

Université de Montréal

**Sur un modèle d'érythropoïèse comportant un
taux de mortalité dynamique**

par

Frédéric Paquin-Lefebvre

Département de mathématiques et de statistique
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en mathématiques
orientation mathématiques appliquées

12 janvier 2015

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**Sur un modèle d'érythropoïèse comportant un
taux de mortalité dynamique**

présenté par

Frédéric Paquin-Lefebvre

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Michel Delfour

(président-rapporteur)

Jacques Bélair

(directeur de recherche)

Christiane Rousseau

(membre du jury)

Mémoire accepté le

30 décembre 2014

SOMMAIRE

Ce mémoire concerne la modélisation mathématique de l'érythropoïèse, à savoir le processus de production des érythrocytes (ou globules rouges) et sa régulation par l'érythropoïétine, une hormone de contrôle. Nous proposons une extension d'un modèle d'érythropoïèse tenant compte du vieillissement des cellules matures. D'abord, nous considérons un modèle structuré en maturité avec condition limite mouvante, dont la dynamique est capturée par des équations d'advection. Biologiquement, la condition limite mouvante signifie que la durée de vie maximale varie afin qu'il y ait toujours un flux constant de cellules éliminées. Par la suite, des hypothèses sur la biologie sont introduites pour simplifier ce modèle et le ramener à un système de trois équations différentielles à retard pour la population totale, la concentration d'hormones ainsi que la durée de vie maximale. Un système alternatif composé de deux équations avec deux retards constants est obtenu en supposant que la durée de vie maximale soit fixe. Enfin, un nouveau modèle est introduit, lequel comporte un taux de mortalité augmentant exponentiellement en fonction du niveau de maturité des érythrocytes. Une analyse de stabilité linéaire permet de détecter des bifurcations de Hopf simple et double émergeant des variations du gain dans la boucle de feedback et de paramètres associés à la fonction de survie. Des simulations numériques suggèrent aussi une perte de stabilité causée par des interactions entre deux modes linéaires et l'existence d'un tore de dimension deux dans l'espace de phase autour de la solution stationnaire.

Mots-clés : érythropoïèse, érythrocytes, modèle structuré en maturité, équations différentielles à retard, fonction de survie, sénescence, taux de mortalité, diagramme de stabilité, bifurcation de Hopf, variété centre, nonlinéaire.

SUMMARY

This thesis addresses erythropoiesis mathematical modeling, which is the process of erythrocytes production and its regulation by erythropeitin. We propose an erythropoiesis model extension which includes aging of mature cells. First, we consider an age-structured model with moving boundary condition, whose dynamics are represented by advection equations. Biologically, the moving boundary condition means that the maximal lifespan varies to account for a constant degraded cells flux. Then, hypotheses are introduced to simplify and transform the model into a system of three delay differential equations for the total population, the hormone concentration and the maximal lifespan. An alternative model composed of two equations with two constant delays is obtained by supposing that the maximal lifespan is constant. Finally, a new model is introduced, which includes an exponential death rate depending on erythrocytes maturity level. A linear stability analysis allows to detect simple and double Hopf bifurcations emerging from variations of the gain in the feedback loop and from parameters associated to the survival function. Numerical simulations also suggest a loss of stability caused by interactions between two linear modes and the existence of a two dimensional torus in the phase space close to the stationary solution.

Keywords : erythropoiesis, erythrocytes, age-structured model, delay differential equations, survival function, senescence, mortality rate, stability diagram, Hopf bifurcation, center manifold, nonlinear.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	v
Summary	vii
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xiii
Remerciements	xv
Introduction	1
Chapitre 1. Modèle général d'érythropoïèse avec structure d'âge	5
1.1. Dérivation des équations du modèle.....	5
1.2. Solution par la méthode des courbes caractéristiques	8
Chapitre 2. Modèles d'érythropoïèse avec taux de mortalité constant	13
2.1. Hypothèses simplificatrices.....	13
2.2. Durée de vie maximale variable (condition limite mouvante).....	14
2.2.1. Analyse de stabilité linéaire	15
2.2.2. Simulations numériques	19
2.3. Durée de vie maximale fixe	23
2.3.1. Analyse de stabilité linéaire	24
2.3.2. Simulations numériques	26
Chapitre 3. Le rôle dynamique du taux de mortalité	29
3.1. Analyse de survie	29
3.2. Système d'équations	34
3.3. Linéarisation et équations caractéristiques.....	35

3.4. Première analyse de bifurcation	36
3.5. Simulations numériques du modèle nonlinéaire	40
3.6. Seconde analyse de bifurcation	42
3.7. Simulations numériques du modèle nonlinéaire	48
Conclusion	55
Bibliographie	59
Annexe A. Analyse de stabilité d'un modèle d'érythropoïèse avec taux de mortalité constant	A-i
A.1. Analyse linéaire	A-ii
A.2. Construction de l'espace centre	A-vi
A.3. Variété centre et forme normale	A-viii
A.4. Évaluation numérique du coefficient du terme cubique	A-x

LISTE DES FIGURES

0.1	Un aperçu de l'érythropoïèse et de ses différents stades de différenciation. (adapté de [BMM95])	2
1.1	Représentation schématique d'un modèle d'érythropoïèse avec structure d'âge incluant une condition limite mouvante. (adapté de [MBM98]) .	7
1.2	Courbes caractéristiques $(t(s), \mu(s))$ dans le domaine S . (adapté de [BMM95])	9
2.1	Diagramme de stabilité du modèle d'érythropoïèse avec condition limite mouvante. La perte de stabilité survient aux alentours de $\gamma_c = 0,08$. .	18
2.2	Retour à l'équilibre suite à un don représentant 5 % de la population d'érythrocytes.....	20
2.3	Don de sang pour un humain normal : variations de la durée de vie maximale.	21
2.4	Anémie hémolytique auto-immune chez le lapin.	22
2.5	Anémie hémolytique auto-immune chez le lapin : variations de la durée de vie maximale.....	23
2.6	Diagramme de stabilité du modèle d'érythropoïèse avec deux retards constants.	26
2.7	Don de sang chez un humain normal (modèle d'érythropoïèse avec deux retards constants).....	27
2.8	Anémie hémolytique auto-immune chez le lapin (modèle d'érythropoïèse avec deux retards constants).....	28
3.1	Fonctions de survie, $\bar{\nu}_F = 50$	32
3.2	Fonctions de densité, $\bar{\nu}_F = 50$	33
3.3	Fonctions d'aléa (taux de mortalité), $\bar{\nu}_F = 50$	34
3.4	Diagramme de stabilité dans le plan des paramètres (θ, A)	38

3.5	Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ avec $\theta = 0, 3$	41
3.6	Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ avec $\theta = 1, 5$	42
3.7	Courbe $H(x, y) = 0$	44
3.8	Diagramme de stabilité dans le plan $(\bar{\nu}_F, A)$ avec $\mu_F = 3$ et $k = 6, 65$	46
3.9	Courbes $F_1 = 0$ et $F_2 = 0$ et points d'intersection.	47
3.10	Diagramme de stabilité dans le plan $(\bar{\nu}_F, A)$ avec $\mu_F = 6$ et $k = 2, 8$	48
3.11	Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 65$	49
3.12	Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 56$	50
3.13	Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 55$	51
3.14	Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 54$	52
3.15	Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 53$	53
3.16	Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 52$	54
A.1	Diagramme de stabilité. Valeurs des paramètres pour un humain normal.	A-iv
A.2	Évaluation numérique du coefficient du terme cubique de la forme normale.	A-xii

LISTE DES TABLEAUX

2.1	Valeurs des paramètres.....	19
-----	-----------------------------	----

REMERCIEMENTS

Il est maintenant venu le temps de dire au revoir, mais surtout, merci ! Je suis sincèrement reconnaissant envers mon directeur de recherche, Jacques Bélair, pour m'avoir suggéré un projet stimulant dans lequel j'ai pu me développer et apprendre énormément. Il m'a fait découvrir un sujet de recherche des plus passionnants, celui de la biologie mathématique. Ce domaine m'a tant intéressé, que sous son impulsion et suite à une école d'été en biologie mathématique à l'Université Memorial, j'ai décidé d'entreprendre des études de doctorat. De plus, le soutien financier de M. Bélair durant mes deux premières sessions de maîtrise m'a permis de me consacrer pleinement à mes études. Enfin, son humour et ses conseils toujours pleins de sens ont rendu nos entretiens agréables.

J'aimerais également remercier tous les professeurs du Département de Mathématiques et de Statistique qui m'ont enseigné et influencé. Les conseils de Christiane Rousseau, qui a joué un rôle déterminant dans mon choix d'étudier à l'Université de Montréal et qui a accepté d'être membre de mon jury, m'ont guidé tout au long de mon parcours académique. Je remercie aussi Michel Delfour pour avoir lui aussi accepté de lire ce mémoire. Paul Arminjon, qui nous a malheureusement quitté en 2011, m'a offert une première opportunité de stage de recherche en mathématiques. Merci aussi à Yvan Saint-Aubin et Marlène Frigon pour leur enseignement exigeant, mais toujours stimulant et passionnant !

J'ai aussi eu la chance de travailler à l'extérieur du milieu universitaire. Je veux remercier Denis Gilbert, mon superviseur de stage à l'Institut Maurice-Lamontagne, pour sa contribution à mon développement scientifique. Je suis également reconnaissant envers mon oncle, Jacques Paquin, qui m'aura donné l'opportunité d'utiliser mes compétences mathématiques en entreprise.

Je remercie le Fonds de recherche du Québec - Nature et technologies (FR-QNT), dont le soutien financier m'aura permis de terminer ma maîtrise sans aucun souci. Enfin, l'octroi d'une bourse du Conseil de Recherche en Sciences Naturelles et Génie (CRSNG) me permettra d'entreprendre mon doctorat à l'Université de la Colombie-Britannique.

Un grand merci à tous les collègues et amis que j'ai côtoyés au cours de mes cinq années passées à Montréal. Hélène, avec ses notes de cours d'une clarté irréprochable et d'une calligraphie impeccable, a contribué à ma réussite ! Je vais également m'ennuyer de gargantuesques soupers au Khyber Pass avec d'épiques discussions en compagnie d'Alexandre, Christian, Jean-François, Michaël et Vincent. Merci aussi à Ricardo, Sabrina et Sebastian pour toutes ces heures passées à improviser en bonne compagnie, de même que tous les spectacles hilarants auxquels nous avons assisté et même parfois, donné ! Enfin, je n'oublie pas mes colocs passés et actuels de Circle Road, en particulier Michaël avec qui j'ai beaucoup voyagé. Finalement, je remercie ma famille, qui m'a supporté dans les moments plus difficiles, mais surtout, dont chaque membre m'a toujours inspiré. Un gros merci à mes parents, mon frère et ma sœur !

INTRODUCTION

Chaque jour, notre organisme produit 3×10^9 érythrocytes pour chaque kilogramme de masse corporelle [BMM95]. Le processus par lequel ces cellules, communément appelées globules rouges, sont produites se nomme érythropoïèse. En ce qui a trait au volume, les érythrocytes forment la plus imposante lignée cellulaire sanguine [Mah99]. Leur rôle est vital au sein de l'organisme, alors qu'ils sont chargés du transport de l'oxygène jusqu'aux tissus.

Dans ce mémoire, nous nous intéressons aux mécanismes de production et de destruction des érythrocytes, ainsi qu'à leur modélisation. La production des érythrocytes débute dans la moelle osseuse, avec les cellules souches hématopoïétiques. Les différentes lignées cellulaires sanguines sont issues de la différenciation, de la prolifération et de la maturation des cellules souches (hématopoïèse). Tel qu'illustré sur la figure 0.1, plusieurs stades de développement font suite aux cellules souches avant l'obtention des globules rouges matures. Pour des fins de modélisation, nous définissons l'ensemble des cellules en développement comme étant la population de cellules précurseurs.

