^2.\end{aligned}$$

Afin de trouver le signe de  $\Re(z)$ , nous avons besoin de comparer  $a$  et  $\lambda$ . Nous avons  $Q(-a) = -ab + c$ . L'hypothèse  $ab > c$  donne  $Q(-a) < 0$ . Comme  $Q$  admet une unique seule racine réelle  $\lambda$ , il vient nécessairement  $-a < \lambda$ . Cela implique  $\Re(z) < 0$ , et la racine dominante de  $Q$  a sa partie réelle négative.  $\square$

**Proposition 4.** *Supposons que l'équilibre bas de (2.3) existe. Il est asymptotiquement stable si et seulement si l'équilibre sain est instable, c'est-à-dire si et seulement si la condition  $(C_1)$  est satisfaite. Pour  $rd = \mu s$ , il y a une bifurcation transcritique entre l'équilibre sain et l'équilibre bas.*

*Démonstration.* Nous pouvons supposer que l'équilibre sain est instable, ce qui implique  $rd > \mu s$  et garantit l'existence de l'équilibre bas. Soit  $f$  n'a pas de zéro en  $(0, M)$ , soit  $f$  admet un plus petit zéro  $y_{\min} \in (0, M)$ . Dans les deux cas, à l'équilibre bas, nous avons  $f'(\bar{y}_2) < 0$ . Cela signifie que  $\chi_J$  a tous ses coefficients positifs. Il reste à prouver que  $\chi_J$  vérifie la condition du lemme 2. En posant  $\chi_J = X^3 + a_\chi X^2 + b_\chi X + c_\chi$ , on a

$$\begin{aligned} a_\chi b_\chi - c_\chi &= (r + d_2 + f(\bar{y}_2)) \left( (r + d_2) f(\bar{y}_2) - \mu \bar{z} \bar{y}_2 f'(\bar{y}_2) + \frac{r}{K} \bar{y}_1 a_1 \frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} \right) \\ &\quad - \left( \frac{r}{K} \bar{y}_1 a_1 \frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} f(\bar{y}_2) - (r + d_2) \mu \bar{z} \bar{y}_2 f'(\bar{y}_2) \right) \\ &= (r + d_2) \left( (r + d_2) f(\bar{y}_2) + \frac{r}{K} \bar{y}_1 a_1 \frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} \right) \\ &\quad + f(\bar{y}_2) \left( (r + d_2) f(\bar{y}_2) - \mu \bar{z} \bar{y}_2 f'(\bar{y}_2) \right) \\ &> 0. \end{aligned}$$

Ici nous avons utilisé le fait que  $f'(\bar{y}_2) < 0$ .

D'après le Lemme 2, nous savons que la racine dominante de  $\chi_J$  a une partie réelle négative, ce qui signifie que la valeur propre dominante de  $J$  a une partie réelle négative. Cela implique que l'équilibre bas est asymptotiquement stable.

Dans le cas où  $rd = \mu s$ , l'équilibre bas traverse l'équilibre sain. En ce point, l'équilibre résultant de la fusion des deux équilibres est localement stable pour des conditions initiales positives (comme on le voit au paragraphe 2.4.1). Lorsque  $rd < \mu s$ , il devient négatif, et est nécessairement instable, il s'agit bien d'une bifurcation transcritique. □

La stabilité asymptotique de l'équilibre bas correspond à un état où le système immunitaire est capable de maintenir la population de cellules leucémiques à un niveau bas. Cependant, nous pouvons vérifier numériquement que le bassin d'attraction de l'équilibre bas est petit, et les solutions convergent généralement vers l'équilibre haut (correspondant à une grande population de cellules leucémique).

### Stabilité des autres équilibres

L'existence d'équilibres autres que l'équilibre sain et l'équilibre bas dépend de la forme exacte de la fonction  $f$  d'immunosuppression induite par la leucémie. Nous supposons que nous sommes

dans le cas 3 de la Proposition 1 et que  $y_{\max} < M$ . Nous désignons cette condition comme (C<sub>2</sub>).

$$(C_2) : f \text{ admet deux zéros } y_{\min} \text{ et } y_{\max} \text{ tels que } 0 < y_{\min} < y_{\max} < M.$$

L'hypothèse sur les deux zéros découle de l'hypothèse biologique qu'il existe une gamme de concentrations de cellules leucémiques pour lesquelles le système immunitaire est capable de créer une réponse immunitaire (quand  $f$  est négatif, le taux de croissance de  $z$  est strictement positif). Si  $M \leq y_{\max}$ , le seul équilibre leucémique possible est l'équilibre bas, qui est asymptotiquement stable. A partir de maintenant, nous supposons que  $M > y_{\max}$ , ce qui permet à d'autres équilibres leucémiques d'exister.

Dans cette sous-section, nous allons utiliser les équations satisfaites par les équilibres positifs :

$$\bar{z} = \frac{s}{f(\bar{y}_2)}, \quad (2.17)$$

$$\bar{z} = \frac{d_2}{\mu} \frac{M - \bar{y}_2}{M \frac{d_2}{r} + \bar{y}_2}, \quad (2.18)$$

$$\frac{r}{K} \bar{y}_1 = \frac{(r + d_2)\bar{y}_2}{M \frac{d_2}{r} + \bar{y}_2}, \quad (2.19)$$

$$a_1 \frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} = M \frac{d_2}{r} \frac{(r + d_2)}{M \frac{d_2}{r} + \bar{y}_2}. \quad (2.20)$$

L'équilibre  $\bar{y}_2$  est un zéro de la fonction  $P$  définie dans l'équation (2.7). Nous exprimons  $P$  comme une combinaison linéaire paramétrique de deux fonctions  $A$  et  $B$ ,

$$P_\theta(X) = -A(X) + \theta B(X), \quad (2.21)$$

où

$$A(X) = f(X)(M - X), \quad B(X) = X + \frac{d_2}{r} M \quad \text{et} \quad \theta = \frac{\mu s}{d_2}.$$

On note de plus,

$$\theta_{\max} = \sup \left\{ \frac{A}{B}(x) \mid x \in (y_{\max}, M) \right\}. \quad (2.22)$$

Cette écriture permet de caractériser les équilibres correspondant à  $\bar{y}_2 \in [y_{\max}, M]$  comme les solutions de l'équation  $\frac{A}{B}(x) = \theta$ . Il vient immédiatement que si  $\theta$  est strictement supérieur à  $\theta_{\max}$ , alors il ne peut pas exister de solution à cette équation, et donc d'équilibre tel que  $\bar{y}_2 \in [y_{\max}, M]$ . De plus, si  $\theta = 0$ , alors les solutions de cette équation sont les zéros de la fonction  $f$ .

Nous verrons que la stabilité d'un équilibre correspondant à une solution  $\bar{y}_2$  de l'équation  $\frac{A}{B}(x) = \theta$  ne dépend pas de  $\theta$ , mais uniquement des variations de la fonction  $\frac{A}{B}$  en  $\bar{y}_2$ .

Dans un premier temps nous montrons que la stabilité d'un équilibre est donnée par le signe du déterminant de la matrice jacobienne (Lemme 3). Ensuite nous verrons que ce dernier est lui-même donné par le signe de la dérivée de la fonction  $\frac{A}{B}$  (Lemme 4).

**Lemme 3.** Soit  $\bar{x} = (\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{z})$  un équilibre du système (2.3) tel que  $f'(\bar{y}_2) > 0$ . L'équilibre  $\bar{x}$  est asymptotiquement stable si, et seulement si,  $\det(J(\bar{x})) < 0$ .

*Démonstration.* Le déterminant de  $J(\bar{x})$  est le produit de ses valeurs propres, et est donc égal à  $-\chi_J(0)$ .

Notons que le polynôme  $\chi_J$  est convexe sur  $\mathbb{R}^+$ , et que

$$\begin{aligned}
\chi_J'(0) - \frac{\chi_J(0)}{r+d_2} &= \left( (r+d_2)f(\bar{y}_2) - \mu\bar{z}\bar{y}_2f'(\bar{y}_2) + \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} \right) \\
&\quad - \frac{1}{r+d_2} \left( \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2}f(\bar{y}_2) - (r+d_2)\mu\bar{z}\bar{y}_2f'(\bar{y}_2) \right) \\
&= (r+d_2)f(\bar{y}_2) + \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} - \frac{1}{r+d_2}\frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2}f(\bar{y}_2) \\
&= \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} + \frac{f(\bar{y}_2)}{r+d_2} \left( (r+d_2)^2 - \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} \right) \\
&= \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} + \frac{f(\bar{y}_2)}{r+d_2} \left( \left( \frac{r}{K}\bar{y}_1 + a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} \right)^2 - \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} \right) \\
&= \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} + \frac{f(\bar{y}_2)}{r+d_2} \left( \left( \frac{r}{K}\bar{y}_1 \right)^2 + \left( a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} \right)^2 + \frac{r}{K}\bar{y}_1a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} \right) \\
&> 0.
\end{aligned}$$

Ici nous avons utilisé l'inégalité  $f(\bar{y}_2) > 0$  donnée par la Proposition 2.

Cas 1 : Si  $\chi_J(0) < 0$ , alors il existe une racine dans  $\mathbb{R}_+^*$ . Dans ce cas l'équilibre  $\bar{x}$  est instable.

Cas 2 : Si  $\chi_J(0) > 0$ , alors  $\chi_J'(0) > 0$  et, par convexité,  $\chi_J$  reste strictement positif sur  $\mathbb{R}_+^*$ . Si  $\chi_J$  admet trois racines réelles, elles sont toutes négatives, et l'équilibre est asymptotiquement stable. Sinon, il existe deux racines complexes conjuguées. Dans ce cas, on note  $x$  la racine réelle négative, et  $z$  une des deux racines complexes. Tout d'abord, notons que  $f'(\bar{y}_2) > 0$  implique :

$$\chi_J\left(-\frac{r}{K}\bar{y}_1\right) = -a_1\bar{y}_1\mu\bar{z}f'(\bar{y}_2) < 0.$$

Comme  $\chi_J$  change de signe une unique fois sur  $\mathbb{R}$ , en  $x$ , il vient que  $-\frac{r}{K}\bar{y}_1 < x$ . Puis,

$$\begin{aligned}
2\Re(z) + x &= -\frac{r}{K}\bar{y}_1 - a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} - \frac{s}{f(\bar{y}_2)} \\
&< x - a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} - \frac{s}{f(\bar{y}_2)}.
\end{aligned}$$

Par conséquent,

$$\Re(z) < -\frac{1}{2}\left(a_1\frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} + \frac{s}{f(\bar{y}_2)}\right) < 0.$$

Nous avons montré que les racines complexes ont des parties réelles strictement négatives dans le cas où  $f'(\bar{y}_2)$  est positif. Par conséquent, l'équilibre est asymptotiquement stable.  $\square$

**Lemme 4.** Soit  $\bar{x} = (\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{z})$  un équilibre du système (2.3). Le déterminant de la matrice jacobienne associée  $\det(J(\bar{x}))$  est du signe de  $-(A'B - AB')(\bar{y}_2)$ .

*Démonstration.* Calculons,

$$\begin{aligned} A'B - AB' &= (f'(X)(M - X) - f(X)) \left(X + \frac{d_2}{r}M\right) - f(X)(M - X) \\ &= f'(X)(M - X) \left(X + \frac{d_2}{r}M\right) - f(X)M \left(1 + \frac{d_2}{r}\right). \end{aligned}$$

Soit  $\bar{x} = (\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{z})$  un équilibre du système (2.3). Le déterminant de la matrice jacobienne autour de  $\bar{x}$  est :

$$\begin{aligned} \det(J(\bar{x})) &= \frac{r}{K} \bar{y}_1 a_1 \frac{\bar{y}_1}{\bar{y}_2} f(\bar{y}_2) - (r + d_2) \mu \bar{z} \bar{y}_2 f'(\bar{y}_2) \\ &= \frac{(r + d_2) \bar{y}_2}{M \frac{d_2}{r} + \bar{y}_2} M \frac{d_2}{r} \frac{(r + d_2)}{M \frac{d_2}{r} + \bar{y}_2} f(\bar{y}_2) - (r + d_2) d_2 \frac{M - \bar{y}_2}{M \frac{d_2}{r} + \bar{y}_2} \bar{y}_2 f'(\bar{y}_2) \\ &= \frac{d_2(r + d_2) \bar{y}_2}{(M \frac{d_2}{r} + \bar{y}_2)^2} \left( M \left(1 + \frac{d_2}{r}\right) f(\bar{y}_2) - (M - \bar{y}_2) \left(M \frac{d_2}{r} + \bar{y}_2\right) f'(\bar{y}_2) \right) \\ &= -\frac{d_2(r + d_2) \bar{y}_2}{(M \frac{d_2}{r} + \bar{y}_2)^2} ((A'B - AB')(\bar{y}_2)). \end{aligned}$$

Finalement,  $\text{sign}(\det(J(\bar{x}))) = -\text{sign}((A'B - AB')(\bar{y}_2))$ .

□

**Lemme 5.** Le réel  $x$  est un zéro de  $A'B - AB'$  si et seulement si la fonction  $P_\theta$ , où  $\theta := \frac{A(x)}{B(x)}$ , admet une racine double en  $x$  (i.e.  $P_\theta(x) = P'_\theta(x) = 0$ ).

*Démonstration.* Soit  $x$  un zéro de  $A'B - AB'$ . Posons  $\theta := \frac{A(x)}{B(x)}$ . Il vient

$$P_\theta(x) = -A(x) + \theta B(x) = 0 \tag{2.23}$$

$$P'_\theta(x) = -A'(x) + \theta B'(x) = -\frac{A'B - AB'}{B}(x) = 0 \tag{2.24}$$

Ainsi  $x$  est une racine double de  $P_\theta$ .

Réciproquement, soit  $(\theta, x)$  tel que  $x$  soit un double zéro de  $P_\theta$ . Comme  $P_\theta(x) = 0$ ,  $\theta = \frac{A(x)}{B(x)}$ . De plus, puisque  $P'_\theta(x) = 0$ ,  $(A'B - AB')(x) = 0$ , cela signifie que  $x$  est un zéro de  $A'B - AB'$ .

□

Les deux prochains théorèmes décrivent les diagrammes de bifurcation des équilibres, selon le paramètre  $\theta$ . Le premier est plus faible, mais sera suffisant dans la plupart des cas pratiques, tandis que le second est une description complète de la situation.

**Théorème 1.** Si la fonction  $\frac{A}{B}$  admet uniquement un point critique, alors il existe une valeur de  $\theta$ ,  $\theta_{max}$ , telle que :

- Pour tout  $\theta$  dans  $[0, \theta_{max})$  il existe deux équilibres leucémiques  $\bar{x}^{(1)}$  et  $\bar{x}^{(2)}$  avec  $y_{max} \leq \bar{y}_2^{(1)} < \bar{y}_2^{(2)} \leq M$ . L'équilibre leucémique  $\bar{x}^{(1)}$  est instable et  $\bar{x}^{(2)}$  est asymptotiquement stable.
- Pour tout  $\theta > \theta_{max}$  il n'existe pas d'équilibre avec  $\bar{y}_2$  dans  $(y_{max}, M)$ .
- Il y a une bifurcation col-nœud pour  $\theta = \theta_{max}$ , l'équilibre double correspondant est génériquement instable.

*Démonstration.* Nous utilisons  $\theta = \mu s/d_2$  comme paramètre de bifurcation. En plus d'être pratique (il rend le polynôme  $B$  unitaire) le paramètre  $\theta$  a une signification biologique. Le terme  $\theta/f(y_2)$  représente l'augmentation relative du taux de destruction des cellules matures due à la réponse immunitaire. De façon équivalente, nous pourrions aussi utiliser les paramètres  $\mu$  ou  $s$ , qui représentent l'efficacité du système immunitaire et la production de cellules immunitaires, comme nous le faisons dans la Section 2.5. Le paramètre  $\theta$  varie (biologiquement) dans  $[0; +\infty]$ , avec  $\mu > 0$ ,  $s \geq 0$  et  $d_2 > 0$ .

Notons d'abord que l'unique zéro de  $f'$  doit se situer entre les zéros  $y_{min}$  et  $y_{max}$  de  $f$ . Cela implique que  $f$  est décroissante sur  $[0; y_{min}]$  et est croissante sur  $[y_{max}; +\infty)$ . Par conséquent,  $f'$  reste positif sur  $[y_{max}; M]$ .

Par conséquent, le Lemme 3 assure que la stabilité de l'équilibre  $\bar{x} = (\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{z})$  est donnée par le signe de  $\det(J(\bar{x}))$ , qui est égal au signe de  $(A'B - AB')(\bar{y}_2)$  d'après le Lemme 4.

Les équilibres correspondent à des zéros de  $P_\theta$ , ils satisfont donc  $\frac{A(x)}{B(x)} = \theta$ . Comme  $A$  et  $B$  ne dépendent pas de  $\theta$ , il existe une valeur maximale de  $\theta$  telle que cette équation admette une solution dans  $(y_{max}; M)$ , c'est  $\theta_{max} = \sup_{x \in (y_{max}; M)} \left\{ \frac{A}{B}(x) \right\}$ . Cette borne supérieure est atteinte pour une valeur  $x_0 \in (y_{max}; M)$  car  $\frac{A}{B}(y_{max}) = 0$  et  $\frac{A}{B}(M) = 0$ . La fonction  $A'B - AB'$  s'annule en  $x_0$  puisque c'est un extremum de  $\frac{A}{B}$ . Ainsi  $x_0$  est une racine double de  $P_{\theta_{max}}$ .

Posons  $\theta < \theta_{max}$ . Soit  $x_1$  un double zéro de  $P_\theta$ , de façon à ce que  $\frac{A}{B}(x_1) = \theta$ , et  $(A' + \theta B')(x_1) = 0$ . Ainsi  $(A'B - AB')(x_1) = 0$ , et donc  $x_1$  est un point critique de  $A'B - AB'$ . Par hypothèse  $A'B - AB'$  admet un unique point critique, donc  $x_1 = x_0$ . C'est absurde puisque  $\theta < \theta_{max}$ . Cela signifie que  $P_\theta$  admet uniquement des zéros simples dans  $(y_{max}; M)$ .

Nous avons

$$P_\theta(x_0) = -A(x_0) + \theta B(x_0) = B(x_0)\left(\theta - \frac{A}{B}(x_0)\right) = B(x_0)(\theta - \theta_{max}) < 0.$$

Comme  $P_\theta(y_{max}) > 0$  et  $P_\theta(M) > 0$ ,  $P_\theta$  admet exactement deux zéros dans  $(y_{max}; M)$ , répartis de chaque côté de  $x_0$ . La fonction  $\frac{A}{B}$  ne change de monotonie qu'en son point critique  $x_0$ .

Il est facile de vérifier les inégalités suivantes :

$$(A'B - AB)(M) < 0 \quad \text{et} \quad (A'B - AB')(y_{max}) > 0.$$

Cela implique que  $\frac{A}{B}$  est strictement croissante sur  $[y_{\max}; x_0]$  et strictement décroissante sur  $[x_0; M]$

Nous pouvons maintenant explorer les trois cas du théorème :

1. Si  $\theta < \theta_{max}$ , alors il existe deux équilibres distincts  $\bar{x}^{(1)}$  et  $\bar{x}^{(2)}$  tels que  $\bar{y}_2^{(1)} < \bar{y}_2^{(2)}$ . De plus,  $\bar{x}^{(1)}$  est instable et  $\bar{x}^{(2)}$  est asymptotiquement stable.
2. Si  $\theta > \theta_{max}$ ,  $P_\theta$  ne peut pas s'annuler sur  $[y_{\max}, M]$ , de sorte que l'équilibre sain et éventuellement l'équilibre bas sont les seuls à subsister.

Nous avons vu dans la Proposition 4 que, dès que l'équilibre sain est instable, l'équilibre bas est asymptotiquement stable.

3. Si  $\theta = \theta_{max}$ , alors il existe un équilibre unique en  $[y_{\max}; M]$ , résultant de la fusion de deux équilibres avec différentes stabilités : c'est une bifurcation col-nœud.

Soit  $x = (y_1, y_2, z)$  une perturbation de l'équilibre  $\bar{x}$  telle que  $y_2$  reste dans  $[y_{\max}; M]$ . Il vient

$$z' = s - f(y_2)z = s - \frac{d_2}{\mu} \frac{A}{B}(y_2) > s - \frac{d_2}{\mu} \frac{A}{B}(\bar{y}_2) = 0,$$

car  $\bar{y}_2$  est le maximum de  $\frac{A}{B}$  sur  $[y_{\max}; M]$ . Ainsi  $z$  est toujours croissant autour de l'équilibre, qui ne peut donc pas être stable.

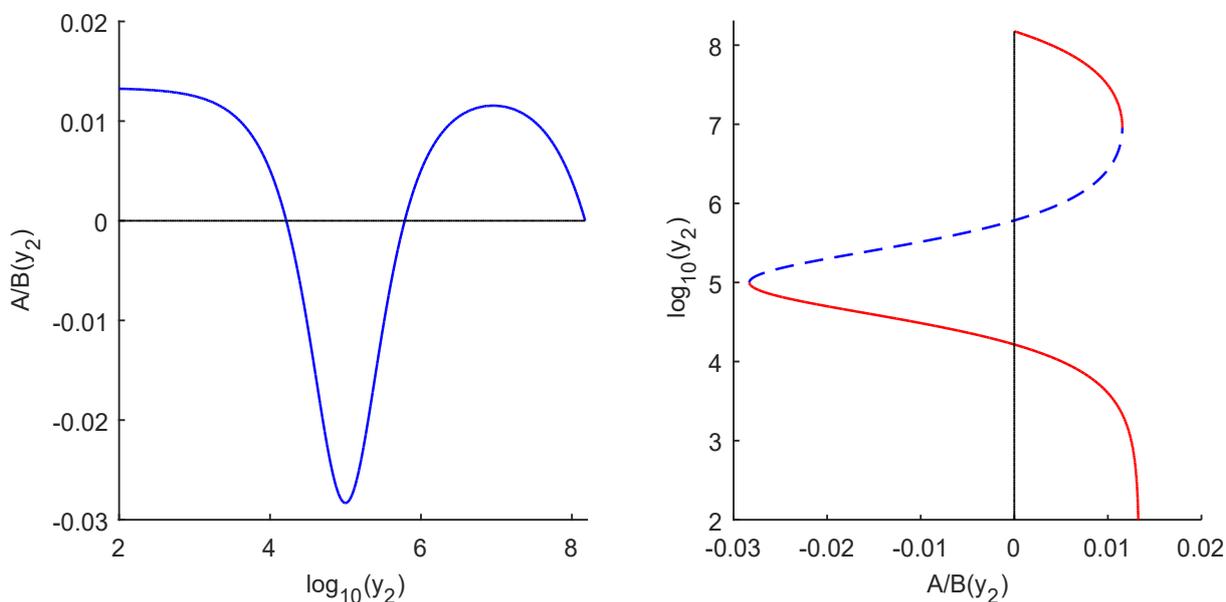


FIGURE 2.1 – Le graphique de gauche représente  $\frac{A}{B}$  en fonction de  $y_2$  dans l'intervalle  $(0; M)$ . Le graphique de droite représente  $\bar{y}_2$  (correspondant à un équilibre  $\bar{x}$ ) en fonction de  $\theta$ . C'est le diagramme de bifurcation, donné en transposant le graphique de gauche. La stabilité est donnée par le signe de  $\left(\frac{A}{B}\right)'$ . Les deux graphiques correspondent au cas où  $f$  est donnée dans la Section 2.5.1.

□

Le théorème suivant est une forme plus générale du Théorème 1, qui concerne le cas où la fonction  $\frac{A}{B}$  admet plusieurs extrema.

**Théorème 2.** Notons  $\theta_1 < \dots < \theta_n = \theta_{max}$  les extrema de  $\frac{A}{B}$  :

- Pour tout  $\theta$  dans  $[0; \theta_{max}) \setminus \{\theta_1, \dots, \theta_n\}$ , il existe un nombre pair d'équilibres avec  $\bar{y}_2$  dans  $(y_{max}; M)$ . Leurs stabilités sont alternées, le plus grand (relativement à  $\bar{y}_2$ ) est asymptotiquement stable.
- Pour tout  $\theta > \theta_{max}$  il n'existe pas d'équilibre avec  $\bar{y}_2$  dans  $(y_{max}; M)$ .
- Génériquement, il y a une bifurcation col-nœud pour chaque  $\theta \in \{\theta_1, \dots, \theta_n\}$ . Les équilibres doubles correspondant sont génériquement instables.

*Démonstration.* En utilisant des arguments et des notations identiques à ceux utilisés pour prouver le Théorème 1, nous concluons que  $x_0$  est un double zéro de  $P_\theta$ .

Posons  $\theta \in [0; \theta_{max}) \setminus \{\theta_1, \dots, \theta_n\}$ . La fonction  $P_\theta$  ne peut pas avoir de double zéro puisque  $\theta$  ne correspond pas à un extremum de  $\frac{A}{B}$ . En  $x_0$

$$P_\theta(x_0) = -A(x_0) + \theta B(x_0) = B(x_0)\left(\theta - \frac{A}{B}(x_0)\right) = B(x_0)(\theta - \theta_{max}) < 0.$$

Comme  $P_\theta(y_{max}) > 0$  et  $P_\theta(M) > 0$ ,  $P_\theta$  admet un nombre pair de zéros dans  $(y_{max}; M)$ . La fonction  $\frac{A}{B}$  reste monotone entre deux extrema consécutifs. De plus, le signe de sa dérivée est alterné entre les extrema. Le calcul donne

$$\frac{A}{B}(M) = 0 \quad \text{et} \quad (A'B - AB')(M) < 0,$$

donc la fonction  $\frac{A}{B}$  est localement positive et décroît à gauche de  $M$ .

Fixons  $\theta < \theta_{max}$ , et notons

$$x_\theta = \max \left\{ x \in (y_{max}; M) \mid \frac{A}{B}(x) = \theta \right\},$$

qui existe par continuité de  $\frac{A}{B}$ . Comme  $\frac{A}{B}(x_\theta) = \theta \geq 0 = \frac{A}{B}(M)$ ,  $\frac{A}{B}$  est nécessairement localement décroissante autour de  $x_\theta$ . En fait,  $x_\theta$  correspond au plus grand équilibre du système (2.3).

Nous pouvons maintenant explorer les trois cas du théorème :

1. Si  $\theta \in [0; \theta_{max}) \setminus \{\theta_1, \dots, \theta_n\}$ , l'ensemble des équilibres est

$$S_\theta = \left\{ \bar{x} = (\bar{y}_1, \bar{y}_2, \bar{z}) \mid \frac{A}{B}(\bar{y}_2) = \theta \quad \& \quad \bar{y}_1 \text{ et } \bar{z} \text{ vérifient 2.5 et 2.6} \right\}.$$

Comme  $\frac{A}{B}$  est décroissante en  $\max(S_\theta)$ , cet équilibre est asymptotiquement stable, d'après les Lemmes 4 et 3. La stabilité des autres équilibres est alternée. Comme  $\#S_\theta$  est pair, l'équilibre le plus bas est instable.

2. Si  $\theta > \theta_{max}$ ,  $P_\theta$  ne peut pas s'annuler sur  $[y_{max}; M]$ , de sorte que seuls l'équilibre sain, et éventuellement l'équilibre bas subsistent.

Nous avons vu dans la Proposition 4 que, dès que l'équilibre sain est instable, l'équilibre bas existe et est asymptotiquement stable.

3. Si  $\theta = \theta_{max}$ , alors il existe un unique équilibre, résultant de la fusion de deux états stables avec des stabilités différentes : c'est une bifurcation col-nœud.

4. Si  $\theta \in \{\theta_1, \dots, \theta_n\}$ , c'est un extremum de la fonction  $\frac{A}{B}$ . Nous considérons alors une perturbation  $x = (y_1, y_2, z)$  de l'équilibre  $\bar{x}$  telle que  $y_2$  reste dans  $[y_{max}, M]$ . Comme

$$z' = s - f(y_2)z = s - \frac{d_2}{\mu} \frac{A}{B}(y_2),$$

alors  $z' > s - \frac{d_2}{\mu}\theta$  si  $\theta$  est un maximum de  $\frac{A}{B}$  sur  $[y_{max}; M]$ , et  $z' < s - \frac{d_2}{\mu}\theta$  si c'est un minimum. Dans les deux cas,  $z$  est monotone autour de l'équilibre, qui par conséquent, ne peut pas être stable.

□

**Corollaire 2.** Soit  $f$  soit une fraction rationnelle de la forme  $f = \frac{N}{D}$ , où  $D$  est un polynôme positif de degré deux ou moins, et  $N$  est un polynôme de degré deux qui admet deux racines  $y_{min}$  et  $y_{max}$  dans  $[0; M]$ , et tel que  $f'$  s'annule une unique fois dans  $[0; M]$ . Il existe une valeur de  $\theta$ ,  $\theta_{max}$  telle que :

- Pour tout  $\theta$  dans  $[0; \theta_{max})$  il existe deux équilibres leucémiques avec  $\bar{y}_2$  dans  $(y_{max}; M)$ . Celui du bas est instable et celui du haut est asymptotiquement stable.
- Pour tout  $\theta$  dans  $(\theta_{max}; +\infty)$  il n'existe pas d'équilibre avec  $\bar{y}_2$  dans  $(y_{max}; M)$ .
- Il y a une bifurcation col-nœud, instable, pour  $\theta = \theta_{max}$ .

*Démonstration.* La fonction  $f$  admet deux zéros dans  $(0; M)$ , que nous noterons que  $y_{min}$  et  $y_{max}$ . Nous écrivons  $f$  sous la forme suivante :

$$f(x) = \frac{(x - y_{min})(x - y_{max})}{D(x)},$$

et nous adaptons le Théorème 2 :

Le premier équilibre est  $(0, 0, \frac{s}{d_2})$ . C'est l'équilibre sain. Les autres équilibres sont donnés par :

$$\bar{y}_1 = \frac{(r + d_2)\bar{y}_2}{a_1 + \frac{r}{K}\bar{y}_2}, \quad \text{and} \quad \bar{z} = \frac{sD(\bar{y}_2)}{(\bar{y}_2 - y_{min})(\bar{y}_2 - y_{max})},$$

où  $\bar{y}_2$  est une racine positive du polynôme cubique :

$$P_\theta(X) = (X - y_{min})(X - y_{max})(X - M) + \theta(M\frac{d_2}{r} + X)D(X),$$

telle que  $\bar{y}_2 \notin [y_{\min}; y_{\max}]$ .

Nous gardons les notations précédentes :  $A(X) = (X - y_{\min})(X - y_{\max})(X - M)$  et  $B(X) = (M\frac{d_2}{r} + X)D(X)$ .

Nous appliquons le Théorème 1, et les notations de sa preuve. Pour démontrer le corollaire, il suffit de vérifier que  $\frac{A}{B}$  n'a qu'un seul point critique  $(y_{\max}; M)$ .

Supposons que  $\frac{A}{B}$  admette un deuxième point critique  $x_1$  dans  $(y_{\max}; M)$ , et notons  $\theta_1 = \frac{A}{B}(x_1)$ . Alors  $x_1$  est une racine double pour  $P_{\theta_1}$ . Pour tout  $\theta$  inférieur à  $\theta_{max}$ ,  $P_{\theta}$  admet une racine dans  $[0; y_{\min}]$  et deux racines distinctes dans  $[y_{\max}; M]$ . Comme c'est un polynôme cubique, il ne peut pas admettre d'autres racines. Par conséquent  $P_{\theta}$  ne peut avoir aucune racine double dans  $[y_{\max}; M]$ .

Cela signifie que  $\theta_1 = \theta_{max}$ . Comme  $P_{\theta_{max}}$  est un polynôme cubique qui admet  $x_0$  et  $x_1$  comme les racines doubles, nécessairement  $x_1 = x_0$ . Nous avons montré que  $\frac{A}{B}$  admet un, et un seul, point critique. L'application du Théorème 1 permet de conclure la preuve.  $\square$

Nous avons vu dans cette section que le diagramme de bifurcation est déterminé de manière unique en transposant le graphe de la fonction  $\frac{A}{B}$ . Cela signifie qu'aucune autre branche ne pourrait coexister avec celles que nous mettons en évidence. Une autre conséquence est que, à  $\bar{y}_2$  fixé, la stabilité est connue indépendamment de la valeur des paramètres  $s$  et  $\mu$ . Nous avons fait l'analyse du modèle en préférant la variable  $y_2$  par rapport à  $y_1$  et  $z$  car, en pratique, c'est la seule qui est mesurable biologiquement. Nos résultats sont d'autant plus pertinents qu'ils reposent sur cette quantité.

## 2.5 Application de l'analyse de stabilité

Dans cette section nous allons appliquer l'analyse de stabilité précédente à deux exemples de fonctions modélisant le système immunitaire.

### 2.5.1 Le modèle original

Comme dans [16], nous posons

$$f(x) = d - \alpha \frac{x}{1 + \varepsilon x^2}.$$

Le profil de cette fonction est représenté en Figure 2.2.

Dans ce cas la dérivée  $f'(x) = -\alpha \frac{1 - \varepsilon x^2}{(1 + \varepsilon x^2)^2}$ , s'annule uniquement pour  $x = \varepsilon^{-1/2}$ . On suppose que  $\alpha^2 \geq 4\varepsilon d^2$ , et on pose :

$$y_{\min} = \frac{\alpha - \sqrt{\alpha^2 - 4\varepsilon d^2}}{2\varepsilon d}, \quad y_{\max} = \frac{\alpha + \sqrt{\alpha^2 - 4\varepsilon d^2}}{2\varepsilon d}.$$

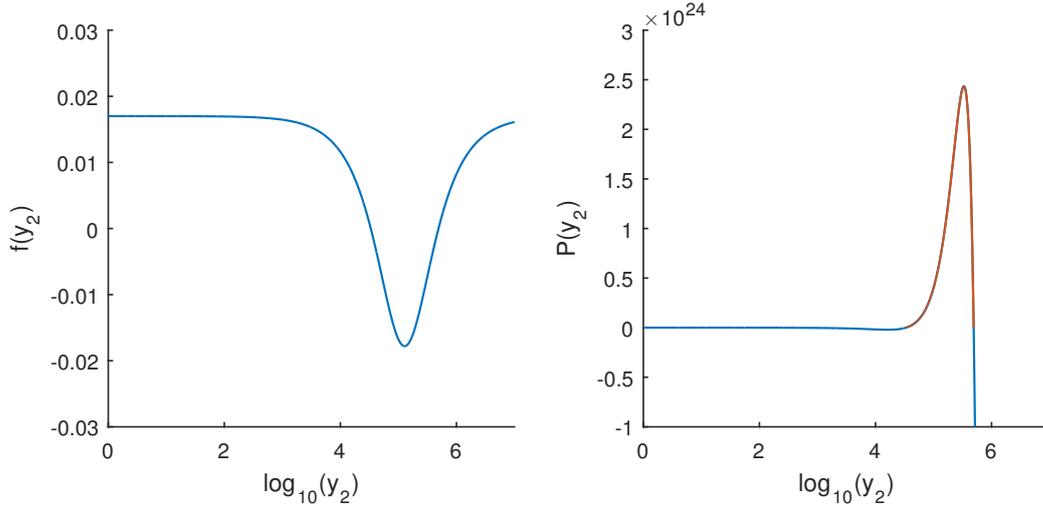


FIGURE 2.2 – Profils des fonctions  $f$  et  $P$ . La section où  $P$  est positive est représentée en rouge.

Tant que  $M > y_{\max}$ , nous pouvons appliquer le Corollaire 2. La fonction  $P_\theta$  est alors le polynôme de troisième ordre suivant

$$P_\theta = (X - y_{\min})(X - y_{\max})(X - M) + \frac{\theta}{\varepsilon d} \left( X + M \frac{d_2}{r} \right) (1 + \varepsilon X^2).$$

Avec cet exemple particulier, nous pouvons donner une limite supérieure pour  $\frac{A}{B}$  sur  $\mathbb{R}_+$  :

$$\frac{A}{B}(X \geq 0) = d \frac{(X^2 - (y_{\min} + y_{\max})X + \frac{1}{\varepsilon})(M - X)}{(X + \frac{d_2}{r}M)(X^2 + \frac{1}{\varepsilon})} \leq d \frac{M - X}{X + \frac{d_2}{r}M} \leq \frac{rd}{d_2}.$$

Par conséquent,  $\theta_{\max}$  est borné par  $\frac{rd}{d_2}$ . Cette valeur correspond à la bifurcation transcritique entre l'équilibre sain et l'équilibre bas. Cela signifie que la bifurcation col-nœud se produit pour des valeurs inférieures de  $\theta$  à la bifurcation transcritique.

Le diagramme de bifurcation et le diagramme de stabilité donnés par le Corollaire 2 sont reproduits dans les Figures 2.3 et 2.5. Un exemple du portrait de phase lorsque deux équilibres positifs stables coexistent est représenté dans la Figure 2.4.

Avec cette paramétrisation de la fonction  $f$  d'immunosuppression, les solutions convergent nécessairement vers l'équilibre sain lorsque celui-ci est stable, puisqu'il ne peut pas coexister avec d'autres équilibres stables.

## 2.5.2 Un modèle mécanistique

Nous appliquons ici notre procédure à un deuxième exemple, un modèle mécanistique qui décrit la dynamique de LMC [15].

Dans ce modèle, il n'existe pas de termes représentant l'immunosuppression dans les interactions entre le système immunitaire et la leucémie. Au lieu de cela, les cellules leucémiques

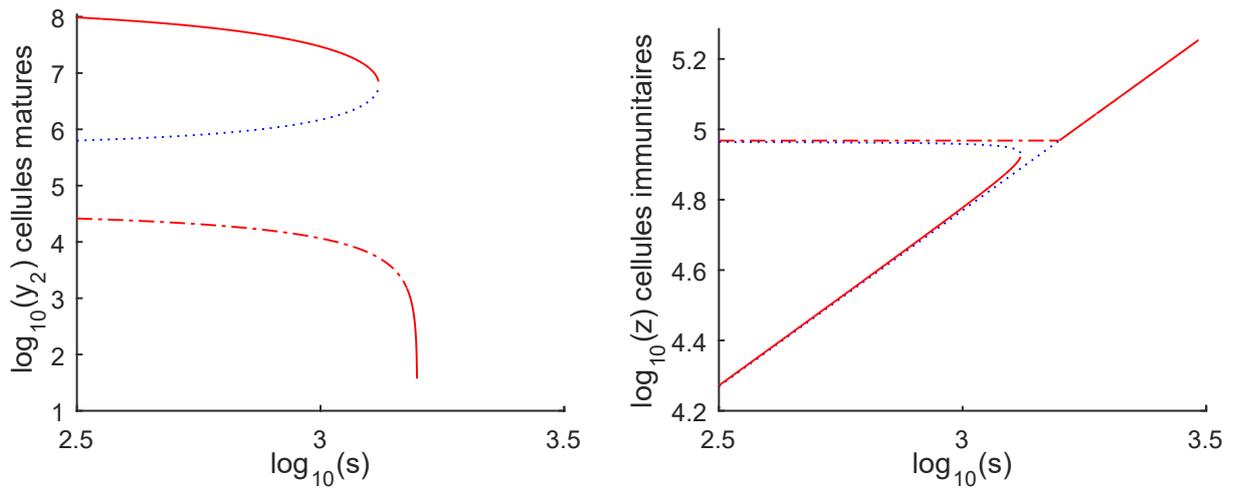


FIGURE 2.3 – Diagramme de bifurcation en fonction du paramètre  $s$  (source de cellules immunitaires). Les courbes rouges pleines concernent les équilibres asymptotiquement stables avec valeur propre dominante réelle, les courbes rouges en pointillés concernent les équilibres asymptotiquement stables avec valeur propre dominante complexe, et les courbes en pointillés concernent les équilibres instables. Sur le graphique de gauche, l'équilibre sain correspond à  $\bar{y}_2 = 0$ , donc il n'apparaît pas avec l'échelle log. Pour  $s$  suffisamment grand, les deux équilibres les plus élevés disparaissent, et ensuite l'équilibre sain et l'équilibre bas se croisent.