D'abord, les cellules souches se développent successivement en cellules érythroïdes d'éclosion (BFU-Es) et formant des colonies (CFU-Es). Une fois ces stades passés, la maturation s'effectue par accumulation de molécules d'hémoglobine qui, une fois matures, permettront aux érythrocytes de transporter le dioxygène. La différenciation se poursuit ensuite avec les proérythroblastes, suivis par les érythroblastes et finalement les réticulocytes, ce dernier stade étant marqué par la fin de la division cellulaire. Au cours de ces transformations, les cellules précurseurs éjectent leur noyau et leurs organites cellulaires. Éventuellement, elles quittent la moelle osseuse pour rejoindre le système sanguin sous forme d'érythrocytes matures. Chez l'humain, environ six jours sont nécessaires pour qu'une cellule précurseur devienne mature.

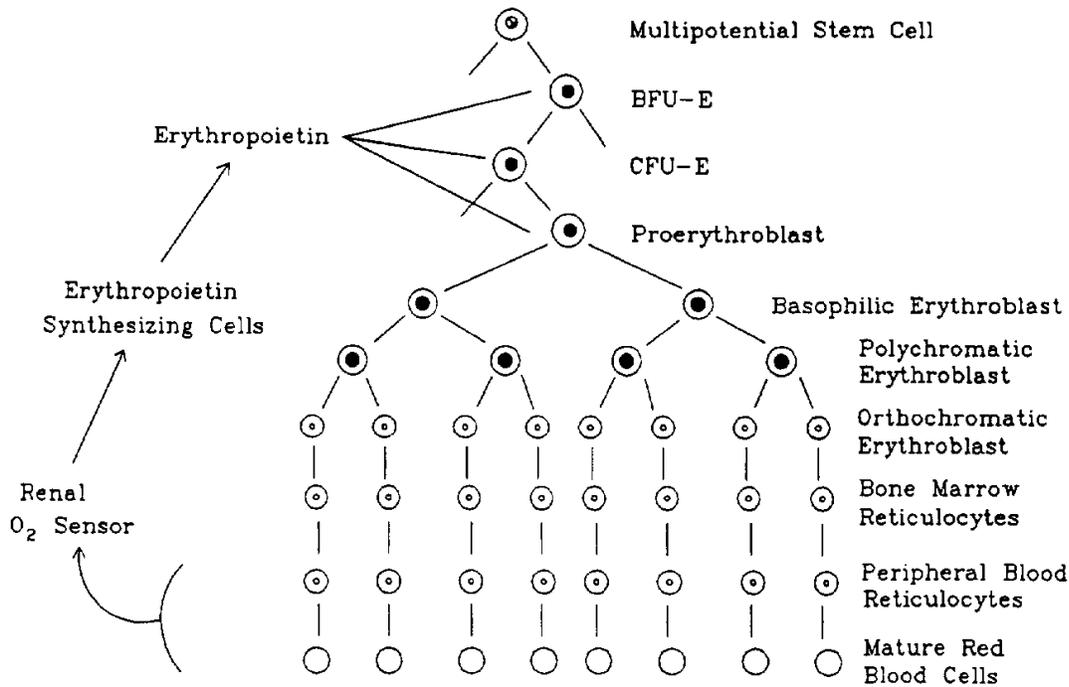


FIGURE 0.1. Un aperçu de l'érythropoïèse et de ses différents stades de différenciation. (adapté de [BMM95])

L'érythropoïétine (EPO) est la principale hormone contrôlant la production des érythrocytes ([BMM95], [MBM98], [Mah99]). Quoique les mécanismes de son action demeurent partiellement inconnus, il semblerait que l'EPO stimule le recrutement de nouvelles cellules précurseurs, contrôle la taille de leur population en interrompant l'apoptose (mort cellulaire programmée) et accélère la vitesse de maturation [MBM98]. D'autre part, l'érythropoïétine est produite par des cellules rénales sensibles à l'oxygène. Lorsque la concentration sanguine d'oxygène diminue, ces cellules libèrent davantage d'érythropoïétine. Les quantités d'oxygène sanguin et d'érythrocytes en circulation étant proportionnelles, il y a une rétroaction négative avec retard entre la quantité d'érythropoïétine et la population totale d'érythrocytes matures. Cette rétroaction négative constitue une hypothèse clé des modèles mathématiques qui seront présentés dans les chapitres suivants.

Chez l'humain, les érythrocytes matures vivent approximativement 120 jours. Leur destruction éventuelle est certaine, car ils ne possèdent pas de noyau ni d'organe cellulaire leur permettant de réparer les dommages membranaires causés par la circulation sanguine [KCD11]. Par conséquent, la déformation de la membrane cellulaire lors du passage par les capillaires sanguins constitue la source première du vieillissement [MBM98]. Lorsque les érythrocytes ont atteint un âge avancé, ils sont éliminés par les macrophages, une sorte de globules blancs. Il a

aussi été suggéré que les érythrocytes sont sujets à d'autres sources de destruction, notamment la mort précoce des cellules non viables (mortalité infantile) et une mortalité aléatoire durant la circulation sanguine [KCD11].

Différentes approches ont été empruntées pour modéliser l'érythropoïèse, lesquelles dépendent du niveau souhaité de description biologique ainsi que des objectifs. Par exemple, en supposant que la durée de vie des érythrocytes soit une variable aléatoire continue, il est possible de développer un modèle stochastique permettant de reproduire des données expérimentales sur la survie des globules rouges [KCD11]. Toutefois, cette approche ignore les mécanismes physiologiques soutenant la production des érythrocytes, de même que l'influence de facteurs hormonaux tels que l'érythropoïétine.

Les systèmes d'équations différentielles, d'équations aux dérivées partielles et d'équations différentielles à retard sont aussi grandement utilisés pour modéliser l'érythropoïèse, de même que le processus plus général qu'est l'hématopoïèse [FM09]. Par exemple, avec ses stades de développement successifs, l'érythropoïèse est un candidat naturel pour le développement d'un modèle de populations structuré en maturité. L'idée derrière cette approche est de diviser la population de cellules selon leur différenciation, puis d'associer une densité distribuée selon le temps et l'âge à chaque compartiment. L'évolution de la densité est alors décrite par une équation aux dérivées partielles, typiquement une équation d'advection. Cette approche a été utilisée par [BMM95] et [MBM98].

Largement utilisées en biologie [Smi10], les équations différentielles à retard permettent le développement de modèles plus réalistes qu'avec les équations différentielles ordinaires. Ces équations sont idéales pour modéliser des systèmes dans lesquels les interactions ne se font pas de manière instantanée, en l'occurrence l'érythropoïèse. La rétroaction négative entre l'érythropoïétine et la population d'érythrocytes matures implique que le taux de croissance de la population dépende des états passés de la population, avec un retard correspondant au temps de maturation des cellules précurseurs. Comparés aux équations d'advection utilisées dans les modèles structurés en âge, les systèmes d'équations à retard sont plus faciles à analyser mathématiquement, en particulier par des simulations numériques et la théorie des bifurcations. Sous certaines hypothèses, il est toutefois possible de réduire les modèles d'érythropoïèse structurés en âge en systèmes d'équations différentielles à retard. Les hypothèses nécessaires et la procédure sont présentées dans [BMM95] et [MBM98].

L'objectif du présent travail est de créer et d'analyser un modèle d'érythropoïèse dont les mécanismes de destruction tiennent compte du vieillissement des érythrocytes. En fait, nous utilisons des éléments propres à l'analyse de survie

pour étendre le modèle développé dans [MBM98]. Le nouveau modèle comporte un taux de mortalité variant selon la maturité des cellules, comme dans [KCD11]. Ce projet de recherche s'inscrit dans une longue tradition d'investigation et d'extension de modèles mathématiques de l'érythropoïèse. Précédemment, le rôle de la vitesse de maturation des cellules précurseurs a été investigué dans [BM01].

L'organisation du mémoire est présentée comme suit. Le chapitre 1 présente un modèle d'érythropoïèse structuré en maturité. En intégrant les équations d'advection sur leurs courbes caractéristiques, nous établissons la solution générale du modèle. Au chapitre 2 sont présentées les hypothèses permettant de réduire la solution générale en un système d'équations différentielles à retard. Ensuite, deux modèles avec taux de mortalité constant sont sommairement analysés. Le premier suppose que le flux de cellules éliminées est constant, avec comme conséquence que la durée de vie maximale est variable [MBM98]. Le deuxième suppose que la durée de vie maximale des érythrocytes matures est fixe [BMM95]. Finalement, le chapitre 3 présente le nouveau modèle comportant un taux de mortalité dynamique. Une analyse de stabilité linéaire accompagnée de nombreuses simulations numériques est présentée. En annexe A, nous effectuons l'analyse de stabilité détaillée d'un modèle d'érythropoïèse comportant un taux de mortalité constant [MBM98], laquelle permet de confirmer les résultats de [Bé98].

Chapitre 1

MODÈLE GÉNÉRAL D'ÉRYTHROPOÏÈSE AVEC STRUCTURE D'ÂGE

Les équations différentielles sont largement utilisées en dynamique des populations. Par exemple, l'équation suivante permet de modéliser l'évolution d'une population dans un environnement aux ressources illimitées :

$$\frac{dN}{dt} = \beta N - \gamma N, \quad (1.0.1)$$

où N , β et γ correspondent respectivement à la taille, au taux de natalité ainsi qu'au taux de mortalité de la population. Cette équation néglige cependant plusieurs réalités biologiques telles que le temps de maturation (les nouveaux individus doivent se développer avant de se reproduire...), le vieillissement et ses effets négatifs, ou bien encore la dépendance des taux de natalité et mortalité. Ces facteurs ne peuvent être ignorés dans la construction d'un modèle réaliste de l'érythropoïèse. Environ six jours sont nécessaires aux cellules précurseurs pour devenir matures. D'autre part, des études expérimentales [SR46] suggèrent que la durée de vie des érythrocytes matures n'est pas distribuée exponentiellement. Enfin, nous savons que l'érythropoïétine affecte le taux de natalité.

D'avantage sophistiqués et flexibles, les modèles de populations structurés en maturité permettent de considérer ces particularités biologiques fondamentales pour l'érythropoïèse. Ce chapitre présente la dérivation d'un modèle structuré en âge, de même que sa solution générale obtenue en intégrant les équations d'advection sur leurs courbes caractéristiques.

1.1. DÉRIVATION DES ÉQUATIONS DU MODÈLE

Nous considérons une population d'érythrocytes composée de cellules précurseurs et de cellules matures. Soit $p(t, \mu)$ la densité de cellules précurseurs, définie

comme le nombre de cellules par unité d'âge μ , lequel pourrait représenter la quantité accumulée d'hémoglobine. La concentration sanguine d'érythropoïétine, qui stimule le recrutement, la prolifération et la maturation des cellules précurseurs, est une variable d'état définie par $E(t)$. Soit $V(E)$ la vitesse de maturation, et soit $S_0(E)$ le flux de nouvelles cellules précurseurs recrutées parmi les cellules souches hématopoïétiques. Ces quantités doivent satisfaire la condition limite suivante :

$$S_0(E) = V(E)p(t, 0). \quad (1.1.1)$$

Ainsi, les flux à la frontière du domaine doivent être égaux. Soit $\beta(\mu, E)$ le taux de natalité des cellules précurseurs. En fait, la prolifération survient seulement dans les premiers instants de l'érythropoïèse (voir figure 1.1).

Deux mécanismes de perte affectent la population de cellules précurseurs : l'apoptose (mort cellulaire programmée) et le transfert vers la population de cellules matures. Nous supposons que le taux de mortalité par apoptose est $\alpha(\mu, E)$ et que les âges de transition sont distribués selon la densité $h(\mu - \bar{\mu})$, $\bar{\mu}$ étant l'âge moyen de transition. Si μ_F est le niveau maximal de maturité, alors la densité satisfait :

$$\int_0^{\mu_F} h(\mu - \bar{\mu}) d\mu = 1.$$

Considérons le taux de transfert $H(\mu)$ entre les deux populations, c'est-à-dire la probabilité de transition par unité d'âge μ . L'analyse de survie nous indique que cette quantité équivaut à la fonction d'aléa, laquelle correspond au rapport entre la densité et la fonction de survie :

$$H(\mu) = \frac{h(\mu - \bar{\mu})}{\int_{\mu}^{\mu_F} h(s - \bar{\mu}) ds}. \quad (1.1.2)$$

Avec ces hypothèses et conditions, la densité de cellules précurseurs $p(t, \mu)$ satisfait l'équation d'advection suivante

$$\frac{\partial p}{\partial t} + V(E) \frac{\partial p}{\partial \mu} = V(E) [\beta(\mu, E) - \alpha(\mu, E) - H(\mu)] p, \quad (1.1.3)$$

sur le domaine rectangulaire semi-infini défini par $t > 0$ et $0 < \mu < \mu_F$.

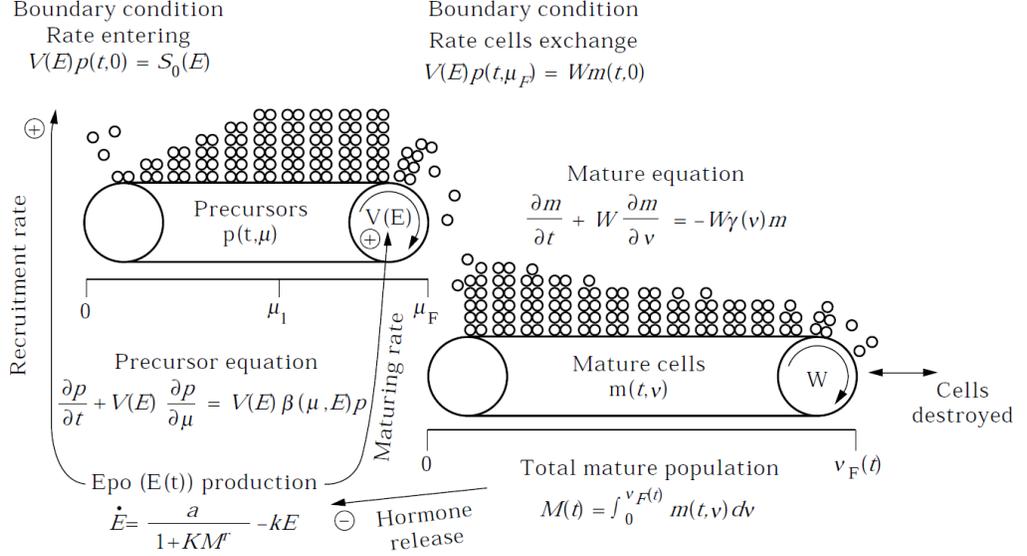


FIGURE 1.1. Représentation schématique d'un modèle d'érythropoïèse avec structure d'âge incluant une condition limite mouvante. (adapté de [MBM98])

Soit $m(t, \nu)$ la densité d'érythrocytes matures en circulation au temps t et d'âge ν . Le vieillissement dépendant principalement du nombre de passages au travers des capillaires sanguins, nous supposons que la vitesse de maturation est une constante W . La condition limite entre les populations de cellules précurseurs et matures établit l'égalité des flux à la frontière des domaines :

$$V(E) \int_0^{\mu_F} h(\mu - \bar{\mu})p(t, \mu)d\mu = Wm(t, 0). \quad (1.1.4)$$

Le modèle suppose que les érythrocytes âgés sont éliminés activement par les macrophages. Si la quantité de macrophages est grandement inférieure au nombre d'érythrocytes âgés et que les macrophages ont atteint l'état de satiété, alors le flux hors de la population mature est une constante. Pour satisfaire ce critère, l'âge maximal $\nu_F(t)$ des cellules matures doit varier. En supposant que Q corresponde au taux d'élimination des cellules âgées, la condition limite est donnée par :

$$(W - \dot{\nu}_F(t))m(t, \nu_F(t)) = Q. \quad (1.1.5)$$

Le lecteur intéressé peut consulter la dérivation détaillée de cette condition limite dans [MBM98]. Soit $\gamma(\nu)$ le taux de mortalité, lequel dépend seulement du niveau de maturité. Alors, l'équation d'advection décrivant l'évolution de la densité de cellules matures $m(t, \nu)$ est donnée par :

$$\frac{\partial m}{\partial t} + W \frac{\partial m}{\partial \nu} = -W \gamma(\nu) m \quad (1.1.6)$$

sur le domaine rectangulaire semi-infini défini par $t > 0$ et $0 < \nu < \nu_F(t)$, avec $\nu_F(t)$ satisfaisant l'équation 1.1.5.

Il faut aussi formuler une équation d'évolution pour la concentration d'érythropoïétine $E(t)$. Or, il y a une rétroaction négative entre la variable $E(t)$ et la population totale d'érythrocytes matures $M(t)$, laquelle est obtenue en intégrant la densité :

$$M(t) = \int_0^{\nu_F(t)} m(t, \nu) d\nu. \quad (1.1.7)$$

Par conséquent, le taux de production de l'hormone dépend de la population totale $M(t)$. L'équation différentielle pour $E(t)$ est donnée par

$$\frac{dE(t)}{dt} = f(M(t)) - kE(t), \quad (1.1.8)$$

où k est le taux d'élimination et $f(M)$ est une fonction de feedback négatif, donc strictement décroissante. Nous considérons la forme spécifique suivante pour la fonction f :

$$f(M) = \frac{a}{1 + KM^r}. \quad (1.1.9)$$

Il s'agit d'une fonction de Hill, qui survient fréquemment dans les problèmes de cinétique enzymatique.

1.2. SOLUTION PAR LA MÉTHODE DES COURBES CARACTÉRISTIQUES

Dans cette section, nous trouvons les solutions générales $p(t, \mu)$ et $m(t, \nu)$ du modèle d'érythropoïèse structuré en âge défini par les équations aux dérivées partielles (1.1.3 et 1.1.6) et leurs conditions limites (1.1.1, 1.1.4 et 1.1.5).

Soient $\phi(\mu)$ et $\psi(\nu)$, les populations initiales de cellules précurseurs et matures :

$$\begin{aligned} p(0, \mu) &= \phi(\mu) \\ m(0, \nu) &= \psi(\nu). \end{aligned}$$

Nous considérons d'abord la densité de cellules précurseurs, laquelle est définie sur le domaine rectangulaire semi-infini suivant :

$$S = \{(t, \mu) | t \geq 0, 0 \leq \mu \leq \mu_F\}. \quad (1.2.1)$$

Les courbes caractéristiques dans le domaine S satisfont

$$t(s) = t(0) + s \text{ et } \mu(s) = \mu(0) + \int_0^s V(E(t(\sigma)))d\sigma, \quad s \in [0, s_F],$$

avec s_F implicitement définie par

$$\mu_F = \mu(0) + \int_0^{s_F} V(E(t(\sigma)))d\sigma.$$

La courbe caractéristique émanant de l'origine (voir figure 1.2) divise S en une région bornée S_1 ainsi qu'une région non bornée S_2 . La solution à l'intérieur de S_1 est transitoire : elle dépend de la population initiale, qui éventuellement devient mature pour ensuite être détruite. Nous sommes cependant davantage intéressés par le comportement asymptotique de la population de cellules précurseurs, lequel dépend de la condition limite 1.1.1. Il s'agit de la solution sur le domaine S_2 .

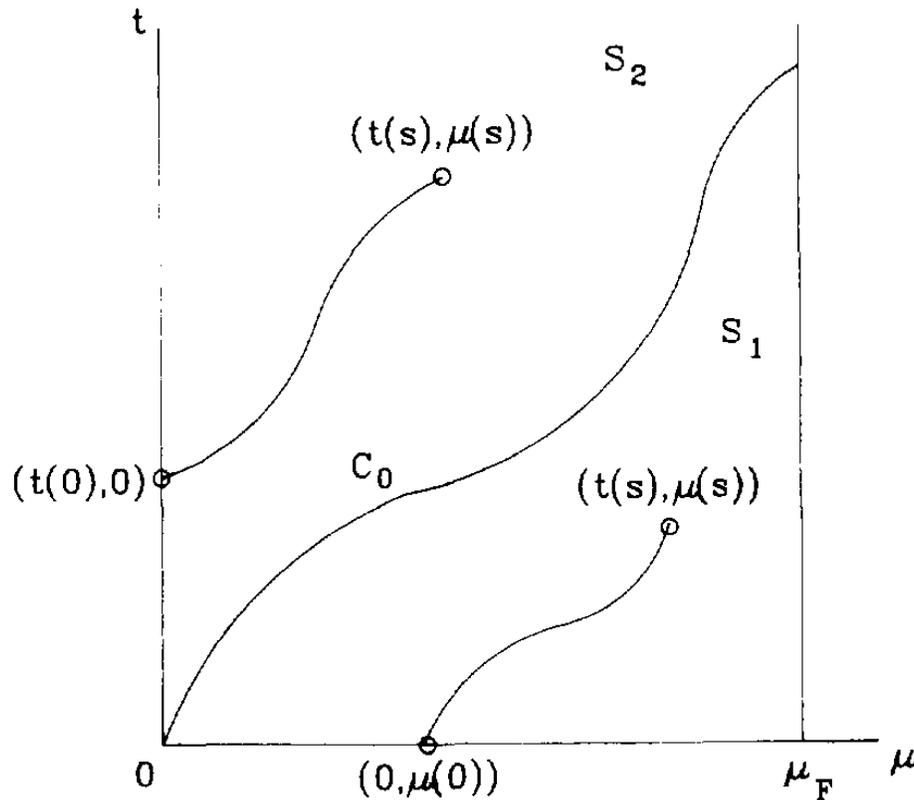


FIGURE 1.2. Courbes caractéristiques $(t(s), \mu(s))$ dans le domaine S . (adapté de [BMM95])

Soit $\mathcal{P}(s) = p(t(s), \mu(s))$. Alors, la solution générale de l'équation 1.1.3 satisfait

$$\mathcal{P}(s) = \mathcal{P}(0) \exp \left(\int_0^s F(\mu(w), E(t(w))) dw \right),$$

où $F(\mu, E) = V(E) [\beta(\mu, E) - \alpha(\mu, E) - H(\mu)]$. Si $(t, \mu) \in S_1$, alors

$$\mathcal{P}(0) = p(0, \mu(0)) = \phi \left(\mu - \int_0^t V(E(\sigma)) d\sigma \right)$$

et la solution transitoire satisfait

$$p(t, \mu) = \phi \left(\mu - \int_0^t V(E(\sigma)) d\sigma \right) \exp \left(\int_0^t F \left(\mu - \int_w^t V(E(\sigma)) d\sigma, E(w) \right) dw \right). \quad (1.2.2)$$

Considérons maintenant $(t, \mu) \in S_2$. Soit τ le temps nécessaire à une cellule nouvellement recrutée pour atteindre l'âge μ . τ est défini implicitement par

$$\mu = \int_{t-\tau}^t V(E(w)) dw. \quad (1.2.3)$$

En utilisant la condition limite 1.1.1, nous trouvons l'expression suivante pour la condition initiale $\mathcal{P}(0)$:

$$\mathcal{P}(0) = p(t(0), 0) = \frac{S_0(E(t-\tau))}{V(E(t-\tau))}.$$

Dans ce cas, la solution générale est donnée par

$$p(t, \mu) = \frac{S_0(E(t-\tau))}{V(E(t-\tau))} \exp \left(\int_{t-\tau}^t F \left(\int_{t-\tau}^w V(E(\sigma)) d\sigma, E(w) \right) dw \right). \quad (1.2.4)$$