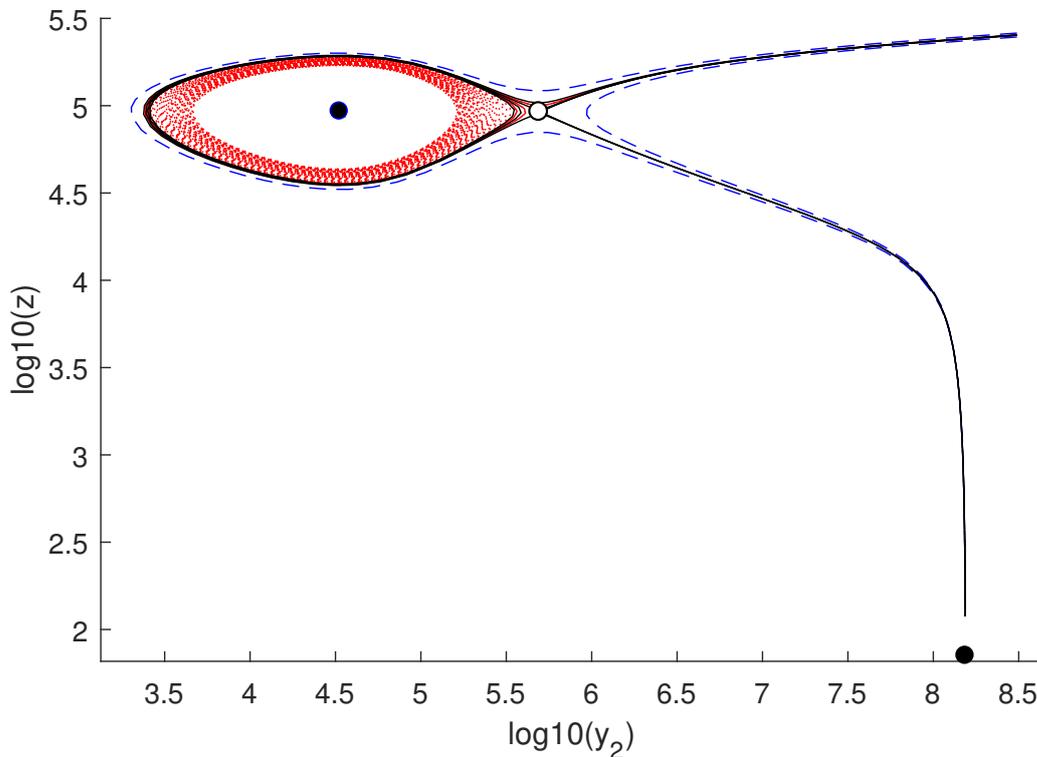


FIGURE 2.4 – Portrait de phase projeté sur le plan  $(y_2, z)$ . Les lignes noires pleines représentent les variétés stables et instables de l'équilibre positif instable (cercle vide). La ligne pointillée rouge est une trajectoire convergeant vers l'équilibre bas asymptotiquement stable (cercle noir supérieur gauche), et les traits en pointillés bleus sont des trajectoires convergeant vers l'équilibre haut asymptotiquement stable (cercle noir inférieur droit). Toutes les trajectoires démarrent dans le coin supérieur droit du plan de phase. Les paramètres sont ceux de la Figure 2.3, avec  $s = 2,04$ .

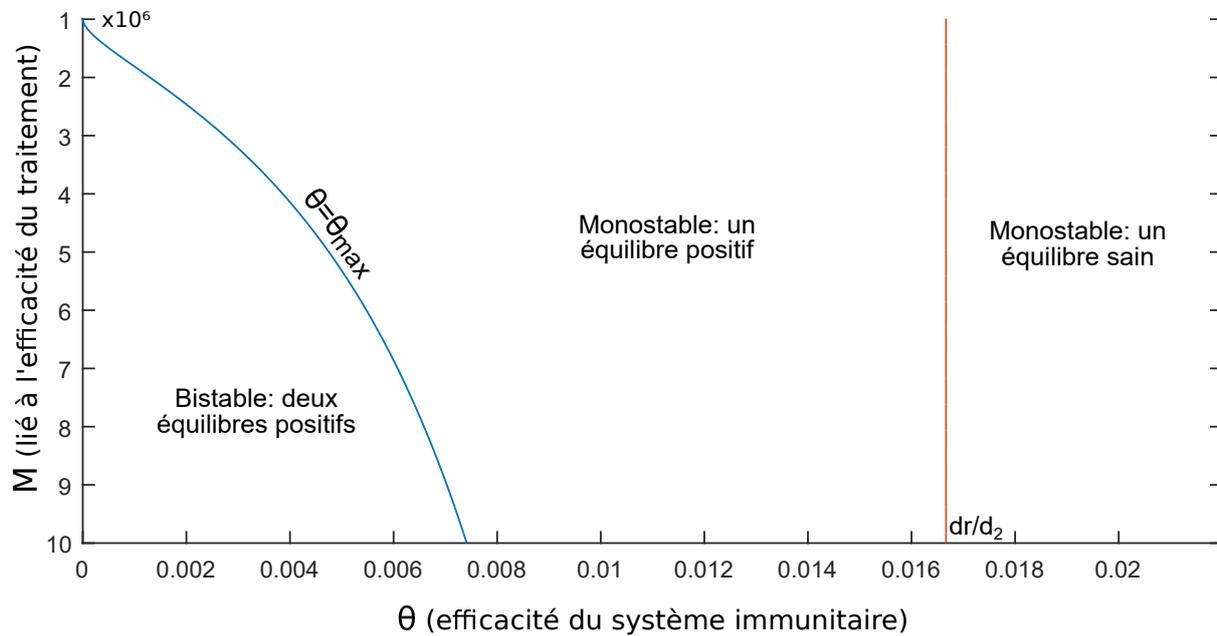


FIGURE 2.5 – Diagramme de stabilité dans le plan  $(\theta, M)$ , pour la sous-section 2.5.1.

TABLE 2.1 – Valeurs des paramètres universels utilisées dans le modèle réduit.

Paramètre	Valeur
$r$	0.0778
$K$	4.1667
$a_1$	$2.16e6$
$d_2$	0.06
$s$	$z(0) * d$
$y_1(0)$	$K$
$y_2(0)$	$1.5e8$
$z(0)$	120
$x$	$1e8$

matures sont supposées avoir deux effets contrastés sur les cellules immunitaires : (i) un terme de Michaelis-Menten,  $\alpha y_2 z / (1 + \varepsilon y_2)$ , qui représente la stimulation des cellules immunitaires par les cellules leucémiques, avec un taux maximum  $\alpha \varepsilon^{-1}$  et une constante de Michaelis  $\varepsilon^{-1}$  ; et (ii) un terme d'action de masse,  $\nu y_2 z$ , représentant le mort des cellules immunitaires due aux cellules leucémiques, à un taux  $\nu$ .

Pour la dynamique du système immunitaire,  $f$  est donnée par

$$f(x) = d + \nu x - \alpha \frac{x}{1 + \varepsilon x}.$$

Son profil est représenté dans la Figure 2.6.

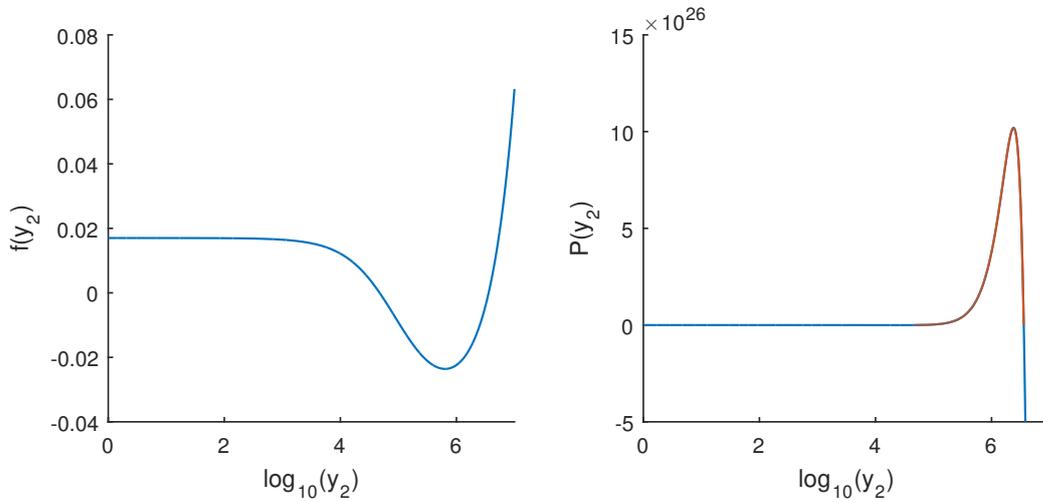


FIGURE 2.6 – Profils des fonctions  $f$  et  $P$ . La section où  $P$  est positive est représentée en rouge.

Dans ce cas la dérivé  $f'(x) = \nu - \alpha(1 + \varepsilon x)^{-2}$ , s'annule uniquement pour  $x = \frac{1}{\varepsilon}(\sqrt{\frac{\alpha}{\nu}} - 1)$ . Supposons que  $(\alpha - \varepsilon d - \nu)^2 - 4\varepsilon\nu d > 0$ , posons :

$$y_{\min} = \frac{(\alpha - \varepsilon d - \nu) - \sqrt{(\alpha - \varepsilon d - \nu)^2 - 4\varepsilon\nu d}}{2\varepsilon\nu},$$

$$y_{\max} = \frac{(\alpha - \varepsilon d - \nu) + \sqrt{(\alpha - \varepsilon d - \nu)^2 - 4\varepsilon\nu d}}{2\varepsilon\nu}.$$

Dès que  $M > y_{\max}$ , nous pouvons appliquer le Corollaire 2. Le diagramme de bifurcation et le diagramme de stabilité donnés par le Corollaire 2 sont reproduits dans les Figures 2.7 et 2.8.

Contrairement à l'exemple précédent, ici l'équilibre sain stable peut coexister avec l'équilibre haut stable, les solutions ne convergent donc pas nécessairement vers l'équilibre bas lorsqu'il est stable.

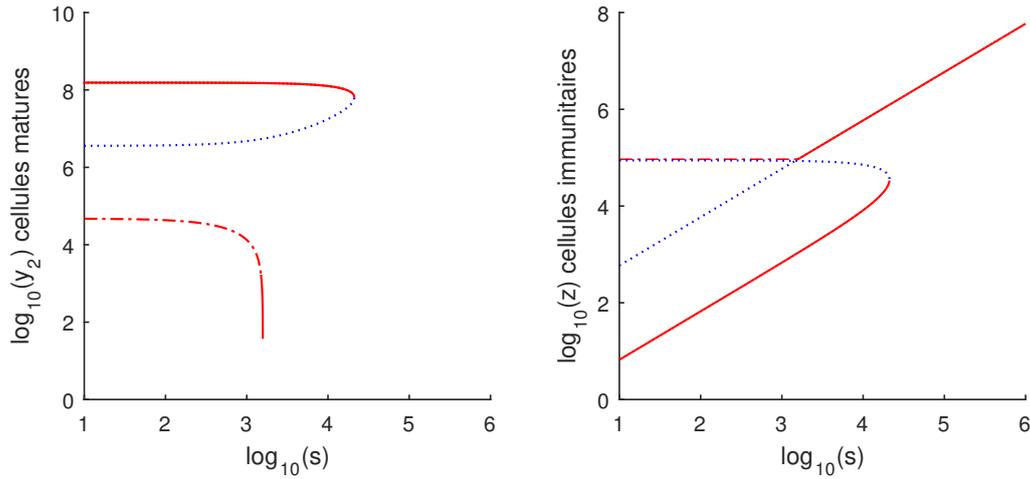


FIGURE 2.7 – Diagramme de bifurcation en fonction du paramètre  $s$  (source de cellules immunitaires). Les courbes rouges pleines concernent les équilibres asymptotiquement stables avec valeur propre dominante réelle, les courbes rouges en pointillés concernent les équilibres asymptotiquement stables avec valeur propre dominante complexe, et les courbes en pointillés concernent les équilibres instables. Sur le graphique de gauche, l'équilibre sain correspond à  $\bar{y}_2 = 0$ , donc il n'apparaît pas avec l'échelle log. Pour  $s$  suffisamment grand, l'équilibre sain et l'équilibre bas se croisent, et ensuite les deux équilibres les plus élevés disparaissent.

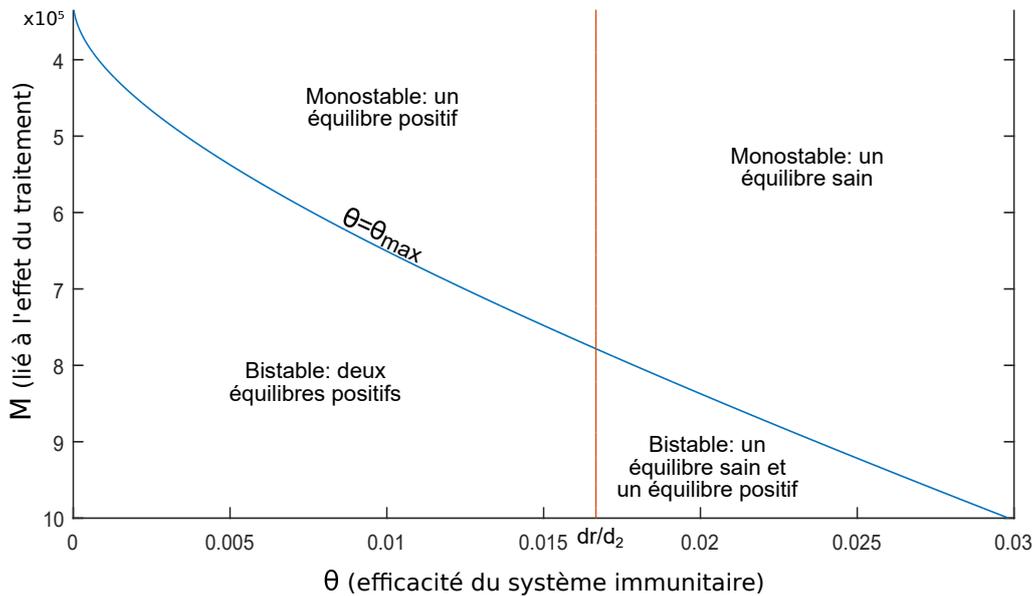


FIGURE 2.8 – Diagramme de stabilité dans le plan  $(\theta, M)$ , pour la sous-section 2.5.2, où  $\theta = \frac{\mu s}{d_2}$ . Il est toujours possible d'obtenir deux équilibres asymptotiquement stables (un avec  $y_2 < y_{\min}$  un avec  $y_2 > y_{\max}$ ). L'une des principales différences avec la Figure 2.5 est qu'un équilibre positif asymptotiquement stable puisse coexister avec un équilibre sain asymptotiquement stable. Dans le premier modèle, cela est principalement dû au fait que l'immunosuppression n'est pas saturée et que des valeurs élevées pour  $y_2$  conduisent à de très petites valeurs pour  $z$ , inférieures à  $\frac{s}{f(0)}$ .

## 2.6 Problématique d'arrêt de traitement

Maintenant que nous avons vu que le modèle réduit permet un comportement biologiquement cohérent sous traitement (Figures 2.5 et 2.8), il est légitime de se demander s'il est capable de

reproduire des phénomènes plus complexes, comme la dynamique en cas d'arrêt de traitement.

Des essais cliniques ont montré que, chez certains patients, la leucémie se stabilisait à un niveau bas après l'arrêt de traitement, tandis que chez d'autres elle re-progressait jusqu'à un niveau haut [44,49,56]. D'un point de vue modélisation, cela signifie que certains paramètres permettent l'existence d'un équilibre bas asymptotiquement stable sans traitement, et que l'équilibre bas avec traitement se situe à l'intérieur de son bassin d'attraction, tandis que d'autres paramètres de le permettent pas.

Nous donnons ici un critère de réussite portant sur les paramètres du modèle.

Dans [16], le traitement est supposé agir uniquement sur le paramètre  $a_1$  représentant l'amplification des cellules leucémiques, par l'intermédiaire d'un taux d'inhibition  $k_{inh}$ . Néanmoins, la seule quantité estimable grâce aux données cliniques est le quotient  $\frac{a_1}{k_{inh}}$ . Il n'est donc pas possible, avec uniquement des données cliniques sous traitement, d'estimer le paramètre  $a_1$  sans traitement. C'est pourquoi nous préférons faire varier directement le paramètre  $a_1$  en fonction du traitement.

Supposons que la fonction  $f$ , représentant l'interaction entre le système immunitaire et la leucémie, admette deux zéros dans  $(0; M)$ , comme c'est le cas dans les deux exemples des sous-sections 2.5.1 et 2.5.2. Il existe alors une fenêtre immunitaire et un équilibre bas situé sous cette fenêtre (Proposition 3). Soit cet équilibre est asymptotiquement stable, soit l'équilibre sain est asymptotiquement stable (Proposition 4). La seconde situation étant plus favorable (elle implique l'éradication de la leucémie), nous nous intéressons plutôt ici à la première situation.

Prenons un jeu de paramètres qui permet aux solutions du modèle de converger vers un équilibre bas. La position de cet équilibre bas dépend continuellement du paramètre  $a_1$ , donc en augmentant légèrement ce paramètre  $a_1 \gtrsim a_1^{(T)}$ , l'équilibre bas sous traitement (correspondant au paramètre  $a_1^{(T)}$ ) appartient toujours au bassin d'attraction du nouveau (correspondant au paramètre  $a_1$ ). Cependant, en augmentant beaucoup ce paramètre  $a_1 \gg a_1^{(T)}$ , l'équilibre bas sous traitement n'appartient plus au bassin d'attraction du nouveau. Il existe donc une valeur  $a_1^{(lim)}$  au dessous de laquelle  $a_1$  induit l'existence d'un équilibre bas dont le bassin d'attraction contient l'équilibre bas sous traitement.

Concrètement, en considérant tous les paramètres constants sauf  $a_1$ , si on note  $\bar{x}(a_1)$  l'équilibre bas correspondant à la valeur de paramètre  $a_1$ , et  $\mathcal{D}(a_1)$  le bassin d'attraction de  $\bar{x}(a_1)$ , la valeur limite  $a_1^{(lim)}$  peut alors s'exprimer de la façon suivante :

$$a_1^{(lim)} = \sup \left\{ a_1 \geq a_1^{(T)} \mid \bar{x}(a_1^{(T)}) \in \mathcal{D}(a_1) \right\}$$

Nous supposons que pour des valeurs de  $a_1$  supérieures à  $a_1^{(lim)}$ , l'équilibre bas sous traitement est à l'extérieur du bassin d'attraction du nouvel équilibre bas (c'est le cas numériquement).

Nous modélisons l'arrêt de traitement par l'augmentation du paramètre  $a_1$ . Comme nous ne connaissons pas sa valeur sans traitement, nous ne pouvons que spéculer sur sa valeur après arrêt de traitement. Ce que nous montrons ici est que, d'après le modèle, le succès de l'arrêt de traitement dépend de la différence entre les valeurs de ce paramètre sous traitement et après arrêt de traitement : Les solutions du modèle convergent vers l'équilibre bas sans traitement (correspondant à une rémission sans traitement) si et seulement si cette différence est suffisamment faible, c'est-à-dire si et seulement si  $a_1^{(T)} \leq a_1 \leq a_1^{(lim)}$ .

La Figure 2.9 représente deux trajectoires correspondant à des valeurs de  $a_1$  de part et d'autre de  $a_1^{(lim)}$ , avec comme même condition initiale l'équilibre bas sous traitement  $\bar{x}(a_1^{(T)})$ . L'une converge vers l'équilibre bas  $\bar{x}(a_1)$ , l'autre vers l'équilibre haut. Sur la Figure 2.9, la

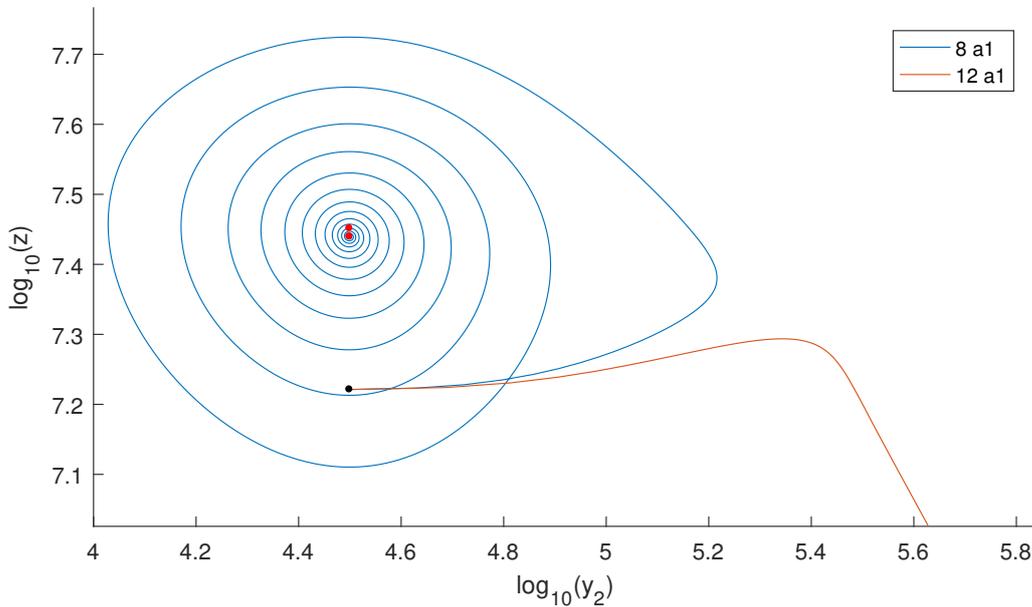


FIGURE 2.9 – Trajectoires dans le plan  $(\log_{10} y_2, \log_{10} z)$ , pour  $a_1 = 8a_1^{(T)}$  et  $a_1 = 12a_1^{(T)}$ , avec l'équilibre sous traitement en condition initiale. L'équilibre sous traitement (point noir) appartient au bassin d'attraction de l'équilibre correspondant à  $a_1 = 8a_1^{(T)}$  (point rouge bas), mais n'appartient pas au bassin d'attraction de l'équilibre correspondant à  $a_1 = 12a_1^{(T)}$  (point rouge haut).

condition initiale commune des deux trajectoires semble appartenir à l'intérieur des deux bassins d'attraction, mais il s'agit d'un effet de projection de l'espace  $(y_1, y_2, z)$  dans le plan  $(y_2, z)$ . Suivant la composante  $y_1$ , cette condition initiale est située de chaque côté des frontières des deux bassins d'attraction correspondants à  $a_1 = 8a_1^{(T)}$  et  $a_1 = 12a_1^{(T)}$ .

## 2.7 Discussion et conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté une version simplifiée et analytiquement traitable d'un modèle d'interaction leucémie-système immunitaire récemment proposé [16].

Cette simplification nous permet de réaliser une étude analytique du modèle. Nous avons montré l'existence d'un équilibre sain et nous avons établi des conditions pour l'existence d'équilibres positifs (non-sains). Nous avons caractérisé la stabilité de chacun de ces équilibres, et nous avons identifié les transitions dans les nombres d'équilibres et dans leur stabilité.

Il était attendu que le modèle simplifié possède un équilibre sain, correspondant à la solution asymptotique lorsque le traitement éradique la leucémie. Savoir si les cellules leucémiques disparaissent complètement sous traitement est une question biologique ouverte [13, 55]. Le modèle que nous analysons conduit à un équilibre bas (avec une quantité de cellules leucémiques sous la fenêtre immunitaire) qui correspond à la solution asymptotique lorsque le traitement n'est pas suffisamment efficace pour éradiquer la maladie, mais reste suffisant pour permettre au système immunitaire de la garder sous contrôle à un niveau bas.

Nous avons obtenu des diagrammes génériques de bifurcation à un seul paramètre (Figures 2.3 et 2.7), et nous avons montré qu'un équilibre bas existe pour une large gamme de paramètres. De plus, quand un tel équilibre existe, il est stable. L'équilibre bas devient négatif et disparaît (de l'espace de phase biologiquement pertinent) au niveau d'une bifurcation transcritique avec un équilibre sain instable, ils échangent alors leur stabilité. Des équilibres hauts peuvent coexister ; ils sont alors génériquement créés et détruits par des bifurcations col-nœud. Aucun équilibre ne peut être déstabilisé par une bifurcation de Hopf. Bien que nous n'ayons pas montré qu'il n'y a pas de cycles limites, nous n'avons pas pu trouver de bifurcations non locales conduisant à des cycles limites, comme par exemple des bifurcations homoclines ou des bifurcations col-nœud sur un cycle invariant (SNIC). L'équilibre bas est le seul équilibre qui peut être un foyer, et si c'est le cas, il est un foyer stable.

Deux diagrammes de bifurcation qualitativement différents ont été identifiés : (i) la coexistence à la fois d'un équilibre sain stable et d'un équilibre haut stable est impossible ; et (ii) la coexistence d'un équilibre sain stable et d'un équilibre haut stable est possible.

La stabilité asymptotique que nous avons mise en évidence est une stabilité locale autour des équilibres, ce qui ne garantit pas la convergence d'une solution quelconque vers l'équilibre. Nous n'avons pas encore obtenu de résultats théoriques sur les bassins d'attraction des équilibres asymptotiquement stables. Numériquement, le bassin d'attraction de l'équilibre bas est beaucoup plus petit que le bassin d'attraction de l'équilibre haut (Figure 2.4, région occupée par la courbe pointillée rouge). Cela pourrait être interprété par la rareté des solutions convergeant vers l'équi-

libre bas. Par exemple, ce modèle reproduit le mécanisme de «passage furtif» par lequel un état avec une faible quantité de cellules leucémiques et une grande quantité de cellules immunitaires converge vers l'équilibre le plus haut, correspondant à une quantité de cellules leucémiques élevée et une faible quantité de cellules immunitaires, comme on peut l'observer dans [38].

Les résultats de stabilité obtenus dans ce chapitre pourraient améliorer l'interprétation du phénomène clinique de rémission après l'arrêt du traitement.

Ainsi, la rémission pourrait correspondre à l'attraction vers l'équilibre bas, tandis que la rechute pourrait correspondre à l'attraction vers l'équilibre haut. Il est utile de voir le poids de chaque paramètre dans la dynamique des solutions. Par exemple, les Figures 2.5 et 2.8 mettent en évidence la pertinence de contrôler l'efficacité du système immunitaire afin de contraindre les solutions à converger vers un équilibre bas ou bien vers un équilibre sain.

Savoir si les fluctuations du rapport BCR-ABL/ABL, observées cliniquement, correspondent à des oscillations déterministes ou bien à des fluctuations stochastiques n'est pas clair, mais notre analyse de stabilité suggère que les oscillations sont une signature du contrôle de la LMC par le système immunitaire.

Les diagrammes de bifurcation suggèrent trois scénarios possibles pour le résultat d'une cessation de traitement. Dans l'un de ces scénarios, la rechute est possible. Tout d'abord, s'il existe une coexistence d'un équilibre haut stable et d'un équilibre bas stable, aucun traitement n'est possible et le succès de l'arrêt du traitement est déterminé par l'attractivité de l'équilibre bas (la taille de son bassin d'attraction). Deuxièmement, s'il existe une coexistence d'un équilibre haut stable et d'un équilibre sain stable, il est possible que l'arrêt du traitement (ou la poursuite) puisse effectivement conduire à l'éradication de la tumeur. Troisièmement, s'il n'y a pas d'équilibre haut, et l'équilibre bas est l'état clinique de la maladie. Dans ce cas, l'équilibre sain est toujours instable, et la cessation du traitement est vouée à l'échec.

Notre analyse de stabilité est adaptable à une grande classe de fonctions modélisant la dégradation du système immunitaire par les cellules leucémiques. La double monotonie de cette fonction est une condition biologiquement acceptable, correspondant à l'activation immunitaire et à l'immunosuppression.

## Chapitre 3

# Question de l'estimation de paramètres

### 3.1 Estimations individuelles

#### 3.1.1 Présentation du modèle statistique et des données

Dans ce chapitre, nous nous intéressons à l'estimation des paramètres spécifiques de chaque patient à partir du modèle étudié dans le Chapitre 2, avec l'interaction entre le système immunitaire et la leucémie de la sous-section 2.5.1 :

$$\begin{cases} y_1' &= r y_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - \mu y_1 z, \\ y_2' &= a_1 y_1 - d_2 y_2 - \mu y_2 z, \\ z' &= s - dz + \alpha \frac{y_2 z}{1 + \varepsilon y_2^2}. \end{cases} \quad (3.1)$$

Parmi les neuf paramètres du modèle nous considérerons que deux sont universels, c'est-à-dire qu'il sont les mêmes pour tous les patients : ce sont les paramètres  $K$  et  $d_2$ , qui représentent respectivement la capacité limite des cellules proliférantes et le taux de mort des cellules matures. De plus nous considérerons que les paramètres  $s$  et  $d$  sont toujours liés par la relation  $\frac{s}{d} = 120$ . D'après l'analyse faite dans le chapitre précédent, cette quantité correspond à la quantité basale de cellules immunitaires, c'est-à-dire la quantité de cellules immunitaires en l'absence de cellules leucémiques. Sa valeur a été estimée dans [16] à partir des données de [17]. Ces paramètres universels sont récapitulés dans la Table 2.1 du Chapitre 2. Il reste donc six paramètres a priori indépendants qui varient pour chaque patient, ce sont  $d$ ,  $\mu$ ,  $\alpha$ ,  $\varepsilon$ ,  $a_1$  et  $r$ .

Le paramètre  $r$  représente l'agressivité de la population de cellules souches cancéreuses, et est supposé varier d'un patient à un autre, contrairement à l'hypothèse faite dans [16].

En plus des paramètres apparaissant dans les équations du modèle, il est nécessaire de fixer les conditions initiales de ces équations. Dans [16], l'hypothèse faite sur cette condition initiale est de considérer que, au temps 0, les populations sont à l'équilibre haut sans traitement (cf. Chapitre 2), ce qui correspond à une charge tumorale maximale. Ici, nous préférons relâcher cette hypothèse qui nous paraît trop forte. En effet, elle suppose que la leucémie est à son niveau maximal au diagnostic et que ce niveau est le même chez tous les patients. Nous considérons donc la condition initiale sur la population de cellules matures  $y_2$  comme un paramètre spécifique à chaque patient. En revanche, nous fixons les conditions initiales sur les populations  $y_1$  et  $z$ . Cela a une faible répercussion sur les solutions du modèle.

Les données cliniques auxquelles nous avons accès représentent le taux BCR-ABL/ABL en un nombre fini de temps. Nous noterons ces données  $\bar{\tau}$ . Dans notre modèle, ce taux s'obtient en fonction de la variable  $y_2$  grâce à la formule :

$$\tau = 300 \frac{y_2}{2x + y_2}. \quad (3.2)$$

Cliniquement,  $y_2$  représente le nombre de gènes BCR-ABL (1 allèle du gène BCR-ABL/ABL dans les cellule leucémiques), tandis que  $2x + y_2$  représente le nombre de gènes ABL (respectivement 1 et 2 allèles du gène ABL dans les cellules leucémiques et saines). Ces quantités sont mesurées indépendamment après amplification du matériel génétique, ce qui explique le facteur de compensation 300.

Le paramètre  $x$  représente la population de cellules saines (exprimant le gène ABL), et est supposée constante en fonction du temps. C'est une hypothèse assez forte, puisqu'elle suppose que la leucémie et le traitement n'ont pas d'effet sur les cellules saines. Néanmoins, l'influence de ce paramètre est faible à partir du moment où la quantité  $y_2$  est suffisamment élevée, et a un effet quasi-linéaire sur le logarithme de  $\tau$ , lorsque  $y_2$  est suffisamment faible, qui est le cas qui nous intéresse.

Les données cliniques (sur le ratio BCR-ABL/ABL) prennent des valeurs très hétérogènes, variant de  $10^{-3.5}$  à 300. Donc, pour ne pas écraser les plus petites valeurs sur l'axe des abscisses, et donc ne pas réussir à les distinguer entre elles, nous préférons considérer le log en base 10 de ces valeurs, comme le font les hématologues. Ce choix de base est fait pour respecter les données cliniques.

Le profil typique de ces données est représenté en Introduction, dans la Figure 1.1. La précision expérimentale de ces données est difficile à estimer. Néanmoins, Branford *et al.* [8] affirment que les erreurs de mesures sont de l'ordre de  $\pm 0.25$  sur le  $\log_{10}$  des données, du moins dans les bons laboratoires. Nous nous plaçons dans le cas optimiste dans lequel les données cliniques que nous estimons proviennent d'un bon laboratoire.

On en déduit que les oscillations observées lorsque  $\tau$  est petit (c'est-à-dire  $\tau \ll 10^2$ ) ne sont pas dues aux erreurs de mesure, mais sont bien représentatives d'un phénomène biologique. Dans notre modèle, la compétition entre la leucémie et le système immunitaire peut induire ces oscillations.

L'objectif de cette partie est de trouver le jeu de paramètres

$$\beta = (d, \mu, \alpha, \varepsilon, a_1, r, y_2^0)$$

tel que le taux  $\tau$  calculé à partir de la solution du système (3.1), *via* la formule (3.2), soit le plus proche des données  $\bar{\tau}$ . Pour quantifier cette distance entre la fonction (continue)  $\tau$  solution du système différentiel et le vecteur  $\bar{\tau}$  (nombre fini de valeurs correspondant à un nombre fini de temps), nous choisissons d'utiliser la norme  $\ell_2$  sur le  $\log_{10}$ , c'est-à-dire d'utiliser la méthode des moindres carrés sur le  $\log_{10}$  des données mesurées. Nous introduisons l'application  $\mathcal{M}$  qui, à un jeu de paramètres, associe le vecteur composé de la deuxième composante de la solution aux mêmes temps que les données  $\bar{\tau}$  (Figure 3.1).

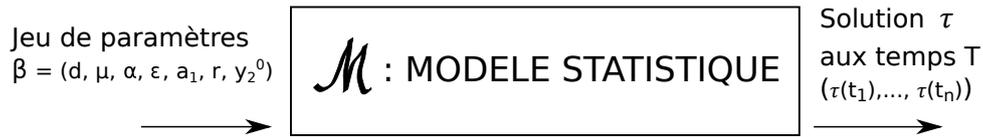


FIGURE 3.1 – Représentation schématique de l'application qui, à un jeu de paramètres, associe le vecteur composé de la deuxième composante de la solution aux mêmes temps que les données  $\bar{\tau}$ .

De manière à comparer les erreurs entre différents patients, nous normalisons l'erreur quadratique par le nombre de mesures. Notons  $n$  le nombre de mesures  $\bar{\tau}$ , et  $T$  l'ensemble des temps associés, alors

$$erreur(\beta) = \frac{1}{n} \sum_{t \in T} (\log_{10}(\tau(t; \beta)) - \log_{10}(\bar{\tau}(t)))^2 = \frac{\|\log_{10}(\mathcal{M}(\beta)) - \log_{10}(\bar{\tau})\|_2^2}{n} \quad (3.3)$$

Certaines données sont censurées, c'est-à-dire qu'aucune cellule leucémique n'a pu être détectée, mais qu'il n'existe pas de moyen de savoir s'il n'existe effectivement aucune cellule leucémique, ou bien s'il en existe un nombre indétectable par les instruments de mesure. *A priori*, puisque le traitement n'éradique généralement pas la leucémie, il existe des cellules leucémiques en très faible nombre. Dans ce cas nous considérerons que le nombre de cellules est inférieur à une valeur prédéfinie, appelée *seuil de détectabilité*, noté  $\theta$ . Pour tenir compte de ces valeurs censurées dans le calcul de l'erreur, nous choisissons de considérer la distance quadratique du point simulé la demi-droite ( $\tau \leq \theta$ ). De cette façon, nous ne pénalisons pas les valeurs simulées indétectables, seulement celles qui sont au dessus du seuil de détectabilité. Si  $\tau$  correspond à une valeur censurée, le terme correspondant dans la somme de l'équation 3.3 devient :

$$\max \{ \log_{10}(\tau(t; \beta)) - \log_{10}(\theta), 0 \}^2,$$

qui vaut 0 si  $\tau(t; \beta) \leq \theta$  et  $(\log_{10}(\tau(t; \beta)) - \log_{10}(\theta))^2$  sinon. Ce choix de gestion des données censurées est discutable, en effet il ne permet pas de pénaliser des valeurs très éloignées du seuil de détectabilité. Il est possible d'affiner notre méthode, comme ce qui est proposé dans [58], mais, par souci de simplicité, nous conserverons notre méthode.

Les paramètres que nous essayons d'estimer sont supposés appartenir à des intervalles prédéfinis. Cette hypothèse *a priori* peut induire un biais dans les résultats, c'est pourquoi nous essaierons de choisir ces intervalles les plus larges possibles. Les paramètres que nous voulons estimer sont des paramètres biologiques (des taux de mort, de taux de maturation, des nombres de cellules...), et sont donc positifs. De plus, ils sont supposés pouvoir différer beaucoup entre les individus (sur plusieurs échelles de  $\log_{10}$ ). C'est pourquoi nous préférons manipuler directement le  $\log_{10}$  de ces paramètres. Par exemple, le paramètre  $\mu$  est supposé pouvoir varier dans la fenêtre  $[10^{-12}; 10^{-7}]$ , c'est-à-dire que  $\log_{10}(\mu)$  est supposé pouvoir varier dans la fenêtre  $[-12; -7]$ . Ce choix va avoir d'importantes répercussions sur la méthode d'estimation. Nous appellerons *ensemble admissible* le produit des intervalles en  $\log_{10}$  prédéfinis pour chacun des paramètres.

### 3.1.2 Procédure d'estimation

Pour un patient fixé, les données cliniques sont sous la forme d'un vecteur composé des valeurs du ratio BCR-ABL/ABL en un ensemble fini de temps  $T$ . Comme expliqué précédemment, nous transformons ces données de façon à ce qu'elles représentent directement la quantité de cellules leucémiques matures dans le sang  $\bar{\tau}(T)$ .

— On tire aléatoirement un jeu de paramètres  $\beta$  dans l'ensemble admissible.

Le tirage est uniforme sur le  $\log_{10}$  des paramètres. Le fait de choisir le  $\log_{10}$  des paramètres en non directement les paramètres, permet d'explorer équitablement les régions correspondant à des grandes et des petites valeurs de paramètres.

— On détermine la deuxième composante de la solution du modèle correspondant au jeu de paramètre  $\beta$ , au temps  $T$  :  $y_2(T; \beta)$ , puis  $\tau(T; \beta) = \mathcal{M}(\beta)$  via l'équation 3.2.

Pour cela on utilise la fonction *ode23* du logiciel de calcul numérique Matlab avec comme conditions initiales  $(K, y_2^0, \frac{s}{d})$ .

— On calcule l'erreur effectuée par l'intermédiaire de la formule (3.3).

On reproduit ces trois étapes en mémorisant à chaque itération le jeu de paramètres qui correspond à l'erreur la plus faible.

Cette méthode converge vers le meilleur jeu de paramètres  $\beta_{opt}$  dans l'ensemble admissible, lorsque le nombre d'itération tend vers  $+\infty$ . Néanmoins le nombre de jeux de paramètres testés pour s'approcher de  $\beta_{opt}$  peut être très important, et donc l'algorithme peut exiger beaucoup de

ressources. L'ordre de grandeur du nombre d'itérations nécessaires à l'obtention d'un ajustement satisfaisant est  $10^7$ .

L'étape de la procédure qui nécessite le plus de temps est la deuxième, en effet l'appel à la fonction *ode23*, de résolution de système d'EDO par un algorithme de Runge-Kutta d'ordre 2 ou 3, peut être long et dépend de la valeur des paramètres.

De façon à améliorer la qualité des ajustements, nous utilisons la fonction *fminsearch* d'optimisation (par méthode de descente de gradient) avec comme condition initiale le jeu de paramètre  $\beta_{opt}$  trouvé précédemment. Avec cette amélioration, il est possible de réduire le nombre d'itération de la méthode précédente d'un facteur 10, c'est-à-dire à un ordre de grandeur de  $10^6$ .

Le modèle que nous considérons dépend d'un grand nombre de paramètres, le risque est donc de sur-ajuster les données, c'est-à-dire de trouver un jeu de paramètres tel que l'erreur soit très petite mais que la solution associée n'ait pas une dynamique naturelle, ou cohérente avec les autres données. La définition du mot naturel est ici délicate puisque la dynamique réelle est inconnue. Néanmoins, en comparant les différents patients, nous pouvons vraisemblablement conjecturer que cette dynamique est régulière et admet des variations raisonnables.