Nous procédons de façon analogue pour déterminer la solution de l'équation 1.1.6. Les courbes caractéristiques sur le domaine variable $\{(t, \nu) | t > 0, 0 < \nu < \nu_F(t)\}$ sont une famille de droites affines définie par

$$t(s) = t(0) + s \text{ et } \nu(s) = \nu(0) + Ws.$$

Soit $\mathcal{M}(s) = m(t(s), \nu(s))$. Alors, la solution générale satisfait

$$\mathcal{M}(s) = \mathcal{M}(0) \exp \left(-W \int_0^s \gamma(\nu(\sigma)) d\sigma \right).$$

La solution transitoire, qui dépend de la population initiale, est définie pour $t \leq \frac{\nu}{W}$:

$$m(t, \nu) = \psi(\nu - Wt) \exp \left(-W \int_0^t \gamma(\nu + W(\sigma - t)) d\sigma \right). \quad (1.2.5)$$

Si $t > \frac{\nu}{W}$, alors la condition initiale $\mathcal{M}(0)$ dépend de la condition limite 1.1.4 et la densité de cellules matures satisfait :

$$m(t, \nu) = \frac{1}{W} \int_0^{\mu_F} h(\mu - \bar{\mu}) p \left(t - \frac{\nu}{W}, \mu \right) d\mu \exp \left(-W \int_0^{\nu/W} \gamma(W\sigma) d\sigma \right). \quad (1.2.6)$$

Finalement, l'expression pour le comportement asymptotique de la population de cellules matures est donnée par :

$$M(t) = \frac{1}{W} \int_0^{\nu_F(t)} \int_0^{\mu_F} h(\mu - \bar{\mu}) p \left(t - \frac{\nu}{W}, \mu \right) d\mu \exp \left(-W \int_0^{\nu/W} \gamma(W\sigma) d\sigma \right) d\nu. \quad (1.2.7)$$

Au chapitre suivant, nous verrons que sous certaines hypothèses, l'équation 1.2.7, couplée avec les équations d'évolution pour la concentration d'hormones $E(t)$ ainsi que la durée de vie maximale $\nu_F(t)$, peut être transformée en un système d'équations différentielles à retard.

Chapitre 2

MODÈLES D'ÉRYTHROPOÏÈSE AVEC TAUX DE MORTALITÉ CONSTANT

L'équation de Mackey-Glass [MG77] constitue l'une des premières tentatives de modélisation de l'hématopoïèse par des équations différentielles à retard :

$$\frac{dx(t)}{dt} = F(x(t - \tau)) - \gamma x(t). \quad (2.0.8)$$

Typiquement, $F(\cdot)$ est une fonction de Hill analogue à 1.1.9, de telle sorte que l'état passé $x(t - \tau)$ exerce une rétroaction négative sur la population actuelle $x(t)$. L'objectif premier de ce modèle est de comprendre comment le système hématopoïétique peut être affecté par des pathologies dynamiques caractérisées par des oscillations dans les différentes lignées cellulaires. À titre de comparaison, la théorie des bifurcations est plus facilement applicable sur les systèmes d'équations différentielles à retard, tandis que les modèles structurés en maturité sont davantage reliés au système biologique.

Sous certaines hypothèses, le modèle structuré en maturité développé à la section précédente peut être transformé en un système d'équations différentielles à retard. Dans ce chapitre, deux modèles d'érythropoïèse sont analysés. En fonction des mécanismes de perte considérés, nous obtenons soit un système d'équations avec deux retards, dont l'un dépendant de l'état, soit un système d'équations comportant deux retards constants.

2.1. HYPOTHÈSES SIMPLIFICATRICES

Nous supposons d'abord que les vitesses de maturation sont constantes et normalisées, c'est-à-dire que

$$V(E) = 1 \text{ et } W = 1.$$

Cette hypothèse simplifie considérablement les expressions pour $p(t, \mu)$ et $m(t, \nu)$. De plus, 1.2.3 se réduit à $\tau = \mu$. Nous supposons ensuite que la population de cellules précurseurs croît exponentiellement durant une période de temps μ_1 , puis que la division cellulaire cesse. Par conséquent, le taux de natalité des cellules précurseurs satisfait

$$\beta(\mu, E) = \begin{cases} \beta & \mu < \mu_1 \\ 0 & \mu \geq \mu_1 \end{cases}. \quad (2.1.1)$$

Nous négligeons l'apoptose. En fait, puisque celle-ci survient dans les premiers instants de l'érythropoïèse, la contribution du taux de mortalité $\alpha(\mu, E)$ peut être intégrée au flux de cellules précurseurs nouvellement recrutées $S_0(E)$. De surcroît, nous supposons que le flux $S_0(E)$ est une fonction linéaire et que le transfert vers la population de cellules matures s'effectue à $\mu = \mu_F$. La distribution $h(\mu - \bar{\mu})$ est donc une fonction delta de dirac avec $\bar{\mu} = \mu_F$

$$h(\mu - \bar{\mu}) = \delta(\mu - \mu_F).$$

Finalement, le taux de mortalité des cellules matures est supposé constant :

$$\gamma(\nu) = \begin{cases} \gamma_c & \nu < \nu_F(t) \\ \infty & \nu \geq \nu_F(t) \end{cases}. \quad (2.1.2)$$

Cette hypothèse sera modifiée au chapitre 3, alors que sera investigué le rôle dynamique du taux de mortalité.

2.2. DURÉE DE VIE MAXIMALE VARIABLE (CONDITION LIMITE MOUVANTE)

Ces hypothèses permettent d'obtenir les expressions simplifiées suivantes pour les densités de cellules précurseurs

$$p(t, \mu) = S_0(E(t - \mu)) \begin{cases} e^{\beta\mu} & \mu < \mu_1 \\ e^{\beta\mu_1} & \mu \geq \mu_1 \end{cases},$$

et de cellules matures

$$m(t, \nu) = e^{\beta\mu_1} S_0(E(t - \nu - \mu_F)) e^{-\gamma_c \nu}.$$

Enfin, en intégrant la densité sur l'échelle de maturité nous obtenons l'équation intégrale suivante pour la population totale de cellules matures :

$$M(t) = \int_0^{\nu_F(t)} e^{\beta\mu_1} S_0(E(t - \nu - \mu_F)) e^{-\gamma_c \nu} d\nu. \quad (2.2.1)$$

En dérivant $M(t)$ par rapport au temps, une équation différentielle avec un retard constant est obtenue. Il suffit d'appliquer la règle de Leibniz pour la dérivation d'une intégrale et ensuite d'intégrer par parties :

$$\frac{dM(t)}{dt} = e^{\beta\mu_1} S_0(E(t - \mu_F)) - e^{\beta\mu_1} e^{-\gamma_c \nu_F(t)} (1 - \dot{\nu}_F(t)) S_0(E(t - \mu_F - \nu_F(t))) - \gamma_c M(t).$$

Le second terme du membre de droite est constant. Il correspond au taux d'élimination des érythrocytes âgés Q , lequel est évalué avec la condition limite mouvante.

$$Q = (1 - \dot{\nu}_F(t)) e^{\beta\mu_1} e^{-\gamma_c \mu_F} S_0(E(t - \mu_F - \nu_F(t)))$$

L'équation précédente peut être réécrite afin d'obtenir une équation d'évolution pour la durée de vie maximale $\nu_F(t)$. En combinant les équations pour la population totale $M(t)$, pour la concentration d'hormones $E(t)$ ainsi que pour la durée de vie maximale $\nu_F(t)$, nous obtenons le modèle d'érythropoïèse suivant :

$$\frac{dM(t)}{dt} = e^{\beta\mu_1} S_0(E(t - \mu_F)) - \gamma_c M(t) - Q \quad (2.2.2a)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = f(M(t)) - kE(t) \quad (2.2.2b)$$

$$\frac{d\nu_F(t)}{dt} = 1 - \frac{Q e^{-\beta\mu_1} e^{\gamma_c \nu_F(t)}}{S_0(E(t - \mu_F - \nu_F(t)))}. \quad (2.2.2c)$$

Nous remarquons la présence d'un retard qui dépend de l'état dans l'équation pour $\dot{\nu}_F(t)$. Toutefois, puisque le système est découplé, la dynamique nécessairement plus complexe de cette équation n'influence aucunement le comportement des deux autres. La variabilité de la durée de vie maximale des cellules matures se retrouve cachée dans la première équation par le terme constant $-Q$.

2.2.1. Analyse de stabilité linéaire

Nous présentons brièvement l'analyse de stabilité linéaire du modèle 2.2.2, tel que présenté dans [MBM98]. Si une solution stationnaire non triviale $(\bar{M}, \bar{E}, \bar{\nu}_F)$ existe, alors elle satisfait les équations du modèle à l'équilibre

$$e^{\beta\mu_1} S_0(\bar{E}) - Q = \gamma_c \bar{M} \quad (2.2.3a)$$

$$\bar{E} = \frac{f(\bar{M})}{k} \quad (2.2.3b)$$

$$Q = e^{\beta\mu_1} e^{-\gamma_c \bar{\nu}_F} S_0(\bar{E}). \quad (2.2.3c)$$

En substituant les expressions pour \bar{E} et Q dans la première équation, nous obtenons l'équation suivante pour la population totale à l'équilibre \bar{M} :

$$e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) \frac{f(\bar{M})}{k} (1 - e^{-\gamma_c \bar{\nu}_F}) - \gamma_c \bar{M} = 0.$$

Puisque $f(M)$ est une fonction de feedback négatif, elle est strictement décroissante. La pente $S'_0(\bar{E})$ est strictement positive, car le flux $S_0(E)$ est une fonction linéaire croissante. Par conséquent, le théorème de la valeur intermédiaire garantit l'existence d'une solution stationnaire unique.

Le système linéarisé autour de la solution stationnaire est donné par

$$\dot{x}(t) = e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) y(t - \mu_F) - \gamma_c x(t) \quad (2.2.4a)$$

$$\dot{y}(t) = f'(\bar{M}) x(t) - k y(t) \quad (2.2.4b)$$

$$\dot{z}(t) = \frac{1}{\bar{E}} y(t - \mu_F - \bar{\nu}_F) - \gamma_c z(t) \quad (2.2.4c)$$

avec

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \\ z(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M(t) - \bar{M} \\ E(t) - \bar{E} \\ \nu_F(t) - \bar{\nu}_F \end{pmatrix}.$$

De façon analogue aux équations différentielles ordinaires, nous supposons l'existence d'une solution exponentielle de la forme $(A, B, C)^T e^{\lambda t}$. En substituant cette hypothèse dans le système linéarisé, nous trouvons que les valeurs propres λ doivent satisfaire l'équation caractéristique suivante :

$$\begin{vmatrix} \lambda + \gamma_c & -e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) e^{-\lambda\mu_F} & 0 \\ -f'(\bar{M}) & \lambda + k & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\bar{E}} e^{-\lambda(\mu_F + \bar{\nu}_F)} & \lambda + \gamma_c \end{vmatrix} = 0,$$

qui est équivalente à

$$(\lambda + \gamma_c) [(\lambda + \gamma_c)(\lambda + k) + A e^{-\gamma_c \mu_F}] = 0, \quad (2.2.5)$$

où $A = -e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) f'(\bar{M}) > 0$ correspond au gain dans la boucle de feedback. En raison de la présence du retard μ_F , cette équation est transcendante et possède une infinité de racines λ . Si toutes les valeurs propres λ satisfont $\Re(\lambda) < 0$, alors

la solution stationnaire du système 2.2.2 est localement asymptotiquement stable. Dans le cas où une valeur propre satisfait $\Re(\lambda) > 0$, alors la solution stationnaire est linéairement instable. De surcroît, nous savons que le spectre des systèmes différentiels linéaires retardés s'accumule à $\Re(\lambda) = -\infty$ dans le plan complexe, et que seul un nombre fini de valeurs propres peut satisfaire $\Re(\lambda) > 0$ ([Smi10]).