De manière générale, plus le nombre de paramètres dans le modèle est grand, plus il est facile d'ajuster les données, mais moins les solutions trouvées sont considérées acceptables. Pour quantifier ce phénomène, il existe un critère qui lie la précision de l'ajustement (l'erreur quadratique) au nombre  $k$  de paramètres; c'est le critère d'information d'Akaike comparatif (AIC), qui est donné par la formule :

$$AIC = n \log(\text{erreur}) + 2k.$$

Ce critère n'est pas fiable lorsque le nombre  $n$  de point de données considéré est petit. Il est alors possible de le corriger en utilisant le critère d'information d'Akaike comparatif corrigé (AICc), qui pénalise les modèles qui admettent peu de points de données, par rapport au nombre de paramètres à estimer.

$$AICc = AIC + \frac{2k(k+1)}{n-k-1} = n \left( \log(\text{erreur}) + \frac{2k}{n-k-1} \right).$$

Plus les valeurs de ces critères sont petites (possiblement négatives), plus le modèle est cohérent avec les données. Ces critères permettent surtout de comparer plusieurs modèles sur les mêmes données.

Dans les Figures 3.2, 3.3 et 3.4, nous comparons notre modèle avec un modèle très simple contenant seulement 4 paramètres : un décroissance bi-exponentielle, modélisée de la manière suivante :

$$\tau(t) = e^{p_1 t + c_1} + e^{p_2 t + c_2} \tag{3.4}$$

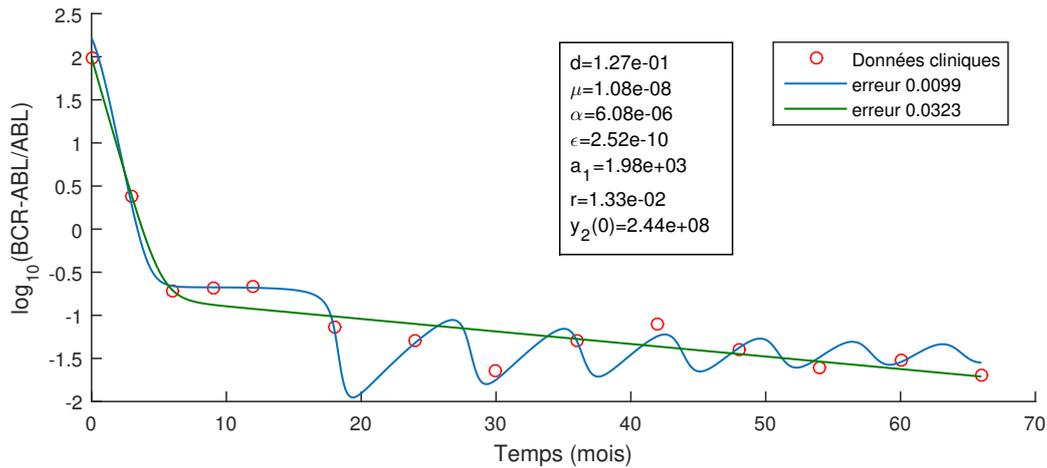


FIGURE 3.2 – Comparaison entre des données cliniques (points rouges) et la prévision du modèle (3.1) (courbe bleue) et du modèle bi-exponentiel (3.4) (courbe verte). AIC comparatif :  $-50$  et  $-40$ , AICc comparatif :  $-32$  et  $-36$ .

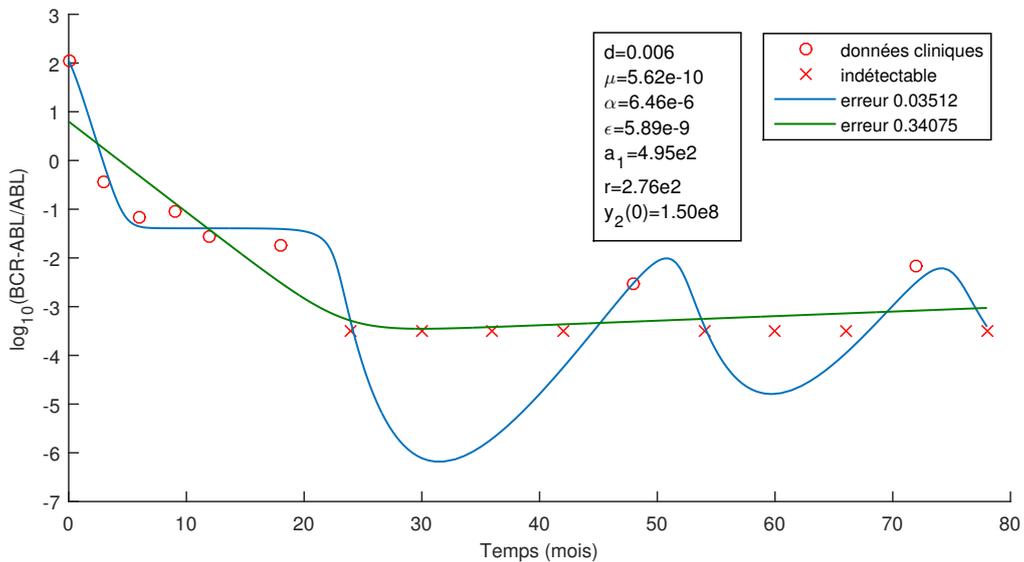


FIGURE 3.3 – Comparaison entre des données cliniques (points et croix rouges) et la prévision du modèle (3.1) (courbe bleue) et du modèle bi-exponentiel (3.4) (courbe verte). AIC comparatif :  $-40$  et  $-9$ , AICc comparatif :  $-26$  et  $-6$ .

La comparaison entre le modèle (7 paramètres) et une décroissance bi-exponentielle (4 paramètres) montre que notre modèle est légèrement plus pertinent dans le cas où les oscillations sont significatives.

Ces oscillations semblent étroitement liées au paramètre  $r$ , et leurs caractéristiques (période et amplitude) dépendent du patient. C'est pourquoi il semble pertinent de considérer une variation de  $r$  dans ce modèle.

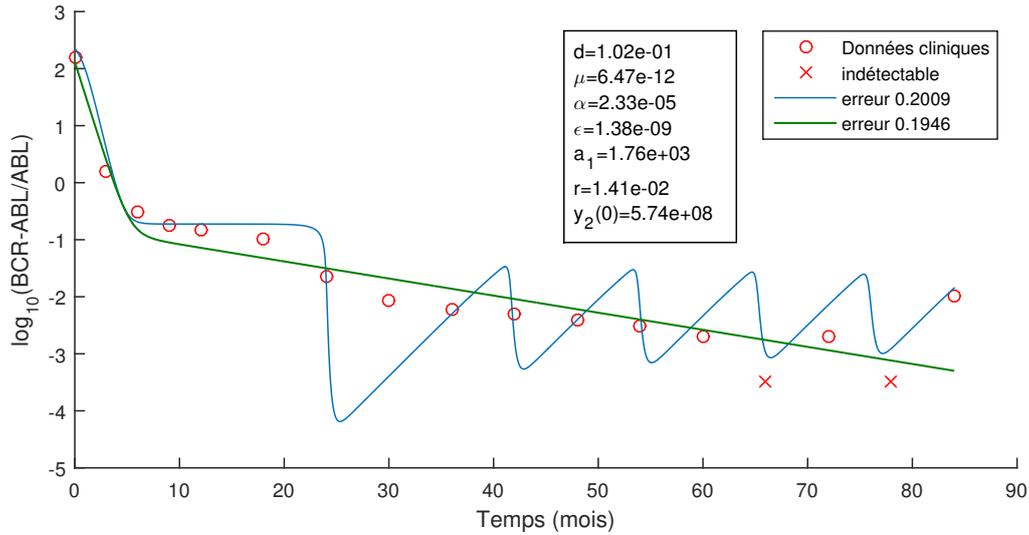


FIGURE 3.4 – Comparaison entre des données cliniques (points et croix rouges) et la prévision du modèle (3.1) (courbe bleue) et du modèle bi-exponentiel (3.4) (courbe verte). AIC comparatif :  $-13$  et  $-20$ , AICc comparatif :  $-1$  et  $-16$ .

### 3.1.3 Problème d’identifiabilité du modèle

L’ajustement du modèle sur le patient vu en Figure 3.2 est très satisfaisant. Néanmoins il existe plusieurs jeux de paramètres qui mènent à un ajustement satisfaisant : il y a un problème d’identifiabilité, c’est-à-dire que l’application  $\mathcal{M}$  qui, à un jeu de paramètres, associe le vecteur composé du rapport  $\tau$  calculé en fonction de la solution du modèle (3.1) au temps donnés, n’est pas empiriquement injective (les images de deux jeux de paramètres distincts sont indistinguables relativement à l’erreur acceptée sur les données).

Les Figures 3.5 et 3.6 représentent deux ajustements des données cliniques du patient vu en Figure 3.2, qui admettent des erreurs très faibles. Relativement à l’erreur acceptée sur ces données, ces deux ajustements sont considérés indistinguables. Les deux jeux de paramètres correspondants sont notés  $\beta_1$  et  $\beta_2$ . Certaines de leurs composantes sont quasiment identiques (comme  $r$  et  $y_2^0$ ), mais d’autres sont très éloignées (comme  $\mu$ , qui varie de 4 échelles de  $\log_{10}$ ).

Ces deux jeux de paramètres constituent deux minima locaux de l’erreur faite sur les données. Nous définissons l’interpolation linéaire  $f$  entre  $\beta_1$  et  $\beta_2$  dans l’espace des paramètres :

$$f: x \mapsto \beta_1 + x(\beta_2 - \beta_1).$$

La Figure 3.7 représente l’erreur en fonction de la valeur de la fonction  $f$ , c’est-à-dire en fonction de la position dans l’espace des paramètres, le long de la droite contenant  $\beta_1$  et  $\beta_2$ . Les

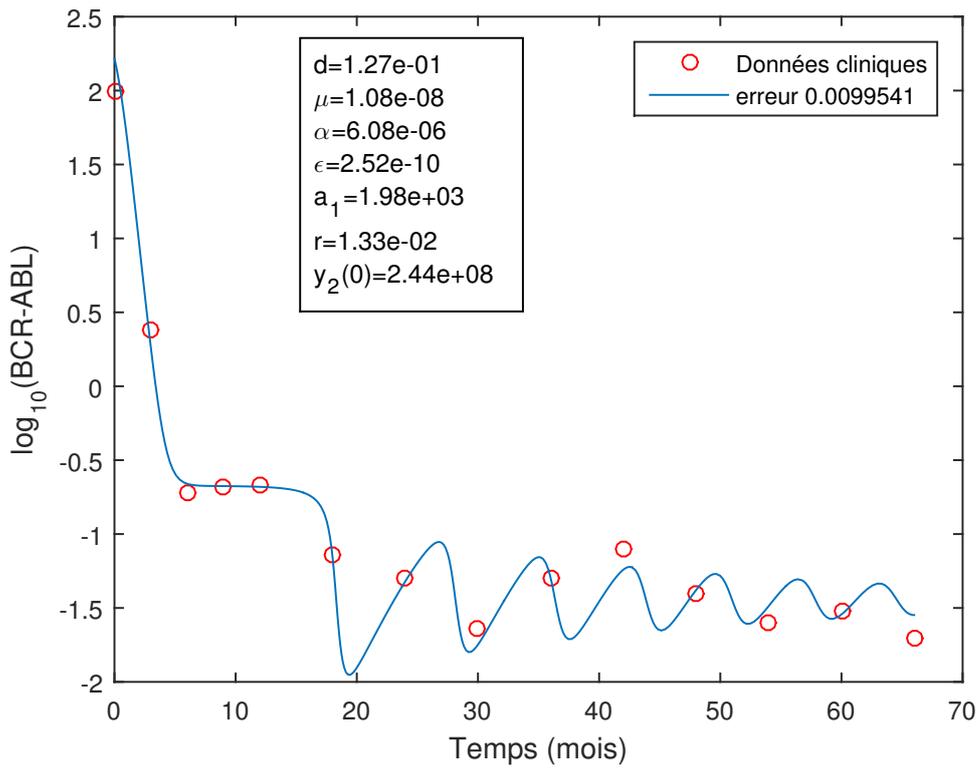


FIGURE 3.5 – Ajustement des données cliniques correspondant au patient 1.

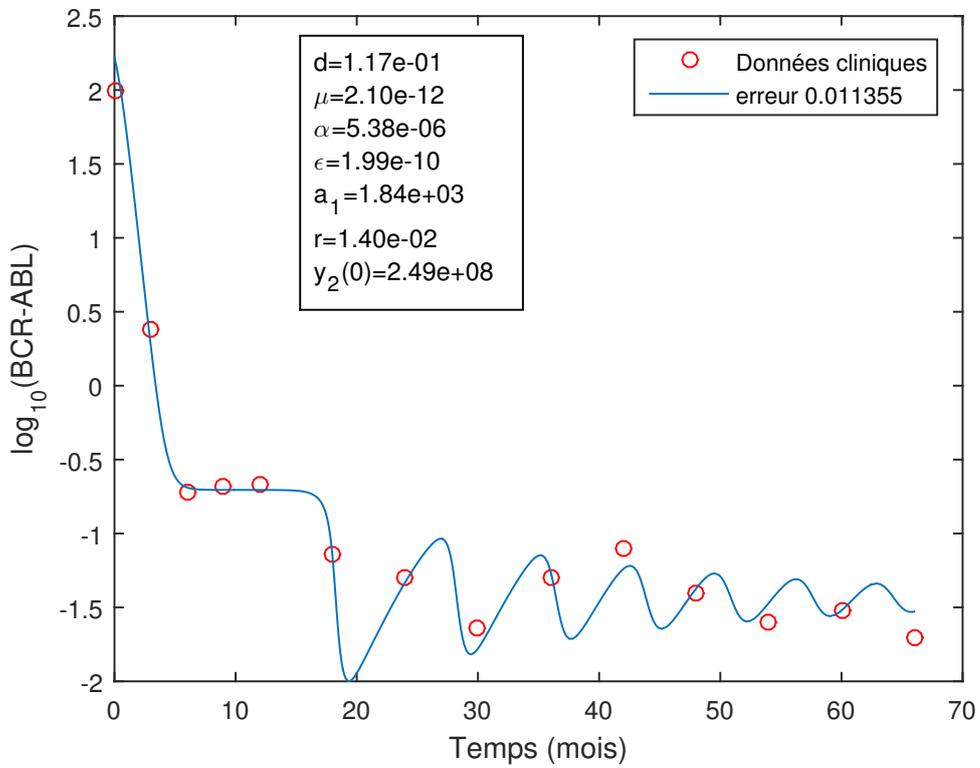


FIGURE 3.6 – Ajustement des données cliniques correspondant au patient 1.

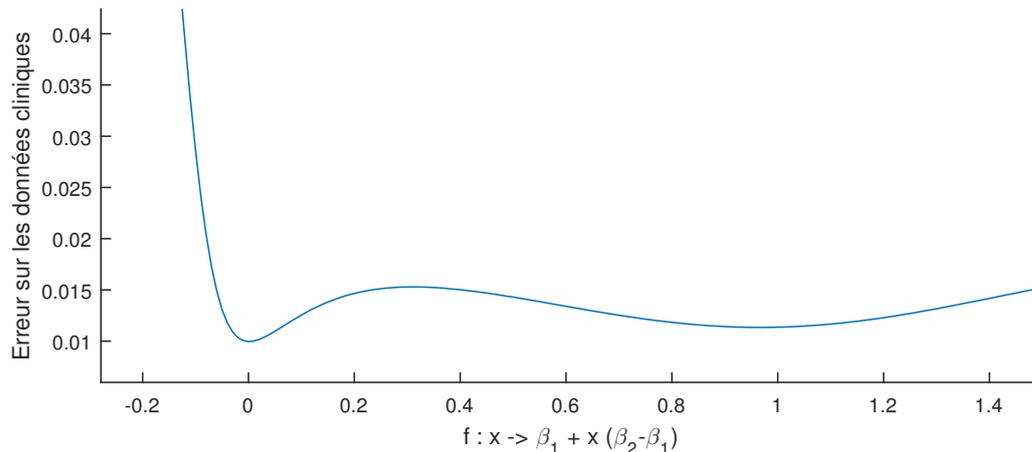


FIGURE 3.7 – Erreur faite sur l’ajustement des données cliniques correspondant au patient 1, en fonction de la valeur de la fonction  $f$  d’interpolation linéaire entre  $\beta_1$  et  $\beta_2$ .

valeurs  $x = 0$  et  $x = 1$  qui correspondent aux jeux de paramètres  $\beta_1$  et  $\beta_2$ , sont bien des minimums locaux de la fonction d’erreur. Il est néanmoins intéressant de noter que l’erreur varie très peu dans cette région de l’espace de paramètres. En particulier, l’ensemble  $f^{-1}(\text{erreur} < 0.016)$  contient  $[0; 1]$ . Si une erreur inférieure à 0.016 est considérée satisfaisante pour l’ajustement des données, alors n’importe quel point du segment  $[\beta_1; \beta_2]$  convient. Cela pose donc un problème d’identifiabilité, puisqu’il n’est pas possible de différencier qualitativement des ajustements qui correspondent à des jeux de paramètres très différents.

L’identifiabilité pratique d’un modèle dépend des données auxquelles il est confronté, de l’erreur admissible sur l’ajustement de ces données, de l’ensemble des paramètres à estimer, et enfin de l’espace de paramètres dans lequel ces derniers sont autorisés à varier.

L’exemple ci-dessus (Figures 3.5, 3.6 et 3.7) illustre ces différents points :

- Si l’erreur admissible est fixée à 0.1, alors seul un voisinage du jeu de paramètre  $\beta_1$  permet d’ajuster correctement les données.
- Si le paramètre  $\mu$  est supposé fixe pour tous les patients, c’est-à-dire si c’est un paramètre universel, le modèle pourrait devenir identifiable. En pratique, ce n’est pas le cas, mais en fixant plusieurs paramètres bien choisis, le modèle doit devenir identifiable.
- Si le paramètre  $\mu$  est contraint à varier dans l’intervalle  $[10^{-10}; 10^{-6}]$  pour des raisons biologiques, alors seul un voisinage du jeu de paramètre  $\beta_1$  permet d’ajuster les données.

Nous avons montré la non-identifiabilité du modèle de manière expérimentale. Néanmoins, nous avons vu qu’il était possible de rendre le modèle identifiable en modifiant les hypothèses sur les paramètres et sur les données expérimentales.

## 3.2 Effets mixtes

Nous venons de voir que le modèle n'était pas identifiable vis à vis des données cliniques dont nous disposons. Néanmoins, il est possible de rajouter une hypothèse sur le modèle qui pourrait améliorer son identifiabilité.

Jusqu'à présent, les ajustements de données cliniques que nous avons présentés étaient appréhendés de manière individuelle, c'est-à-dire que nous n'avons pas utilisé le fait que tous les patients appartiennent à une ensemble cohérent d'individus, dont les caractéristiques sont similaires. C'est une information très forte lorsque le nombre d'individus dans la population est élevé.

Supposons que les paramètres de tous les patients sont répartis selon une même distribution, choisie *a priori*. C'est une hypothèse biologiquement pertinente, en effet la plupart des caractéristiques des systèmes biologiques vérifient cette hypothèse. Par exemple, la répartition de la taille des femmes ou des hommes en France s'approche très fortement d'une courbe normale. L'intérêt de cette approche par *effets mixtes* est de réduire le nombre de paramètres à estimer. En effet, plutôt que d'estimer un à un tous les paramètres dans la population, nous allons uniquement estimer les paramètres de la distribution associée à ces paramètres. Par exemple si nous choisissons une distribution normale, il suffit d'estimer deux paramètres, sa moyenne et sa variance.

Lavielle présente la théorie des effets mixtes et l'utilisation du logiciel Monolix, d'ajustement de données par effets mixtes, dans [39].

Les modèles à effets mixtes s'écrivent sous la forme générale :

$$y_{i,j} = f(t_{i,j}, \beta_{pop}, \eta_i) + g(t_{i,j}, \beta_{pop}, \eta_i) \varepsilon_{i,j}, \quad (3.5)$$

où

- $y_{i,j}$  est l'observation de l'individu  $i$  au temps  $t_{i,j}$ .
- $\beta_{pop} \in \mathbb{R}^n$  est l'effet fixe.
- $\eta_i$  est l'effet aléatoire de l'individu  $i$  ( $\sim \mathcal{N}(0, \Omega)$ , par exemple).
- $\varepsilon_{i,j}$  est l'erreur sur le modèle de l'individu  $i$  au temps  $t_{i,j}$  ( $\sim \mathcal{N}(0, 1)$ , par exemple).
- $f$  est le *modèle structurel*, qui tient compte des distributions des paramètres, fixées *a priori*.
- $g$  est le *modèle d'erreur*.

Dans notre cas, la fonction  $g$  est supposée constante, c'est-à-dire que l'erreur de mesure du taux BCR-ABL/ABL  $\bar{\tau}$  n'est pas supposée varier au cours du temps, ni dépendre de la valeur du taux. C'est une hypothèse discutable, en effet il semblerait que les techniques de quantification du taux  $\bar{\tau}$  soient plus précises lorsque ce taux est petit et détectable (c'est-à-dire dans l'intervalle

$[10^{-3.5}; 10^{-1}]$  [8]). Néanmoins, pour des raisons pratiques, nous n'en tiendrons pas compte.

Comme nous l'avons vu dans la Section 3.1, les paramètres de notre modèle peuvent varier sur plusieurs échelles log. C'est pourquoi nous choisissons de les représenter par des *distributions log<sub>10</sub>-normales* :

$$\beta_i = \beta_{pop} 10^{\eta_i} \sim \beta_{pop} \log_{10} \mathcal{N}(0, \Omega),$$

c'est-à-dire que le  $\log_{10}$  des paramètres  $\beta_i$  suivent des lois normales centrées en  $\log_{10}(\beta_{pop})$  :

$$\log_{10}(\beta_i) \sim \mathcal{N}(\log_{10}(\beta_{pop}), \Omega).$$

La fonction du modèle structurel  $f$  qui nous intéresse est donc la fonction qui, au triplet  $(t_{i,j}, \beta_{pop}, \eta_i)$ , associe la valeur  $\tau(t_{i,j})$  du taux BCR-ABL/ABL au temps  $t_{i,j}$ , calculé à partir de la solution du système (3.1) avec le jeu de paramètres  $\beta_i = \beta_{pop} 10^{\eta_i}$ .

Pour tester l'identifiabilité de ce modèle à effets mixtes, nous simulons une population composée de  $p$  individus, c'est-à-dire de  $p$  vecteurs  $\bar{\tau}_1, \dots, \bar{\tau}_p$  correspondant au taux BCR-ABL/ABL sur  $n$  pas de temps (un tous les 3 mois).

Pour cela nous fixons les paramètres de population (ou effets fixes)

$$\beta_{pop} = (d_{pop}, \mu_{pop}, \alpha_{pop}, \varepsilon_{pop}, a_{1pop}, r_{pop}, y_{2pop}^0),$$

puis les variabilité inter-individuelles (ou effet mixtes)

$$\Omega = (\omega_d, \omega_\mu, \omega_\alpha, \omega_\varepsilon, \omega_{a_1}, \omega_r, \omega_{y_2^0}).$$

Ensuite nous générons  $p$  réalisations  $\eta_1, \dots, \eta_p$  selon la loi  $\mathcal{N}(0, \Omega)$ . Enfin, nous déterminons les  $p$  solutions du système (3.1) correspondant aux  $p$  jeux de paramètres  $\beta_i = \beta_{pop} 10^{\eta_i}$ , puis les  $p$  taux BCR-ABL/ABL aux temps  $t_1, \dots, t_n : \bar{\tau}_1, \dots, \bar{\tau}_p \in \mathbb{R}_+^n$ .

La Figure 3.8 représente ces données simulées.

L'objectif, à présent, est d'essayer de retrouver les paramètres  $\beta_{pop}$  et  $\Omega$  en fonction des données simulées, en utilisant la connaissance de la forme des distributions *a priori*. Pour cela, nous utilisons le logiciel Monolix, qui est spécialisé dans l'estimation de paramètres par la méthode des effets mixtes. Ce logiciel utilise l'algorithme SAEM, présenté dans [39].

Nous récapitulons les hypothèses faites pour ajuster les données simulées ; ce sont les paramètres d'initialisation de l'algorithme SAEM :

- La loi que suit la répartition de chaque paramètre ;
- Les valeurs des paramètres de population *a priori* ;
- La variance de ces paramètres *a priori* ;

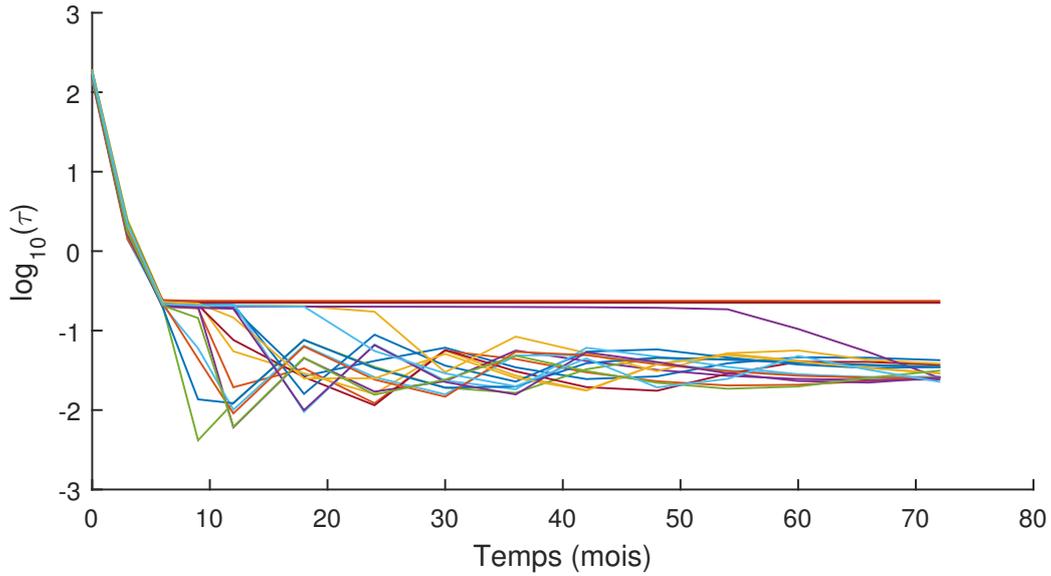


FIGURE 3.8 – Erreur faite sur l’ajustement des données cliniques correspondant au patient 1, en fonction de la valeur de la fonction  $f$  d’interpolation linéaire entre  $\beta_1$  et  $\beta_2$ .

- Le type de modèle pour l’erreur sur le modèle ;
- La valeur de l’erreur *a priori*.

Les résultats de l’algorithme SAEM sont les suivants :

- Les ajustements individuels ;
- Les répartitions des paramètres estimés ;
- La pertinence des lois choisies *a priori*.

Nous simulons  $p = 25$  individus constitués de  $n = 15$  pas de temps, en considérant :

$$\beta_{pop} = (10^{-0.9}, 10^{-8}, 10^{-5.2}, 10^{-9.6}, 10^{3.3}, 10^{-1.9}, 10^{8.4}),$$

$$\Omega = \frac{1}{100} |\log_{10}(\beta_{pop})| = \frac{1}{100} (0.9, 8, 5.2, 9.6, 3.3, 1.9, 8.4)$$

Les Figures 3.9 et 3.10 sont les sorties du logiciel Monolix avec comme entrées l’ensemble de paramètres suivants, que l’on notera  $P_1^{a priori}$  :

- $\beta_{pop}^{a priori} = (10^{-1}, 10^{-8}, 10^{-5}, 10^{10}, 10^4, 10^{-2}, 10^8)$  ;
- $\Omega^{a priori} = (0.01, 0.01, 0.01, 0.01, 0.01, 0.01, 0.01)$  ;
- $erreur^{a priori} = 0.1$ .

Les ajustements individuels semblent très satisfaisants, et les répartitions des paramètres estimés est proche d’une gaussienne (courbes bleues et violettes proches l’une de l’autre). Les paramètres estimés sont dans la Table 3.1

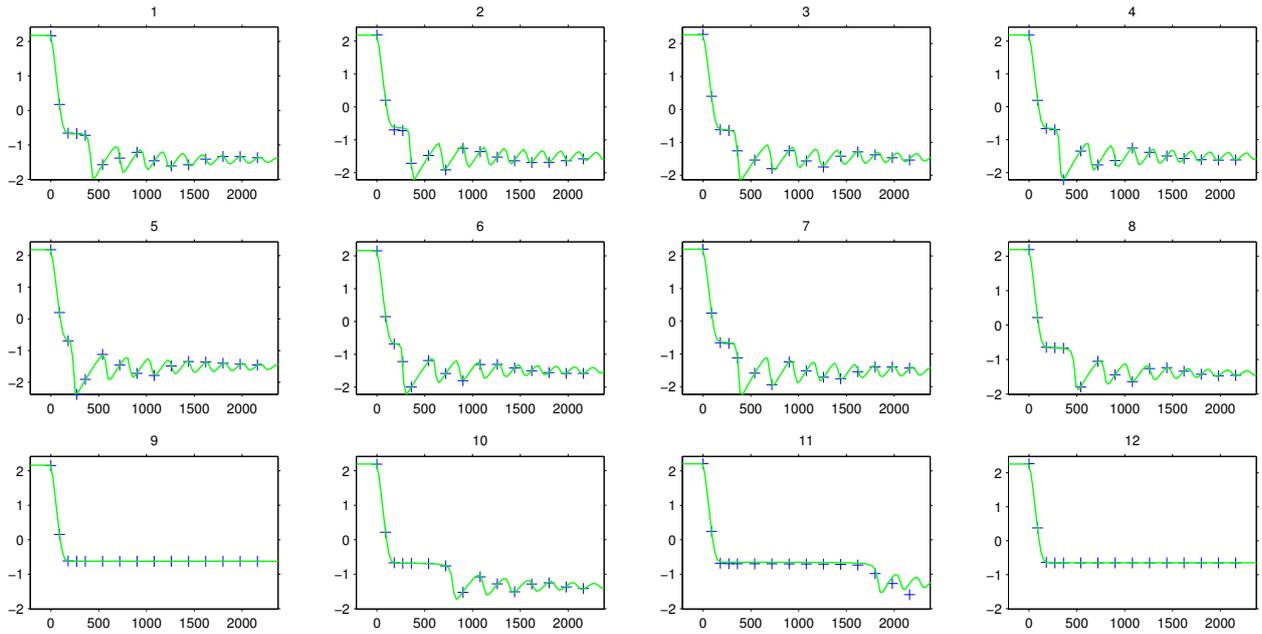


FIGURE 3.9 – Ajustements individuels de 12 individus simulés en partant de  $P_1^a priori$ .

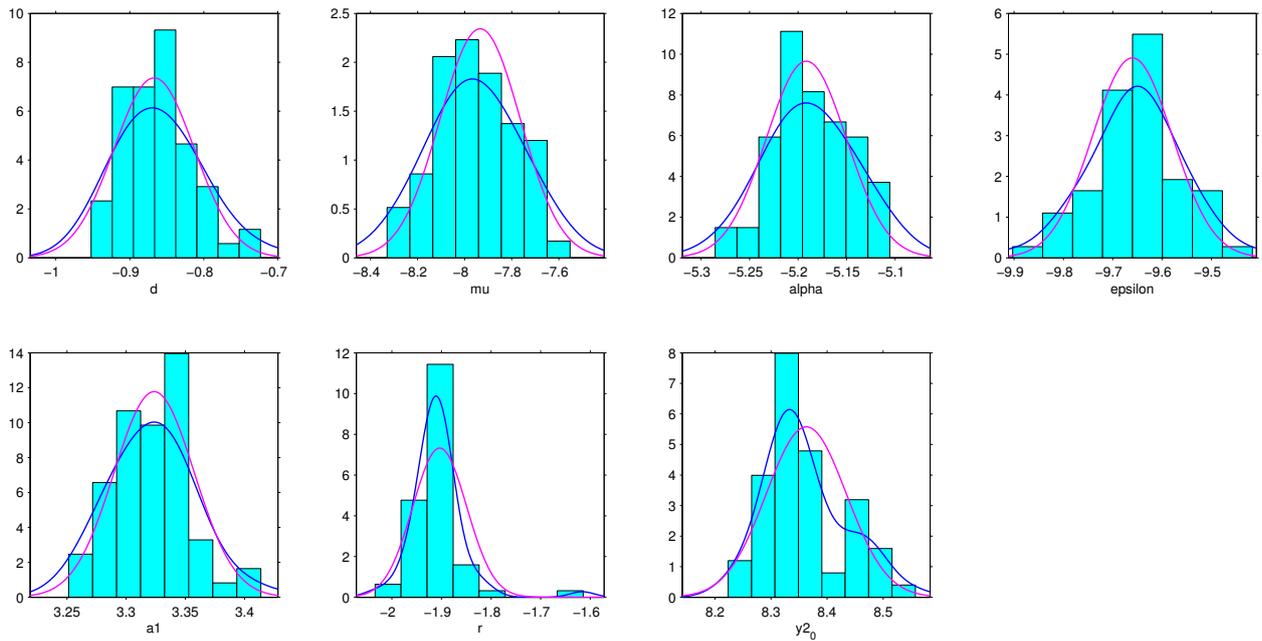


FIGURE 3.10 – Distributions estimées pour les 7 paramètres, en  $\log_{10}$ , en partant de  $P_1^a priori$ . Les histogrammes représentent la répartition empirique, les courbes bleues représentent les distributions non-paramétriques les plus proches des valeurs estimées, tandis que les courbes violettes représentent les distributions normales les plus proches des valeurs estimées.

Comme pour l'estimation individuelle faite dans la Section 3.1, nous voulons voir s'il est possible de trouver un résultat différent mais tout aussi satisfaisant, en modifiant les conditions initiales de l'estimation.

Les Figures 3.11 et 3.12 sont les sorties du logiciel Monolix avec comme entrées l'ensemble de paramètres suivants, que l'on notera  $P_2^{a\ priori}$  :

- $\beta_{pop}^{a\ priori} = (10^{-1}, 10^{-12}, 10^{-5}, 10^{10}, 10^4, 10^{-2}, 10^8)$ ,
- $\Omega^{a\ priori} = (0.01, 0.01, 0.01, 0.01, 0.01, 0.01, 0.01)$ ,
- $erreur^{a\ priori} = 0.1$ .

Les ajustements individuels semblent très satisfaisants, et les répartitions des paramètres estimés est proche d'une gaussienne (courbes bleues et violettes proches l'une de l'autre). Les paramètres estimés sont dans la Table 3.1.

TABLE 3.1 – Valeurs des paramètres simulés puis estimés avec deux conditions initiales (jeux de paramètres *a priori*) différentes  $P_1^{a\ priori}$  et  $P_2^{a\ priori}$ .

Paramètre	simulé ( $\log_{10}$ )	estimé <sub>1</sub> ( $\log_{10}$ )	estimé <sub>2</sub> ( $\log_{10}$ )
$d$	-0.9	-0.87	-0.93
$\mu$	-8	-7.93	-11.2
$\alpha$	-5.2	-5.19	-5.27
$\varepsilon$	-9.6	-9.67	-9.77
$a_1$	3.3	3.32	3.28
$r$	-1.9	-1.90	-1.85
$y_2^0$	8.4	8.36	8.37
$\omega_d$	0.009	0.003	0.002
$\omega_\mu$	0.08	0.029	0.36
$\omega_\alpha$	0.052	0.002	0.005
$\omega_\varepsilon$	0.096	0.007	0.014
$\omega_{a_1}$	0.033	0.001	0.002
$\omega_r$	0.019	0.003	0.001
$\omega_{y_2^0}$	0.084	0.005	0.003
<i>erreur</i>	0	0.037	0.046

La comparaison des deux expériences permet de déterminer quels paramètres sont facilement estimables, et quels sont ceux qui peuvent poser un problème pour l'identifiabilité du modèle. Par exemple, les valeurs estimées des paramètres  $d$ ,  $\alpha$ ,  $\varepsilon$ ,  $a_1$ ,  $r$  et  $y_2^0$  (tous sauf  $\mu$ ) sont très proches des valeurs simulées, dans les deux expériences correspondant à des conditions initiales différentes. En revanche, l'estimation du paramètre  $\mu$  semble plus sensible aux conditions initiales

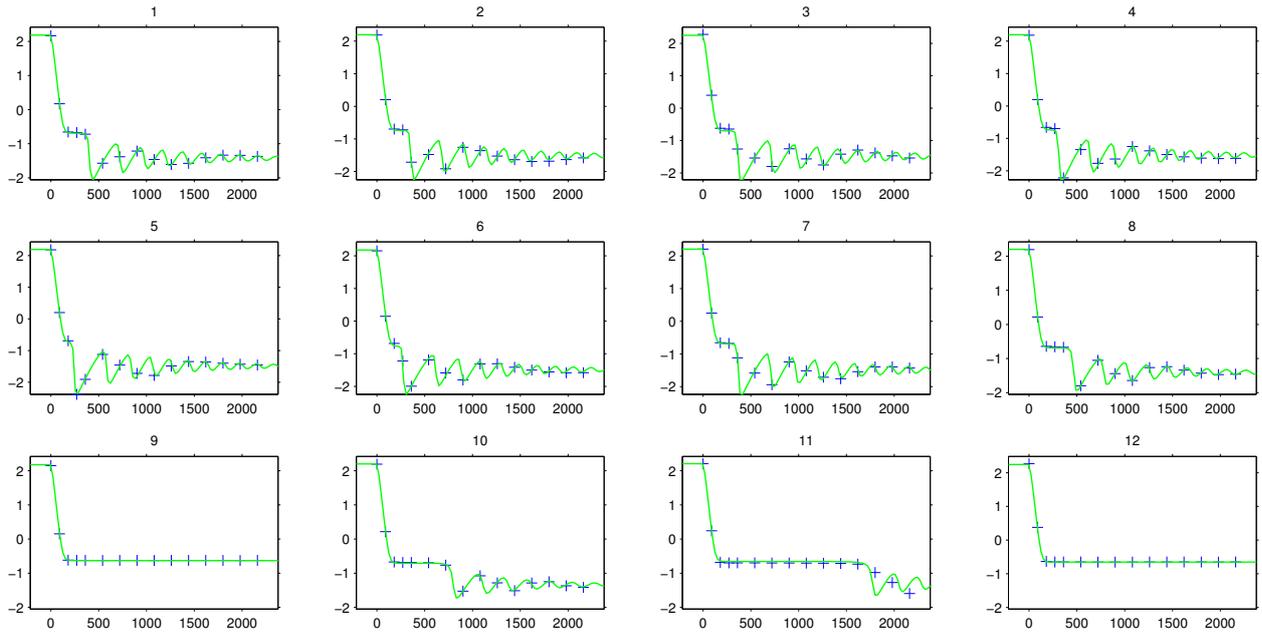


FIGURE 3.11 – Ajustements individuels de 12 individus simulés en partant de  $P_2^a priori$ .

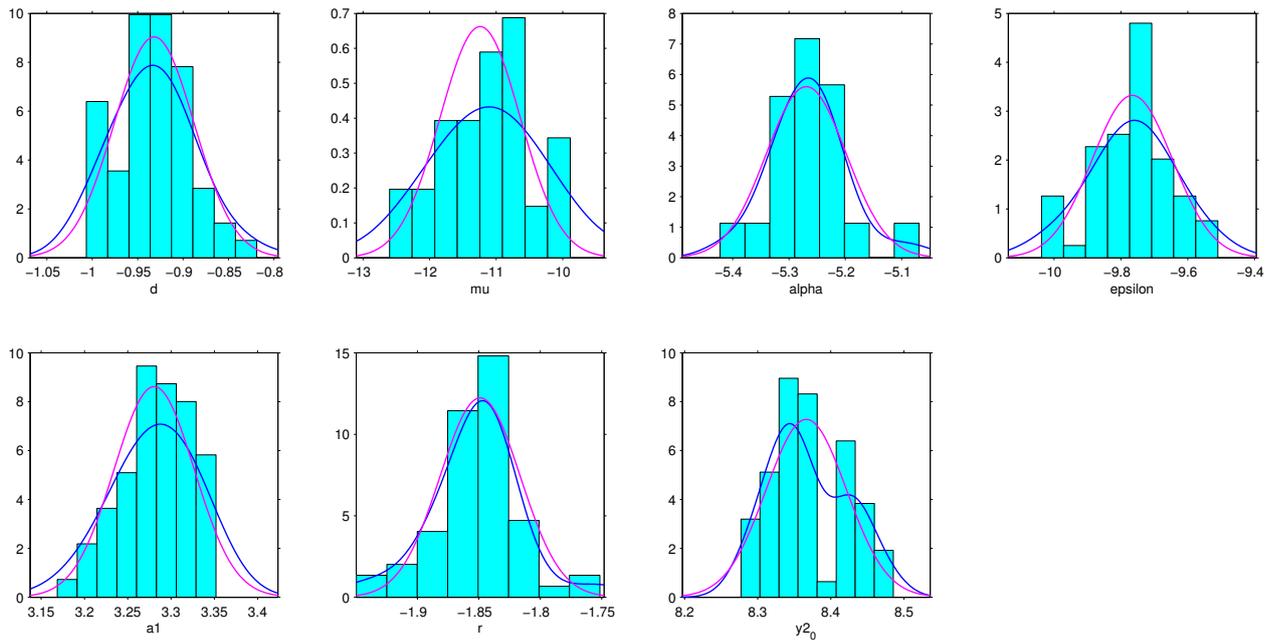


FIGURE 3.12 – Distributions estimées pour les 7 paramètres, en  $\log_{10}$ , en partant de  $P_2^a priori$ . Les histogrammes représentent la répartition empirique, les courbes bleues représentent les distributions non-paramétriques les plus proches des valeurs estimées, tandis que les courbes violettes représentent les distributions normales les plus proches des valeurs estimées.

de l'algorithme, puisque les deux valeurs estimées diffèrent de plus de 3 échelles de  $\log_{10}$ .