Nous remarquons d'abord que $\lambda = -\gamma_c$ est toujours une solution de 2.2.5. Cette racine ne pouvant déstabiliser l'état d'équilibre, il suffit d'analyser l'équation caractéristique suivante :

$$(\lambda + \gamma_c)(\lambda + k) + Ae^{-\lambda\mu_F} = 0. \quad (2.2.6)$$

Afin de comprendre l'origine des pathologies dynamiques pouvant affecter le système érythropoïétique, l'influence des paramètres sur la stabilité de la solution stationnaire est investiguée. Nous procédons à une analyse de bifurcation selon le taux de mortalité γ_c ainsi que le gain A , les autres paramètres étant considérés fixes.

Seule une bifurcation de Hopf peut déstabiliser l'état d'équilibre, car $\lambda = 0$ implique que $A = -\gamma_c k < 0$, ce qui est contraire aux hypothèses du modèle. La bifurcation de Hopf survient lorsqu'une paire de valeurs propres conjuguées complexes croise l'axe imaginaire du plan complexe, toutes les autres valeurs propres ayant leur partie réelle strictement négative. La perte de stabilité de la solution stationnaire engendre alors l'apparition d'un cycle limite dans l'espace des solutions. En substituant $\lambda = i\omega$ dans 2.2.6, l'équation caractéristique devient

$$-\omega^2 + (k + \gamma_c)i\omega + k\gamma_c + A(\cos(\omega\mu_F) - i\sin(\omega\mu_F)) = 0.$$

En annulant les parties réelles et imaginaires, nous obtenons le système linéaire suivant pour les paramètres γ_c et A :

$$\begin{aligned} \cos(\omega\mu_F)A + k\gamma_c &= \omega^2 \\ -\sin(\omega\mu_F)A + \omega\gamma_c &= -\omega k. \end{aligned}$$

La solution de ce système linéaire satisfait

$$A = \frac{\omega^3 + \omega k^2}{\omega \cos(\omega\mu_F) + k \sin(\omega\mu_F)} \quad (2.2.7)$$

$$\gamma_c = \frac{\omega^2 \sin(\omega\mu_F) - \omega k \cos(\omega\mu_F)}{\omega \cos(\omega\mu_F) + k \sin(\omega\mu_F)} \quad (2.2.8)$$

et définit la courbe de stabilité neutre [Smi10], paramétrée par la fréquence ω dans le plan des paramètres (γ_c, A) . La courbe de stabilité ainsi que la trajectoire du modèle à l'équilibre sont tracées sur la figure 2.1. La dernière de ces deux courbes est établie avec les équations du modèle à l'équilibre (2.2.3) :

$$\begin{aligned} A &= -e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) f'(\bar{M}) \\ &= \frac{\gamma_c k \bar{M} f'(\bar{M})}{(1 - e^{-\gamma_c \bar{V}_F}) f(\bar{M})}. \end{aligned}$$

Les autres paramètres sont fixés de telle sorte que le modèle puisse reproduire des oscillations dans la quantité de globules rouges chez une population de lapins atteints d'anémie hémolytique auto-immune. Plus de détails sur cette expérience numérique seront donnés à la sous-section suivante.

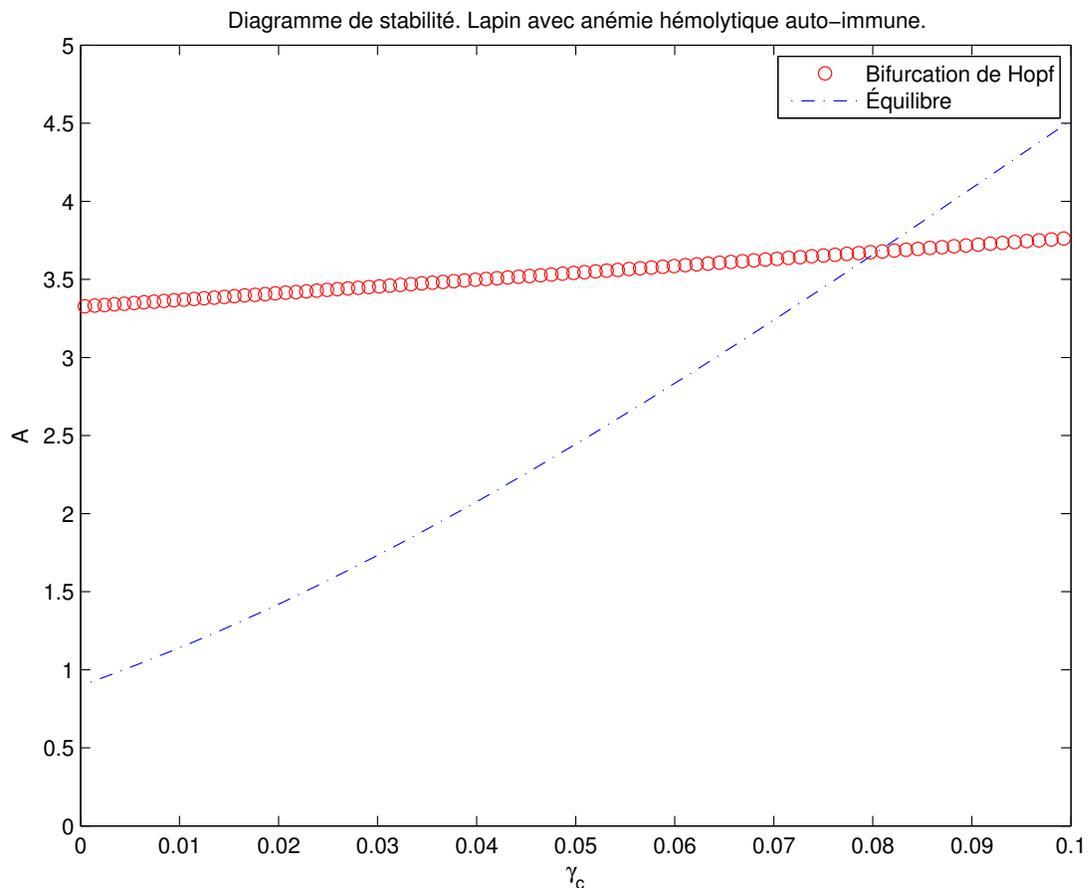


FIGURE 2.1. Diagramme de stabilité du modèle d'érythropoïèse avec condition limite mouvante. La perte de stabilité survient aux alentours de $\gamma_c = 0,08$.

Il est possible de montrer que la solution stationnaire est stable sous la courbe de stabilité du diagramme 2.1 et instable au-dessus. L'analyse de stabilité détaillée du modèle 2.2.2 est présentée en annexe A. Nous prouvons que la perte de stabilité s'effectue par une bifurcation de Hopf surcritique, confirmant du même coup les résultats de [Bé98].

2.2.2. Simulations numériques

Nous présentons maintenant deux simulations numériques du modèle non-linéaire 2.2.2. La première simulation tente de reproduire la réaction du corps humain suite à une phlébotomie, c'est-à-dire suite à un don de sang. Dans la deuxième expérience numérique, la bifurcation de Hopf est investiguée. Le taux de mortalité γ_c est varié afin de reproduire des oscillations dans la population d'érythrocytes chez le lapin, symptômes caractéristiques de l'anémie hémolytique auto-immune. Les valeurs des différents paramètres du modèle, tirées de [MBM98], sont présentées dans le tableau 2.1. Les paramètres K , a , r correspondent aux constantes de la fonction de Hill, tandis que k est le taux d'élimination de l'érythropoïétine. Les équations du modèle à l'équilibre sont utilisées pour estimer le taux d'élimination des érythrocytes âgés Q ainsi que le taux de croissance de la population de cellules précurseurs $e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E})$.

$$e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) = \frac{\gamma\bar{M}}{\bar{E}(1 - e^{-\gamma\bar{\nu}_F})}$$

$$Q = e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E})e^{-\gamma\bar{\nu}_F}$$

TABLE 2.1. Valeurs des paramètres.

	Don de sang pour un humain normal	Anémie hémolytique auto-immune chez le lapin
K	0,0382	0,0382
a (mU/ml/jour)	6570	15 600
r	6,96	6,96
k (jour ⁻¹)	2,8	6,65
μ_F (jours)	6	3
\bar{M} ($\times 10^{11}$ $\frac{\text{érythrocytes}}{\text{kg de masse corporelle}}$)	3,5	2,63
\bar{E} (mU/ml)	10	71,1
$\bar{\nu}_F$ (jours)	120	50
γ_c (jour ⁻¹)	0,001	0,1
$e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E})$	0,0031	0,0037
Q	0,0275	0,0018

Toutes les simulations emploient une méthode de Runge-Kutta explicite d'ordre quatre, avec un pas d'intégration fixe. La résolution numérique du système nécessite de connaître la variable $E(t)$ aux temps $t - \mu_F - \nu_F(t)$ et $t - \mu_F$. Pour ces valeurs situées entre les pas d'intégration, l'interpolation linéaire est utilisée. Dans la première simulation, les conditions initiales sont $M(0) = 0,95\bar{M}$ et $\nu_F(0) = \bar{\nu}_F$. La concentration d'érythropoïétine en circulation doit cependant être spécifiée sur l'intervalle correspondant au retard maximal : $E(t) = 0,95\bar{E}$ pour $-\bar{\nu}_F \leq t < -\mu_F$ et $E(t) = \bar{E}$ pour $-\mu_F \leq t \leq 0$. Cela représente un don de sang qui s'accompagne d'une perte de 5 % de la quantité d'érythrocytes.

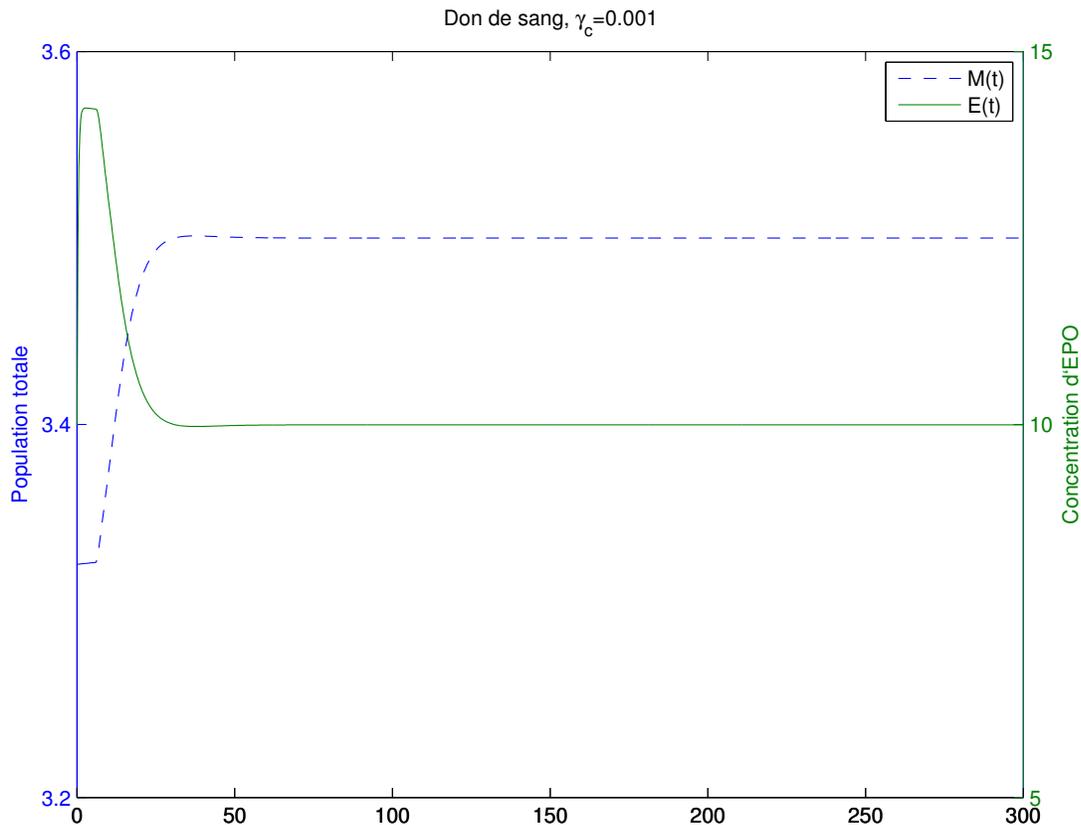


FIGURE 2.2. Retour à l'équilibre suite à un don représentant 5 % de la population d'érythrocytes.