Nous avons mis en évidence la non-identifiabilité du modèle à effets mixtes vis-à-vis des données de population. Cependant notre étude à des limites, en effet notre conclusion pourrait

être différente si nous avons simulé une plus grande population d'individus ( $N > 20$ ), chacun constitué de plus de pas de temps ( $p > 15$ ), ou bien si nous avons choisi des distributions avec des variances plus faibles ( $|\Omega|$  plus petit). Néanmoins, la situation dans laquelle nous nous sommes placés nous paraît la plus optimiste, connaissant le nombre, la forme et l'allure des données cliniques dont nous disposons.

### 3.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons confronté le modèle (3.1), présenté et analysé dans le Chapitre 2, aux données cliniques. Dans un premier temps, nous avons ajusté ces données avec une méthode d'estimation individuelle. Les estimations obtenues sont précises, mais semblent sur-ajuster les données dans la plupart des cas. De plus, nous exhibons un cas de non-identifiabilité du modèle vis à vis de ces données. Ces deux résultats poussent à penser que le nombre de paramètres à estimer est trop important. Il pourrait, par exemple, être intéressant de fixer le paramètre  $\mu$ , qui est la source de la non-identifiabilité de notre exemple, de façon à estimer 6 paramètres au lieu de 7.

Dans la seconde partie, nous avons suivi le même raisonnement, en considérant notre modèle comme un modèle à effets mixtes, c'est-à-dire en supposant une cohérence entre les paramètres des différents individus de la population. Nous mettons en évidence sa non-identifiabilité vis-à-vis des données que nous avons choisies. Il s'agit d'un type de données spécifiques, mais qui nous paraît cliniquement pertinent.

De la même façon que pour l'estimation individuelle, il pourrait être intéressant de reprendre la même étude en considérant le paramètre  $\mu$  constant, pour espérer améliorer l'identifiabilité du modèle.

Nous avons appliqué l'estimation individuelle et l'estimation par effets mixtes sur le modèle à 6 paramètres (en fixant  $\mu$ ), mais le problème reste le même, il existe encore un paramètre qui entraîne la non-identifiabilité du modèle vis-à-vis des données.

Fixer des paramètres pour tous les individus (c'est-à-dire les considérer universels) peut, en effet, améliorer l'identifiabilité du modèle, mais peut aussi restreindre le nombre de comportements que le modèle peut expliquer. Par exemple, fixer le paramètre  $a_1$  impose que la hauteur du plateau est la même pour tous les individus. Or ce n'est pas le cas. Il est donc nécessaire de trouver un compromis entre un petit nombre de paramètres, pour une bonne identifiabilité, et un grand nombre de paramètres, pour être capable de reproduire de manière fidèle l'hétérogénéité des données.

Nous avons fait l'analyse de sensibilité des paramètres de ce modèle, de manière à quantifier

l'importance de chacun des paramètres sur la dynamique des solutions. Il n'a pas été possible de conclure sur ce point, car la sensibilité des paramètres est dépendante du temps, et aucun des paramètres ne s'est révélé être peu ou très sensible sur toute la durée du traitement.

La finalité de l'estimation de paramètres est d'être capable de prédire le comportement des solutions du modèle. En particulier, notre objectif était d'être capables de prédire le succès d'un arrêt de traitement à la vue des données sous traitement. Nous ne sommes pas en mesure de conclure sur ce point pour l'instant. Pour cela, il faudrait chercher une corrélation entre les paramètres estimés sous traitement et le succès de l'arrêt de traitement. Or, nous ne sommes pas encore capables d'estimer de manière fiable (et unique) ces paramètres sous traitement.

Aucune corrélation entre les paramètres estimés sous traitement et le succès de l'arrêt de traitement n'a été trouvée dans le cas du modèle bi-exponentiel (3.4). Bien qu'il soit souvent plus pertinent que le modèle (3.1), le modèle (3.4) reste trop peu complexe pour permettre de prédire le phénomène de rémission après arrêt de traitement. Il y a donc encore, ici, un compromis à trouver entre la complexité du modèle et la capacité à reproduire des phénomènes biologiques et cliniques.

## Chapitre 4

# Traitement à long terme et effet de dose avec le modèle de Roeder

### Résumé

Nous proposons et analysons une version simplifiée d'un modèle d'équations aux dérivées partielles (EDP) pour la leucémie myéloïde chronique (LMC) issu d'un modèle à base d'agents proposé par Roeder *et al.* Ce modèle décrit la prolifération et la différenciation des cellules souches leucémiques dans la moelle osseuse et l'effet du médicament imatinib sur ces cellules. Nous simplifions d'abord le modèle EDP en notant que la plupart de la dynamique se produit dans un sous-espace de l'espace 2D d'origine. Ensuite, nous déterminons la valeur propre dominante du système linéarisé autour de l'équilibre sain, qui contrôle le comportement à long terme des solutions. Nous montrons analytiquement que la valeur propre dominante dépend de la dose de traitement de façon non-monotone. De plus, nous montrons l'existence et l'unicité d'une valeur propre négative minimale. En termes de traitement de la LMC, cela suggère qu'il y a une dose unique qui maximise la vitesse de décroissance de la charge tumorale en temps long. En outre, cette dose unique est inférieure à la dose qui maximise la décroissance initiale de la charge tumorale. Des simulations numériques du modèle complet confirment que ce phénomène n'est pas un artefact de la simplification. Par conséquent, même si la dose optimale pour un traitement en temps long pourrait ne pas être la meilleure en temps court, nos résultats soulèvent des perspectives intéressantes en termes de stratégies pour atteindre et améliorer la réponse à long terme. Ce chapitre est essentiellement composé des travaux que nous avons publié dans l'article [6].

### 4.1 Introduction

Dans un essai clinique récent, Hehlmann *et al.* ont comparé l'efficacité de différentes doses d'imatinib [29]. Ils ont montré qu'une dose élevée conduit à une réponse forte plus rapidement

qu'une dose standard. Cependant, certains patients ne tolèrent pas la toxicité de l'imatinib. Breccia *et al.* ont montré que de faibles doses d'imatinib semblent efficaces chez les patients présentant une intolérance à la dose standard [9].

Røeder *et al.* ont proposé un modèle multi-agents dans lequel le sort de chaque cellule est déterminé de manière stochastique selon ses caractéristiques et de son environnement. Le modèle décrit la concurrence des cellules souches leucémiques avec les cellules souches saines dans la moelle osseuse, et l'effet de l'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) sur cette compétition [54]. Les cellules souches leucémiques et saines sont séparées en deux états ; prolifératives et quiescentes, structurés par leur progression dans le cycle cellulaire et par leur capacité à se différencier. En outre, on suppose que le traitement par un ITK n'a aucune incidence sur les cellules saines. Glauche *et al.* a utilisé ce modèle pour étudier l'effet combiné de deux types de traitement, et a constaté que la combinaison d'une dose continue de ITK couplée à une dose intermittente de Interféron (un médicament utilisé pour traiter la LMC avant le développement des ITK) montre la meilleure efficacité tout en limitant les effets secondaires [26]. Kim *et al.* ont proposé de remplacer le modèle multi-agents par un système d'équations différentielles déterministes afin d'en réduire la complexité [35]. Une version EDP du modèle multi-agents original a également été proposée indépendamment par les mêmes auteurs et par Roeder *et al.* [33, 53]. L'analyse de stabilité de ce dernier modèle, sous certaines simplifications, a été proposée par Doumic-Jauffret *et al.* [19].

Dans ce chapitre, nous proposons une simplification du modèle EDP présenté dans [33]. Il est équivalent au modèle étudié par Doumic-Jauffret *et al.* [19], avec l'hypothèse 2a seulement.

Le processus de prolifération des cellules leucémiques débute dans la moelle osseuse par l'activation des cellules souches tumorales quiescentes. Une fois activées, ces cellules non différenciées se divisent, et se différencient en cellules sanguines. Leur petit nombre et leur faible activité basale rendent difficile toute caractérisation directe de ces cellules. Une fois différenciées, les cellules souches leucémiques se diviseront plus de vingt fois avant d'être libérées dans le sang. Les cellules leucémiques en circulation dans le sang ne se divisent plus, et sont éliminées du sang en quelques jours, de sorte que le taux de BCR-ABL/ABL représente l'évolution de la maladie dans la moelle osseuse avec un retard de quelques semaines.

Nous étudions le comportement asymptotique et la vitesse de convergence de l'éradication de la maladie. Nous montrons que l'efficacité à long terme des ITK, mesurée par le taux de croissance asymptotique de la tumeur, est non monotone par rapport à la dose de traitement. Le chapitre est organisé de la manière suivante. Dans la Section 4.2, nous présentons le modèle multi-agents [54], sa version EDP et la simplification que nous choisissons de faire. Dans la section 3, nous étudions

l'existence et l'unicité d'un équilibre sain, c'est-à-dire d'un équilibre pour lequel les populations leucémiques sont éteintes. Ensuite, nous analysons le comportement asymptotique des solutions proches de cet équilibre, en recherchant la valeur propre dominante du système linéarisé autour de cet équilibre. Dans la section 4, nous étudions l'effet de la dose de traitement sur cette valeur propre dominante, qui contrôle la vitesse de décroissance asymptotique des solutions proches de l'équilibre sain.

## 4.2 Réduction EDP du modèle à base d'agents

Dans cette section, nous présentons directement la version EDP du modèle à base d'agents, proposée dans [35] et résumée dans [19].

La réduction du modèle à base d'agents en un modèle à équations aux dérivées partielles apporte trois changements importants : les simulations numériques sont plus rapides et peuvent traiter des densités de population arbitrairement grandes, les solutions sont plus lisses puisque le modèle EDP ignore les effets stochastiques, et nous pouvons plus facilement mener l'analyse mathématique.

### 4.2.1 Description du modèle EDP

Le modèle multi-agents original décrit la dynamique de la LMC dans la moelle osseuse. Il suppose que les populations saines et leucémiques de cellules souches sont en compétition, avant de se différencier. Les populations de cellules différenciées et matures, saines et leucémiques, constituent la sortie du modèle et évoluent séparément (elles n'interagissent plus les unes avec les autres).

L'arbre de décision du modèle multi-agents est représenté en Figure 1.4 (de l'Introduction).

Une cellule souche est supposée être capable de s'auto-renouveler lorsque le corps en a le besoin, et de se différencier avant de sortir de la moelle osseuse. On distingue deux états dans la vie d'une cellule saine ou leucémique avant la différenciation :

- prolifération ( $P$ );
- quiescence ( $Q$ ).

L'état proliférant  $P$  du cycle cellulaire est traditionnellement divisé en quatre phases : le premier intervalle (G1), la synthèse (S), le deuxième intervalle (G2) et la mitose (M), à la fin de laquelle les cellules se divisent. On suppose ici que les cellules qui se divisent donnent naissance à deux cellules filles identiques. Nous séparons les cellules proliférantes en deux groupes : celles de la phase G1 (étape 1) et celles des phases S, G2 et M (étape 2). La durée de ces phases sont

supposés fixes :  $c_1$  pour G1, et  $c_2$  pour S-G2-M. La durée totale du cycle cellulaire est alors  $C = c_1 + c_2$ .

Les étapes 1 et 2 sont structurées par deux variables : la progression dans le cycle cellulaire  $c$ , et l'affinité  $x$ , une variable qui représente la tendance d'une cellule à se différencier. Cette variable, propre à chaque cellule souche, s'interprète aussi comme la maturité de la cellule. L'hypothèse faite ici est que l'affinité est susceptible de décroître. C'est une hypothèse importante, qui est discutable biologiquement, puisqu'aucun marqueur biologique n'a encore été découvert pour quantifier cette variable.

La progression dans le cycle cellulaire  $c$  est linéaire en fonction du temps ( $\frac{dc}{dt} = 1$ ), de 0 à  $c_1$  dans l'étape 1, et de 0 à  $c_2$  dans l'étape 2. Une cellule dans l'étape 1 avec  $c = c_1$  entre directement dans l'étape 2 avec  $c = 0$ . Une cellule dans l'étape 2 avec  $c = c_2$  se divise et crée deux cellules dans l'étape 1, avec  $c = 0$ .

Dans l'état proliférant, l'affinité  $x$  est supposée croître linéairement avec le temps de 0 à 1 ( $\frac{dx}{dt} = \rho_P > 0$ ). Lorsqu'une cellule atteint  $x = 1$ , elle quitte l'état proliférant et se différencie. Une fois différenciées, les cellules se divisent plusieurs fois et quittent la moelle osseuse pour le sang, c'est la phase d'amplification.

Le compartiment quiescent  $Q$  est supposé être structuré uniquement par l'affinité  $x$ , qui décroît de façon linéaire avec le temps de 1 à 0 ( $\frac{dx}{dt} = -\rho_Q$  si  $0 < x \leq 1$ ), et reste à 0 lorsque  $x = 0$  ( $\frac{dx}{dt} = 0$  si  $x = 0$ ).

Les cellules quiescentes peuvent être activées et devenir proliférantes avec un taux d'activation  $\beta$ . Elles entrent dans l'étape 2 de l'état proliférant avec la même affinité  $x$  et sont assignées à une progression dans le cycle cellulaire nulle ( $c = 0$ ). Seules les cellules proliférantes dans l'étape 1 peuvent se désactiver et entrer en quiescence, avec un taux de désactivation  $\alpha$ . Elles entrent alors dans l'état quiescent avec la même affinité  $x$ .

Nous noterons  $Q = Q(t, x)$ ,  $x \in (0, 1]$  la densité de cellules quiescentes d'affinité  $x$  à l'instant  $t$ ;  $Q^*(t)$  le nombre de cellules quiescentes d'affinité  $x = 0$  à l'instant  $t$ ;  $P_i(t, x, c)$  la densité de cellules proliférantes dans l'étape  $i \in \{1, 2\}$  qui ont transité de l'état quiescent avec une affinité  $x > 0$ ; et  $P_i^*(t, x)$  la densité de cellules proliférantes dans l'étape  $i$  qui ont transité de l'état quiescent avec une affinité  $x = 0$ . La raison qui nous pousse à distinguer les cellules qui sont passées par le point  $x = 0$  est que ces cellules s'accumulent et induisent une masse singulière (une masse de Dirac) qui ne peut pas être modélisée comme une balance de flux (Figure 4.2).

Les taux de transition  $\alpha$  et  $\beta$  dépendent de l'affinité  $x$  et du montant total de cellules quiescentes et proliférantes (leucémiques et saines) dans le système,  $Q_{tot}$  et  $P_{tot}$ . Les taux de transition

ont la forme suivante :

$$\alpha(x, Q_{tot}) = a^x f(Q_{tot}; \nu) \quad \text{et} \quad \beta(x, P_{tot}) = a^{1-x} f(P_{tot}; \nu) \quad (4.1)$$

où,  $a$  est une constante positive, plus petite que 1, et  $f$  est une fonction sigmoïdale dont le coefficient  $\nu$  dépend du type (saine ou leucémique), de l'état (quiescent ou proliférant) et du traitement utilisé (aucun ou ITK). La fonction  $f$  est positive, décroissante et bornée par 1 (Figure 4.1) :

$$f(u) = \frac{1}{\nu_1 + \nu_2 \exp(\nu_3 \frac{u}{N})} + \nu_4$$

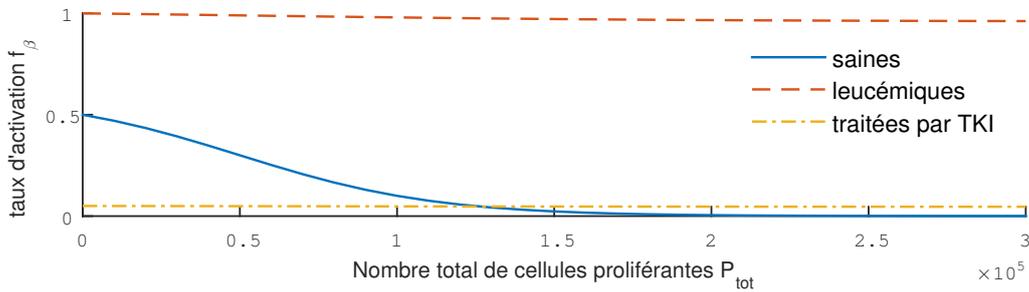


FIGURE 4.1 – Exemple pour le taux de transition  $f_\beta$  pour trois différents individus.

Les valeurs des paramètres sont résumées dans la Table 4.1.

## 4.2.2 Les équations

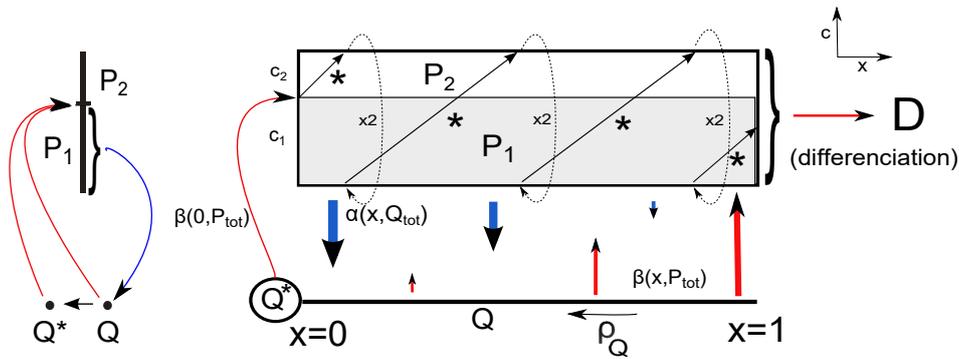


FIGURE 4.2 – Schéma du modèle EDP

Les densités  $P_1^*(t, x)$ ,  $P_2^*(t, x)$  et  $\int_0^{c_1} P_1(t, x, c) dc$  représentent le même type de quantités, des densités de cellules par rapport à l'affinité  $x$ . Contrairement aux les populations  $P_1$  et  $P_2$ , pour  $P_1^*$  et  $P_2^*$  la variable de cycle cellulaire est directement déterminée par l'équation  $c^* = c_1 + \frac{x^*}{\rho_P}$  mod  $C$ .

Cela signifie que la densité  $P_2^*(x, t)$  est uniquement définie sur la réunion d'intervalle en  $x$  :

$$I_2 = [0, \rho_P c_2) \cup [\rho_P C, \rho_P (C + c_2)) \cup [2\rho_P C, \rho_P (2C + c_2)),$$

TABLE 4.1 – Valeurs et descriptions des paramètres.

Param.	Sain	CML / CML+TKI	Unité	Description
$\xi$		0 / 1		effet de la dose ( $\xi \in [0, +\infty)$ )
$C$	48	48	h	durée du cycle
$c_1$	16	16	h	durée de l'étape 1
$c_2$	32	32	h	durée de l'étape 2
$n_D$	20	20		nombre de divisions des cellules différenciées
$t_D$	20	20	d	temps avant entrée dans le sang
$t_M$	8	8	d	temps de vie des cellules matures
$a$	0.002	0.002		constante liée aux taux de transition
$\rho_P$	0.0078	0.0078	$h^{-1}$	vitesse de l'affinité des cellules prolifératives
$\rho_Q$	0.0156	0.0156	$h^{-1}$	vitesse de l'affinité des cellules quiescentes
$m$	0	0 / 0.032	$h^{-1}$	taux de mort des cellules proliférantes
$P_{tot}^{eq}$	19,689	0	cell.	équilibre sain du Modèle <b>IIc</b>
$Q_{tot}^{eq}$	94,605	0	cell.	équilibre sain du Modèle <b>IIc</b>
$N$	$10^5$	$10^5$	cell.	Facteur d'échelle de la population
$\nu_1^{(\alpha)}$	1.9972	0.9992	h	fonction de transition (4.1)
$\nu_2^{(\alpha)}$	0.0028	0.0008	h	fonction de transition (4.1)
$\nu_3^{(\alpha)}$	8.7641	9.9558		fonction de transition (4.1)
$\nu_4^{(\alpha)}$	0	0	$h^{-1}$	fonction de transition (4.1)
$\nu_1^{(\beta)}$	1.6667	16.667 / 166.67	h	fonction de transition (4.1)
$\nu_2^{(\beta)}$	0.3333	8.3333 / 83.333	h	fonction de transition (4.1)
$\nu_3^{(\beta)}$	3.2189	1.3863		fonction de transition (4.1)
$\nu_4^{(\beta)}$	0	0.9600 / 0.9992	$h^{-1}$	fonction de transition (4.1)



$$\begin{aligned}
P_{tot}(t) &= \int_0^1 \int_0^{c_2} P_{2,l}(t, x, c) dc dx + \int_0^1 \int_0^{c_1} P_{1,l}(t, x, c) dc dx \\
&+ \int_0^1 P_{2,l}^*(t, x) dx + \int_0^1 P_{1,l}^*(t, x) dx \\
&+ \int_0^1 \int_0^{c_2} P_{2,s}(t, x, c) dc dx + \int_0^1 \int_0^{c_1} P_{1,s}(t, x, c) dc dx \\
&+ \int_0^1 P_{2,s}^*(t, x) dx + \int_0^1 P_{1,s}^*(t, x) dx.
\end{aligned} \tag{4.4}$$

Des simulations numériques de ce modèle sont représentées en Figure 4.3.

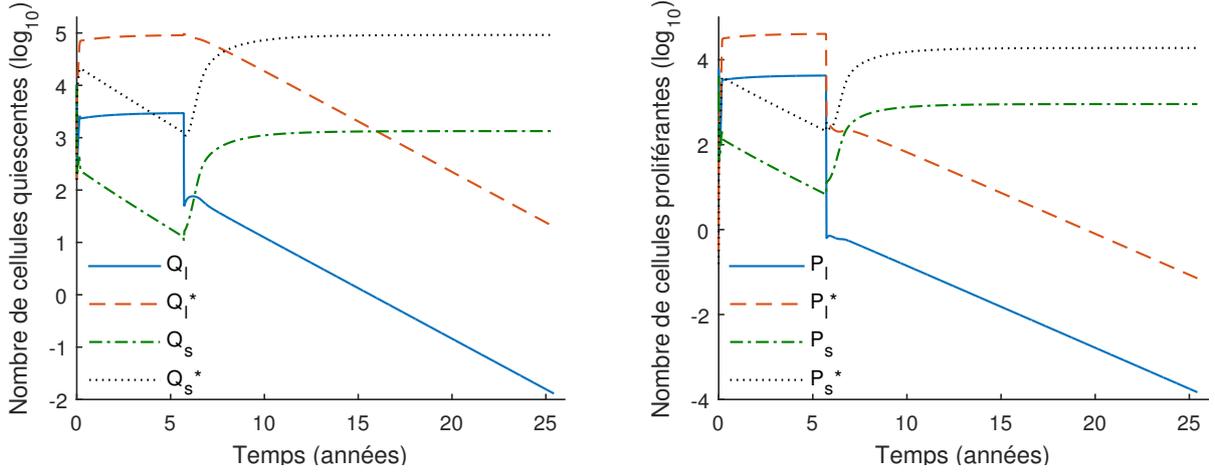


FIGURE 4.3 – Nombre de cellules quiescentes et proliférantes en fonction du temps en échelle  $\log_{10}$ , dans le cas d'un traitement ITK (introduit lorsque le ration BCR-ABL/ABL atteint 99%), selon le Modèle I. Les populations proliférantes sont la somme des populations correspondantes en phase 1 et 2 ( $P = \bar{P}_1 + \bar{P}_2$ ).

Les cellules différenciées sont comptées dans le flux  $D$  défini par :

$$D(t) = \rho_P \left( \int_0^{c_2} P_2(t, 1, c) dc + \int_0^{c_1} P_1(t, 1, c) dc + P_1^*(t, 1) \right).$$

Il s'agit du flux de cellules proliférantes qui atteignent l'affinité  $x = 1$ .

Une fois différenciées, les cellules se divisent un nombre fixe de fois  $n_D$  en  $t_D$  heures avant de devenir matures et d'être détectables dans le sang. La durée de vie des cellules matures dans le sang est de  $t_M$  (Table 4.1). Les quantités de cellules sanguines matures, saines et leucémiques sont donc données par la formule suivante, où l'unité de temps est l'heure :

$$M(t) = 2^{n_D} \int_{t-t_D-t_M}^{t-t_D} D(u) du \tag{4.5}$$

Enfin, le rapport BCR-ABL/ABL représentant la progression de la maladie dans le corps, est modélisé par :

$$\tau(t) = \frac{M_l(t)}{M_l(t) + 2 M_s(t)}. \tag{4.6}$$

Cette formule tient compte du fait qu'il y a deux allèles du gène ABL dans les cellules saines, et seulement un seul allèle du gène BCR-ABL dans les cellules leucémiques [26, 54].

Les coefficients  $\rho_P$  et  $\rho_Q$ , estimés dans [54], vérifient la relation  $\rho_Q = 1.95\rho_P$ . Pour simplifier le schéma numérique, on suppose que  $\rho_Q = 2\rho_P$ . Cette hypothèse simplifie considérablement les schémas numériques et permet d'accélérer les simulations. Ce changement dans la valeur de  $\rho_Q$  affecte la vitesse asymptotique du modèle simplifié de moins de 0.1% (cf Section 4.3).

### Schéma numérique :

On explicite ici le schéma numérique du système complet. Il s'agit d'une méthode des différences finies semi-implicite le long des caractéristiques. Nous avons choisi cette méthode car elle conserve la positivité des solutions. En revanche le nombre de cellules total peut varier (en dehors des termes de divisions), néanmoins nous avons vérifié numériquement que ces variations restent négligeables.

Le choix d'approximation  $\rho_Q = 2\rho_P$  permet d'écrire simplement la discrétisation de l'affinité. Nous choisissons de discrétiser le segment  $[0; 1]$  en  $N_x := \frac{1}{\rho_P \Delta t}$  pas d'affinité, et le segment  $[0, C]$  en  $N_{c_1} = \frac{c_1}{\Delta t}$  et  $N_{c_2} = \frac{c_2}{\Delta t}$  pas de cycle (c'est-à-dire de progression dans le cycle cellulaire). De cette façon les populations proliférantes avancent d'un pas d'affinité en  $\Delta t$  (le pas de temps), tandis que les populations quiescentes reculent de deux pas d'affinité. De la même façon, la progression dans le cycle cellulaire des populations proliférantes croît d'un pas par pas de temps.

À chaque pas de temps, la population  $Q^*$  est définie comme un réel positif,  $Q$  est un vecteur de taille  $N_x$ , tandis que  $P_1, P_2, P_1^*$  et  $P_2^*$  sont des matrices de taille  $N_x \times N_c$ . Les populations totales  $Q_{tot}$  et  $P_{tot}$  sont calculées en utilisant les équations 4.3 et 4.4, et les fonctions de transition  $\tilde{\alpha} := \tilde{\alpha}(\cdot, Q_{tot})$  et  $\beta := \beta(\cdot, P_{tot})$  sont calculées en utilisant l'équation 4.1 comme des vecteurs de taille de  $N_x$ . Pour alléger les équations du schéma numérique, nous préférons calculer séparément le terme intégral dans la première équation du modèle ; on pose

$$S(k) = \frac{1}{N_{c_1}} \sum_c P_1(t, k, \cdot) + P_1^*(t, k, \cdot), \quad k \in \{1, \dots, N_x\}$$

La discrétisation s'écrit alors :

$$\left\{ \begin{array}{l} Q(t + \Delta t, k) = \frac{Q(t, k + 2) + \Delta t \tilde{\alpha}(k) S(k)}{1 + \Delta t \beta(k)}, \quad k \in \{1, \dots, N_x - 2\}, \\ Q^*(t + \Delta t) = \frac{Q^*(t) + \frac{1}{N_x}(Q(t, 1) + Q(t, 2))}{1 + \Delta t \beta(1)}, \\ P_1(t + \Delta t, k, c) = \frac{P_1(t, k - 1, c - 1)}{1 + \Delta t (m + \tilde{\alpha}(k - 1))}, \quad (k, c) \in \{2, \dots, N_x\} \times \{2, \dots, N_{c_1}\}, \\ P_1^*(t + \Delta t, k, c) = \frac{P_1^*(t, k - 1, c - 1)}{1 + \Delta t (m + \tilde{\alpha}(k - 1))}, \quad (k, c) \in \{2, \dots, N_x\} \times \{2, \dots, N_{c_1}\}, \\ P_2(t + \Delta t, k, c) = \frac{P_2(t, k - 1, c - 1)}{1 + \Delta t m}, \quad (k, c) \in \{2, \dots, N_x\} \times \{2, \dots, N_{c_2}\}, \\ P_2^*(t + \Delta t, k, c) = \frac{P_2^*(t, k - 1, c - 1)}{1 + \Delta t m}, \quad (k, c) \in \{2, \dots, N_x\} \times \{2, \dots, N_{c_2}\}, \end{array} \right.$$

avec conditions aux bords :

$$\left\{ \begin{array}{l} Q(t + \Delta t, N_x) = 0, \\ Q(t + \Delta t, N_x - 1) = \frac{\Delta t \tilde{\alpha}(N_x - 1) S(N_x - 1)}{1 + \Delta t \beta(N_x - 1)}, \\ P_1(t + \Delta t, k, 1) = 2P_2(t, k, N_{c_2}), \quad k \in \{1, \dots, N_x\}, \\ P_1^*(t + \Delta t, k, 1) = 2P_2^*(t, k, N_{c_2}), \quad k \in \{1, \dots, N_x\}, \\ P_2(t + \Delta t, k, 1) = P_1(t, k, N_{c_1}) + \beta(k) Q(t, k), \quad k \in \{2, \dots, N_x\}, \\ P_2^*(t + \Delta t, k, 1) = P_1^*(t, k, N_{c_1}), \quad k \in \{2, \dots, N_x\}, \\ P_2^*(t + \Delta t, 1, 1) = \frac{\beta(1)}{\rho_P} Q^*(t). \end{array} \right.$$

### 4.2.3 Le modèle simplifié

Numériquement, les cellules-\* (correspondant aux populations  $Q^*$ ,  $P_1^*$  et  $P_2^*$ ) représentent plus de 90% des cellules dans l'état proliférant (Figure 4.3). Ce phénomène s'explique en remarquant que la majorité des échanges entre les états quiescent et proliférant ont lieu pour des petites valeurs d'affinité. En fait, les cellules quiescentes qui s'activent avant d'entrer dans  $Q^*$  ont plus de chance de se différencier après prolifération (c'est-à-dire ne pas revenir en quiescence), donc elles sont négligeables dans la dynamique à long terme. Cette observation suggère que l'effet du taux d'activation  $\beta$  pourrait être négligé pour des valeurs d'affinité strictement positives  $x > 0$ . Avec cette simplification, les cellules quiescentes passent nécessairement par  $Q^*$  avant de s'activer, et les populations  $P_1$  et  $P_2$  disparaissent. De plus, la variable  $c$  devient alors redondante avec la variable  $x$ , puisque l'affinité et la progression dans le cycle des populations-\* sont liées.

Dans la pratique, cette simplification conduit à une diminution du nombre de cellules différenciées et matures (parce que les cellules-\* se différencient moins fréquemment que les cellules

non-\*) , mais ne modifie pas le comportement qualitatif du rapport BCR-ABL/ABL.

Doumic-Jauffret *et al.* ont fait la même simplification dans [19], mais ont ajouté d'autres hypothèses. Leur objectif était d'étudier la stabilité du modèle EDP et sa dépendance aux paramètres. Notre objectif est d'étudier la dépendance du comportement asymptotique en les paramètres de traitement, et nous montrons que cette étude analytique est encore faisable avec notre simplification qui est moins restrictive.

En posant  $\beta|_{(0,1]} = 0$  et  $P_1(t, x, c) = P_2(t, x, c) = 0$ , on obtient le modèle simplifié, noté **Modèle IIa**.

**Modèle IIa :**

$$\begin{cases} \frac{\partial Q}{\partial t} - \rho_Q \frac{\partial Q}{\partial x} &= \tilde{\alpha}(x, Q_{tot}) P^* \\ \frac{\partial Q^*}{\partial t} &= \rho_Q Q(t, 0) - \beta(0, P_{tot}) Q^*(t) \\ \frac{\partial P_1^*}{\partial t} + \rho_P \frac{\partial P_1^*}{\partial x} &= -m P_1^* - \alpha(x, Q_{tot}) P_1^* \\ \frac{\partial P_2^*}{\partial t} + \rho_P \frac{\partial P_2^*}{\partial x} &= -m P_2^* \end{cases} \quad (4.7)$$

avec les conditions aux bords

$$\begin{cases} Q(t, 1) = 0 \\ \rho_P P_2^*(t, 0) = \beta(0, P_{tot}) Q^*(t) \\ P_2^*(t, \rho_P k C) = P_1^*(t, \rho_P k C), \quad k = 1, 2, \\ P_1^*(t, \rho_P (c_2 + k C)) = 2 P_2^*(t, \rho_P (c_2 + k C)), \quad k = 0, 1, 2. \end{cases}$$

Des simulations numériques de ce modèle simplifié sont représentées en Figure 4.4.

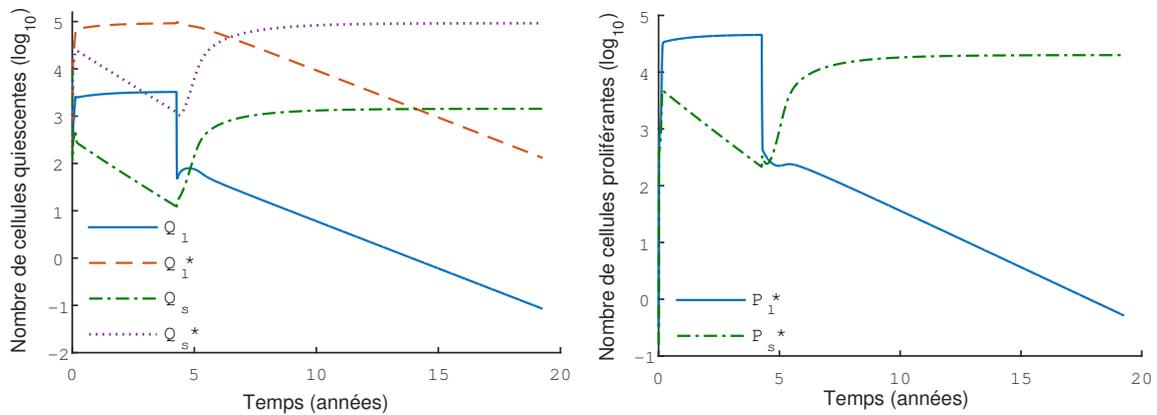


FIGURE 4.4 – Nombre de cellules quiescentes et proliférantes en fonction du temps en échelle  $\log_{10}$ , dans le cas d'un traitement ITK (introduit lorsque le ration BCR-ABL/ABL atteint 99%), selon le Modèle **IIa**. Les populations proliférantes sont la somme des populations correspondantes dans les étapes 1 et 2 ( $P = \bar{P}_1 + \bar{P}_2$ ).

Cette simplification conduit à un système beaucoup plus simple (4.9) en raison de la connaissance exacte de l'affinité initiale  $x = 0$ .

Afin de réduire le nombre de populations et d'équations dans ce modèle, nous fusionnons les populations  $P_1^*$  et  $P_2^*$  en une seule population  $P^*$ , définie pour tout  $x \in [0, 1]$  par  $P^*(t, x) = \mathbb{1}_{I_1}(x)P_1^*(t, x) + \mathbb{1}_{I_2}(x)P_2^*(t, x)$ . Pour prendre en compte cette modification dans le modèle, nous introduisons le taux de désactivation  $\tilde{\alpha}$  comme une fonction de l'affinité définie par morceaux sur  $[0, 1]$  :  $\tilde{\alpha}(x, Q_{tot}) = \mathbb{1}_{I_1}(x) \alpha(x, Q_{tot})$ . Le modèle devient alors :

**Modèle IIb :**

$$\begin{cases} \frac{\partial Q}{\partial t} - \rho_Q \frac{\partial Q}{\partial x} & = -\beta(x, P_{tot}) Q + \tilde{\alpha}(x, Q_{tot}) P^* \\ \frac{\partial Q^*}{\partial t} & = \rho_Q Q(t, 0) - \beta(0, P_{tot}) Q^*(t) \\ \frac{\partial P^*}{\partial t} + \rho_P \frac{\partial P^*}{\partial x} & = -mP^* - \tilde{\alpha}(x, Q_{tot}) P^* \end{cases} \quad (4.8)$$

avec les conditions aux bords

$$\begin{cases} Q(t, 1) = 0 \\ \rho_P P^*(t, 0) = \beta(0, P_{tot}) Q^*(t) \\ P^*(t, \rho_P(c_2 + kC)) = 2P^*(t, \rho_P(c_2 + kC)), \quad k = 0, 1, 2. \end{cases}$$

Les conditions aux bords  $x = \rho_P kC$  sont intégrées directement dans la définition de  $P^*$ . Pour les cellules de  $P^*$  la variable (cachée) de cycle cellulaire est directement liée à  $x$  par l'équation  $x = \rho_P(c - c_1 + kC)$ , où  $k$  est le nombre de cycles que la cellule a effectué depuis son entrée dans le compartiment proliférant. Cette observation nous permet de réécrire le modèle simplifié (4.9) d'une manière équivalente, mais plus directe.

La variable  $k$  contient toute l'information sur les divisions, qui provoquent des discontinuités de  $P^*$  aux points  $x = \rho_P c_2 + kC$ . On définit la quantité  $\tilde{P}(t, x)$  comme

$$\tilde{P}(t, x) = 2^{-k} P^*(t, x) \quad \text{si} \quad x + \rho_P c_1 \in [\rho_P kC, \rho_P(k+1)C)$$

La densité de cellules souches quiescentes  $Q$  et le taux d'activation  $\beta$  restent inchangés, mais le taux de désactivation  $\alpha$  est remplacé par la fonction  $\tilde{\alpha}$  qui tient compte à la fois du taux de désactivation  $\alpha$  et du nombre de cycles effectués par la cellule, c'est-à-dire de la quantité  $k = \lfloor \frac{x + \rho_P c_1}{\rho_P C} \rfloor$ .

— On considère la densité  $\tilde{P}$  continue.

— On note :

$$\chi_1 = 2 \mathbb{1}_{[\rho_P c_2, \rho_P C]} + 4 \mathbb{1}_{[\rho_P(C+c_2), 2\rho_P C]} + 8 \mathbb{1}_{[\rho_P(2C+c_2), 1]},$$

$$\chi_2 = \mathbb{1}_{[0, \rho_P c_2]} + 2 \mathbb{1}_{[\rho_P C, \rho_P(C+c_2)]} + 4 \mathbb{1}_{[2\rho_P C, \rho_P(2C+c_2)]}.$$

— La quantité totale de cellules proliférantes est maintenant :

$$\bar{P}(t) = \int_0^1 (\chi_1 + \chi_2)(x) \tilde{P}(t, x) dx.$$

Pour alléger les notations, nous choisissons, à partir de maintenant, d'enlever la tilde de la densité  $P$ , car il n'y a pas de confusion possible. Cela conduit à ce que nous allons appeler Modèle **IIc**. Bien qu'il soit formulé différemment, il est techniquement équivalent aux Modèles **IIa** et **IIb**.

**Modèle IIc :**

$$\begin{cases} \frac{\partial Q}{\partial t} - \rho_Q \frac{\partial Q}{\partial x} = \chi_1(x) \tilde{\alpha}(x, Q_{tot}) P(x) \\ \frac{\partial Q^*}{\partial t} = \rho_Q Q(t, 0) - \beta(0, P_{tot}) Q^*(t) \\ \frac{\partial P}{\partial t} + \rho_P \frac{\partial P}{\partial x} = -mP - \tilde{\alpha}(x, Q_{tot}) P \end{cases} \quad (4.9)$$

avec les conditions aux bords

$$\begin{cases} Q(t, 1) = 0 \\ \rho_P P(t, 0) = \beta(0, P_{tot}) Q^*(t) \end{cases}$$

**Schéma numérique :**

On explicite ici le schéma numérique du système simplifié. Nous utilisons la même méthode que pour le modèle complet.

À chaque pas de temps, les populations  $Q$  et  $P$  sont définies comme des vecteurs de taille  $N_x$ ,  $Q^*$  est un réel positif, les populations totales  $Q_{tot}$  et  $P_{tot}$  sont calculées en utilisant les équations 4.3 et 4.4, et les fonctions de transition  $\tilde{\alpha} := \tilde{\alpha}(\cdot, Q_{tot}(t))$  et  $\beta := \beta(P_{tot}(t))$  sont calculées en utilisant l'équation 4.1 respectivement comme un vecteur de taille de  $N_x$  et un réel positif.

La discrétisation s'écrit alors :

$$\begin{cases} Q(t + \Delta t, k) = Q(t, k + 2) + \Delta t \chi_1(k) \tilde{\alpha}(k) P(t, k), & k \in \{1, \dots, N_x - 2\}, \\ Q^*(t + \Delta) = \frac{Q^*(t) + \frac{1}{N_x}(Q(t, 1) + Q(t, 2))}{1 + \Delta t \beta}, \\ P(t + \Delta t, k) = \frac{P(t, k - 1)}{1 + \Delta t(m + \tilde{\alpha}(k - 1))}, & k \in \{2, \dots, N_x\}, \end{cases}$$

avec conditions aux bords :

$$\begin{cases} Q(N_x) = 0 \\ Q(N_x - 1) = \Delta t \chi_1(N_x - 1) \tilde{\alpha}(N_x - 1) P(t, N_x - 1) \\ P(1) = \Delta t N_x \beta Q^*(t); \end{cases}$$

### 4.3 Analyse de stabilité du modèle simplifié

Dans cette section, nous analysons le comportement asymptotique du modèle **IIc**. Pour plus de lisibilité, la population  $P^*$  sera notée  $P$ , dans cette section, car il n'y a pas d'ambiguïté. Dans le cas d'un traitement efficace, nous nous attendons à voir les populations leucémiques disparaître et les saines se stabiliser à des valeurs non nulles, comme dans la Figure 4.4. Donc, nous cherchons un équilibre sain de la forme

$$(Q_s, Q_s^*, P_s, 0, 0, 0)^T.$$

Ensuite, nous allons chercher à obtenir des informations sur le comportement des populations leucémiques  $(Q_l, Q_l^*, P_l)^T$  autour de zéro. Cependant le système qui régit ces populations dépend des quantités  $Q_{tot}$  et  $P_{tot}$ , il est donc nécessaire d'étudier d'abord l'équilibre non-nul des populations saines.

#### 4.3.1 Équilibre non-nul des populations saines en l'absence de cellules leucémiques

Ici, on suppose que toutes les populations leucémiques disparaissent. Les cellules saines sont donc supposées se comporter de façon autonome. Il suffit alors de chercher des solutions stationnaires non-nulles pour les populations saines. Nous considérons le cas où  $\alpha_s$  et  $\beta_s$  dépendent respectivement de  $\overline{Q_s}$  et  $\overline{P_s}$ , et nous cherchons des solutions positives, indépendantes du temps. Afin d'alléger les notations, nous notons simplement  $\beta_s = \beta_s(0, \overline{P_s})$ , et  $\tilde{\alpha}_s(x) = \tilde{\alpha}_s(x, \overline{Q_s})$ .

Le système d'équations à l'équilibre se réduit à un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) en affinité  $x$  :

$$\begin{cases} \rho_Q \frac{\partial Q}{\partial x} = -\chi_1(x) \tilde{\alpha}_s(x) P, \\ \rho_P \frac{\partial P}{\partial x} = -\tilde{\alpha}_s(x) P, \end{cases}$$

avec conditions aux bords :

$$\begin{cases} \beta_s Q^* = \rho_Q Q(0), \\ Q(1) = 0, \\ \rho_P P(0) = \beta_s Q^*. \end{cases}$$

Le système d'EDO est résolu directement en tenant compte des conditions aux bords. On obtient comme solution :

$$\begin{cases} P_s(x) = \frac{\beta_s}{\rho_P} Q_s^* \exp\left(-\int_0^x \frac{\tilde{\alpha}_s(s)}{\rho_P} ds\right) \\ Q_s(x) = \frac{\beta_s}{\rho_Q} Q_s^* \left[1 - \int_0^x \chi_1(y) \frac{\tilde{\alpha}_s(y)}{\rho_P} \exp\left(-\int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_s(s)}{\rho_P} ds\right) dy\right] \end{cases}$$

La condition aux bords  $Q_s(x = 1) = 0$  fournit une condition qui doit être satisfaite par la fonction  $x \mapsto \tilde{\alpha}_s(x, Q_{tot})$  à l'équilibre sain (mais non trivial) :

$$\int_0^1 \left[ \chi_1(y) \frac{\tilde{\alpha}_s(y, Q_{tot})}{\rho_P} \exp \left( - \int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds \right) \right] dy = 1 \quad (4.10)$$

Les conditions pour obtenir un unique équilibre strictement positif sont résumées dans la proposition suivante.

**Proposition 5.** *L'équation (4.10) est équivalente à l'équation*

$$\varphi(Q_{tot}) = 0,$$

où

$$\varphi: Q_{tot} \mapsto e^{J_1+J_2+J_3} + 2e^{J_2+J_3} + 4e^{J_3} - 8$$

et

$$\begin{aligned} J_1 &= \int_{\rho_P c_2}^{\rho_P C} \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds, \\ J_2 &= \int_{\rho_P(C+c_2)}^{2\rho_P C} \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds, \\ J_3 &= \int_{\rho_P(2C+c_2)}^1 \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds. \end{aligned}$$

Si  $f_{\alpha_s}(\infty) = 0$  et  $\varphi(0) > 0$ , alors l'équation (4.10) a une unique solution strictement positive.

*Démonstration.* L'équation 4.10 peut se réécrire :

$$\begin{aligned} 1 &= 2 \int_{\rho_P c_2}^{\rho_P C} \frac{\tilde{\alpha}_s(x, Q_{tot})}{\rho_P} e^{-\int_{\rho_P c_2}^x \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds} \\ &+ 4e^{-J_1} \int_{\rho_P(C+c_2)}^{2\rho_P C} \frac{\tilde{\alpha}_s(x, Q_{tot})}{\rho_P} e^{-\int_{\rho_P(C+c_2)}^x \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds} \\ &+ 8e^{-J_1-J_2} \int_{\rho_P(2C+c_2)}^1 \frac{\tilde{\alpha}_s(x, Q_{tot})}{\rho_P} e^{-\int_{\rho_P(2C+c_2)}^x \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds}, \\ &= -2 \left[ e^{-\int_{\rho_P c_2}^x \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds} \right]_{\rho_P c_2}^{\rho_P C} \\ &- 4e^{-J_1} \left[ e^{-\int_{\rho_P(C+c_2)}^x \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds} \right]_{\rho_P(C+c_2)}^{2\rho_P C} \\ &- 8e^{-J_1-J_2} \left[ e^{-\int_{\rho_P(2C+c_2)}^x \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds} \right]_{\rho_P(2C+c_2)}^1, \\ &= -2e^{-J_1} + 2 - 4e^{-J_1-J_2} + 4e^{-J_1} - 8e^{-J_1-J_2-J_3} + 8e^{-J_1-J_2}, \end{aligned}$$

puis

$$0 = 1 + 2e^{-J_1} + 4e^{-J_1-J_2} - 8e^{-J_1-J_2-J_3}.$$

En multipliant la dernière équation par  $e^{J_1+J_2+J_3}$ , on obtient la relation :

$$\varphi(Q_{tot}) = 0$$

Comme  $\tilde{\alpha}_s$  est une fonction strictement décroissante par rapport à  $Q_{tot}$ , nous obtenons que les fonctions  $J_1, J_2$  et  $J_3$  sont strictement décroissantes par rapport à  $Q_{tot}$ . Cela signifie que  $\varphi$  est une fonction strictement décroissante de  $Q_{tot}$ . De plus,  $\varphi(\infty) = -1 < 0$  car  $J_1 = J_2 = J_3 = 0$  pour  $Q_{tot} = +\infty$ , et  $\varphi(0) > 0$  par hypothèse.

D'après le théorème des valeurs intermédiaires, la continuité de  $\varphi$  assure l'existence d'un zéro dans l'intervalle  $(0, +\infty)$ . L'unicité de ce zéro est donnée par la monotonie stricte de  $\varphi$ .

□

On peut remarquer que l'équilibre pour  $Q_{tot}$  ne dépend pas de  $\beta_s$ . La condition  $f_{\alpha_s}(\infty) = 0$  est toujours satisfaite dans le modèle. Elle reflète la saturation du nombre de cellules dans la moelle osseuse. Cependant, cette condition n'est pas optimale, il est possible de transformer la proposition en une condition nécessaire et suffisante en supposant plutôt que  $\varphi(\infty) < 0$  (quitte à perdre l'interprétation biologique). De la même manière, si  $f_{\alpha_s}(\infty)$  est non nul mais suffisamment petit (tel que  $\varphi(\infty) < 0$ ), le résultat tient toujours.

En revanche, si  $\varphi(\infty) > 0$ , alors il n'existe pas de solution à l'équation (4.10), et donc pas d'équilibre sain. Or, plus  $f_{\alpha_s}(\infty)$  est grand, plus les cellules saines ont tendance à se désactiver après leur première division, il en résulte une explosion de la population de cellules saines. Si, au contraire,  $\varphi(0) \leq 0$ , alors le taux de désactivation est faible quand  $Q_{tot}$  est petit, ainsi le compartiment de cellules proliférantes se vide sans remplir suffisamment le compartiment de cellules quiescentes, ce qui mène à l'extinction de ces deux populations.

L'équilibre sain correspond à la situation où les populations de cellules leucémiques sont toutes nulles. Nous pouvons donc écrire, à l'équilibre,

$$Q_{tot} = \int Q_s + Q_s^*.$$

Or nous pouvons exhiber des relations entre ces trois quantités :

$$\begin{aligned} \int_0^1 Q_s(x) dx &= \frac{\beta_s}{\rho Q} Q_s^* \left[ 1 - \int_0^1 \int_0^x \chi_1(y) \frac{\tilde{\alpha}_s(y)}{\rho P} \exp\left(-\int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_s(s)}{\rho P} ds\right) dy dx \right], \\ &= \frac{\beta_s}{\rho Q} Q_s^* \left[ 1 - \int_0^1 (1-y) \chi_1(y) \frac{\tilde{\alpha}_s(y)}{\rho P} \exp\left(-\int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_s(s)}{\rho P} ds\right) dy \right], \\ &= \frac{\beta_s}{\rho Q} Q_s^* \int_0^1 y \chi_1(y) \frac{\tilde{\alpha}_s(y)}{\rho P} \exp\left(-\int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_s(s)}{\rho P} ds\right) dy. \end{aligned}$$

Pour faciliter les calculs, on introduit la fonction suivante :

$$L_1(Q_{tot}) = \int_0^1 y \chi_1(y) \frac{\tilde{\alpha}_s(y, Q_{tot})}{\rho P} \exp\left(-\int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho P} ds\right) dy.$$

Et comme  $Q_{tot} = \int Q_s + Q_s^*$  à l'équilibre, on obtient une expression de  $Q_s^*$  en fonction de  $Q_{tot}$  et  $P_{tot}$  :

$$Q_s^* = \frac{Q_{tot}}{1 + \frac{\beta_s(P_{tot})}{\rho_Q} L_1(Q_{tot})}.$$

De la même façon, à l'équilibre,  $P_{tot}$  vérifie :

$$\begin{aligned} P_{tot} &= \int_0^1 (\chi_1(x) + \chi_2(x)) P_s(x) dx, \\ &= \frac{\beta_s}{\rho_P} Q_s^* \int_0^1 (\chi_1(x) + \chi_2(x)) \exp\left(-\int_0^x \frac{\tilde{\alpha}_s(s)}{\rho_P} ds\right) dx. \end{aligned}$$

En posant

$$L_2(Q_{tot}) = \int_0^1 (\chi_1(x) + \chi_2(x)) \exp\left(-\int_0^x \frac{\tilde{\alpha}_s(s, Q_{tot})}{\rho_P} ds\right) dx,$$

nous trouvons une condition pour l'existence et l'unicité d'un état d'équilibre pour  $P_{tot}$ , résumée dans la proposition suivante :

**Proposition 6.** *Une fois  $Q_{tot}$  fixé, l'équation*

$$P_{tot} = \frac{\frac{\beta_s(P_{tot})}{\rho_P} L_2(Q_{tot})}{1 + \frac{\beta_s(P_{tot})}{\rho_Q} L_1(Q_{tot})} Q_{tot}$$

*admet une unique solution strictement positive  $P_{tot}$ .*

*Démonstration.* Nous devons montrer qu'il existe une unique solution pour l'équation de point fixe

$$x = F(x), \quad x > 0,$$

avec  $F : x \rightarrow \frac{af(x)}{1 + bf(x)}$  où  $a$  et  $b$  sont des constantes positives, et  $f$  est une fonction différentiable, positive et strictement décroissante. Comme  $f$  est strictement décroissante,  $F(0) > 0$  et  $F'(x) = \frac{af'(x)}{(1 + bf(x))^2} < 0$ . Pour conclure, l'équation de point fixe a une unique solution positive.  $\square$

### 4.3.2 Stabilité locale autour de l'équilibre sain

Nous examinons ici la stabilité de l'unique équilibre sain positif,

$$(Q_s^{eq}, Q_s^{*eq}, P_s^{eq}, 0, 0, 0)^T$$

par rapport à une petite perturbation.

Le système simplifié **IIc** linéarisé autour de l'équilibre sain est :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial Q_s}{\partial t} - \rho_Q \frac{\partial Q_s}{\partial x} = \chi_1(x) \tilde{\alpha}_s(x, Q_{tot}) P_s \\ \quad + \chi_1(x) \left[ \frac{\partial \tilde{\alpha}_s}{\partial Q_{tot}}(x, Q_{tot}) (Q_l + Q_l^* + Q_s + Q_s^*) P_s^{eq} \right], \\ \frac{\partial Q_s^*}{\partial t} = \rho_Q Q_s(0) - \beta_s(0, P_{tot}) Q_s^* - \\ \quad \frac{\partial \beta_s}{\partial Q_{tot}}(0, P_{tot})(P_l + P_s) Q_s^*{}^{eq}, \\ \frac{\partial P_s}{\partial t} + \rho_P \frac{\partial P_s}{\partial x} = -(m + \tilde{\alpha}_s(x, Q_{tot})) P_s \\ \quad - \frac{\partial \tilde{\alpha}_s}{\partial Q_{tot}}(x, Q_{tot}) (Q_l + Q_l^* + Q_s + Q_s^*) P_s^{eq}, \\ \frac{\partial Q_l}{\partial t} - \rho_Q \frac{\partial Q_l}{\partial x} = \chi_1(x) \tilde{\alpha}_l(x, Q_{tot}) P_l, \\ \frac{\partial Q_l^*}{\partial t} = \rho_Q Q_l(0) - \beta_l(0, P_{tot}) Q_l^*, \\ \frac{\partial P_l}{\partial t} + \rho_P \frac{\partial P_l}{\partial x} = -(m + \tilde{\alpha}_l(x, Q_{tot})) P_l, \end{array} \right.$$

avec conditions aux bords :

$$\left\{ \begin{array}{l} Q_l(t, 1) = 0 \\ Q_s(t, 1) = 0 \\ \rho_P P_l(t, 0) = \beta(0, P_{tot}) Q_l^*(t) \\ \rho_P P_s(t, 0) = \beta_s(0, P_{tot}) Q_s^*(t) \end{array} \right.$$

Les trois dernières équations différentielles sont indépendantes des trois premières, le sous-système linéarisé leucémique est découplé du sous-système linéarisé sain. Nous pouvons donc ignorer les cellules saines et étudier les populations leucémiques autour du sous-équilibre nul  $(0, 0, 0)^T$ .

Le sous-système linéarisé préserve la positivité des solutions et sa valeur propre dominante dicte le comportement à long terme des solutions.

Nous recherchons des solutions positives de la forme

$$\left\{ \begin{array}{l} Q_l(x, t) = \hat{Q}(x) e^{\lambda t}, \\ Q_l^*(x) = \hat{Q}^* e^{\lambda t}, \\ P_l(x, t) = \hat{P}(x) e^{\lambda t}, \end{array} \right.$$

où  $\lambda$  est une valeur propre réelle arbitraire et  $\hat{Q}$ ,  $\hat{Q}^*$  et  $\hat{P}$  sont les vecteurs propres associés.

Les équations sur  $\hat{Q}$ ,  $\hat{P}$  et  $\hat{Q}^*$  sont

$$\begin{cases} \lambda \hat{Q} - \rho_Q \frac{\partial \hat{Q}}{\partial x} = \chi_1 \tilde{\alpha}_l(x, Q_{tot}) \hat{P}, \\ \lambda \hat{Q}^* = \rho_Q \hat{Q}(0) - \beta_l(0, P_{tot}) \hat{Q}^*, \\ \lambda \hat{P} + \rho_P \frac{\partial \hat{P}}{\partial x} = -(m + \tilde{\alpha}_l(x, Q_{tot})) \hat{P}. \end{cases}$$

Pour simplifier les notations, nous enlevons les chapeaux des vecteurs propres. Nous cherchons une valeur propre dominante réelle  $\lambda$ , telle que le système propre admette des solutions positives :

$$\begin{cases} \lambda Q - \rho_Q \frac{\partial Q}{\partial x} = \chi_1(x) \tilde{\alpha}_l(x, Q_{tot}) P, \\ \lambda P + \rho_P \frac{\partial P}{\partial x} = -mP - \tilde{\alpha}_l(x, Q_{tot}) P, \end{cases} \quad (4.11)$$

avec conditions aux bords :

$$\begin{cases} Q(1) = 0, \\ \lambda Q^* = \rho_Q Q(0) - \beta_l(0, P_{tot}) Q^*, \\ \rho_P P(0) = \beta_l(0, P_{tot}) Q^*. \end{cases}$$

Nous résolvons explicitement ce système d'EDO, en tenant compte des conditions au bord  $x = 0$  :

$$\begin{cases} P(x) = \frac{\beta_l}{\rho_P} Q^* \exp\left(-\frac{\lambda + m}{\rho_P} x\right) \exp\left(-\int_0^x \frac{\tilde{\alpha}_l(s)}{\rho_P} ds\right) \\ Q(x) = \frac{\beta_l}{\rho_Q} Q^* e^{\frac{\lambda}{\rho_Q} x} \left[ \frac{\lambda + \beta_l}{\beta_l} - \int_0^x \chi_1(y) e^{-\left(\frac{\lambda+m}{\rho_P} + \frac{\lambda}{\rho_Q}\right)y} \frac{\tilde{\alpha}_l(y)}{\rho_P} e^{-\int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_l(s)}{\rho_P} ds} dy \right] \end{cases}$$

La condition au bord  $x = 1$ ,  $Q(1) = 0$ , fournit une équation satisfaite par  $\lambda$  :

**Proposition 7.** *Le sous-système leucémique linéarisé autour de zéro admet une valeur propre réelle dominante unique, qui est l'unique solution réelle de l'équation caractéristique :*

$$\lambda = \beta_l \left[ \int_0^1 \chi_1(y) e^{-\left(\frac{\lambda+m}{\rho_P} + \frac{\lambda}{\rho_Q}\right)y} \frac{\tilde{\alpha}_l(y)}{\rho_P} \exp\left(-\int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_l(s)}{\rho_P} ds\right) dy - 1 \right] \quad (4.12)$$

La valeur propre dominante détermine le comportement asymptotique des populations leucémiques autour de zéro lorsque les populations de cellules saines sont à l'équilibre, c'est donc la vitesse de rémission asymptotique dans le cas d'un traitement efficace.

*Démonstration.* Le terme à droite de l'équation est une fonction décroissante par rapport à  $\lambda$ , tandis que le terme de gauche croît de  $-\infty$  à  $+\infty$ . Ainsi, il ne peut y avoir qu'une, et une seule, solution réelle  $\lambda$  à cette équation.

Soit  $z$  une solution complexe, non réelle.

$$\begin{aligned}
\Re(z) &= \beta_l \left[ \Re \left( \int_0^1 \chi_1(y) e^{-\left(\frac{z+m}{\rho_P} + \frac{z}{\rho_Q}\right)y} \frac{\tilde{\alpha}_l(y)}{\rho_P} e^{-\int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_l(s)}{\rho_P} ds} dy \right) - 1 \right] \\
&< \beta_l \left[ \left| \int_0^1 \chi_1(y) e^{-\left(\frac{z+m}{\rho_P} + \frac{z}{\rho_Q}\right)y} \frac{\tilde{\alpha}_l(y)}{\rho_P} e^{-\int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_l(s)}{\rho_P} ds} dy \right| - 1 \right] \\
&< \beta_l \left[ \int_0^1 \chi_1(y) e^{-\left(\frac{\Re(z)+m}{\rho_P} + \frac{\Re(z)}{\rho_Q}\right)y} \frac{\tilde{\alpha}_l(y)}{\rho_P} e^{-\int_0^y \frac{\tilde{\alpha}_l(s)}{\rho_P} ds} dy - 1 \right]
\end{aligned}$$

Donc  $\Re(z)$  satisfait le cas d'inégalité de l'équation caractéristique. Les variations des deux termes de l'égalité assurent que  $\Re(z) < \lambda$ . □

Il est possible de retrouver ce résultat avec une deuxième méthode qui utilise une approche complètement différente. Il s'agit en fait de résoudre le problème adjoint au système.

Soit  $X = \begin{pmatrix} Q \\ Q^* \\ P \end{pmatrix}$  une solution du système simplifié, et  $\phi = (\phi_1 \quad \phi_2 \quad \phi_3)$  un vecteur quelconque, ne dépendant que de l'affinité  $x$ .

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} \int_0^1 \phi X &= \int \phi \frac{d}{dt} X \\
&= \int \begin{pmatrix} \phi_1 & \phi_2 & \phi_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{dQ}{dt} \\ \frac{dQ^*}{dt} \\ \frac{dP}{dt} \end{pmatrix} \\
&= \int \begin{pmatrix} \phi_1 & \phi_2 & \phi_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \rho_Q \frac{\partial Q}{\partial x} + \chi_1 \tilde{\alpha} P \\ \rho_Q Q(0) - \beta Q^* \\ -\rho_P \frac{\partial P}{\partial x} - (m + \tilde{\alpha}) P \end{pmatrix} \\
&= \int \rho_Q \phi_1 \frac{\partial Q}{\partial x} - \int \rho_P \phi_3 \frac{\partial P}{\partial x} + \int \chi_1 \tilde{\alpha} \phi_1 P - \int (m + \tilde{\alpha}) \phi_3 P + \int \rho_Q \phi_2 Q(0) - \beta \phi_2 Q^* \\
&= - \int \rho_Q \frac{d\phi_1}{dx} Q + \int \rho_P \frac{d\phi_3}{dx} P + \int \chi_1 \tilde{\alpha} \phi_1 P - \int (m + \tilde{\alpha}) \phi_3 P + [\rho_Q \phi_1 Q] - [\rho_P \phi_3 P] \\
&\quad + \int \rho_Q \phi_2 Q(0) - \beta \phi_2 Q^* \\
&= \int \begin{pmatrix} -\rho_Q \frac{d\phi_1}{dx} \\ -\beta \phi_2 \\ \rho_P \frac{d\phi_3}{dx} + \chi_1 \tilde{\alpha} \phi_1 - (m + \tilde{\alpha}) \phi_3 \end{pmatrix}^T \begin{pmatrix} Q \\ Q^* \\ P \end{pmatrix} + \int \rho_Q \phi_2 Q(0) \\
&\quad - \rho_Q \phi_1(0) Q(0) - \rho_P \phi_3(1) P(1) + \rho_P \phi_3(0) P(0) \\
&= \int \begin{pmatrix} -\rho_Q \frac{d\phi_1}{dx} \\ \beta (\phi_3(0) - \phi_2) \\ \rho_P \frac{d\phi_3}{dx} + \chi_1 \tilde{\alpha} \phi_1 - (m + \tilde{\alpha}) \phi_3 \end{pmatrix}^T \begin{pmatrix} Q \\ Q^* \\ P \end{pmatrix} + \rho_Q Q(0) (\phi_2 - \phi_1(0)) - \rho_P \phi_3(1) P(1).
\end{aligned}$$

en utilisant la condition au bord :  $\rho_P P(0) = \beta Q^*$  puis que  $\beta Q^* = \rho_Q Q(0)$  à l'équilibre.

Pour que le système soit sous une forme admissible, il faut trouver des conditions sur  $\phi$  qui annulent tous les termes résiduels : on impose  $\phi_3(1) = 0$ , et  $\phi_2 - \phi_1(0)$ . On obtient alors l'équation suivante :

$$\frac{d}{dt} \int \phi X = \int \begin{pmatrix} -\rho_Q \frac{d\phi_1}{dx} \\ \beta (\phi_3(0) - \phi_2) \\ \rho_P \frac{d\phi_3}{dx} + \chi_1 \tilde{\alpha} \phi_1 - (m + \tilde{\alpha}) \phi_3 \end{pmatrix}^T \begin{pmatrix} Q \\ Q^* \\ P \end{pmatrix}.$$

Et on veut que  $\frac{d}{dt} \int \phi X = \lambda \int \phi X$ , c'est-à-dire que

$$\begin{pmatrix} -\rho_Q \frac{d\phi_1}{dx} \\ \beta (\phi_3(0) - \phi_2) \\ \rho_P \frac{d\phi_3}{dx} + \chi_1 \tilde{\alpha} \phi_1 - (m + \tilde{\alpha}) \phi_3 \end{pmatrix} = \lambda \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \\ \phi_3 \end{pmatrix}.$$

Cette équation se réécrit :

$$\begin{cases} \frac{d\phi_1}{dx} + \lambda/\rho_Q \phi_1 = 0 \\ \phi_1(0) = \frac{\beta}{\beta+\lambda} \phi_3(0) \\ \frac{d\phi_3}{dx} - (\lambda + m + \tilde{\alpha})/\rho_P \phi_3 = -\chi_1 \tilde{\alpha}/\rho_P \phi_1 \end{cases}$$

Et ce système admet comme solution :

$$\begin{cases} \phi_1(x) = \phi_1(0) e^{-\lambda/\rho_Q x} \\ \phi_3(x) = \phi_1(0) e^{\int_0^x \frac{\lambda+m+\tilde{\alpha}}{\rho_P} s} \left( \frac{\lambda+\beta}{\beta} - \int_0^x \chi_1 \frac{\tilde{\alpha}}{\rho_P} e^{-\frac{\lambda}{\rho_Q} s} e^{-\int_0^s \frac{\lambda+m+\tilde{\alpha}}{\rho_P} s} \right) \\ \phi_2 = \phi_1(0) \end{cases}$$

Nous avons vu qu'il était nécessaire d'imposer la condition  $\phi_3(1) = 0$  pour que le problème adjoint admette des solutions. Or cette condition est équivalente à l'équation caractéristique (4.12). Nous avons bien retrouvé l'équation caractéristique vérifiée par la valeur propre  $\lambda$  avec cette deuxième méthode.

Dans le cas où la valeur propre dominante  $\lambda$  est strictement négative, le traitement est supposé être efficace, et les populations leucémiques convergent vers zéro. Le flux de cellules différenciées  $D$  admet le même comportement asymptotique que  $P$ . Il en résulte que la quantité de cellules leucémiques matures dans le sang se comporte également comme  $e^{\lambda t}$ . De la même façon, le rapport BCR-ABL/ABL prédit par le modèle autour de l'équilibre sain se comporte asymptotiquement comme  $e^{\lambda t}$ . Par conséquent, l'opposé de la solution de l'équation caractéristique (4.12), lorsque celle-ci est négative, peut être interprété comme le taux de décroissance asymptotique.

Indépendamment de la stabilité des populations saines, caractériser comment  $\lambda$  se comporte avec et sans traitement est crucial. En particulier, nous voulons déterminer à quelle condition  $\lambda$  est négative.

La connaissance de la fonction  $f_{\alpha_s}$  donne la valeur de  $Q_{tot}$  à l'équilibre. Il est possible de trouver  $P_{tot}$  à partir de  $Q_{tot}$  et  $f_{\beta_s}$ . Puis les taux de transfert  $\alpha_l$  et  $\beta_l$  à l'équilibre peuvent être calculés à partir de  $f_{\alpha_l}$ ,  $f_{\beta_l}$ ,  $Q_{tot}$  et  $P_{tot}$ . Enfin Nous pouvons déduire la valeur de  $\lambda$ , à partir de  $\alpha_l$ ,  $\beta_l$  et  $m$ . De cette façon, nous pouvons déterminer la vitesse de décroissance asymptotique du ratio BCR-ABL/ABL sous traitement, en fonction des paramètres du problème.

Selon le modèle, si la valeur propre dominante  $\lambda$  est négative, le traitement fonctionne; le nombre de cellules leucémiques décroît vers zéro. Dans le cas contraire, cela signifie que l'équilibre sain est instable, de sorte que le traitement ne peut pas éliminer la LMC, il peut seulement la contenir à un niveau intermédiaire.

Le fait que le traitement puisse éradiquer la maladie est une propriété du modèle qui est discutable biologiquement. Nous avons vu dans le Chapitre 2 un modèle pour lequel le traitement avait aussi la possibilité de contrôler la maladie à un niveau bas.

## 4.4 Traitement

### 4.4.1 Effet du traitement

Glauche *et al.* ont étudié l'effet du traitement ITK sur le modèle de Roeder [26]. Ils modélisent l'effet du traitement ITK par l'augmentation de la mort des cellules leucémiques proliférantes, et par la diminution de l'activation des cellules leucémiques quiescentes. Ces effets concernent uniquement les cellules leucémiques (Figure 4.5).

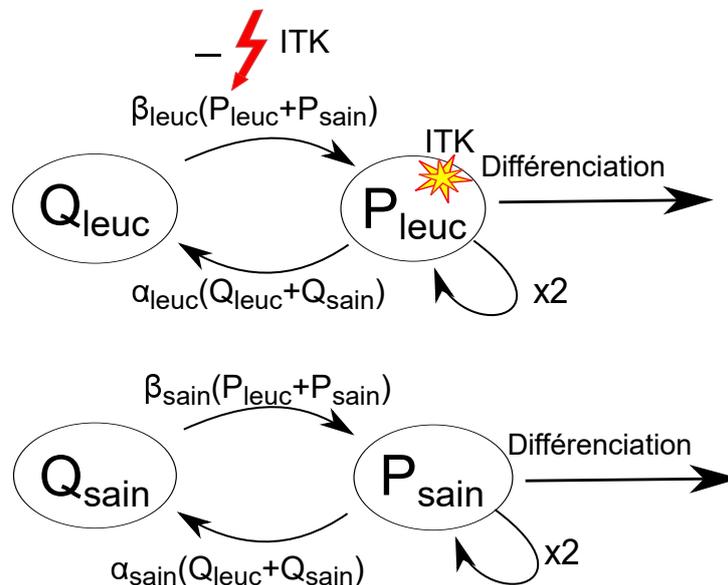


FIGURE 4.5 – Action des ITK sur le modèle de Roeder *et al.* Le traitement par ITK est supposé affecter uniquement les cellules leucémiques, en tuant les proliférantes, et empêchant les quiescentes de s'activer.

Nous avons montré dans la section précédente qu'une unique valeur propre réelle  $\lambda$  caractérise la dynamique à long terme des populations leucémiques. Ici, nous regardons comment cette valeur propre  $\lambda$  varie lorsque le traitement est pris en compte.

Seuls quelques-uns des paramètres sont affectés par le type de traitement considéré. On suppose que le traitement ITK affecte le taux de mort des cellules leucémiques proliférantes  $m$  et le taux d'activation des cellules leucémiques quiescentes en réduisant la fonction  $f_{\beta_l}$ . Les paramètres dépendants du traitement ont été estimés à partir des données cliniques expérimentales obtenues sur des patients traités avec une dose constante d'ITK [54]. Les valeurs de ces paramètres, avec ou sans traitement, sont données dans la Table 4.1. Nous paramétrons le taux de mort  $m$  comme une fonction  $m(\xi)$  telle que  $m(0) = m_0$  et  $m(1) = m_1$ , où  $m_0$  et  $m_1$  sont respectivement les

taux de mort sans traitement et avec traitement. De la même manière, nous paramétrons le taux d'activation  $\beta(P_{tot})$  comme une fonction  $\beta(P_{tot}; \xi)$  telle que

$$\beta(P_{tot}; 0) = \beta_0(P_{tot}) \quad \text{et} \quad \beta(P_{tot}; 1) = \beta_1(P_{tot}),$$

où  $\beta_0$  et  $\beta_1$  sont respectivement les taux d'activation des cellules quiescentes leucémiques sans traitement et avec traitement. Le choix le plus simple est de supposer que le taux de mort varie linéairement en fonction du paramètre de dose  $\xi$  :

$$m(\xi) = m_0 + (m_1 - m_0)\xi.$$

Lorsque le médicament n'a qu'un seul effet, les courbes dose-réponse sont typiquement monotones : l'effet augmente lorsque la dose augmente. Ici, le traitement a deux effets non additifs qui peuvent influencer son efficacité : l'augmentation du taux de mort des cellules proliférantes et la diminution du taux d'activation des cellules quiescentes. Dans cette section, même si ce n'est pas biologiquement pertinent, nous permettons de façon heuristique à la dose de traitement  $\xi$  de devenir infinie. Une dose infinie correspond à un taux de mortalité infini des cellules proliférantes et à un taux d'activation nul. Dans cette situation, toutes les cellules proliférantes disparaissent, mais les cellules quiescentes restent à l'abri du traitement, nous nous attendons alors à ce que le taux de croissance s'annule ( $\lambda(\xi = \infty) = 0$ ). Comme on suppose que le traitement est non efficace pour les doses 0 et  $+\infty$ , et efficace pour au moins une dose positive, cela signifie que le taux de croissance  $\lambda$  ne peut être monotone.

#### 4.4.2 Dépendance générale

En se fondant sur l'analyse de stabilité effectuée dans la Section 4.3.2, nous pouvons ré-exprimer l'équation caractéristique 4.12 comme suit. On pose

$$\Gamma(\lambda, \xi) = \int_0^1 \chi_1(x) \exp\left(-\left(\frac{\lambda + \xi m_1}{\rho_P} + \frac{\lambda}{\rho_Q}\right)x\right) \frac{\tilde{\alpha}_l(x)}{\rho_P} \exp\left(-\int_0^x \frac{\tilde{\alpha}_l}{\rho_P} ds\right) dx.$$

Pour simplifier l'écriture de la fonction  $\Gamma$ , nous avons utilisé le fait que  $m_0 = 0$ . L'équation caractéristique (4.12) devient

$$\lambda(\xi) = \beta(\xi) (\Gamma(\lambda(\xi), \xi) - 1). \quad (4.13)$$

Nous proposons une large classe de fonctions  $\beta$  qui conduisent à un taux de croissance  $\lambda$  non monotone.

**Lemme 6.** *Si  $\beta$  est une fonction positive qui décroît vers zéro, alors  $\lambda$  est non-monotone et converge vers 0 par valeurs négatives lorsque  $\xi$  tend vers  $+\infty$ .*

*Démonstration.* Pour simplifier les calculs, on introduit les fonctions suivantes :

$$\begin{cases} \Gamma(\lambda, \xi) = \int_0^1 f(\lambda, \xi, x) dx, \\ M_1(\lambda, \xi) = \int_0^1 x f(\lambda, \xi, x) dx, \\ M_2(\lambda, \xi) = \int_0^1 x^2 f(\lambda, \xi, x) dx. \end{cases}$$

Les dérivées partielles de  $\Gamma$  s'expriment facilement :

$$\begin{cases} \partial_\lambda \Gamma = - \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right) M_1 < 0, \\ \partial_\xi \Gamma = - \frac{m_1}{\rho_P} M_1 < 0, \\ \partial_\xi^2 \Gamma = \left( \frac{m_1}{\rho_P} \right)^2 M_2 > 0, \\ \partial_\xi \partial_\lambda \Gamma = \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right) \frac{m_1}{\rho_P} M_2 > 0, \\ \partial_\lambda^2 \Gamma = \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right)^2 M_2 > 0. \end{cases}$$

L'équation caractéristique (4.13) admet une unique solution et la régularité de la solution  $\lambda$  est obtenue par le théorème des fonctions implicites. En différenciant par rapport à  $\xi$ , nous trouvons :

$$\lambda' = \beta' (\Gamma - 1) + \beta \partial_\xi \Gamma + \lambda' \beta \partial_\lambda \Gamma, \text{ c'est-à-dire } \lambda' = \frac{\beta' (\Gamma - 1) + \beta \partial_\xi \Gamma}{1 - \beta \partial_\lambda \Gamma}, \text{ puis}$$

$$\lambda' = \frac{\frac{\beta'}{\beta} \lambda - \beta \frac{m_1}{\rho_P} M_1}{1 + \beta \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right) M_1}. \quad (4.14)$$

Soit  $\xi \geq 0$ . Si  $\lambda(\xi)$  est positif, comme  $\beta$  est décroissante,  $\lambda'(\xi)$  est négatif. Donc la fonction  $\lambda$  est décroissante tant que  $\lambda \geq 0$ . Si  $\lambda(0) \geq 0$ ,  $\lambda$  reste borné par  $\lambda(0)$ . Dans ce cas, comme  $\Gamma$  est positive et décroît en fonction de  $\lambda$ , nous déduisons de l'équation (4.13) l'encadrement suivant :

$$-\beta(\xi) \leq \lambda(\xi) \leq \beta(\xi) (\Gamma(\lambda(0), \xi) - 1)$$

Comme  $\Gamma(\lambda(0), \xi)$  converge vers 0 quand  $\xi$  tend vers  $+\infty$ , la seconde inégalité assure que  $\lambda$  devient négative en temps fini, et reste négative jusqu'à  $+\infty$ . Ensuite, comme  $\beta$  converge vers 0 quand  $\xi$  tend vers  $+\infty$ , la première inégalité assure que  $\lambda$  converge vers 0 par valeurs négatives quand  $\xi$  tend vers  $+\infty$ .

Le calcul ci-dessus (équation (4.14)) fournit aussi l'inégalité  $\lambda'|_{\lambda=0} < 0$ , qui assure que, une fois négative, la fonction  $\lambda$  ne peut pas redevenir positive. Elle reste strictement négative à partir d'une certaine valeur de  $\xi$ , notée  $\xi_1$ . Ainsi le résultat reste vrai si  $\lambda(0) < 0$  (auquel cas  $\xi_1 = 0$ ).

Le taux de croissance  $\lambda$  est donc non-monotone, et admet un minimum  $\xi_2$  dans  $(\xi_1; +\infty)$ .

□

D'une part ce lemme montre la non-monotonie de la fonction  $\lambda$ , et d'autre part il permet de conclure sur l'unicité d'un minimum dans le cas où  $\beta$  est log-concave ( $\log(\beta)$  est une fonction concave) en plus d'être positive et de décroître vers zéro.