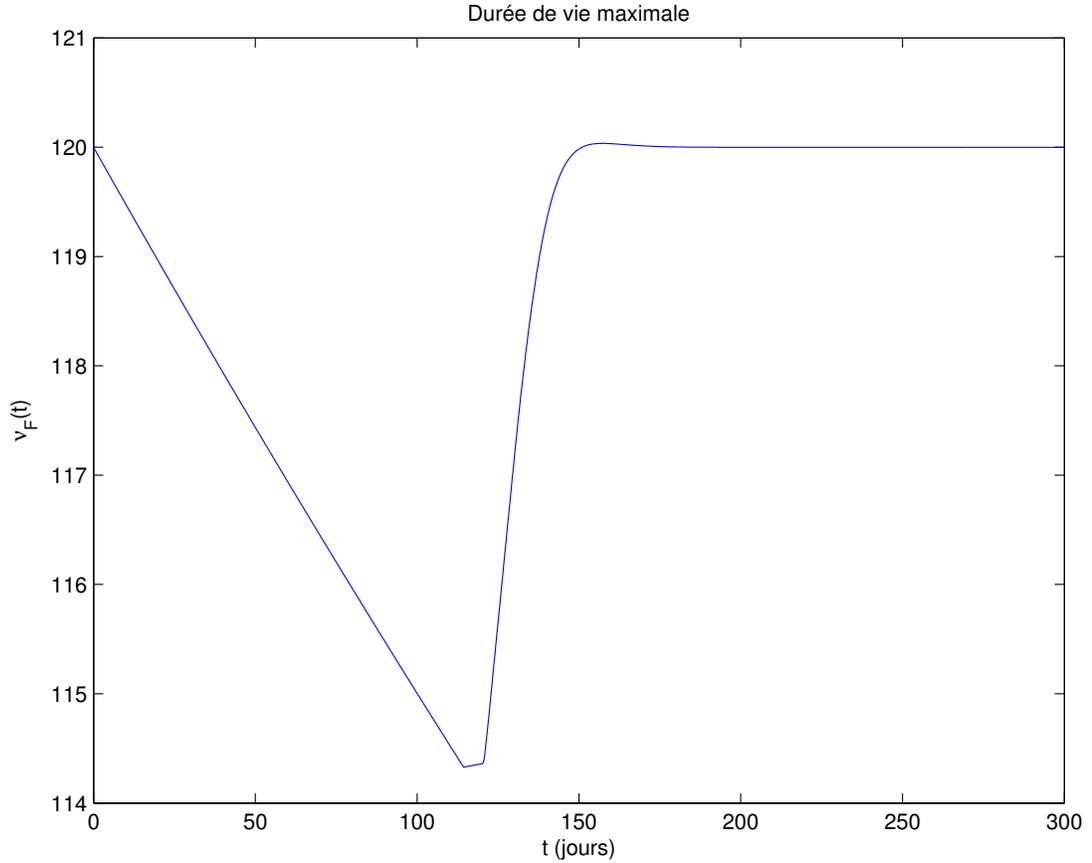


FIGURE 2.3. Don de sang pour un humain normal : variations de la durée de vie maximale.

Dans la simulation du cas d'anémie hémolytique auto-immune chez le lapin, la population totale à l'équilibre \bar{M} correspond à 75 % de la quantité normale d'érythrocytes. La simulation débute avec les valeurs normales des variables du modèle, c'est-à-dire que $M(0) = \frac{4\bar{M}}{3} = 3,5$, $\nu_F(0) = \bar{\nu}_F$ et $E(t) = \bar{E}$ pour $-\bar{\nu}_F - \mu_F \leq t \leq 0$.

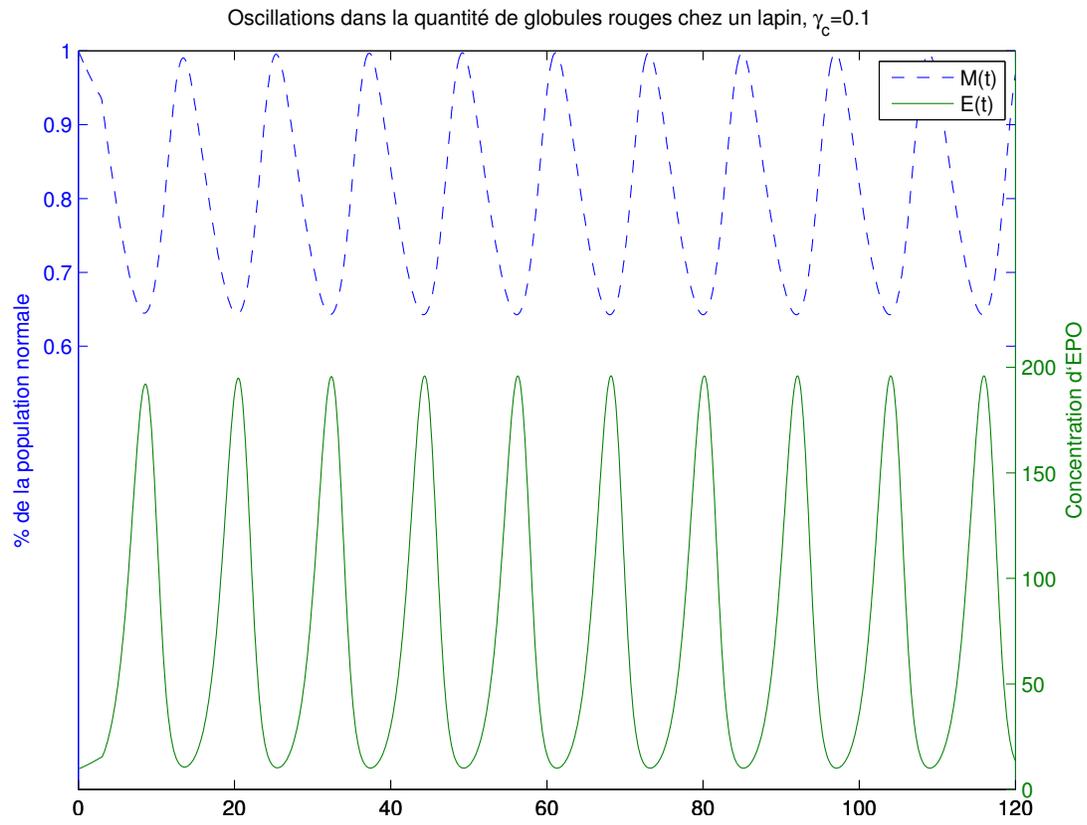


FIGURE 2.4. Anémie hémolytique auto-immune chez le lapin.

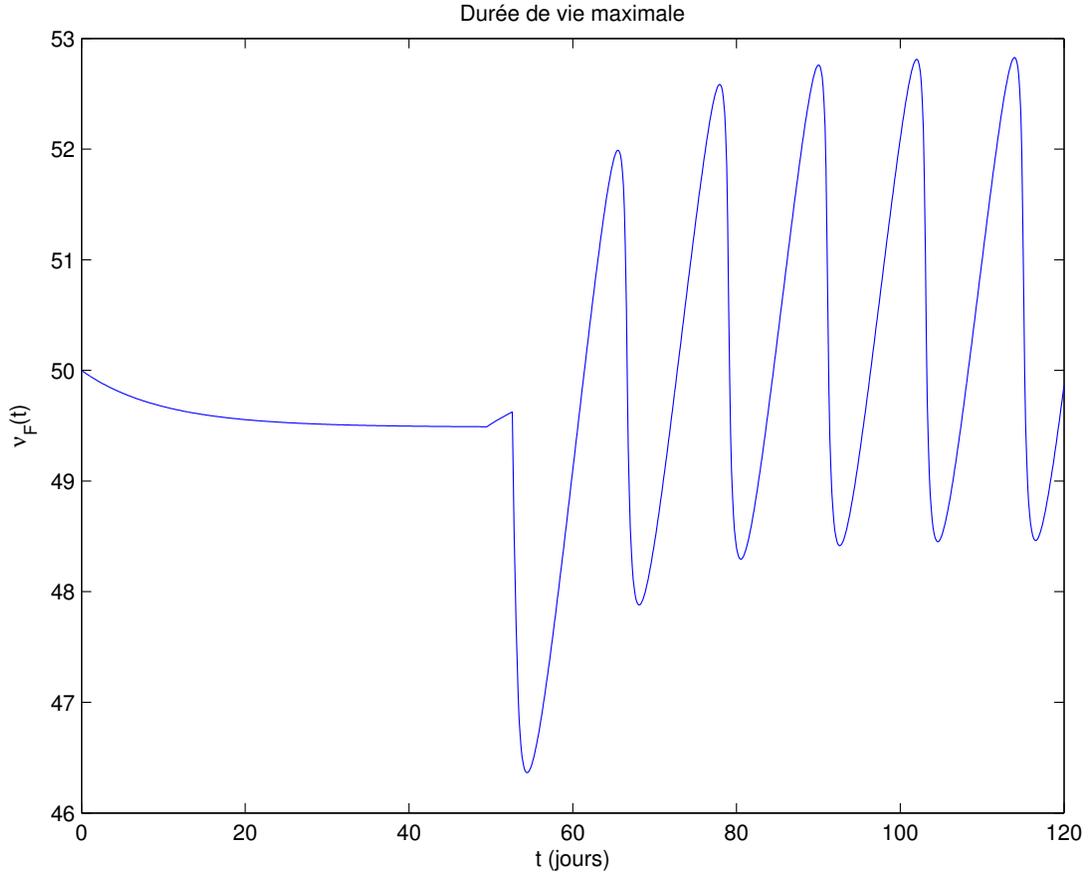


FIGURE 2.5. Anémie hémolytique auto-immune chez le lapin : variations de la durée de vie maximale.

2.3. DURÉE DE VIE MAXIMALE FIXE

Nous supposons maintenant que la durée de vie maximale des cellules matures est une constante ν_F . Ce faisant, la condition limite mouvante est éliminée et la population totale de cellules matures $M(t)$ satisfait l'équation intégrale suivante :

$$M(t) = e^{\beta\mu_1} \int_0^{\nu_F} S_0(E(t - \nu - \mu_F)) e^{-\gamma c \nu} d\nu \quad (2.3.1)$$

En dérivant $M(t)$ nous obtenons, après intégration par parties, une équation différentielle avec deux retards constants :

$$\begin{aligned} \frac{dM(t)}{dt} &= e^{\beta\mu_1} \int_0^{\nu_F} \frac{dS_0(E(t - \nu - \mu_F))}{dt} e^{-\gamma c \nu} d\nu \\ &= e^{\beta\mu_1} \left[-e^{-\gamma c \nu} S_0(E(t - \nu - \mu_F)) \right]_0^{\nu_F} - e^{\beta\mu_1} \gamma c \int_0^{\nu_F} S_0(E(t - \nu - \mu_F)) e^{-\gamma c \nu} d\nu. \end{aligned}$$

Finalement, un modèle d'érythropoïèse alternatif est obtenu en couplant cette équation avec l'équation d'évolution pour la concentration d'hormones :

$$\frac{dM(t)}{dt} = e^{\beta\mu_1} \left(S_0(E(t - \mu_F)) - e^{-\gamma_c\nu_F} S_0(E(t - \mu_F - \nu_F)) \right) - \gamma_c M(t) \quad (2.3.2a)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = f(M(t)) - kE(t). \quad (2.3.2b)$$

2.3.1. Analyse de stabilité linéaire

Comme à la section 2.2, l'existence et l'unicité d'une solution stationnaire non triviale (\bar{M}, \bar{E}) satisfaisant les relations suivantes

$$\bar{M} = \frac{e^{\beta\mu_1} S_0(\bar{E})(1 - e^{-\gamma_c\nu_F})}{\gamma_c} \quad (2.3.3)$$

$$\bar{E} = \frac{f(\bar{M})}{k}, \quad (2.3.4)$$

sont garanties par la décroissance stricte de la fonction de feedback $f(M)$ ainsi que la croissance stricte du flux $S_0(E)$. Le système linéarisé autour de la solution stationnaire est donné par

$$\dot{x}(t) = e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) \left(y(t - \mu_F) - e^{-\gamma_c\nu_F} y(t - \mu_F - \nu_F) \right) - \gamma_c x(t) \quad (2.3.5a)$$

$$\dot{y}(t) = f'(\bar{M})x(t) - ky(t), \quad (2.3.5b)$$

avec

$$\begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M(t) - \bar{M} \\ E(t) - \bar{E} \end{pmatrix}.$$

L'équation caractéristique associée au système linéarisé est donnée par

$$(\lambda + \gamma_c)(\lambda + k) + A(e^{-\lambda\mu_F} - e^{-\gamma_c\nu_F} e^{-\lambda(\mu_F + \nu_F)}) = 0, \quad (2.3.6)$$

où $A = -e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E})f'(\bar{M}) \geq 0$. Encore une fois, les deux paramètres de bifurcation choisis sont le taux de mortalité γ_c et le gain dans la boucle de feedback A . Seule une bifurcation de Hopf peut déstabiliser la solution stationnaire, car $\lambda = 0$ implique que $A = -\gamma_c k (1 - e^{-\gamma_c\nu_F})$ est négatif. En substituant $\lambda = i\omega$ dans l'équation caractéristique et en séparant les parties réelles et imaginaires, nous

obtenons le système d'équations nonlinéaires suivant pour les deux paramètres de bifurcation :

$$F_1(\omega, \gamma_c, A) = -\omega^2 + k\gamma_c + A(\cos(\omega\mu_F) + e^{-\gamma_c\nu_F} \cos(\omega(\mu_F + \nu_F))) = 0 \quad (2.3.7a)$$

$$F_2(\omega, \gamma_c, A) = \omega k + \omega\gamma_c - A(\sin(\omega\mu_F) + e^{-\gamma_c\nu_F} \sin(\omega(\mu_F + \nu_F))) = 0. \quad (2.3.7b)$$

Malgré que les mécanismes de destruction considérés dans ce modèle soient physiologiquement plus simples, le second terme exponentiel de l'équation caractéristique complexifie l'analyse de bifurcation en comparaison avec le modèle étudié à la section 2.2. Il faut donc procéder numériquement pour obtenir la courbe de stabilité neutre dans le plan des paramètres (γ_c, A) . Celle-ci correspond notamment aux points d'intersection des courbes de niveau zéro des fonctions F_1 et F_2 , ces fonctions étant évaluées pour différentes fréquences ω . Plus de détails sur cette approche seront donnés au chapitre 3.

La figure 2.6 contient le diagramme de stabilité du modèle d'érythropoïèse avec deux retards constants. Nous constatons que pour de faibles valeurs du taux de mortalité, le diagramme est qualitativement différent de celui obtenu à la section 2.2.

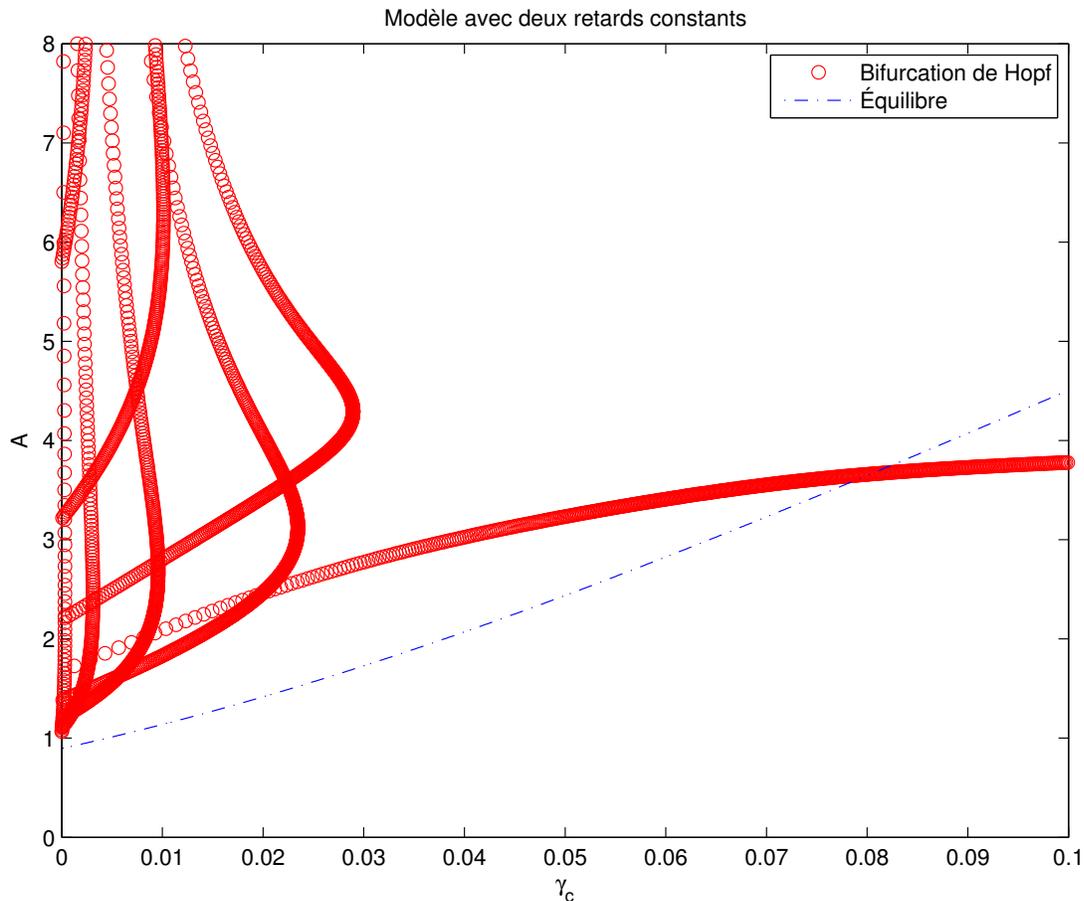


FIGURE 2.6. Diagramme de stabilité du modèle d'érythropoïèse avec deux retards constants.

2.3.2. Simulations numériques

Deux simulations numériques du modèle nonlinéaire sont présentées. Les valeurs des paramètres du modèle sont tirées du tableau 2.1. La figure 2.7 illustre le retour à l'équilibre suite à un don de sang se traduisant par une perte de 5 % de la population totale de globules rouges. Dans ce modèle, la majeure partie des érythrocytes matures meurt après 126 jours (incluant le temps de maturation des cellules précurseurs). Ainsi, l'augmentation de la production de globules rouges pour compenser le don de sang entraîne des réactions additionnelles du système, lesquelles se traduisent par des pics successifs espacés par des intervalles de 126 jours. Physiologiquement, il est peu probable que le retour à l'équilibre d'une population de globules rouges chez un humain normal s'effectue de façon similaire. Par conséquent, nous concluons que le modèle comportant la condition limite mouvante est plus réaliste.

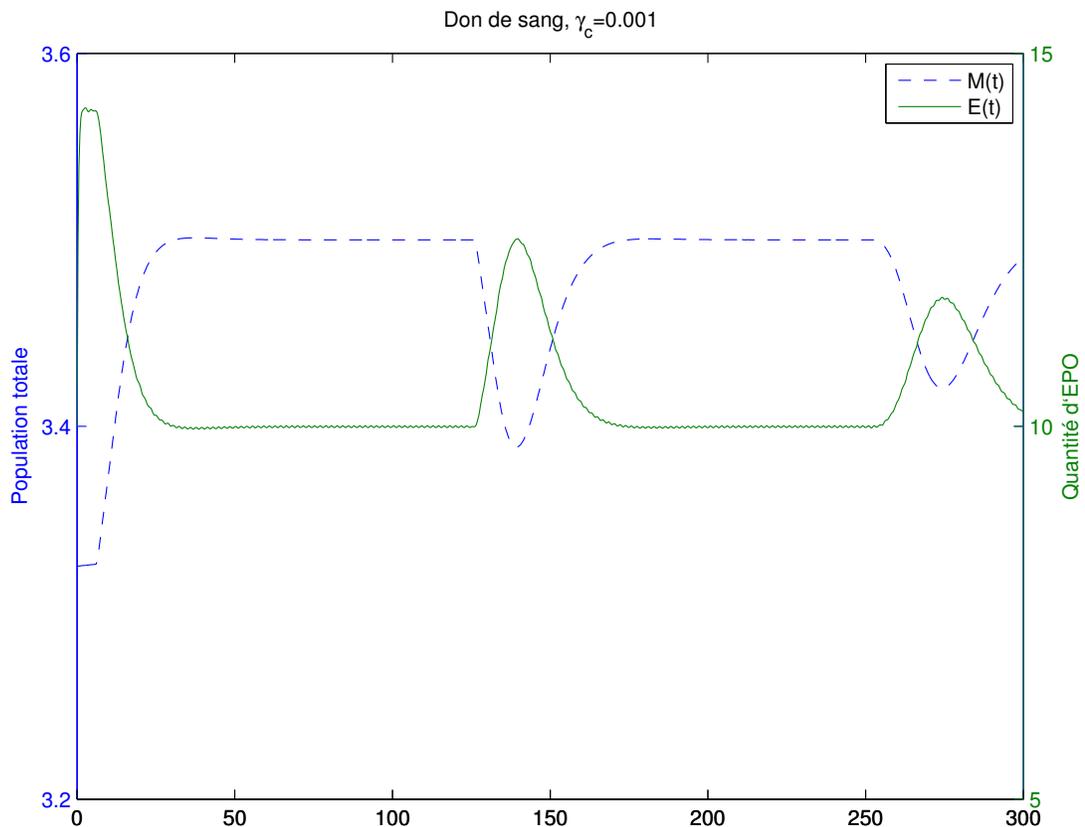


FIGURE 2.7. Don de sang chez un humain normal (modèle d'érythropoïèse avec deux retards constants).

La figure 2.8 présente une simulation d'un cas d'anémie hémolytique auto-immune chez le lapin. Tout comme pour le modèle avec la condition limite mouvante, l'analyse de bifurcation suggère qu'une augmentation du taux de mortalité γ_c entraîne une perte de stabilité de la solution stationnaire ainsi que l'apparition d'une solution oscillatoire. Numériquement, il est très improbable de tomber sur une solution périodique instable. Ainsi, la simulation suggère que la bifurcation de Hopf est surcritique, c'est-à-dire qu'elle engendre un cycle limite stable.