**Proposition 8.** *Si  $m$  est linéaire de la forme  $m(\xi) = m_1\xi$ , et si  $\beta$  est une fonction log-concave positive qui décroît vers zéro en fonction de  $\xi$ , alors il existe une unique dose  $\xi$  qui minimise le taux de croissance  $\lambda$ .*

*Démonstration.* Nous gardons les notations du lemme ci-dessus et nous posons

$$B = \log \beta \quad \text{et} \quad g = B'\lambda - \beta m_1 M_1 / \rho_P,$$

de sorte que

$$\lambda' = \frac{g}{d},$$

où  $d$  est une fonction strictement positive (équation (4.14)). Pour déterminer le signe de  $\lambda$ , il suffit d'étudier la fonction  $g$ .

$$\begin{aligned} g' &= B''\lambda + B'\lambda' - \frac{m_1}{\rho_P} (\beta' M_1 + \beta(\lambda' \partial_1 M_1 + \partial_2 M_1)) \\ &= B''\lambda + B'\lambda' - \frac{m_1}{\rho_P} \beta' M_1 + \frac{m_1}{\rho_P} \beta \left( \lambda' \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right) M_2 + \frac{m_1}{\rho_P} M_2 \right) \\ &= B''\lambda + B'\lambda' - \frac{m_1}{\rho_P} \beta' M_1 + \frac{m_1}{\rho_P} \beta M_2 \left( \lambda' \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right) + \frac{m_1}{\rho_P} \right) \end{aligned}$$

Par hypothèse sur  $\beta$ , la première et la seconde dérivée  $B'$  et  $B''$  sont négatives. En outre,  $\beta'$  est négative et  $M_2$  est strictement positive. De plus, en se plaçant dans l'intervalle  $(\xi_1; +\infty)$ , la fonction  $\lambda$  est strictement négative. Si  $\lambda'(\xi) = 0$  pour une valeur  $\xi$  donnée, alors  $g(\xi) = 0$  et  $g'(\xi) > 0$ , et donc  $g$  est strictement positive sur un intervalle de la forme  $(\xi; \xi + \varepsilon)$ . Cela implique que  $\lambda$  ne peut pas être localement constante.

Nous considérons maintenant le cas où  $\lambda'$  est positive. Il est possible d'écrire  $g' = B'\lambda' + K$ , où  $K$  est une fonction positive. Calculons

$$[\lambda'd]' = g' = B'\lambda' + K = \frac{B'}{d} \lambda'd + K > \frac{B'}{d} \lambda'd.$$

Comme  $B'' \leq 0$ ,  $B'$  est décroissante. En particulier, pour tout  $\xi > \xi_2$ ,  $B'(\xi) \leq B'(\xi_2)$ . De la même façon, pour tout  $\xi > \xi_2$ ,  $\beta(\xi) \leq \beta(\xi_2)$ . Nous avons supposé ici que  $\lambda$  est strictement négative, donc  $\Gamma < 1$ . Et comme  $M_1 < \Gamma$ , la constante  $1 + \beta(\xi_2) \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right)$  est une borne supérieure pour la fonction  $d$ .

En posant  $c = \frac{-B'(\xi_2)}{1 + \beta(\xi_2) \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right)} > 0$ , nous obtenons l'inégalité

$$[\lambda'd]' > -c \lambda'd.$$

Soit  $\xi_3 > \xi_2$  tel que  $\lambda'(\xi_3) > 0$ . D'après le Lemme de Gronwall,

$$\forall \xi \geq \xi_3, \lambda'(\xi)d(\xi) \geq \lambda'(\xi_3)d(\xi_3) e^{-c\xi}.$$

Puisque  $d$  est une fonction positive et que  $\lambda'(\xi_3) > 0, \forall \xi \geq \xi_3, \lambda'(\xi) > 0$ .

Nous avons montré que la fonction  $\lambda$  est strictement décroissante et atteint un minimum local négatif en  $\xi = \xi_2$ , et qu'une fois qu'elle devient croissante, elle l'est sur tous les intervalles de type  $(\xi_3; +\infty)$ . Comme elle ne peut pas être stationnaire, elle est strictement croissante exactement sur l'intervalle  $(\xi_2; +\infty)$ . Enfin, cela implique que  $\xi_2$  est l'unique minimum de la fonction  $\lambda$  sur  $\mathbb{R}_+$ .

□

Ce type de résultat a été traité dans un contexte plus général dans [14].

#### 4.4.3 Exemples de dépendance des paramètres en la dose

La modélisation de la dépendance des paramètres en la dose de traitement est une question ouverte. Bien qu'il semble intuitif de modéliser un taux de mortalité par une fonction linéaire de la dose, savoir comment la dose de traitement pourrait affecter un taux de transition n'est pas bien compris. Cependant, nous avons prouvé dans la Proposition 8 que notre résultat tient pour une large classe de fonctions modélisant le taux d'activation  $\beta_l$ . Afin d'illustrer notre résultat, nous choisissons d'en étudier deux : Une dépendance linéaire et une dépendance exponentielle du taux d'activation  $\beta_l$ . En fait, les deux peuvent vérifier les conditions de la Proposition 8 ci-dessus. Nous notons  $\beta_0$  le taux d'activation sans traitement (0 dans le tableau 4.1),  $m_1$  et  $\beta_1$  le taux de mortalité et le taux d'activation avec traitement (dose 1 dans le tableau 4.1).

Nous avons calculé la courbe dose-réponse  $\lambda(dose)$  en utilisant le modèle complet, le modèle simplifié et l'équation caractéristique (figure 4.6 et 4.7). Les courbes dose-réponse obtenues ne sont pas monotones. C'est inattendu car cela signifie que l'application d'un traitement trop fort est préjudiciable à son efficacité contre la maladie, selon le modèle. En effet, il existe une dose finie unique qui minimise la valeur de  $\lambda$ , et donc maximise l'efficacité à long terme du traitement par ITK. Ce résultat est indépendant de l'effet d'une possible toxicité due à un traitement trop fort.

## Dépendance linéaire du taux d'activation à la dose (Figure 4.6)

Nous ajustons linéairement la dose de traitement ITK de 0 (pas de traitement) à 1 (traitement à dose standard, selon [54]), puis exponentiellement pour des doses supérieures à 1. Nous posons

$$\beta(\xi) = \begin{cases} \beta_0 + (\beta_1 - \beta_0) \xi & \text{si } \xi \in [0; 1] \\ \beta_1 \exp\left(-\frac{\beta_0 - \beta_1}{\beta_1}(\xi - 1)\right) & \text{si } \xi > 1 \end{cases}$$

La fonction  $\beta$  est continue, deux fois différentiable par rapport à  $\xi$ , et log-concave. Le raccordement exponentiel est nécessaire pour appliquer la Proposition 8, mais ne change pas la courbe  $\lambda(\xi)$  pour  $\xi \in [0; 1]$ , or c'est dans cet intervalle qu'apparaît le minimum.

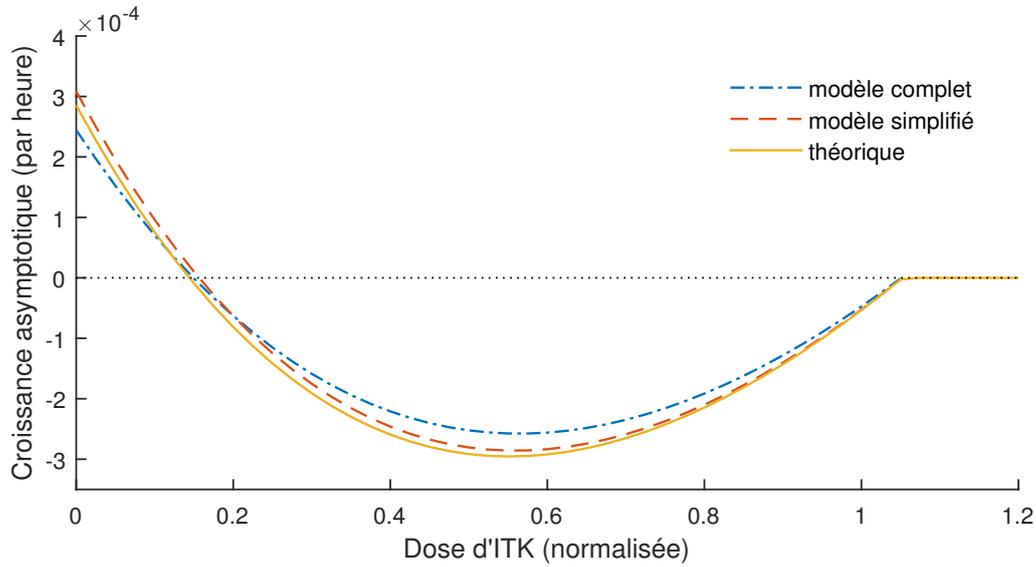


FIGURE 4.6 – Dépendance de la croissance asymptotique en fonction de l'intensité du traitement par ITK. La courbe théorique représente la valeur propre du système linéarisé autour de l'équilibre sain, donnée par l'équation caractéristique, tandis que les courbes correspondant aux simulations numériques représentent la dérivée logarithmique des solutions à proximité de l'état d'équilibre sain. L'effet de la dose de ITK est modélisé par les fonctions  $\beta(\xi) = \max(0, \beta_0 + \xi(\beta_1 - \beta_0))$  et  $m(\xi) = \xi m_1$ , où  $\beta_0$  est le taux d'activation sans traitement,  $m_1$  et  $\beta_1$  sont le taux de mortalité et le taux d'activation avec traitement (correspondant à la dose standard, selon [54]).

## Dépendance exponentielle à la dose (Figure 4.7).

Pour modéliser de manière plus réaliste l'effet de la dose sur le système, on choisit les fonctions  $m(\xi)$  linéaire et  $\beta(\xi)$  dépendant géométriquement de la dose  $\xi$ , de la forme  $\beta(\xi) = \beta_1^\xi \beta_0^{1-\xi}$ . Ce taux de transition  $\beta$  vérifie  $\log(\beta)'' = 0$ , donc il correspond au cas limite de la Proposition 8.

### 4.4.4 Comparaison avec les paramètres standards.

Les Figures 4.6 et 4.7 mettent en évidence le fait qu'il pourrait y avoir des traitements optimaux à des doses inférieures à celle utilisée par défaut [54], c'est-à-dire pour des valeurs

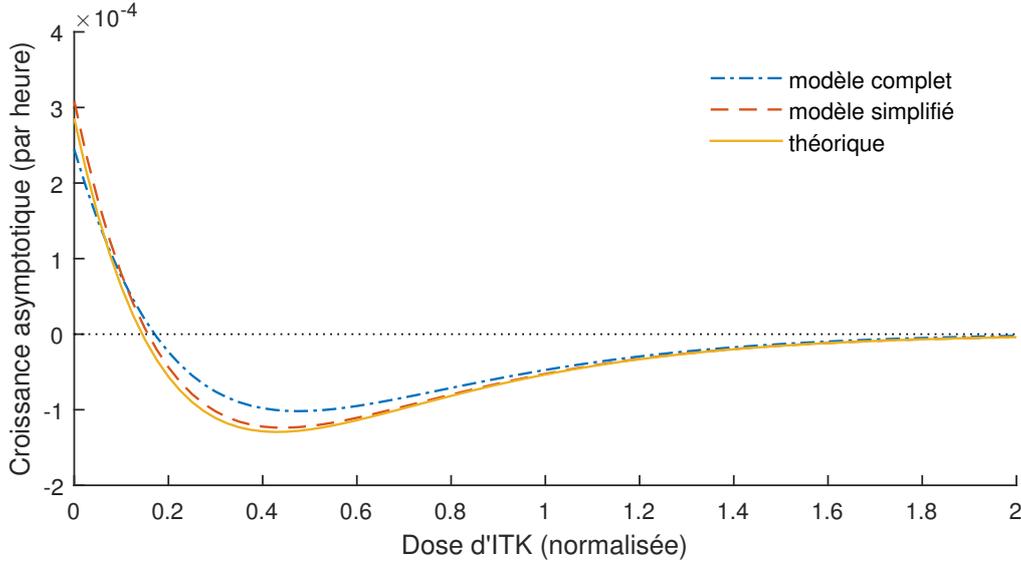


FIGURE 4.7 – Dépendance de la croissance asymptotique en fonction de l’intensité du traitement par ITK. La courbe théorique représente la valeur propre du système linéarisé autour de l’équilibre sain, donnée par l’équation caractéristique, tandis que les courbes correspondant aux simulations numériques représentent la dérivée logarithmique des solutions à proximité de l’état d’équilibre sain. L’effet de la dose de ITK est modélisé par les fonctions  $\beta(\xi) = \beta_1^\xi \beta_0^{1-\xi}$  et  $m(\xi) = \xi m_1$ , où  $\beta_0$  est le taux d’activation sans traitement,  $m_1$  et  $\beta_1$  sont le taux de mortalité et le taux d’activation avec traitement (correspondant à la dose standard, selon [54]).

de doses inférieures à 1. L’utilisation de ces paramètres, dans les deux cas, conduit à la non-monotonie de la fonction  $\lambda(\xi)$ , avec un minimum qui se produit en  $\xi < 1$ .

Nous montrons dans la Proposition 9 que c’est vrai tant que les hypothèses sur le taux d’activation  $\beta$  de la Proposition 8 sont vérifiées.

**Proposition 9.** *Supposons que le minimum de  $\lambda$  se produit à une dose inférieure à 1 dans le cas où  $\beta(\xi) = \beta_1^\xi \beta_0^{1-\xi}$ .*

*Pour toute paramétrisation de  $\beta$  log-concave positive et décroissante vers zéro qui satisfait  $\beta(0) = \beta_0$  et  $\beta(1) = \beta_1$ , le minimum de  $\lambda$  se produit à une dose inférieure à 1.*

Numériquement, la paramétrisation exponentielle conduit à un minimum de  $\bar{\lambda}$  qui se produit pour une dose inférieure à 1 (Figure 4.7), la Proposition 9 est donc vérifiée avec les paramètres estimés dans [54].

*Démonstration.* On note  $\bar{\beta}(\xi) = \beta_1^\xi \beta_0^{1-\xi}$  et  $\bar{\lambda}$  la fonction associée. Supposons que  $\bar{\lambda}$  atteint son minimum sur  $(0; 1)$ .

Soit  $\beta$  une paramétrisation log-concave vérifiant  $\beta(0) = \beta_0$  et  $\beta(1) = \beta_1$ . Comme  $\beta$  est

log-concave,

$$\begin{aligned} \frac{\beta'(1)}{\beta(1)} &= (\log(\beta))'(1) \leq \frac{\log(\beta(1)) - \log(\beta(0))}{1 - 0} = \frac{\log(\beta_1) - \log(\beta_0)}{1 - 0} \\ &= (\log(\bar{\beta}))'(1) \\ &= \frac{\bar{\beta}'(1)}{\bar{\beta}(1)}. \end{aligned}$$

Enfin, on utilise l'égalité  $\lambda(1) = \bar{\lambda}(1) < 0$ ,

$$\lambda'(1) = \frac{\frac{\beta'(1)}{\beta(1)} \lambda(1) - \beta \frac{m_1}{\rho_P} M_1}{1 + \beta \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right) M_1} \geq \frac{\frac{\bar{\beta}'(1)}{\bar{\beta}(1)} \bar{\lambda}(1) - \bar{\beta} \frac{m_1}{\rho_P} M_1}{1 + \bar{\beta} \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right) M_1} = \bar{\lambda}'(1). \quad (4.15)$$

Nous avons montré que si  $\bar{\lambda}'(1) > 0$ , alors  $\lambda'(1) > 0$ . Ainsi, l'existence d'un minimum dans  $(0, 1)$  pour  $\bar{\lambda}$  induit l'existence d'un minimum dans  $(0, 1)$  pour  $\lambda$ .  $\square$

Il est possible de déterminer directement la position du minimum donné par la Proposition 8 indépendamment de la paramétrisation choisie, en minorant  $\lambda'(1)$  grâce à l'inégalité (4.15) :

$$\lambda'(1) \geq \frac{\frac{\bar{\beta}'(1)}{\bar{\beta}(1)} \bar{\lambda}(1) - \bar{\beta} \frac{m_1}{\rho_P} M_1}{1 + \bar{\beta} \left( \frac{1}{\rho_P} + \frac{1}{\rho_Q} \right) M_1}.$$

La quantité à droite est exprimable uniquement en fonction des paramètres  $\beta_0, \beta_1, m_0$  et  $m_1$ , et est donc indépendante de la paramétrisation de  $\beta$  choisie.

Numériquement, nous nous trouvons dans le cas de la Proposition 9. Ainsi, nous avons montré que, pour une grande classe de fonctions modélisant l'effet du traitement, le comportement asymptotique n'est pas monotone, et admet un minimum à une dose inférieure à 1, correspondant à la dose standard, selon [54].

## 4.5 Discussion et conclusion

Nous avons proposé une simplification du modèle de Røeder *et al.*. La formulation du modèle en tant que système EDP permet de simuler des solutions beaucoup plus rapidement qu'avec un modèle à base d'agents, et de considérer les populations de cellules comme des densités continues en fonction du temps. De plus, nous avons vu numériquement que la simplification du système EDP par intégration partielle et la limitation des densités cellulaires sur des droites caractéristiques bien choisies, conservent le comportement des solutions. Cependant, cette simplification pourrait être moins pertinente pour l'étude d'autres scénarios, tels que les thérapies combinées ou pulsées ou bien pour explorer les effets à court terme. La simplification a permis l'analyse de la

dynamique à long terme du système. Nous avons prouvé l'existence et l'unicité d'un état d'équilibre sain, l'existence et l'unicité d'une valeur propre dominante réelle pour cet équilibre. Nous avons ensuite étudié la dépendance de cette valeur propre en fonction de la dose de traitement, et nous avons trouvé une condition pour cette fonction ne soit pas monotone. La simplification que nous avons faite est plus faible que celle de Doumic-Jauffret *et al.*, et l'analyse reste faisable. De plus, sur la base de leur travail, nous pourrions étudier la dépendance de la réponse en fonction d'autres paramètres, et tracer les graphes de bifurcations et les régions de stabilité. Il était attendu que le modèle simplifié possède un unique équilibre sain positif. Il correspond à la solution asymptotique lorsque le traitement est efficace. Que les cellules leucémiques disparaissent complètement ou non, sous traitement, est maintenant une question biologique ouverte [13,55]. Notre analyse du taux de rémission (taux de décroissance des populations de cellules leucémiques) a abouti à un résultat inattendu sur les traitements utilisant des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Les Figures 4.6 et 4.7 mettent en évidence le fait qu'il pourrait y avoir des traitements optimaux à des doses inférieures à celle utilisée par défaut [54]. Ce résultat contre-intuitif n'est pas dû à la simplification du modèle EDP ; en effet il est possible d'observer le même phénomène avec le modèle complet. Selon cette idée, diminuer de la dose d'ITK par défaut pourrait améliorer l'efficacité du traitement à long terme, tandis que l'augmenter pourrait ralentir la vitesse de rémission. Les dynamiques classiques sont plutôt inversées par rapport à celle-ci.

Les résultats que nous avons obtenus concernent la dynamique à long terme, et donc ne sont pas corrélés à la dynamique à court terme. La dose de traitement optimale à long terme que nous avons identifiée ne garantit probablement pas une réponse optimale à court terme, d'un point de vue clinique. En revanche, elle pourrait améliorer la vitesse de rémission des patients qui ont déjà atteint un niveau de cellules leucémiques faible.

Le modèle de Roeder *et al* fournit des résultats qui sont cohérents avec les données cliniques. Toutefois, il reste trop complexe pour donner des résultats théoriques sur la dynamique cellulaire. La simplification que nous avons introduite permet une analyse mathématique et fournit des résultats sur la dynamique asymptotique. L'effet non-monotone du traitement ITK suggère l'existence d'une stratégie de traitement optimale, en faisant un compromis entre les effets cytotoxique et anti-proliférant de l'ITK. Cette stratégie pourrait être cliniquement testable car elle induit une réduction de la dose de traitement, ce qui est bénéfique pour le patient puisque cela diminue l'apparition d'effets secondaires (Figure 4.8).

Glauche *et al.* [26] ont simulé différentes combinaisons de traitements et ont constaté que l'alternance de traitement entre l'ITK et l'interféron alpha conduit à un meilleur traitement à long terme que l'ITK seul. Notre résultat suggère qu'une meilleure réponse pourrait être obtenue

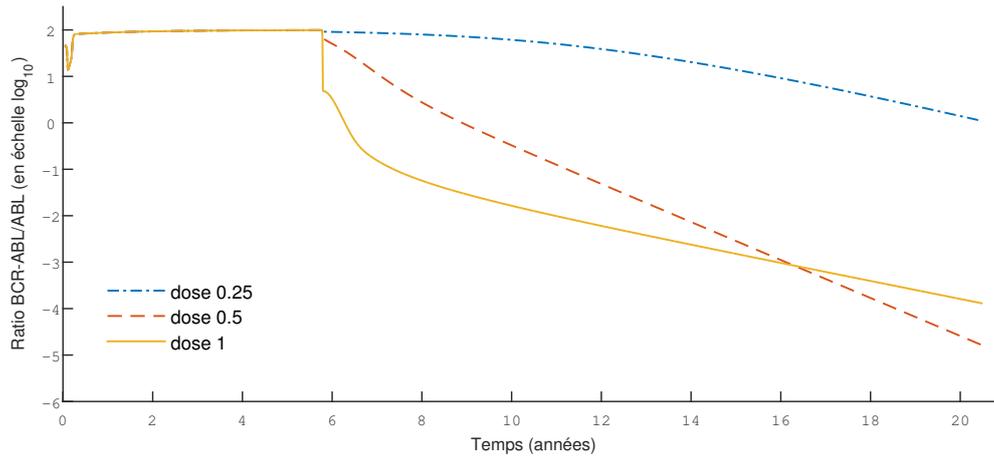


FIGURE 4.8 – Progression du rapport BCR-ABL/ABL en fonction du temps, pour trois doses de traitement ITK (0.25, 0.5 et 1). Les doses 0.25 et 1 correspondent approximativement à la même décroissance asymptotique. La dose 0.5 correspond approximativement à la plus grande décroissance asymptotique.

pour une dose ITK réduite seulement. On s'attend à ce que les traitements alternés soient encore plus efficaces en permettant aux cellules quiescentes d'être activées périodiquement. L'existence d'un mécanisme d'action de l'ITK contre la leucémie qui permet une courbe dose-réponse non-monotone ouvre des perspectives intéressantes en terme d'optimisation de traitement par combinaison de médicaments et par ajustement de la dose.

# Chapitre 5

## Domaine de stabilité d'équations différentielles à deux retards

### Résumé

Les équations différentielles à retards apparaissent fréquemment dans la modélisation de phénomènes biologiques, comme pour la progression dans le cycle cellulaire, ou la propagation d'une information dans le corps. La caractérisation des diagrammes de stabilité linéaire de ces équations est importante pour comprendre la physiologie normale et pathologique. Le cas d'une équation scalaire et autonome à retard simple est bien compris, mais dans le cas à deux retards, il n'existe pas de condition simple pour la stabilité ou l'instabilité linéaire. Pour les équations différentielles scalaires et autonomes à deux retards, nous montrons l'existence et exhibons les zones de stabilité et d'instabilité optimales valables pour tout couple de retards, sous une condition sur les paramètres de l'équation. Les frontières de ces zones sont définies implicitement mais sont numériquement simples à calculer.

### 5.1 Introduction

Nous proposons un diagramme de stabilité pour les équations différentielles scalaires et autonomes à deux retards (ED2R), qui s'écrivent sous la forme :

$$u'(t) = f(u(t), u(t - \tau_1), u(t - \tau_2)),$$

où la fonction  $f$  est suffisamment régulière et  $\tau_1$  et  $\tau_2$  sont des retards positifs, *a priori* quelconques. Pour déterminer la stabilité linéaire, nous étudions la valeur propre dominante de l'équation caractéristique associée à l'ED2R autour d'un équilibre, qui s'écrit sous la forme générale :

$$\lambda = a + be^{-\lambda\tau_1} + ce^{-\lambda\tau_2}, \quad (5.1)$$

où  $a$ ,  $b$  et  $c$  sont des paramètres liés à la fonction  $f$ , et où l'inconnue est la *valeur propre*  $\lambda$ .

Nous caractérisons une région de stabilité optimale, valable pour tous retards, ainsi qu'une région d'instabilité suffisante. C'est-à-dire que nous donnons une condition suffisante sur les paramètres  $a$  et  $b$  pour que l'ED2R soit asymptotiquement stable, à  $\tau_1$  fixé, ainsi qu'une condition analogue pour l'instabilité. La première condition est optimale au sens où il existe des valeurs de  $\tau_2$  pour lesquelles elle est fautive.

Pour montrer ce résultat, nous imposons uniquement une condition sur l'amplitude de l'effet du terme correspondant au second retard (le paramètre  $c$ ). Néanmoins, nous conjecturons que cette condition est superflue. Le contexte biologique dans lequel s'inscrit cette étude est celui d'un système retardé (par une boucle de rétroaction négative, ou rétro-inhibition, la plupart du temps), auquel est ajoutée une perturbation retardée dont l'effet est opposé au premier terme retardé (donc une rétro-activation si le premier terme est une rétro-inhibition).

Dans la Section 5.2, nous rappelons la caractérisation de la stabilité des équations différentielles à un retard. Cette partie permet de présenter le formalisme que nous avons choisi tout le long du chapitre, et de pouvoir comparer l'influence d'un deuxième retard sur la dynamique de l'équation, par rapport à la situation à un seul retard. Dans la Section 5.3, nous caractérisons la stabilité linéaire des équations différentielles à deux retards discrets.

## 5.2 Équations différentielles à un retard

La stabilité linéaire des équations différentielles scalaires à retard simple (EDR) est bien caractérisée. Considérons une EDR générique :

$$u'(t) = f(u(t), u(t - \tau)),$$

où la fonction  $f$  est suffisamment régulière et  $\tau$  est un retard positif.

Les équilibres de cette équation sont donnés par les zéros de la fonction  $f$  (c'est-à-dire les solutions de l'équation  $0 = f(x, x)$  en  $x$ ).

L'équation linéarisée correspondante autour de l'équilibre  $u_0$  est :

$$u'(t) = \partial_1 f(u_0, u_0)(u(t) - u_0) + \partial_2 f(u_0, u_0)(u(t - \tau) - u_0).$$

Posons  $a = -\partial_1 f(u_0, u_0)$  et  $b = -\partial_2 f(u_0, u_0)$  et  $v = u - u_0$ , de telle sorte que cette équation s'écrive

$$v'(t) = -av(t) - bv(t - \tau).$$

Nous cherchons une solution de la forme  $v(t) = ce^{\lambda t}$ . En injectant dans l'équation précédente, on obtient :

$$c\lambda e^{\lambda t} = -ace^{\lambda t} - bce^{\lambda(t-\tau)}.$$

En simplifiant par  $ce^{\lambda t}$ , on obtient finalement l'équation caractéristique :

$$\lambda + a + be^{-\lambda\tau} = 0. \quad (5.2)$$

Nous pouvons facilement déterminer certaines parties du diagramme de stabilité dans le plan  $(a, b)$ , c'est-à-dire les zones de paramètres  $a$  et  $b$  pour lesquelles l'équilibre considéré est asymptotiquement stable ou instable :

- (i) Si  $a + b < 0$ , alors il existe une racine réelle positive : l'équilibre est instable.
- (ii) Si  $a > |b|$ , alors aucun complexe avec partie réelle positive ne peut être solution : l'équilibre est asymptotiquement stable.

Afin de dessiner un diagramme de stabilité complet, nous cherchons les valeurs de  $a$  et  $b$  pour lesquelles l'équation caractéristique admette une solution de la forme  $\lambda = i\omega$ . Cela correspond généralement au cas où les racines avec des parties réelles positives apparaissent ou disparaissent, c'est-à-dire le cas où la stabilité pourrait changer.

Soit  $\lambda = i\omega$  un zéro imaginaire pur de l'équation caractéristique 5.2. Les paramètres  $a$  et  $b$  vérifient alors :

$$\begin{cases} 0 &= a + b \cos(\omega\tau) \\ 0 &= \omega - b \sin(\omega\tau) \end{cases} \quad (5.3)$$

Ce système d'équations est symétrique par rapport à  $\omega$  (c'est-à-dire que les valeurs de  $a$  et  $b$  solutions de ce système pour  $\omega$  sont les mêmes que pour  $-\omega$ ), on peut donc se limiter au cas  $\omega \geq 0$ . En changeant les variables  $(a, b) \rightarrow (a + b, -a + b) = (x, y)$ , les solutions deviennent

$$\mathcal{C} = \left\{ (x, y) = \left( \omega \frac{1 - \cos(\omega\tau)}{\sin(\omega\tau)}, \omega \frac{1 + \cos(\omega\tau)}{\sin(\omega\tau)} \right) \mid \omega \in \mathbb{R}^+ \right\}.$$

L'ensemble  $\mathcal{C}$  peut être subdivisé en une suite  $(\mathcal{C}_n)_{\mathbb{N}}$  de courbes continues :

$$\mathcal{C}_n = \left\{ (x, y) = \left( \omega \frac{1 - \cos(\omega\tau)}{\sin(\omega\tau)}, \omega \frac{1 + \cos(\omega\tau)}{\sin(\omega\tau)} \right) \mid \omega \in \left[ \frac{n\pi}{\tau}; \frac{(n+1)\pi}{\tau} \right] \right\}.$$

Si l'entier  $n$  est impair, l'ensemble  $\mathcal{C}_n$  se trouve dans le quart de plan  $(x < 0, y < 0)$ . Dans cette région les couples  $(x, y)$  vérifient la condition (i), qui mène à l'instabilité linéaire. Sinon, l'ensemble  $\mathcal{C}_n$  se situe dans le quart de plan  $(x \geq 0, y \geq 0)$ .

Soit  $x_0 \geq 0$  fixé. Nous voulons ordonner les points de  $\mathcal{C}$  avec abscisse  $x_0$ . Ils correspondent à  $\omega = x_0 \frac{\sin(\omega\tau)}{1 - \cos(\omega\tau)}$ , puis à  $y = x_0 \frac{1 + \cos(\omega\tau)}{1 - \cos(\omega\tau)}$ .

En posant  $\omega_{x_0}^{(n)}$  l'unique valeur de  $\omega$  dans  $\left[ \frac{2n\pi}{\tau}; \frac{(2n+1)\pi}{\tau} \right)$  telle que  $x(\omega) = x_0$ , il est facile de voir que la suite  $\left( \omega_{x_0}^{(n)} - \frac{2n\pi}{\tau} \right)_{\mathbb{N}}$  est décroissante. Cela implique que la suite  $\left( y(\omega_{x_0}^{(n)}) \right)_{\mathbb{N}}$  est croissante. Nous venons de montrer que l'ensemble  $\mathcal{C}_{2n+2}$  est au-dessus de l'ensemble  $\mathcal{C}_{2n}$  dans le plan  $(x, y)$ .

Par conséquent, dans le quart de plan ( $x \geq 0, y \geq 0$ ), la branche la plus basse de  $\mathcal{C}$  est  $\mathcal{C}_0$ .

Puisque le quart de plan ( $x \geq 0, y \leq 0$ ) est asymptotiquement stable (condition (ii)), et que la stabilité peut seulement changer en croisant  $\mathcal{C}$  (car les racines de l'équation caractéristique sont continues en ses paramètres), la zone au-dessous de  $\mathcal{C}_0$  est asymptotiquement stable aussi. Enfin, la zone au-dessus de  $\mathcal{C}_0$  est instable. Ce dernier résultat découlera directement de la Proposition 10 introduite dans le cas plus large des ED2R.

Sur la séparatrice  $x = 0$ , l'équation caractéristique (5.2) se réécrit :

$$\lambda - \frac{y}{2} (1 - e^{-\lambda\tau}) = 0.$$

Il existe donc toujours une valeur propre triviale, et une seconde valeur propre réelle strictement positive si et seulement si  $y > \frac{2}{\tau}$ .

Le diagramme de stabilité dans le plan  $(x, y)$  est représenté dans la Figure 5.1. Le même diagramme dans le plan original  $(a, b)$  est représenté dans la Figure 5.2.

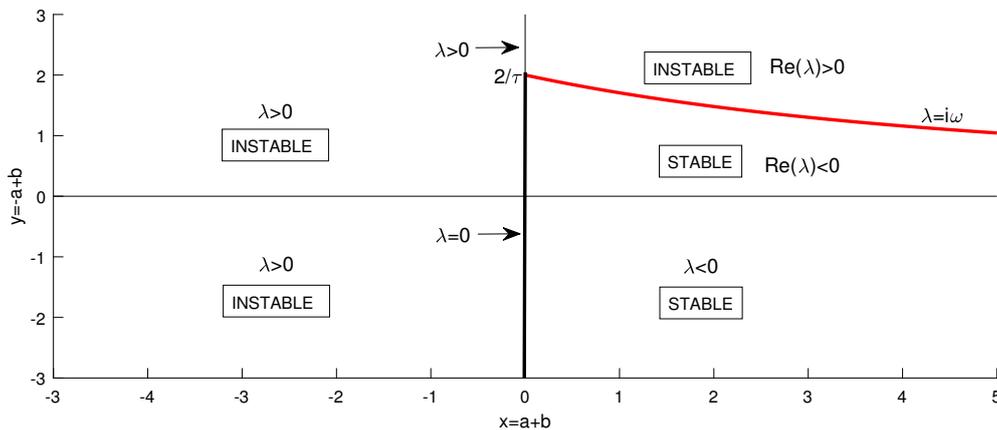


FIGURE 5.1 – Diagramme de stabilité dans le plan  $(x, y)$ , pour les équations différentielles à un retard. Dans chaque région est précisé le signe de la valeur propre dominante  $\lambda$  ou de sa partie réelle.

### 5.3 Équation différentielle à deux retards

Nous considérons une équation différentielle à deux retards. De la même façon que dans le cas d'un retard simple, l'équation caractéristique du système linéarisé autour d'un équilibre est de la forme :

$$D(\lambda) = \lambda + a + be^{-\lambda\tau_1} - ce^{-\lambda\tau_2} = 0 \quad (5.4)$$

où  $a, b$  et  $c$  sont des réels,  $\tau_1$  et  $\tau_2$  sont des réels positifs. Nous avons choisi d'écrire l'équation avec des signes opposés devant  $b$  et  $c$  car nous allons voir que le cas qui nous intéresse est celui où les termes retardés ont des effets opposés.

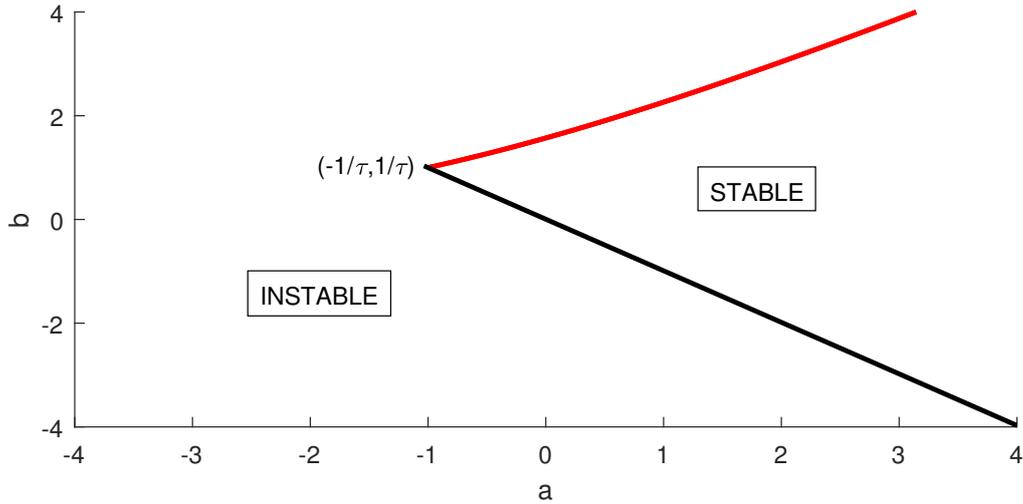


FIGURE 5.2 – Diagramme de stabilité dans le plan  $(a, b)$ , pour les équations différentielles à un retard.

### 5.3.1 Contributions des deux retards de même signe

Si les deux retards ont une contribution de même signe, par exemple  $b > 0$  et  $c < 0$ , alors le problème peut être considéré comme un problème de retard distribué, avec la distribution discrète  $d(\tau) = b\delta_{\tau_1} + |c|\delta_{\tau_2}$ , et peut être traitée avec la méthode proposée par Bernard et Crauste dans [4]. Les auteurs donnent une condition suffisante pour la stabilité linéaire. S'il y a stabilité dans le cas d'un retard simple correspondant à la moyenne de la distribution  $d$ , alors il y a stabilité dans le cas de la distribution  $d$ .

### 5.3.2 Contributions des deux retards de signes opposés

C'est le cas qui nous intéresse. À partir de maintenant nous supposons que  $b$  et  $-c$  sont de signes opposés, c'est-à-dire, quitte à intervertir  $\tau_1$  et  $\tau_2$ , que  $b > 0$  et  $c > 0$ .

Comme dans le cas à un retard, la question de la stabilité ne présente aucune difficulté sous certaines hypothèses :

(i) Si  $a + b - c < 0$  :

alors  $D(0) = a + b - c < 0$ . Et comme  $D(+\infty) = +\infty$ ,  $D$  admet nécessairement un zéro réel positif : l'équilibre est instable.

(ii) Si  $a > |b| + |c| = b + c$  :

alors en choisissant  $\lambda \in \mathbb{C}$  tel que  $\Re(\lambda) > 0$ ,  $|D(\lambda)| \geq |\lambda + a| - |b| - |c| \geq \Re(\lambda) + a - |b| - |c| > \Re(\lambda) > 0$ . Ainsi, les racines de  $D$  admettent nécessairement des parties réelles négatives : l'équilibre est asymptotiquement stable.

La stabilité de la zone correspondant à  $a + b > c$  et  $a < b + c$  est pour l'instant inconnue. La Figure 5.3 récapitule ces dernières situations.

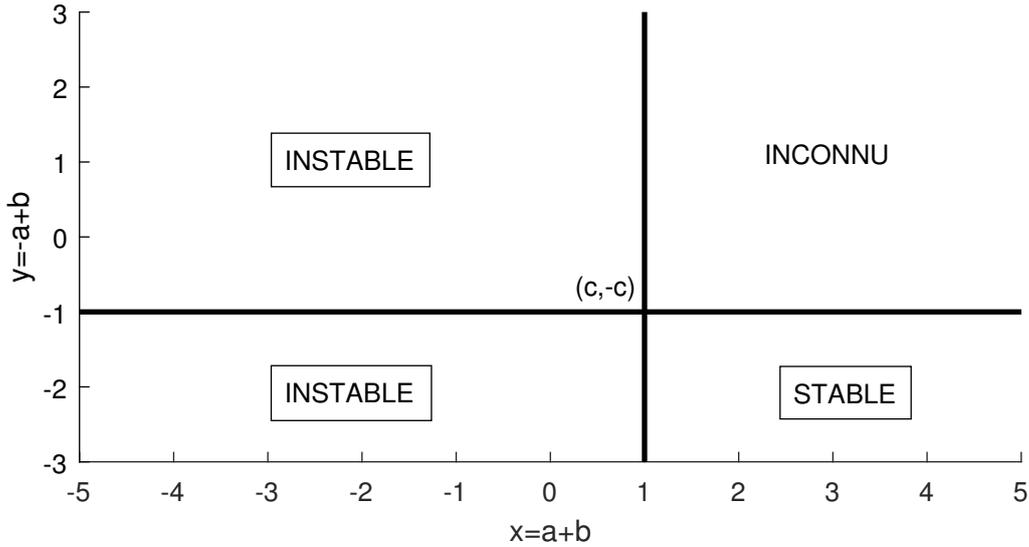


FIGURE 5.3 – Diagramme de stabilité préliminaire dans le plan  $(x, y)$ .

Comme pour le cas à retard simple vu dans la Section 5.2, nous cherchons les solutions imaginaires pures de l'équation caractéristique (5.4), de façon à déterminer les frontières entre les domaines de stabilité et d'instabilité.

Soit  $\lambda = i\omega$  un zéro imaginaire de  $D$ .

$$\begin{cases} 0 &= a + b \cos(\omega\tau_1) - c \cos(\omega\tau_2) \\ 0 &= \omega - b \sin(\omega\tau_1) + c \sin(\omega\tau_2) \end{cases} \quad (5.5)$$

Ce système d'équations est symétrique par rapport à  $\omega$  (c'est-à-dire si  $\omega$  est une solution alors  $-\omega$  l'est aussi). À partir de maintenant, nous considérons que  $\tau_1$  et  $c$  sont fixés dans  $\mathbb{R}_+^*$ , et que  $\tau_2$  et  $\omega$  varient dans  $\mathbb{R}_+$ .

La séparation entre les zones de stabilité et d'instabilité est donnée par la courbe correspondant aux zéros imaginaires purs de  $D$ . Elle est définie comme la courbe paramétrique suivante en fonction de  $\omega$  :

$$\begin{cases} a(\omega, \tau_2) &= -\frac{\omega + c \sin(\omega\tau_2)}{\sin(\omega\tau_1)} \cos(\omega\tau_1) + c \cos(\omega\tau_2) \\ b(\omega, \tau_2) &= \frac{\omega + c \sin(\omega\tau_2)}{\sin(\omega\tau_1)} \end{cases} \quad (5.6)$$

Il s'agit en fait d'une famille de courbes continues, comme dans le cas à un retard vu en Section 5.2.

Nous remarquons encore ici que les courbes paramétrées  $(a, b)$  sont à peu près parallèles à la droite  $a = b$ , nous choisissons donc d'analyser le système résultant du changement de variable  $(x, y) = (a + b, -a + b)$ . Le nouveau système est alors donné par les équations paramétriques :

$$\begin{cases} x(\omega, \tau_2) = \frac{\omega + c \sin(\omega \tau_2)}{\sin(\omega \tau_1)} (1 - \cos(\omega \tau_1)) + c \cos(\omega \tau_2) \\ y(\omega, \tau_2) = \frac{\omega + c \sin(\omega \tau_2)}{\sin(\omega \tau_1)} (1 + \cos(\omega \tau_1)) - c \cos(\omega \tau_2) \end{cases} \quad (5.7)$$

Dans ce nouveau repère, les zones déjà connues du diagramme de stabilité sont :  $x < c$  (instable, condition (i)) et  $y < -c$  (asymptotiquement stable (ii)). Seule la stabilité dans le quart de plan ( $x \geq c, y \geq -c$ ) reste inconnue (Figure 5.3).

Posons

$$\alpha(\omega) = \frac{1 - \cos(\omega \tau_1)}{\sin(\omega \tau_1)}.$$

Cette fonction apparaît naturellement dans le système d'équations (5.7). Par exemple, on a

$$\frac{1}{\alpha(\omega)} = \frac{1 + \cos(\omega \tau_1)}{\sin(\omega \tau_1)},$$

et le système (5.7) s'écrit

$$\begin{cases} x(\omega, \tau_2) = \alpha(\omega)(\omega + c \sin(\omega \tau_2)) + c \cos(\omega \tau_2) \\ y(\omega, \tau_2) = \frac{\omega + c \sin(\omega \tau_2)}{\alpha(\omega)} - c \cos(\omega \tau_2) \end{cases} \quad (5.8)$$

La Figure 5.4 représente les graphes de stabilité pour trois valeurs de  $\tau_2$ . Nous verrons que, à  $\tau_2$  fixé, la région stable est située sous une courbe paramétrée  $(x, y) = (a + b, -a + b)$ . La frontière entre les régions de stabilité et d'instabilité peut être très complexe, et ne peut généralement pas se définir comme une courbe paramétrée régulière (c'est possible pour  $\tau_2 = 5$ , pas pour  $\tau_2 = 40$  et  $\tau_2 = 100$ ). Néanmoins il est possible de la déterminer numériquement. Dans les trois cas considérés, les branches impaires  $\mathcal{C}_1$  (correspondant à  $\omega \in \left(\frac{\pi}{\tau_1}; 2\frac{\pi}{\tau_1}\right)$ , en rouge dans la Figure 5.4) se situent dans le quart de plan ( $x < c, y < -c$ ), et les branches  $\mathcal{C}_2$  (correspondant à  $\omega \in \left[2\frac{\pi}{\tau_1}; 3\frac{\pi}{\tau_1}\right]$ , en jaune dans la Figure 5.4) se situent toujours au dessus des branches  $\mathcal{C}_0$  (correspondant à  $\omega \in \left[0; \frac{\pi}{\tau_1}\right]$ , en bleu dans la Figure 5.4). Nous montrerons ces deux propriétés sont vraies dans le cas général, sous une condition sur  $c$  et  $\tau_1$ .

La dernière ligne de la Figure 5.4 met en évidence le fait que, pour  $\tau_2$  très grand par rapport à  $\tau_1$ , la frontière de stabilité semble se lisser, c'est-à-dire qu'elle semble pouvoir être approchée correctement par une courbe régulière. Nous représentons cette courbe correspondant au cas limite  $\tau_2 = +\infty$  dans la Figure 5.4 (courbe verte). Nous pouvons voir que, plus  $\tau_2$  est grand, mieux cette courbe approxime la frontière de stabilité. En fait, cette courbe s'avère être l'enveloppe de la famille de courbes  $(x, y)_{\tau_2}$ , et constitue donc une frontière optimale de stabilité, valable pour toute valeur de  $\tau_2$ . Nous l'appellerons *enveloppe de la branche  $\mathcal{C}_0$* .

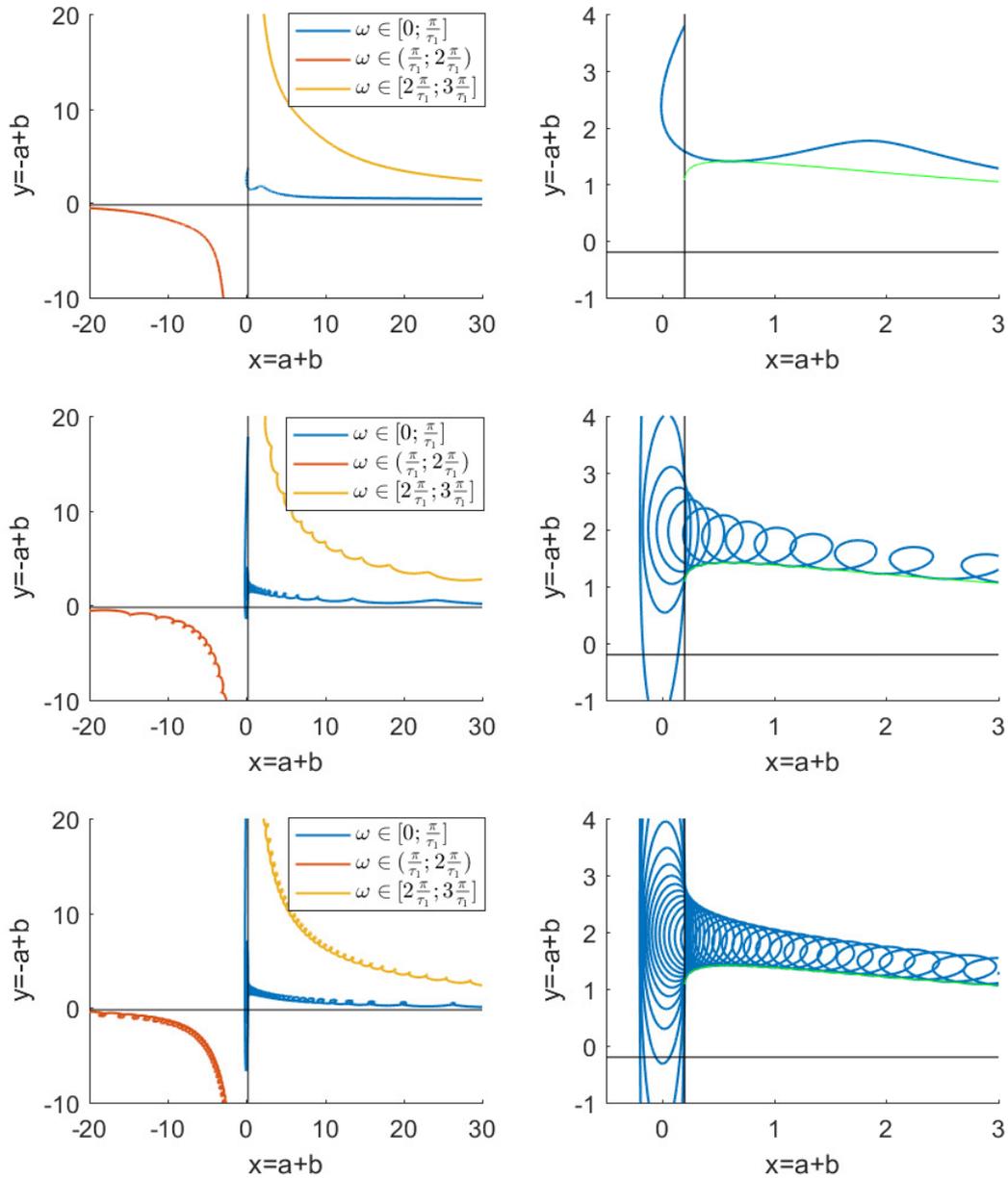


FIGURE 5.4 – Courbes paramétrées  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$  (données par (5.7)) pour  $\tau_2 = 5$  (première ligne),  $\tau_2 = 40$  (deuxième ligne) et  $\tau_2 = 100$  (troisième ligne). La première et la seconde colonne correspondent à des grossissements différents. La région de stabilité est la zone située sous le graphe de la courbe paramétrée, dans le demi-plan  $x > c$ . La courbe verte représente la frontière de stabilité obtenue dans le cas limite  $\tau_2 = +\infty$ . Dans les trois cas,  $\tau_1 = 1$  et  $c = 0.2$ .

Dans la proposition suivante, nous donnons une caractérisation du nombre de valeurs propres à parties réelles positives de l'équation caractéristique (5.4). Il résulte de cette proposition que la courbe paramétrée  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$  sépare les régions de stabilité et d'instabilité.

**Proposition 10.** *Le long d'une trajectoire orientée dans le plan  $(x, y)$ , le nombre de valeurs*

propres à parties réelles positives augmente lors d'une intersection droite avec la courbe paramétrée (c'est-à-dire la trajectoire traverse la courbe paramétrée de droite à gauche), et diminue lors d'une intersection gauche.

La région de stabilité est exactement la zone sous le graphe de la courbe paramétrée  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$ . C'est-à-dire formellement que : pour tout réel  $x_0$ , le point  $(x_0, y_0)$  appartient à la région d'instabilité si et seulement s'il existe  $y_1 < y_0$  et  $\omega_1 \in \mathbb{R}$  tels que  $(x, y)_{\tau_2}(\omega_1) = (x_0, y_1)$ .

*Démonstration.* Pour démontrer ce résultat, il est nécessaire d'étudier les solutions quelconques de l'équation caractéristique (5.4) (et pas seulement les solutions imaginaires pures). On pose  $\lambda = \mu + i\omega$  solution de (5.4), et on exprime les paramètres  $(a, b)$ , puis  $(x, y)$  en fonction de  $(\mu, \omega)$  :

$$\begin{cases} x(\mu, \omega) = -\mu + (e^{\mu\tau_1} - \cos(\omega\tau_1)) \frac{\omega + ce^{-\mu\tau_2} \sin(\omega\tau_2)}{\sin(\omega\tau_1)} + ce^{-\mu\tau_2} \cos(\omega\tau_2) \\ y(\mu, \omega) = \mu + (e^{\mu\tau_1} + \cos(\omega\tau_1)) \frac{\omega + ce^{-\mu\tau_2} \sin(\omega\tau_2)}{\sin(\omega\tau_1)} - ce^{-\mu\tau_2} \cos(\omega\tau_2) \end{cases} \quad (5.9)$$

Les quatre dérivées partielles exprimées en  $\mu = 0$  sont données par :

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial \mu}(0, \omega) = -1 - c\tau_2 \left( \cos(\omega\tau_2) - \sin(\omega\tau_2) \frac{\cos(\omega\tau_1)}{\sin(\omega\tau_1)} \right) + \frac{\omega\tau_1 + c(\tau_1 - \tau_2) \sin(\omega\tau_2)}{\sin(\omega\tau_1)} \\ \frac{\partial y}{\partial \mu}(0, \omega) = 1 + c\tau_2 \left( \cos(\omega\tau_2) - \sin(\omega\tau_2) \frac{\cos(\omega\tau_1)}{\sin(\omega\tau_1)} \right) + \frac{\omega\tau_1 + c(\tau_1 - \tau_2) \sin(\omega\tau_2)}{\sin(\omega\tau_1)} \\ \frac{\partial x}{\partial \omega}(0, \omega) = -c\tau_2 \sin(\omega\tau_2) + \alpha(\omega) \left( 1 + c\tau_2 \cos(\omega\tau_2) + \frac{\omega\tau_1 + c\tau_1 \sin(\omega\tau_2)}{\sin(\omega\tau_1)} \right) \\ \frac{\partial y}{\partial \omega}(0, \omega) = c\tau_2 \sin(\omega\tau_2) + \frac{1}{\alpha(\omega)} \left( 1 + c\tau_2 \cos(\omega\tau_2) - \frac{\omega\tau_1 + c\tau_1 \sin(\omega\tau_2)}{\sin(\omega\tau_1)} \right) \end{cases} \quad (5.10)$$

On remarque que

$$\frac{\partial x}{\partial \mu}(0, \omega) = -\alpha(\omega) \frac{\partial y}{\partial \omega}(0, \omega) \quad \text{et} \quad \frac{\partial y}{\partial \mu}(0, \omega) = \frac{1}{\alpha(\omega)} \frac{\partial x}{\partial \omega}(0, \omega).$$

On en déduit que la quantité

$$\left( \frac{\partial x}{\partial \omega} \frac{\partial y}{\partial \mu} - \frac{\partial x}{\partial \mu} \frac{\partial y}{\partial \omega} \right) (0, \omega) = \frac{1}{\alpha(\omega)} \left( \frac{\partial x}{\partial \omega}(0, \omega) \right)^2 + \alpha(\omega) \left( \frac{\partial y}{\partial \omega}(0, \omega) \right)^2 > 0.$$

Géométriquement, cette inégalité implique que le vecteur dérivée partielle en fonction de  $\omega$  laisse le vecteur dérivée partielle en fonction de  $\mu$  sur sa droite. Cela signifie que le long d'une trajectoire quelconque dans le plan  $(x, y)$ , au niveau d'une intersection avec la courbe paramétrée (5.7), le nombre de valeurs propres de l'équation (5.4) à parties réelles positives augmente si la courbe paramétrée coupe la trajectoire de gauche à droite, ou diminue si elle coupe la trajectoire de droite à gauche. La Figure 5.5 décrit ce phénomène et propose l'exemple d'une boucle orientée, comme celles qui peuvent apparaître dans les courbes  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$ .

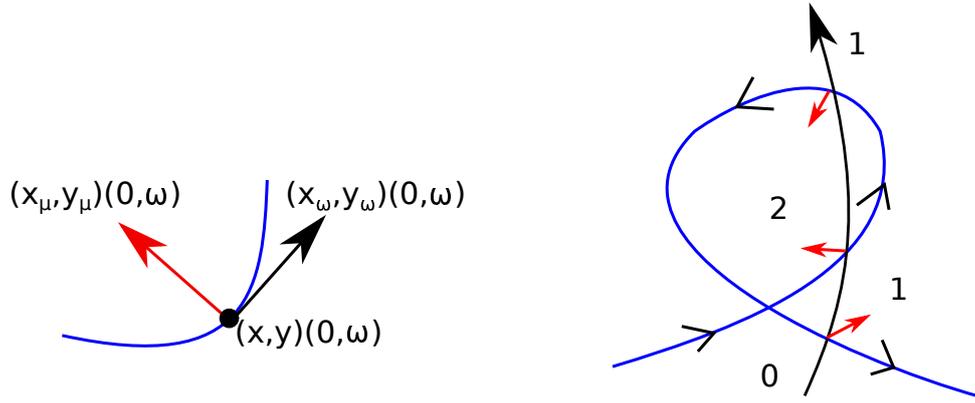


FIGURE 5.5 – À gauche sont représentées les dérivées partielles par rapport aux variables  $\mu$  et  $\omega$ , le long de la courbe paramétrée  $(x, y)(\mu, \omega)$ . À droite est représenté le cas où on coupe une boucle de haut en bas. Le nombre de paires de valeurs propres à parties réelles positives est indiqué avant et après chaque intersection avec la courbe paramétrée.

Comme un changement du nombre de valeurs propres à parties réelles positives ne peut apparaître que le long de la courbe paramétrée  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$ , ce nombre ne peut pas varier à l'intérieur d'une région connexe par arcs du plan  $(x, y)$  dans lequel sont représentées les courbes  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$ .

Ainsi, la stabilité ne peut changer dans l'hypographe de la courbe paramétrée  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$  (la région sous la courbe, par extension de la notion de graphe d'une fonction). Comme le quart de plan  $(x \geq c, y \leq c)$  est inclus dans cet hypographe, et que c'est une région de stabilité, tout l'hypographe est une région de stabilité. Nous noterons cet hypographe  $R(\tau_2)$  :

$$R(\tau_2) = \left\{ (x_0, y_0) \in \mathbb{R}^2 \mid x_0 \geq c \ \& \ \forall \omega \geq 0, x(\omega, \omega\tau_2) = x_0 \Rightarrow y(\omega, \omega\tau_2) > y_0 \right\}$$

Au dessus de  $R(\tau_2)$ , il est possible de construire une trajectoire qui franchit la courbe paramétrée un nombre strictement positif de fois (en comptant l'orientation du croisement) en partant d'un point de  $R(\tau_2)$ . Ce qui précède montre qu'il apparaît alors au moins une paire de valeurs propres à parties réelles positives, ce qui implique l'instabilité. □

La Figure 5.6 représente le diagramme de stabilité, ainsi que le nombre de valeurs propres à parties réelles positives, pour  $\tau_2 = 40\tau_1$  fixé.

Nous avons vu en Figure 5.4 que l'enveloppe que nous cherchons apparaît naturellement lorsque  $\tau_2$  est grand par rapport à  $\tau_1$ . Or, lorsque  $\tau_2$  est grand, la quantité  $\omega\tau_2$  admet des variations très importantes, même lorsque  $\omega$  varie peu. C'est pourquoi, à partir de maintenant, nous considérerons la variable  $\theta = \omega\tau_2$  à la place de la variable  $\tau_2$  (changement de variable

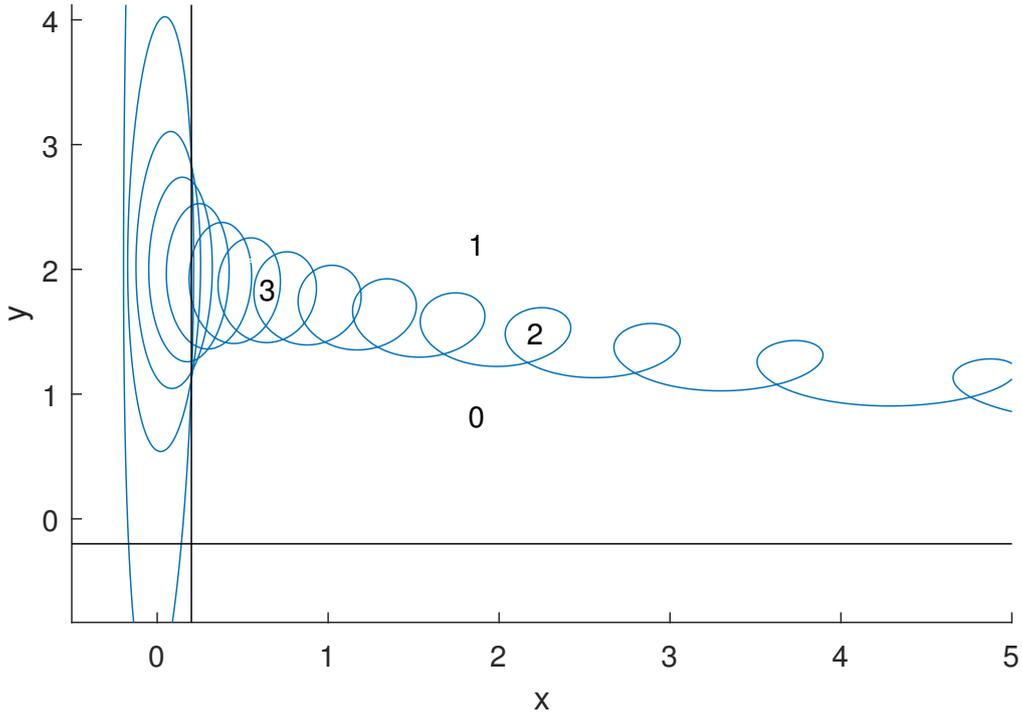


FIGURE 5.6 – Frontière de stabilité dans le plan  $(x, y)$  dans le cas où  $\tau_1 = 1, \tau_2 = 40$  et  $c = 0.2$ . Dans la zone 0, l'équilibre est stable. Dans les zones 1, 2 et 3 l'équilibre est instable avec respectivement une, deux et trois paires de valeurs propres à parties réelles positives.

$(\omega, \tau_2) \rightarrow (\omega, \omega\tau_2)$ ). Le système (5.7) s'écrit alors :

$$\begin{cases} x(\omega, \theta) = \alpha(\omega + c \sin \theta) + c \cos \theta \\ y(\omega, \theta) = \frac{\omega + c \sin \theta}{\alpha} - c \cos \theta \end{cases} \quad (5.11)$$

Nous introduisons maintenant une borne pour le coefficient  $c$  qui permet maîtriser la position des branches impaires (c'est-à-dire des branches qui correspondent à  $\omega \in \left(\frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+2)\pi}{\tau_1}\right)$ , où  $k \in \mathbb{N}$ ). Dans la Figure 5.4, cette hypothèse est respectée, et les branches impaires (en rouge) sont incluses dans le quart de plan  $(x < c, y < -c)$  dans lequel la stabilité est déjà connue (Figure 5.3).

**Lemme 7.** *Notons :*

$$(H) : c \leq \frac{\pi}{\tau_1}.$$

*Sous l'hypothèse (H), les branches impaires se situent dans le quart de plan  $(x < c, y < -c)$ .*

*Démonstration.* Soit  $k \geq 0$  et  $\omega \in \left(\frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}, \frac{2(k+1)\pi}{\tau_1}\right)$ . Le fait que  $\alpha(\omega) < 0$  et que  $c \leq \frac{\pi}{\tau_1}$  (hypothèse (H)) implique que  $x(\omega, \theta) \leq c \cos(\theta) \leq c$  et que  $y(\omega, \theta) \leq -c \cos(\theta) \leq -c$ .  $\square$

Les branches impaires appartiennent à une zone dans laquelle la stabilité est déjà connue (condition (i)). Sur ces branches, l'équilibre gagne ou perd une paire de valeurs propres à partie

réelle positive, mais ça ne change pas la stabilité puisque l'équation caractéristique admet aussi nécessairement une valeur propre réelle strictement positive.

Dans toute la suite le paramètre  $\omega$  variera dans

$$\bigcup_{k \in \mathbb{N}} \left[ \frac{2k\pi}{\tau_1}, \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1} \right],$$

de façon à ce que la courbe paramétrée  $(x, y)$  puisse entrer dans le quart de plan qui nous intéresse ( $x \geq c, y \geq -c$ ).

Pour comprendre où l'hypothèse (H) intervient dans notre raisonnement, nous essaierons de démontrer la plupart des résultats dans le cas général, puis nous discuterons de l'influence de l'hypothèse (H) sur ces résultats.

Comme dans le cas à un retard, nous nous intéressons à l'ordre des branches des solutions du système (5.7), à abscisse  $x$  fixée. Numériquement les branches peuvent se croiser, il n'existe donc pas d'ordre naturel entre les branches (contrairement au cas à un retard). Néanmoins nous allons montrer que toutes les branches se situent au dessus de l'enveloppe de  $\mathcal{C}_0$  exhibée dans la Figure 5.4, sous l'hypothèse (H).

Posons

$$A(x, \omega) = \frac{x - \omega\alpha(\omega)}{c}.$$

L'équation sur  $x$  se réécrit :  $A(x, \omega) = \alpha \sin(\theta) + \cos(\theta)$ .

En posant  $\underline{\omega} \in \left[0, \frac{\pi}{\tau_1}\right)$  tel que  $\omega \equiv \underline{\omega} \left[\frac{2\pi}{\tau_1}\right]$ , et

$$\beta := \sin^{-1} \left( \frac{1}{\sqrt{1 + \alpha^2}} \right) = \frac{\pi - \underline{\omega}\tau_1}{2},$$

l'équation précédente devient :

$$A = \sqrt{1 + \alpha^2} \sin(\theta + \beta). \quad (5.12)$$

Avec  $x$  et  $\omega$  fixés tels que  $|A| \leq \sqrt{1 + \alpha^2}$ ,  $\theta$  vérifie l'équation suivante :

$$\sin(\theta + \beta) = \frac{A}{\sqrt{1 + \alpha^2}}. \quad (5.13)$$

Cette équation a génériquement deux solutions dans  $[0; 2\pi]$ .

Fixons  $x = x_0 \geq c$  et définissons  $\theta_{x_0}$  toute fonction de  $\omega$  telle que

$$\forall \omega \in \left(0; \frac{\pi}{\tau_1}\right), x(\omega, \theta_{x_0}(\omega)) = x_0. \quad (5.14)$$

Par exemple, on peut choisir  $\theta_{x_0}$  comme la solution de l'équation précédente telle que  $\cos(\theta + \beta) \geq 0$ .

**Proposition 11.** *Soit  $x_0 \geq c$  fixé. Pour tout  $k \in \mathbb{N}$ , il existe un intervalle*

$$\left[ \omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)} \right] \subset \left[ \frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1} \right]$$

tel que, pour  $\omega \in \left[ \frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1} \right]$ , les trois propositions suivantes soient équivalentes :

- la courbe  $\theta \mapsto (x, y)_\omega(\theta)$  atteint un point d'abscisse  $x_0$ ,
- $\omega$  vérifie  $|A(x_0, \omega)| \leq \sqrt{1 + \alpha(\omega)^2}$ ,
- $\omega \in [\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)}]$ .

*Démonstration.* Soit  $k \in \mathbb{N}$ . À  $\omega \in \left[\frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$  fixé, l'ensemble des abscisses  $x$  atteintes par les points de la courbe paramétrée  $(x, y)_\omega(\theta)$  est

$$I_\omega = \left[ \alpha(\omega)\omega - c\sqrt{1 + \alpha(\omega)^2}; \alpha(\omega)\omega + c\sqrt{1 + \alpha(\omega)^2} \right].$$

Posons  $\varphi: \omega \mapsto \frac{A(x_0, \omega)}{\sqrt{1 + \alpha(\omega)^2}}$ . Pour tout  $\omega$  dans  $\left[\frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$ , l'équation (5.12) admet une solution si, et seulement si,

$$-1 \leq \varphi(\omega) \leq 1. \quad (5.15)$$

La fonction  $\varphi$  est dérivable sur  $\left[\frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$  (par prolongement aux deux extrémités, qui sont de fausses singularités), et sa dérivée est

$$\varphi'(\omega) = -\frac{1}{c\sqrt{1 + \alpha^2}} \left( \alpha + \frac{\tau_1}{2}(\omega + x_0\alpha) \right) < 0.$$

Puisque  $\varphi\left(\frac{2k\pi}{\tau_1}\right) = \frac{x_0}{c} \geq 1$  et  $\varphi\left(\frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right) = -\frac{(2k+1)\pi}{c\tau_1} \leq 0$ , l'inégalité (5.15) est vérifiée si, et seulement si,  $\omega$  appartient à l'intervalle  $[\omega_-^{(k)}, \omega_+^{(k)}]$ , où

$$\omega_-^{(k)} = \inf \left\{ \omega \in \left[ \frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1} \right] \mid x_0 \in I_\omega \right\} \quad (5.16)$$

et

$$\omega_+^{(k)} = \sup \left\{ \omega \in \left[ \frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1} \right] \mid x_0 \in I_\omega \right\}. \quad (5.17)$$

La borne  $\omega_-^{(k)}$  est toujours la solution de l'équation

$$\alpha(\omega)\omega + c\sqrt{1 + \alpha(\omega)^2} = x_0$$

dans  $\left[\frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$ , tandis que  $\omega_+^{(k)}$  est la solution de l'équation

$$\alpha(\omega)\omega - c\sqrt{1 + \alpha(\omega)^2} = x_0$$

dans  $\left[\frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$  si elle existe, et  $\frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}$  sinon (c'est-à-dire lorsque  $\frac{(2k+1)\pi}{c\tau_1} < 1$ ). Sous l'hypothèse (H) sur le coefficient  $c$ , on se trouve toujours dans le premier cas.  $\square$

Une caractérisation générale de l'intervalle  $[\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)}]$  vient immédiatement :

**Corollaire 3.** *Les assertions suivantes sont vraies :*

- $\omega_-^{(k)}(x_0) = \frac{2k\pi}{\tau_1}$  si et seulement si  $x_0 = c$ .
- $\omega_+^{(k)}(x_0) = \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}$  si et seulement si  $c \geq \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}$ .

— Si  $c \leq \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}$ , alors  $\omega_+^{(k)}(x_0) \geq c$ .

Sous l'hypothèse (H), la condition du deuxième point n'est jamais vérifiée, tandis que la condition du troisième point est toujours vérifiée.

*Démonstration.* Les deux premiers points viennent directement de la proposition précédente, et de sa preuve. Montrons le troisième point :

Si  $c \leq \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}$ , alors la fonction  $\varphi$  (définie dans la preuve précédente) atteint la valeur  $-1$  pour  $\omega_+^{(k)}(x_0) \leq \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}$ . Cela implique que l'équation  $A(x_0, \omega) = -\alpha(\omega)$  admet une solution dans  $[\omega_-^{(k)}(x_0); \omega_+^{(k)}(x_0)]$ . Cette solution, que nous noterons  $\omega_1$ , vérifie  $\alpha(\omega_1)(\omega_1 - c) = x_0$ . De plus, comme  $\alpha(\omega_1)$  est positif, elle vérifie  $\omega_1 \geq c$ . On conclut en utilisant le fait que  $\omega_+^{(k)}(x_0) \geq \omega_1$ .  $\square$

### Enveloppe de la famille de courbes

L'enveloppe de la famille des courbes  $(x, y)_\theta(\omega)$  est donnée par la position de ces courbes lorsque  $\omega$  et  $\theta$  sont des solutions de l'équation suivante :

$$E(\omega, \theta) := \frac{\partial x}{\partial \omega} \frac{\partial y}{\partial \theta} - \frac{\partial x}{\partial \theta} \frac{\partial y}{\partial \omega} = 0. \quad (5.18)$$

Géométriquement, cette condition correspond à la situation où les dérivées par rapport  $\omega$  et  $\theta$  sont colinéaires. Cette enveloppe est généralement différente de l'enveloppe géométrique (c'est-à-dire la frontière de l'hypographe et de l'épigraphe). En revanche l'enveloppe géométrique vérifie nécessairement cette condition. La Figure 5.7 représente cette enveloppe (en vert). Ici, elle coïncide bien avec l'enveloppe géométrique de la famille des branches  $\mathcal{C}_0$  (la plus basse des branches de la courbe paramétrée). Le choix de la valeur de  $\tau_2$  grande par rapport à  $\tau_1$  (courbe bleue) permet de remarquer que l'enveloppe inférieure constitue une bonne approximation de la frontière de stabilité.

En dérivant l'équation (5.14) par rapport à  $\omega$ , on obtient :

$$\frac{\partial x}{\partial \omega} + \theta'_{x_0}(\omega) \frac{\partial x}{\partial \theta} = 0.$$

La dérivée partielle

$$\frac{\partial x}{\partial \theta} = c(\alpha \cos(\theta) - \sin(\theta)) = c\sqrt{1 + \alpha^2} \cos(\theta + \beta)$$

s'annule uniquement lorsque  $\theta + \beta \in \frac{\pi}{2} + \pi\mathbb{Z}$ . Dans ce cas, l'équation (5.13) donne  $A = \pm\sqrt{1 + \alpha^2}$  et  $\sin \theta = \frac{\pm\alpha}{\sqrt{1 + \alpha^2}}$ . Ces valeurs correspondent aux valeurs extrêmes de  $A$ , et donc de  $x$ , à  $\omega$  fixé.

La dérivée partielle

$$\frac{\partial y}{\partial \theta} = \frac{c}{\alpha} (\cos(\theta) + \alpha \sin(\theta)) = c \frac{\sqrt{1 + \alpha^2}}{\alpha} \sin(\theta + \beta) = c \frac{A}{\alpha}$$

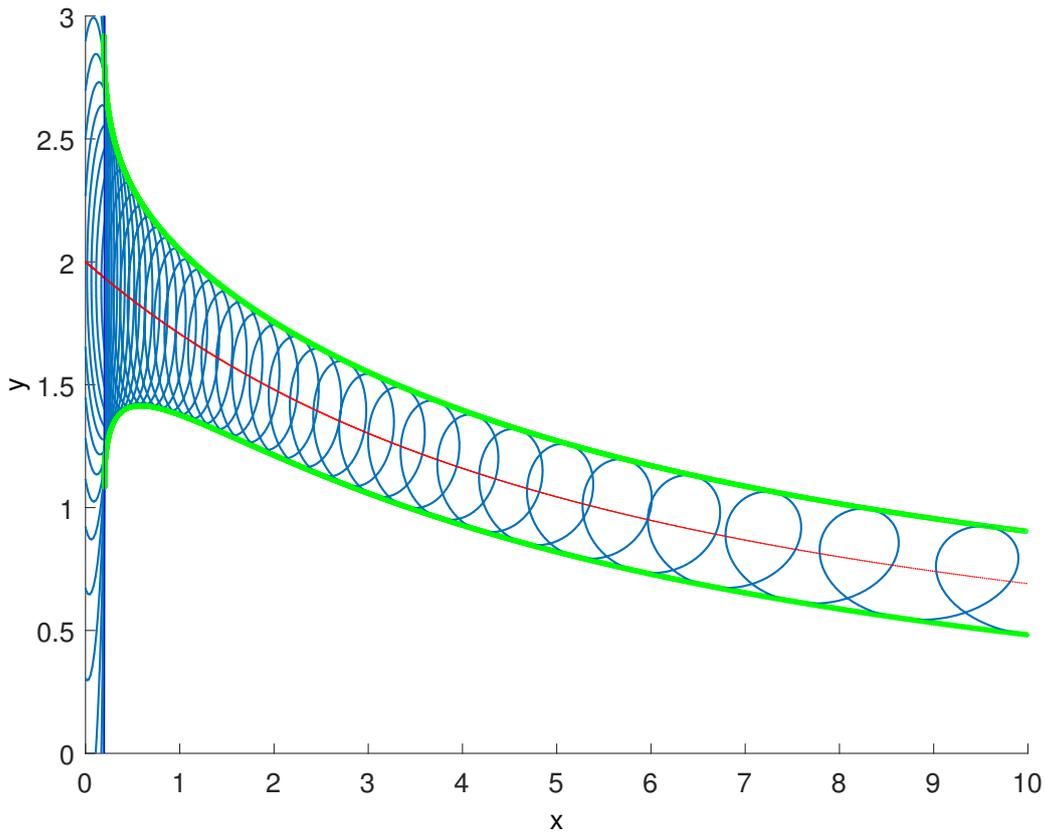


FIGURE 5.7 – La frontière de stabilité dans le plan  $(x, y)$  (courbe bleue, donnée par (5.6)) et l’enveloppe (courbe verte, donnée par (5.18), non-dépendant de  $\tau_2$ ), dans le cas où  $\tau_1 = 1, \tau_2 = 100$  et  $c = 0, 2$ . Le cas  $c = 0$  est représenté par la courbe rouge.

s’annule uniquement lorsque  $A$  s’annule.

Supposons que  $|A| < \sqrt{1 + \alpha^2}$ , de telle façon que  $\frac{\partial x}{\partial \theta}$  ne puisse pas s’annuler. La dérivée de  $\theta_{x_0}$  est alors donnée par :

$$\theta'_{x_0}(\omega) = -\frac{\frac{\partial x}{\partial \omega}}{\frac{\partial x}{\partial \theta}}$$

En dérivant la fonction  $y_{x_0}(\omega) = y(\omega, \theta_{x_0}(\omega))$ , on obtient :

$$\begin{aligned} y'_{x_0}(\omega) &= \frac{\partial y}{\partial \omega} + \theta'_{x_0}(\omega) \frac{\partial y}{\partial \theta} \\ &= \frac{\partial y}{\partial \omega} - \frac{\frac{\partial x}{\partial \omega}}{\frac{\partial x}{\partial \theta}} \frac{\partial y}{\partial \theta} \\ &= \frac{\frac{\partial y}{\partial \omega} \frac{\partial x}{\partial \theta} - \frac{\partial x}{\partial \omega} \frac{\partial y}{\partial \theta}}{\frac{\partial x}{\partial \theta}} \\ &= \frac{E(\omega, \theta_{x_0}(\omega))}{\frac{\partial x}{\partial \theta}} \\ &= \frac{E_{x_0}(\omega)}{\frac{\partial x}{\partial \theta}} \end{aligned}$$

Ainsi, les points critiques de  $y_{x_0}$  sont les zéros de  $E_{x_0}$ .

Si  $A = \pm\sqrt{1 + \alpha^2}$ , nous avons vu que  $\frac{\partial y}{\partial \theta}$  ne peut pas s'annuler. Cela implique que  $|y'_{x_0}(\omega)| = +\infty$ . Géométriquement, cette situation correspond à une tangente verticale dans le plan  $(x, y)$ , de sorte que le point correspondant ne peut pas faire partie de l'enveloppe.

### Étude de $y_{x_0}$

Comme nous travaillons maintenant à  $x_0$  fixé, on notera par abus de notation  $A(\omega)$  au lieu de  $A(x_0, \omega)$  lorsqu'il n'y a pas d'ambiguïté.

Nous venons de voir que la fonction  $y_{x_0}$  était intimement liée à l'enveloppe que nous cherchons. Nous allons donc étudier ses variations et ses points critiques.

Fixons  $k \in \mathbb{N}$ . Sur l'intervalle  $[\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)}]$ ,  $y_{x_0}$  est donnée par :

$$\begin{aligned} y_{x_0}(\omega) &= \frac{\omega + c \sin(\theta_{x_0})}{\alpha} - c \cos(\theta_{x_0}) \\ &= \frac{\omega}{\alpha} + c \frac{\sqrt{1 + \alpha^2}}{\alpha} \left( \frac{1}{\sqrt{1 + \alpha^2}} \sin(\theta_{x_0}) - \frac{\alpha}{\sqrt{1 + \alpha^2}} \cos(\theta_{x_0}) \right) \\ &= \frac{\omega}{\alpha} - c \frac{\sqrt{1 + \alpha^2}}{\alpha} \cos(\theta_{x_0} + \beta) \\ &= \frac{\omega}{\alpha} \pm c \frac{\sqrt{1 + \alpha^2}}{\alpha} \sqrt{1 - \sin(\theta_{x_0} + \beta)^2} \\ &= \frac{\omega}{\alpha} \pm c \frac{\sqrt{1 + \alpha^2}}{\alpha} \sqrt{1 - \frac{A^2}{1 + \alpha^2}} \\ &= \frac{\omega}{\alpha} \pm \frac{c}{\alpha} \sqrt{1 + \alpha^2 - A^2} \end{aligned}$$

Posons

$$y_{x_0}^{(+,k)}(\omega) = \frac{\omega}{\alpha} + \frac{c}{\alpha} \sqrt{1 + \alpha^2 - A^2} \quad \text{et} \quad y_{x_0}^{(-,k)}(\omega) = \frac{\omega}{\alpha} - \frac{c}{\alpha} \sqrt{1 + \alpha^2 - A^2}$$

les branches inférieures et supérieures de  $y_{x_0}$ , fonctions de  $\omega \in [\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)}]$ . Montrons que ces deux fonctions atteignent bien leurs extrema à l'intérieur de l'intervalle, c'est-à-dire que leurs extrema sont bien des points critiques.

**Proposition 12.** *Pour tout  $k \in \mathbb{N}$ , les fonctions  $y_{x_0}^{(+,k)}$  et  $y_{x_0}^{(-,k)}$  atteignent respectivement un maximum et un minimum dans l'ouvert  $(\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)})$ .*

*Démonstration.* Posons

$$f: \omega \mapsto \frac{1 + \alpha(\omega)^2 - A(\omega)^2}{\alpha(\omega)^2}$$

de façon à ce que

$$y_{x_0}^{(\pm,k)}(\omega) = \frac{\omega}{\alpha} \pm c\sqrt{f(\omega)}.$$

La fonction  $y_{x_0}^{(\pm, k)}$  est dérivable par rapport à  $\omega$  sur l'intervalle  $(\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)})$ , et sa dérivée est :

$$\frac{dy_{x_0}^{(\pm, k)}}{d\omega}(\omega) = \frac{\sin(\omega\tau_1) - \omega\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)\alpha(\omega)} \pm c \frac{f'(\omega)}{2\sqrt{f(\omega)}}.$$

La dérivée de la fonction  $f$  est donnée par :

$$\begin{aligned} f'(\omega) &= 2 \frac{\alpha\alpha' - AA'}{\alpha^2} - 2 \frac{\alpha'}{\alpha} f(\omega) \\ &= 2 \frac{\frac{\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)}\alpha^2 + A \frac{\alpha}{c \sin(\omega\tau_1)} (\sin(\omega\tau_1) + \omega\tau_1)}{\alpha^2} - 2 \frac{\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)} f(\omega) \\ &= 2 \frac{\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)} \left[ 1 + \frac{A \sin(\omega\tau_1) + \omega\tau_1}{\alpha c \tau_1} - f(\omega) \right] \end{aligned}$$

En utilisant la définition de  $\omega_-^{(k)}$  donnée par (5.16), il vient

$$\begin{cases} f(\omega_-^{(k)}) = 0, \\ f'(\omega_-^{(k)}) = 2 \frac{\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)} \left[ 1 + \frac{\sqrt{1+\alpha^2} \sin(\omega\tau_1) + \omega\tau_1}{\alpha c \tau_1} \right] > 0. \end{cases}$$

Si  $x_0 = c$ , alors  $\omega_-^{(k)} = \frac{2k\pi}{\tau_1}$ . Dans ce cas  $\alpha(\omega_-^{(k)}) = 0$  et  $\frac{\sin(\omega_-^{(k)}\tau_1) + \omega_-^{(k)}\tau_1}{\alpha(\omega_-^{(k)})} = \frac{1}{2}$ , donc le résultat attendu reste vrai.

Le Corollaire 3 nous permet de distinguer les différentes valeurs de  $\omega_+^{(k)}$  en fonction du paramètre  $c$  :

— Si  $c \leq \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}$ , alors  $\omega_+^{(k)}$  est la solution de l'équation

$$A(x_0, \omega) = -\sqrt{1 + \alpha(\omega)^2}$$

dans  $\left[ \frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1} \right]$ .

La fonction  $f$  est alors positive sur  $(\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)})$  et s'annule pour  $\omega_-^{(k)}$  et  $\omega_+^{(k)}$ . Cela implique que la dérivée de la fonction  $f$  est positive en  $\omega_-^{(k)}$  et négative en  $\omega_+^{(k)}$ . Nous avons déjà vérifié que la première n'est pas nulle, le calcul suivant montre que la seconde n'est pas nulle non plus.

$$\begin{aligned} f'(\omega_+^{(k)}) &= 2 \frac{\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)} \left[ 1 - \frac{\sqrt{1 + \alpha^2} \sin(\omega\tau_1) + \omega\tau_1}{\alpha c \tau_1} \right], \\ &\leq 2 \frac{\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)} \left[ 1 - \frac{\sin(\omega\tau_1) + \omega\tau_1}{c \tau_1} \right], \\ &\leq 2 \frac{\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)} \left[ 1 - \frac{\sin(\omega\tau_1) + c\tau_1}{c \tau_1} \right], \\ &\leq -2 \frac{\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)} \frac{\sin(\omega\tau_1)}{c \tau_1}, \\ &\leq -\frac{2}{c}, \\ &< 0. \end{aligned}$$

— Si  $c > \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}$ , alors  $\omega_+^{(k)} = \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}$ . Dans ce cas  $\alpha(\omega_+^{(k)}) = +\infty$ , puis  $\frac{A(x_0, \omega_+^{(k)})}{\alpha(\omega_+^{(k)})} = -\frac{(2k+1)\pi}{c\tau_1}$ , puis  $f(\omega_+^{(k)}) = 1 - \left(\frac{(2k+1)\pi}{c\tau_1}\right)^2 > 0$ , et  $f'(\omega_+^{(k)}) = 0$ . Cela implique que

$$\frac{dy_{x_0}^{(\pm, k)}}{d\omega}(\omega_+^{(k)}) = \frac{-(2k+1)\pi}{2} < 0.$$

Ainsi,  $\frac{dy_{x_0}^{(+, k)}}{d\omega}$  diverge vers  $+\infty$  quand  $\omega$  converge vers  $\omega_-^{(k)}$  et devient négative quand  $\omega$  converge vers  $\omega_+^{(k)}$ . On en conclut que  $\frac{dy_{x_0}^{(+, k)}}{d\omega}$  s'annule au moins une fois dans  $(\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)})$ , et donc que  $y_{x_0}^{(+, k)}$  admet et atteint un maximum dans  $(\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)})$ .

De la même façon,  $\frac{dy_{x_0}^{(-, k)}}{d\omega}$  diverge vers  $-\infty$  quand  $\omega$  converge vers  $\omega_-^{(k)}$ , et devient positive quand  $\omega$  converge vers  $\omega_+^{(k)}$ . On en conclut que  $\frac{dy_{x_0}^{(-, k)}}{d\omega}$  s'annule au moins une fois dans  $(\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)})$ , et enfin que  $y_{x_0}^{(-, k)}$  admet et atteint un minimum dans  $(\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)})$ . □

Soit  $Y_k$  la fonction qui, à  $x_0 \geq c$ , associe le minimum global de la fonction  $y_{x_0}^{(-, k)}$ . La proposition précédente affirme que ce minimum est atteint pour un point critique  $\omega_{\min}^{(k)}(x_0)$  de  $y_{x_0}^{(-, k)}$  situé à l'intérieur de l'intervalle  $(\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)})$ .

Numériquement la fonction  $y_{x_0}^{(-, k)}$  admet un unique point critique, qui est donc un minimum global. Néanmoins, il pourrait exister plusieurs minima locaux, et alors la fonction  $x_0 \mapsto \omega_{\min}^{(k)}(x_0)$  pourrait être discontinue en certains points. Dans tous les cas la fonction  $\omega_{\min}^{(k)}$  est continue et dérivable par morceaux, et sur chacun de ces morceaux, ainsi qu'aux éventuels points de discontinuité, elle vérifie

$$\frac{\partial y_{x_0}^{(-, k)}}{\partial \omega}(\omega_{\min}^{(k)}(x_0)) = 0,$$

puisque  $\omega_{\min}^{(k)}(x_0)$  est toujours un point critique de la fonction  $y_{x_0}^{(-, k)}$ .

La fonction  $Y_k$  peut alors s'écrire

$$Y_k(x_0) = y_{x_0}^{(-, k)}(\omega_{\min}^{(k)}(x_0)). \quad (5.19)$$

Nous voulons savoir comment la fonction  $Y_k$  varie par rapport à  $x_0$  :

$$Y_k'(x_0) = \frac{\partial \omega_{\min}^{(k)}}{\partial x_0} \frac{\partial y_{x_0}^{(-, k)}}{\partial \omega}(\omega_{\min}^{(k)}(x_0)) + \frac{\partial y_{x_0}^{(-, k)}}{\partial x_0}(\omega_{\min}^{(k)}(x_0)) = \frac{\partial y_{x_0}^{(-, k)}}{\partial x_0}(\omega_{\min}^{(k)}(x_0)).$$

Or cette dernière dérivée partielle est donnée par :

$$\frac{\partial y_{x_0}^{(-, k)}}{\partial x_0}(\omega) = \frac{A}{\alpha\sqrt{1 + \alpha^2 - A^2}}. \quad (5.20)$$

Ainsi, la dérivée partielle  $\frac{\partial y_{x_0}^{(-, k)}}{\partial x_0}$  s'annule si et seulement si  $A(\omega_{\min}^{(k)}(x_0)) = 0$ . De plus, pour connaître le signe de  $Y_k'(x_0)$ , il suffit de connaître celui de  $A(\omega_{\min}^{(k)}(x_0))$ , c'est-à-dire de comparer  $\omega_{\min}^{(k)}(x_0)$  et  $\omega_0^{(k)}(x_0)$  (solution de l'équation  $A(x_0, \omega) = 0$  dans l'intervalle  $[\omega_-^{(k)}; \omega_+^{(k)})$ ).

La valeur  $\omega_{\min}^{(k)}(x_0)$  est un zéro de la dérivée partielle  $\frac{dy_{x_0}^{(-,k)}}{d\omega}$ , qui s'écrit :

$$\begin{aligned} \frac{dy_{x_0}^{(-,k)}}{d\omega}(\omega) &= \frac{\sin(\omega\tau_1) - \omega\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)\alpha(\omega)} - \frac{c\tau_1}{\sin(\omega\tau_1)\sqrt{f(\omega)}} \left[ 1 + \frac{A \sin(\omega\tau_1) + \omega\tau_1}{\alpha c\tau_1} - f(\omega) \right] \\ &= \frac{1}{\sin(\omega\tau_1)\alpha^2\sqrt{f(\omega)}} \left[ (\sin(\omega\tau_1) - \omega\tau_1)\alpha\sqrt{f(\omega)} - c\tau_1\alpha^2(1 - f(\omega)) \right. \\ &\quad \left. - A\alpha(\sin(\omega\tau_1) + \omega\tau_1) \right] \\ &= \frac{-1}{\sin(\omega\tau_1)\alpha^2\sqrt{f(\omega)}} \left[ (\omega\tau_1 - \sin(\omega\tau_1))\sqrt{1 + \alpha^2 - A^2} + c\tau_1(A^2 - 1) \right. \\ &\quad \left. + A\alpha(\sin(\omega\tau_1) + \omega\tau_1) \right] \end{aligned}$$

Posons

$$g(A, \omega) = (\omega\tau_1 - \sin(\omega\tau_1))\sqrt{1 + \alpha^2 - A^2} + c\tau_1(A^2 - 1) + A\alpha(\sin(\omega\tau_1) + \omega\tau_1).$$

On peut réécrire

$$\frac{dy_{x_0}^{(-,k)}}{d\omega}(\omega) = \frac{-g(A, \omega)}{\sin(\omega\tau_1)\alpha^2\sqrt{f(\omega)}}. \quad (5.21)$$

Certains points particuliers de la fonction  $g$  sont facilement calculables :

- $g(-1, \omega) = -2\alpha \sin(\omega\tau_1) < 0$
- $g(1, \omega) = 2\alpha\omega\tau_1 > 0$
- $g(0, \omega) = (\omega\tau_1 - \sin(\omega\tau_1))\sqrt{1 + \alpha^2} - c\tau_1$

La fonction  $\omega \mapsto g(0, \omega)$  est strictement croissante sur  $\left[\frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$  et ses valeurs sont exactement  $[2k\pi - c\tau_1; +\infty)$ . L'équation  $g(0, \omega) = 0$  admet donc exactement une solution dans  $\left[\frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$  tant que  $k \leq \frac{c\tau_1}{2\pi}$ , et aucune sinon.

**Proposition 13.** *Si  $k \leq \frac{c\tau_1}{2\pi}$ , la fonction  $Y_k$  admet un unique point critique dans  $[c; +\infty)$ , c'est un maximum. Si  $k > \frac{c\tau_1}{2\pi}$  la fonction  $Y_k$  est strictement décroissante sur  $[c; +\infty)$ .*

*Démonstration.* La fonction  $Y_k$  est minorée par la droite  $y = -c$ . De plus,

$$\forall x > 0, Y_k(x) \leq y_x(\omega_0) = \frac{\omega_0^2}{x} - c\sqrt{1 + \frac{\omega_0^2}{x^2}}.$$

Cette dernière quantité converge vers  $-c$  quand  $x$  tend vers  $+\infty$ . donc, la fonction  $Y_k$  admet comme asymptote la droite  $y = -c$  quand  $x$  tend vers  $+\infty$ , et l'approche par valeurs supérieures.

- Si  $k \leq \frac{c\tau_1}{2\pi}$  : Soient  $x_1 \in \mathbb{R}_+$  et  $\omega_1 \in \left[\frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$  tels que  $x_1 = \omega_1\alpha(\omega_1)$ .

Le réel  $x_1$  est un point critique de  $Y$

si et seulement si  $A_{x_1}(\omega_{\min}(x_1)) = 0$  (cf. équation 5.20),

ssi  $\omega_1 = \omega_{\min}(x_1)$ ,

ssi  $g(0, \omega_1) = 0$  (cf équation 5.21),

ssi  $\omega_1$  est solution de l'équation  $g(0, \omega) = 0$  dans  $\left[\frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$ .

Puisque cette équation admet une unique solution,  $Y_k$  admet un unique point critique dans  $\mathbb{R}_+$ . Puisque  $Y_k$  approche la droite  $y = -c$  quand  $x$  tend vers  $+\infty$ , par valeurs supérieures, elle est nécessairement strictement décroissante pour  $x$  suffisamment grand ; son seul point critique est donc un maximum.

- Si  $k > \frac{c\tau_1}{2\pi}$  : La fonction  $Y_k$  n'a aucun point critique ; elle ne change pas de monotonie. Puisqu'elle approche la droite  $y = -c$  quand  $x$  tend vers  $+\infty$ , par valeurs supérieures, elle est strictement décroissante sur  $\mathbb{R}_+$ .

□

Soit  $x_0 \geq c$  fixé. La Proposition 11 définit deux suites  $(\omega_-^{(k)})_{\mathbb{N}}$  et  $(\omega_+^{(k)})_{\mathbb{N}}$ . Définissons de plus la suite  $(\omega_0^{(k)})_{\mathbb{N}}$  telle que, pour tout  $k \in \mathbb{N}$ ,  $\omega_0^{(k)}$  est l'unique solution de l'équation  $x_0 = \alpha(\omega)\omega$  dans  $\left[\frac{2k\pi}{\tau_1}, \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$ .

**Proposition 14.** *Posons  $k_1 = \lfloor \frac{c\tau_1}{2\pi} \rfloor$ . Pour tous  $k > k_1$ ,  $k' < k$ , la branche  $Y_k$  se situe au dessus de la branche  $Y_{k'}$  (c'est-à-dire qu'à partir de  $k$  suffisamment grand, les branches  $Y_k$  sont ordonnées) :*

$$\forall x \geq c, \quad Y_k(x) > Y_{k'}(x).$$

*Démonstration.* Soient  $k > k_1$ ,  $k' < k$ , et  $x_0 \geq c$ . Posons  $\omega_{\min} = \omega_{\min}^{(k)}(x_0) \in \left[\frac{2k\pi}{\tau_1}, \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right]$ , de façon à ce que

$$Y_k(x_0) = y_{x_0}^{(k,-)}(\omega_{\min}).$$

Les calculs donnent :

$$\begin{cases} x_1 := x\left(\omega_{\min} - \frac{2\pi(k-k')}{\tau_1}, \theta_{x_0}(\omega_{\min})\right) < x(\omega_{\min}, \theta_{x_0}(\omega_{\min})) = x_0, \\ y_1 := y\left(\omega_{\min} - \frac{2\pi(k-k')}{\tau_1}, \theta_{x_0}(\omega_{\min})\right) < y(\omega_{\min}, \theta_{x_0}(\omega_{\min})) = Y_k(x_0). \end{cases}$$

Puisque  $k > k_1$ , la Proposition 13 assure que  $Y_k$  est strictement décroissante sur  $[c; +\infty)$ . Ainsi,  $Y_k(x_0) < Y_k(x_1)$  dès que  $x_1 \geq c$ . De plus, par définition,  $Y_{k'}(x_1) \leq y_1$ . En combinant ces inégalités, on obtient  $Y_{k'}(x_1) < Y_k(x_1)$ .

Par un argument de continuité, la fonction  $x\left(\omega_{\min}^{(k)}(x_0) - \frac{2\pi(k-k')}{\tau_1}\right)$  de  $x_0$  atteint toutes les valeurs de  $[c; +\infty)$ . En effet elle est inférieure à  $c$  pour  $x_0 = c$ , et converge vers  $+\infty$  quand  $x_0$  converge vers  $+\infty$ .

□

Le corollaire suivant découle directement de cette proposition.

**Corollaire 4.** *À  $x_0 \geq c$  fixé, La fonction  $y_{x_0}$  atteint son minimum global sur la réunion finie d'intervalles suivante :*

$$\bigcup_{k \leq \frac{c\tau_1}{2\pi}} \left[\frac{2k\pi}{\tau_1}, \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}\right].$$

Posons

$$Sep_- : x_0 \mapsto \inf \left\{ y_{x_0}(\omega) \mid \omega \in \bigcup_{k \leq \frac{c\tau_1}{2\pi}} \left[ \frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1} \right] \right\}$$

la fonction qui à un réel  $x_0 \geq c$  associe la valeur minimale de la fonction  $y_{x_0}$ . D'après le Corollaire 4 ce minimum est atteint sur la réunion finie d'intervalles  $\bigcup_{k \leq \frac{c\tau_1}{2\pi}} \left[ \frac{2k\pi}{\tau_1}; \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1} \right]$ .

Sous l'hypothèse (H) cette réunion d'intervalles se résume à  $\left[ 0; \frac{\pi}{\tau_1} \right]$ .

Revenons à notre problème initial : pour être sûr que la fonction  $Sep_-$  représente la frontière de stabilité dans le plan  $(x, y)$ , il faut écarter la possibilité pour les branches impaires correspondant à  $\omega \in \bigcup_{k \in \mathbb{N}} \left( \frac{(2k+1)\pi}{\tau_1}, \frac{2(k+2)\pi}{\tau_1} \right)$  d'entrer dans le quart de plan  $(x \geq c, y \geq c)$  qui nous intéresse. L'hypothèse (H) nous permet d'écarter ce problème puisqu'elle implique que ces branches appartiennent au quart de plan  $(x < c, y < -c)$  d'après le Lemme 7. Sous cette hypothèse (H) la fonction  $Sep_-$  se réécrit :

$$Sep_-^{(H)} : x_0 \mapsto \inf \left\{ y_{x_0}(\omega) \mid \omega \in \left[ 0; \frac{\pi}{\tau_1} \right] \right\} = \inf \left\{ y_{x_0}^{(0,-)} \right\}$$

**Théorème 3.** *Supposons l'hypothèse (H) sur le coefficient  $c$  ( $c \leq \frac{\pi}{\tau_1}$ ), et notons  $\mathcal{S}_-$  l'hypographe de la fonction  $Sep_-$  :*

$$\mathcal{S}_- = \{(x, y) \in \mathbb{R}^2 \mid x \geq c \ \& \ y < Sep_-(x)\}.$$

1. Pour tout  $\tau_2 \geq 0$ , l'équilibre est asymptotiquement stable si  $(a + b, -a + b) \in \mathcal{S}_-$ .
2. Pour tout couple  $(a, b)$  tel que  $-a + b = Sep_-(a + b)$  (c'est-à-dire tel que le point  $(a + b, -a + b)$  soit sur la frontière haute de  $\mathcal{S}_-$ ), il existe un ensemble dénombrable de valeurs de  $\tau_2$  qui rendent l'équilibre instable.

*Démonstration.* 1. Soit  $\tau_2 \geq 0$ . La courbe paramétrée  $(x, y)_{\tau_2}(\omega, \omega\tau_2)$  reste au dessus du graphe de la fonction  $Sep_-$  dans le plan  $(x, y)$ . Comme la courbe paramétrée  $(x, y)(\omega, \omega\tau_2)$  représente la frontière de stabilité, le domaine  $\mathcal{S}_-$  est inclus dans la zone de stabilité.

2. Soit  $(x_0, y_0)$  tel que  $x_0 \geq c$  et  $y_0 = Sep_-(x_0)$ . Le réel  $y_0$  est donc la valeur minimale de la fonction  $y_{x_0}^{(-,0)}$ . Cette valeur minimale est atteinte pour un nombre fini de valeurs de  $\omega$  dans  $\left[ 0; \frac{\pi}{\tau_1} \right]$  (génériquement une seule). Pour chacune de ces valeurs de  $\omega$ , la valeur de  $\theta_{x_0}$  est entièrement déterminée. Ainsi, seulement un nombre fini de valeurs de  $\theta$  permet à la courbe paramétrée  $(x, y)_\theta(\omega)$  d'atteindre le point  $(x_0, y_0)$ . Et comme  $\theta$  est défini modulo  $2\pi$ , un nombre dénombrable de valeurs de  $\tau_2$  permet à la courbe paramétrée  $(x, y)_\theta(\omega)$  d'atteindre le point  $(x_0, y_0)$ .

Pour chacune de ces valeurs de  $\tau_2$  l'équation caractéristique 5.4 admet une solution imaginaire pure, l'équilibre n'est donc pas asymptotiquement stable.

Ce que nous avons montré se traduit en terme géométrique de la façon suivante :

$$\mathcal{S}_- = \bigcup_{\tau_2 \geq 0} R(\tau_2),$$

et cette région  $\mathcal{S}_-$  est déterminée par une fonction implicite.

□

**Théorème 4.** *Posons*

$$Sep_+ : x_0 \mapsto \sup \left\{ y_{x_0}^{(+)}(\omega) \mid \omega \in \left[ 0; \frac{\pi}{\tau_1} \right] \right\}$$

la fonction qui, à  $x_0 \geq c$ , associe le maximum de la fonction  $y_{x_0}$ , et notons  $\mathcal{S}_+$  l'épigraphe de la fonction  $Sep_+$  :

$$\mathcal{S}_+ = \{ (x, y) \in \mathbb{R}^2 \mid x \geq c \ \& \ y > Sep_+(x) \}.$$

Pour tout  $\tau_2 \geq 0$ , l'équilibre est instable si  $(a + b, -a + b) \in \mathcal{S}_+$ .

*Démonstration.* Pour tout  $\omega \in \left[ 0; \frac{\pi}{\tau_1} \right]$ , pour tout  $\theta \geq 0$ ,

$$y_{x(\omega, \theta)}^{(+)}(\omega) \leq Sep_+(x(\omega, \theta)).$$

Ainsi, pour tout  $\tau_2 \geq 0$ , la courbe paramétrée  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$  se situe sous le graphe de la fonction  $Sep_+$  dans le plan  $(x, y)$ . Comme la courbe paramétrée  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$  représente la frontière de stabilité à  $\tau_2$  fixé, le domaine  $\mathcal{S}_+$  est inclus dans la zone correspondant à un équilibre instable. □

Nous avons défini en premier lieu l'enveloppe de la famille de courbes  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$  par les valeurs de  $x$  et  $y$  en les couples  $(\omega, \tau_2)$  annulateurs de la fonction  $E$ . Or cette fonction  $E$ , que l'on peut écrire de la façon suivante

$$E(\omega, \tau_2) = \tau_1 (\omega + c \sin(\omega\tau_2)) \sin(\omega(\tau_2 - \tau_1)) - \sin(\omega\tau_2) \sin(\omega\tau_1), \quad (5.22)$$

n'est *a priori* pas résoluble analytiquement. En revanche, numériquement, on peut trouver des zéros de cette fonction. Par exemple, à  $\omega \in \left[ 0; \frac{\pi}{\tau_1} \right]$  fixé, il existe deux solutions  $(\omega, \tau_2)$ , l'une correspondant à  $\cos(\omega\tau_2) > 0$  et l'autre à  $\cos(\omega\tau_2) < 0$ . Ces deux solutions sont en fait à l'origine des deux courbes  $Sep_-$  et  $Sep_+$ , représentées en vert dans la Figure 5.8.

L'équation  $E$  permet donc de construire numériquement les frontières de stabilité et d'instabilité dans le plan  $(x, y)$ .

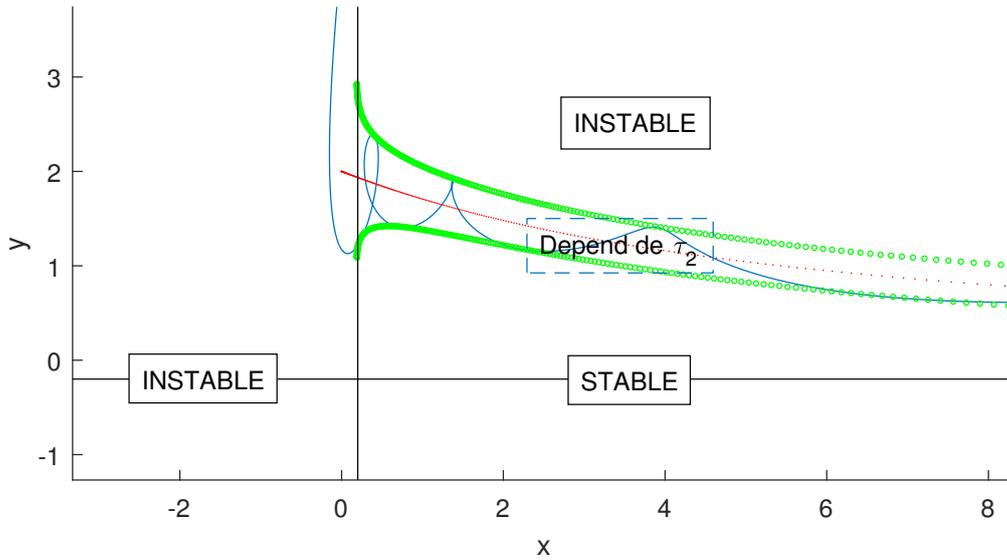


FIGURE 5.8 – Diagramme de stabilité dans le plan  $(x, y)$ . La courbe bleue est donnée par les équations (5.7) avec  $\tau_2 = 10\tau_1$ . La courbe verte représente les deux branches (inférieure et supérieure) de l’enveloppe, données par l’équation (5.18), elles ne dépendent pas de  $\tau_2$ . Pour la simulation on a choisit  $\tau_1 = 1$  et  $c = 0.2$ . Le cas  $\tau_2 = 0$  est représenté par la courbe rouge.

## 5.4 Conclusion

Sous l’hypothèse (H), nous avons dressé le diagramme de stabilité complet de l’équilibre trivial de l’équation différentielle à deux retards, dans l’espace de paramètre  $(x, y)$  (et donc  $(a, b)$  par simple rotation et homothétie). Nous avons mis en évidence une zone de stabilité optimale, valable pour tout retard  $\tau_2$ , une zone d’instabilité suffisante, ainsi qu’une zone dans laquelle la stabilité dépend de la valeur de  $\tau_2$ . En tout point de cette dernière zone, il existe toujours une valeur de  $\tau_2$  qui mène à l’instabilité. On peut conjecturer que la réciproque aussi est vraie : en tout point de cette zone, il existe toujours une valeur de  $\tau_2$  qui mène à la stabilité.

L’hypothèse (H) :  $c \leq \frac{\pi}{\tau_1}$  permet de conclure les deux théorèmes que nous présentons. Cependant nous conjecturons que c’est une hypothèse trop forte, dont on pourrait se dédouaner. En effet, même si numériquement le graphe de la courbe paramétrée  $(x, y)_{\tau_2}(\omega)$  est très complexe, il semble qu’il reste toujours minoré par la branche  $Y_0$ , comme sous l’hypothèse (H). Cela impliquerait que le Théorème 3 reste vrai sans supposer l’hypothèse (H).

Nos résultats soulèvent des questions intéressantes de modélisation, par exemple de systèmes biologiques. Dans ce domaine, de nombreux phénomènes sont modélisés par des boucles de rétroaction négative ou positive. La question de la stabilité dans le cas d’une unique boucle est déjà bien connue, mais la question de la stabilité dans le cas de deux boucles est encore mal connue, du moins dans le cas où elles sont de sens opposé (c’est-à-dire une boucle négative et une positive). En biologie il est plus fréquent de considérer des processus rétro-inhibés puisque les

processus rétro-activés sont de nature instable, néanmoins pour affiner la qualité d'un modèle, il peut être pertinent d'ajouter une boucle de rétroaction positive à une boucle de rétroaction négative. Dans ce cas, il est justifiable que son effet sur le système soit considéré petit. Cette remarque conforte notre choix de l'hypothèse (H) sur le coefficient  $c$  (qui représente l'effet de la boucle de rétroaction positive sur un système avec boucle principale négative).

# Bibliographie

- [1] Adimy M., Crauste F. et Ruan S., 2009. A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia. *Burns*, 65(4) :1–26.
- [2] Bélair J., Makey M. et Mahaffy J.M., 1994. Agestructured and two delay models for erythropoiesis. *Math. Biosci.*, 346(1995) :317–346.
- [3] Berezansky L., 2012. A Mathematical Model of Imatinib and Interferon-alpha Combined Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Funct. Differ. Equations*, 19 :257–266.
- [4] Bernard S. et Crauste F., 2014. Optimal linear stability condition for scalar differential equations with distributed delay. *ArXiv preprint*, pages 1–22.
- [5] Besse A., Clapp G.D., Bernard S., Nicolini F.E., Levy D. et Lepoutre T., 2017. Stability Analysis of a Model of Interaction Between the Immune System and Cancer Cells in Chronic Myelogenous Leukemia. *Bull. Math. Biol.*
- [6] Besse A., Lepoutre T. et Bernard S., 2017. Long-term treatment effects in chronic myeloid leukemia (accepted). *J. Math. Biol.*
- [7] Bortz D. Eigenvalues for Two-Lag Linear Delay Differential Equations. *IFAC-PapersOnLine*, pages 1–16.
- [8] Branford S., Cross N.C.P., Hochhaus A., Radich J.P. *et al.*, 2006. Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leuk. Off. J. Leuk. Soc. Am. Leuk. Res. Fund, U.K*, 20(11) :1925–1930.
- [9] Breccia M., Cannella L., Stefanizzi C., Latagliata R. *et al.*, 2010. Cytogenetic and molecular responses in chronic phase chronic myeloid leukaemia patients receiving low dose of imatinib for intolerance to standard dose. *Hematol. Oncol.*, 28 :89–92.
- [10] Burchert A., Inselmann S., Saussele S., Dietz C.T. *et al.*, 2015. Frequency of CTLA-4 Receptor Ligand (CD86, B7.2) -Positive Plasmacytoid Dendritic Cells Predicts Risk of Disease Recurrence after Tyrosine-Kinase Inhibitor Discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia : Results from a Prospective Substudy of the Euroski Trial. *Blood*, 126(23) :599.

- [11] Campbell S.A. et Ncube I. Stability in a scalar differential equation with multiple, distributed time delays. *J. Math. Anal. Appl.*, pages 1–16.
- [12] Chavez-Gonzalez A., Bakhshinejad B., Pakravan K., Guzman M.L. et Babashah S., 2016. Novel strategies for targeting leukemia stem cells : sounding the death knell for blood cancer. *Cell. Oncol.*, pages 1–20.
- [13] Chu S., McDonald T., Lin A., Chakraborty S. *et al.*, 2011. Persistence of leukemia stem cells in chronic myelogenous leukemia patients in prolonged remission with imatinib treatment. *Blood*, 118(20) :5565–5572.
- [14] Clairambault J., Gaubert S. et Lepoutre T., 2011. Circadian rhythm and cell population growth. *Math. Comput. Model.*, 53(7-8) :1558–1567.
- [15] Clapp G.D., 2016. *Applying Mathematical Models to Study the Role of the Immune System in Chronic Myelogenous Leukemia*. Thèse de doctorat.
- [16] Clapp G.D., Lepoutre T., El Cheikh R., Bernard S. *et al.*, 2015. Implication of the autologous immune system in BCR-ABL transcript variations in chronic myelogenous leukemia patients treated with imatinib. *Cancer Res.*, 75(19) :4053–4062.
- [17] DeConde R., Kim P.S., Levy D. et Lee P.P., 2005. Post-transplantation dynamics of the immune response to chronic myelogenous leukemia. *J. Theor. Biol.*, 236(1) :39–59.
- [18] Deininger M.W., Goldman J.M. et Melo J.V., 2015. Nilotinib product information. *Blood*, 18(1) :31–43.
- [19] Doumic-Jauffret M., Kim P.S. et Perthame B., 2010. Stability Analysis of a Simplified Yet Complete Model for Chronic Myelogenous Leukemia. *Bull. Math. Biol.*, 72(7) :1732–1759.
- [20] Druker B.J., 2009. Perspectives on the development of imatinib and the future of cancer research. *Nat. Med.*, 15(10) :1149–1152.
- [21] Druker B.J., Guilhot F., O’Brien S.G., Gathmann I. *et al.*, 2006. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 355(23) :2408–17.
- [22] El-Morshedy H.A., Röst G. et Ruiz-Herrera A., 2016. Global dynamics of delay recruitment models with maximized lifespan. *Zeitschrift für Angew. Math. und Phys.*, 67(3) :56.
- [23] Erneux T., 2009. *Applied Delay Differential Equations*, tome 3.
- [24] Falkenburg J.H., Wafelman a.R., Joosten P., Smit W.M. *et al.*, 1999. Complete remission of accelerated phase chronic myeloid leukemia by treatment with leukemia-reactive cytotoxic T lymphocytes. *Blood*, 94(4) :1201–1208.

- [25] Giallongo C., Parrinello N., Brundo M.V., Raccuia S.A. *et al.*, 2015. Myeloid derived suppressor cells in chronic myeloid leukemia. *Front. Oncol.*, 5(May) :107.
- [26] Glauche I., Horn K., Horn M., Thielecke L. *et al.*, 2012. Therapy of chronic myeloid leukaemia can benefit from the activation of stem cells : simulation studies of different treatment combinations. *Br. J. Cancer*, 106(11) :1742–52.
- [27] Graham S.M., Jorgensen H.G., Allan E.K., Pearson C. *et al.*, 2002. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood*, 99(1) :319–325.
- [28] Hale J. et Huang W., 1993. Global Geometry of the Stable Regions for Two Delay Differential Equations.
- [29] Hehlmann R., Müller M.C., Lauseker M., Hanfstein B. *et al.*, 2014. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib : Results from the randomized CML-Study IV. *J. Clin. Oncol.*, 32(5) :415–423.
- [30] Helal M., Adimy M., Lakmeche A. et Pujo-menjouet L. Analysis of mathematical model of leukemia. 01005(2015).
- [31] Ilander M., Kreutzman A. et Mustjoki S., 2014. IFN $\alpha$  induces prolonged remissions modeling curative immunologic responses in chronic myeloid leukemia. *Oncimmunology*, 3(April) :e28781.
- [32] Kavalerchik E., Goff D. et Jamieson C.H., 2008. Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells. *J. Clin. Oncol.*, 26(17) :2911–2915.
- [33] Kim P.S., Lee P.P. et Levy D., 2008. A PDE model for imatinib-treated chronic myelogenous leukemia. *Bull. Math. Biol.*, 70(7) :1994–2016.
- [34] Kim P.S., Lee P.P. et Levy D., 2008. Dynamics and potential impact of the immune response to chronic myelogenous leukemia. *PLoS Comput. Biol.*, 4(6) :e1000095.
- [35] Kim P.S., Lee P.P. et Levy D., 2008. Modeling imatinib-treated chronic myelogenous leukemia : Reducing the complexity of agent-based models. *Bull. Math. Biol.*, 70(3) :728–744.
- [36] Komarova N.L. et Wodarz D., 2007. Effect of cellular quiescence on the success of targeted CML therapy. *PLoS One*, 2(10) :e990.
- [37] Kuang Y., 2012. Delay differential equations. *Encycl. Theor. Ecol.*, pages 163–166.
- [38] Kuznetsov V.A., Makalkin I.A., Taylor M.A. et Perelson A.S., 1994. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors : Parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bull. Math. Biol.*, 56(2) :295–321.

- [39] Lavielle M., 2014. *Mixed Effects Models for the Population Approach*. Chapman and Hall/CRC.
- [40] Loeffler M., Bungart B., Goris H., Schmitz S. et Nijhof W., 1989. Hemopoiesis during thiamphenicol treatment. II. A theoretical analysis shows consistency of new data with a previously hypothesized model of stem cell regulation. *Exp. Hematol.*, 17(9) :962–967.
- [41] Mackey M. et Milton J., 1987. Dynamical Diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 504(1) :16–32.
- [42] Mackey M.C., 1979. Dynamic haematological disorders of stem cell origin. *Biophys. Biochem. Inf. Transf. Recognit.*, pages 373–409.
- [43] Mahaffy J.M. et Busken T.C., 2015. Regions of stability for a linear differential equation with two rationally dependent delays. *Discret. Contin. Dyn. Syst. Ser. A*, 35(10) :4955–4986.
- [44] Mahon F.X., Réa D., Guilhot J., Guilhot F. *et al.*, 2010. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years : the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.*, 11(11) :1029–1035.
- [45] Michor F., Hughes T.P., Iwasa Y., Branford S. *et al.*, 2005. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. *Nature*, 435(June) :1267–1270.
- [46] Moore H. et Li N.K., 2004. A mathematical model for chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction. *J. Theor. Biol.*, 227(4) :513–523.
- [47] Nanda S., Moore H. et Lenhart S., 2007. Optimal control of treatment in a mathematical model of chronic myelogenous leukemia. *Math. Biosci.*, 210(1) :143–156.
- [48] O’Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A., Gathmann I. *et al.*, 2003. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 348(11) :994–1004.
- [49] Preudhomme C., Guilhot J., Nicolini F.E., Guerci-Bresler A. *et al.*, 2010. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 363(26) :2511–21.
- [50] Pujo-Menjouet L., Bernard S. et Mackey M.C., 2005. Long Period Oscillations In A G0 Model Of Hematopoietic Stem Cells. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, 4(98) :312–332.
- [51] Pujo-Menjouet L. et Mackey M.C., 2004. Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia. *Comptes Rendus - Biol.*, 327(3) :235–244.
- [52] Riether C., Schürch C.M. et Ochskenbein A.F., 2015. Regulation of hematopoietic and leukemic stem cells by the immune system. *Cell Death Differ.*, 22(2) :187–98.

- [53] Roeder I., Herberg M. et Horn M., 2009. An "age"-structured model of hematopoietic stem cell organization with application to chronic myeloid leukemia. *Bull. Math. Biol.*, 71(3) :602–626.
- [54] Roeder I., Horn M., Glauche I., Hochhaus A., Mueller M.C. et Loeffler M., 2006. Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia : functional insights and clinical implications. *Nat. Med.*, 12(10) :1181–1184.
- [55] Ross D.M., Branford S., Seymour J.F., Schwarzer a.P. *et al.*, 2010. Patients with chronic myeloid leukemia who maintain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistent leukemia by DNA PCR. *Leuk. Off. J. Leuk. Soc. Am. Leuk. Res. Fund, U.K.*, 24(10) :1719–1724.
- [56] Rousselot P., Huguet F., Rea D., Legros L. *et al.*, 2007. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*, 109(1) :58–60.
- [57] Ruan S. et Wei J., 2003. On the zeros of transcendental functions with applications to stability of delay differential equations with two delays. *Dyn. Contin. Discret. Impuls. Syst. Ser. A Math. Anal.*, 10(6) :863–874.
- [58] Samson A., Lavielle M. et Mentré F., 2006. Extension of the SAEM algorithm to left-censored data in nonlinear mixed-effects model : Application to HIV dynamics model. *Comput. Stat. Data Anal.*, 51(3) :1562–1574.





# Modélisation Mathématique de la Leucémie Myéloïde Chronique

**Résumé :** Cette thèse porte sur la dynamique de modèles de leucémie myéloïde chronique (LMC). Les modèles qui nous intéressent décrivent les populations de cellules leucémiques dans la moelle osseuse ou le sang, en compétition avec des populations de cellules saines ou avec le système immunitaire. Dans un premier chapitre, nous proposons une version mathématiquement analysable d'un modèle à équations différentielles ordinaires qui décrit l'interaction du système immunitaire avec les cellules leucémiques. Nous caractérisons l'existence d'équilibres et leur stabilité puis nous fournissons une analyse de bifurcation complète en co-dimension 1. Dans un deuxième chapitre, nous confrontons ce modèle à des données cliniques. Dans un troisième chapitre, nous proposons et analysons une version simplifiée d'un modèle d'équations aux dérivées partielles qui décrit la prolifération et la différenciation des cellules souches leucémiques dans la moelle osseuse et l'effet d'un traitement par ITK sur ces cellules. Nous nous intéressons au comportement à long terme des solutions, et à sa dépendance vis à vis du traitement. Dans un quatrième et dernier chapitre, nous nous intéressons à la stabilité des équations différentielles scalaires et autonomes à deux retards, qui apparaissent naturellement dans la modélisation de nombreux phénomènes biologiques ou physiques, comme la LMC.

**Mots clés :** Modélisation ; Analyse de stabilité ; EDO ; EDP ; EDR.

## *Mathematical Modeling of Chronic Myelogenous Leukemia*

**Abstract :** This thesis deals with the dynamics of models of chronic myeloid leukemia (CML). Models of interest describe leukemic cell populations in the bone marrow or in the blood, in competition with healthy cell populations or with the immune system. In a first chapter, we propose a mathematically tractable version of an ordinary differential equation model that describes the interaction of the immune system with leukemic cells. We characterize the existence of steady states and their stability and then we provide a complete bifurcation analysis in co-dimension 1. In a second chapter, we confront this model with clinical data. In a third chapter we propose and analyze a simplified version of a model of partial differential equations that describes the proliferation and differentiation of leukemic stem cells in the bone marrow and the effect of an TKI treatment on these cells. We are interested in the long-term behavior of the solutions, and its dependence on treatment. In a fourth and final chapter, we are interested in the stability of scalar and autonomous differential equations with two delays, which appear naturally in the modeling of many biological or physical phenomena, such as CML.

**Keywords :** Modeling ; Stability analysis ; ODE ; PDE ; DDE.

**Image en couverture :** Frontière de stabilité d'équations différentielles à deux retards.