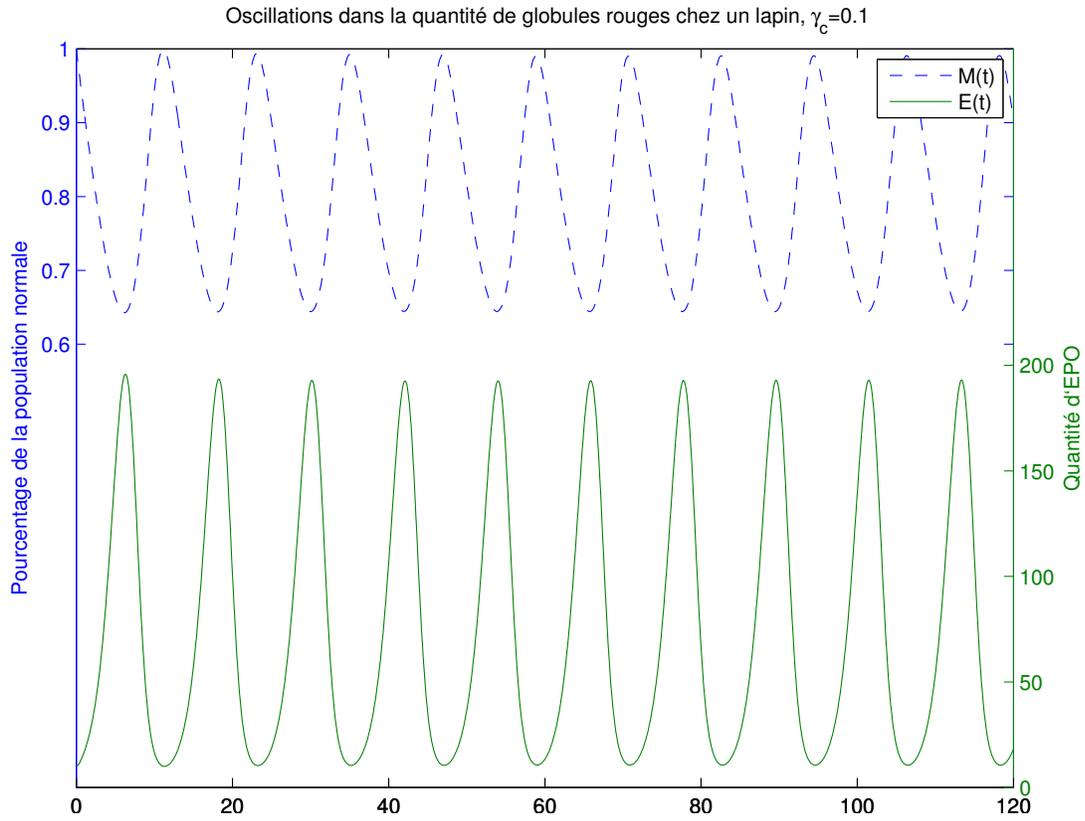


FIGURE 2.8. Anémie hémolytique auto-immune chez le lapin (modèle d'érythropoïèse avec deux retards constants).

Chapitre 3

LE RÔLE DYNAMIQUE DU TAUX DE MORTALITÉ

Dans ce chapitre, nous présentons une extension des modèles d'érythropoïèse développés au chapitre 2 incorporant des éléments de méthodologie démographique propres à l'analyse de survie. Les mécanismes de destruction du nouveau modèle tiennent compte du vieillissement des érythrocytes matures, celui-ci étant principalement causé par la dégradation de la membrane cellulaire. Plus précisément, le modèle suppose que le taux de mortalité $\gamma(\nu)$ croît exponentiellement en fonction du niveau de maturité. L'hypothèse de satiété des macrophages, qui se traduit par un flux constant de cellules âgées retirées de la population, est conservée.

Le nouveau système d'équations diffère des précédents en ce qui a trait à la forme. Il s'agit maintenant d'une équation intégrale pour la population totale $M(t)$ couplée avec deux équations différentielles pour la concentration d'hormones $E(t)$ et pour l'âge maximal $\nu_F(t)$. Comportant un terme intégral, l'équation caractéristique associée au système linéarisé est analysée numériquement et la stabilité de la solution stationnaire est étudiée selon deux ensembles distincts de paramètres. Enfin, plusieurs simulations numériques sont effectuées afin d'investiguer les bifurcations de Hopf et leur nature.

3.1. ANALYSE DE SURVIE

L'analyse de survie statistique s'intéresse au temps avant que ne survienne la mort (la défaillance) d'un organisme biologique (d'une machine). Dans le contexte de l'érythropoïèse, il est possible de modéliser la durée de vie des cellules matures par une variable aléatoire N ([KCD11]). La distribution des durées de vie est alors décrite par trois fonctions importantes, à savoir la fonction de survie, la

fonction de densité et la fonction d'aléa. La connaissance de l'une de ses fonctions est suffisante pour spécifier complètement la distribution.

La fonction de survie $l(\nu)$ correspond à la probabilité qu'une cellule atteigne un âge supérieur à ν ,

$$l(\nu) = P(N \geq \nu). \quad (3.1.1)$$

La fonction de survie est liée à la fonction de répartition $F(\nu)$, définie comme la probabilité de décès avant l'âge ν ,

$$F(\nu) = P(N \leq \nu) = 1 - l(\nu). \quad (3.1.2)$$

La variable aléatoire N est distribuée selon une certaine fonction de densité $f_N(\nu)$ définie comme la dérivée de la fonction de répartition :

$$f_N(\nu) = \frac{dF(\nu)}{d\nu} = -\frac{dl(\nu)}{d\nu}. \quad (3.1.3)$$

La fonction d'aléa $\gamma(\nu)$ correspond quant à elle à la probabilité de défaillance par unité de temps. En fait, cette fonction correspond au taux de mortalité dépendant de l'âge introduit au chapitre 1. $\gamma(\nu)$ est défini comme le rapport entre la fonction de densité et la fonction de survie :

$$\gamma(\nu) = \frac{f_N(\nu)}{l(\nu)} = -\frac{dl(\nu)}{d\nu} \frac{1}{l(\nu)} = -\frac{d}{d\nu} \log(l(\nu)) \quad (3.1.4)$$

Nous supposons une croissance exponentielle du taux de mortalité, causée par la lente dégradation de la membrane cellulaire des érythrocytes matures. Ce processus physiologique normal est appelé sénescence, ou vieillissement. Le taux de mortalité possède donc la forme suivante

$$\gamma(\nu) = \psi e^{\theta\nu}, \quad (3.1.5)$$

avec ψ et θ des constantes positives. Des taux de mortalité plus complexes peuvent aussi être considérés. Par exemple, les auteurs de [KCD11] ont développé un modèle stochastique de la durée de vie des globules rouges comportant une fonction d'aléa en forme de baignoire (décroissance rapide suivie d'un plateau et d'une croissance rapide du taux de mortalité en fin de vie). Cette forme particulière permet de modéliser la mortalité causée par la sénescence, mais aussi la perte précoce des globules rouges (mortalité infantile) ainsi que la destruction aléatoire durant la circulation sanguine.

En utilisant les relations 3.1.4, nous pouvons calculer la fonction de survie associée au taux de mortalité exponentiel :

$$l(\nu) = \exp\left(-\int_0^\nu \gamma(s)ds\right) = e^{\frac{\psi}{\theta}(1-e^{\theta\nu})}. \quad (3.1.6)$$

Introduite au chapitre 2, la durée de vie maximale moyenne $\bar{\nu}_F$ est choisie comme étant le point d'inflexion de la fonction de survie :

$$\bar{\nu}_F = \frac{1}{\theta} \log\left(\frac{\theta}{\psi}\right) \iff \psi = \theta e^{-\theta\bar{\nu}_F}. \quad (3.1.7)$$

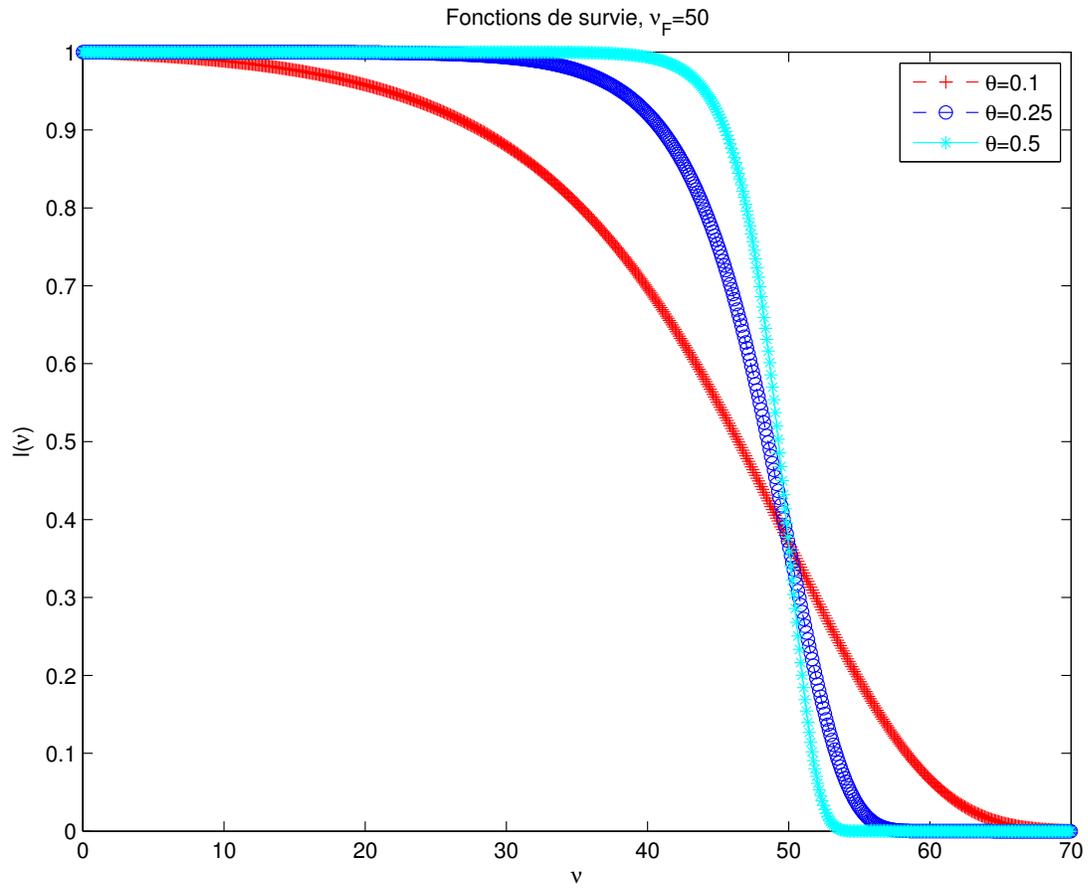
Ce faisant, le paramètre ψ est éliminé. Les fonctions de survie, de densité et d'aléa satisfont donc :

$$l(\nu) = e^{e^{-\theta\bar{\nu}_F} - e^{\theta(\nu - \bar{\nu}_F)}} \quad (3.1.8)$$

$$f_N(\nu) = \theta \exp\left(\theta(\nu - \bar{\nu}_F) + e^{-\theta\bar{\nu}_F} - e^{\theta(\nu - \bar{\nu}_F)}\right) \quad (3.1.9)$$

$$\gamma(\nu) = \theta e^{\theta(\nu - \bar{\nu}_F)}. \quad (3.1.10)$$

Les figures 3.1, 3.2 et 3.3 présentent respectivement les fonctions de survie, de densité et d'aléa pour trois valeurs distinctes du paramètre θ .

FIGURE 3.1. Fonctions de survie, $\bar{v}_F = 50$.

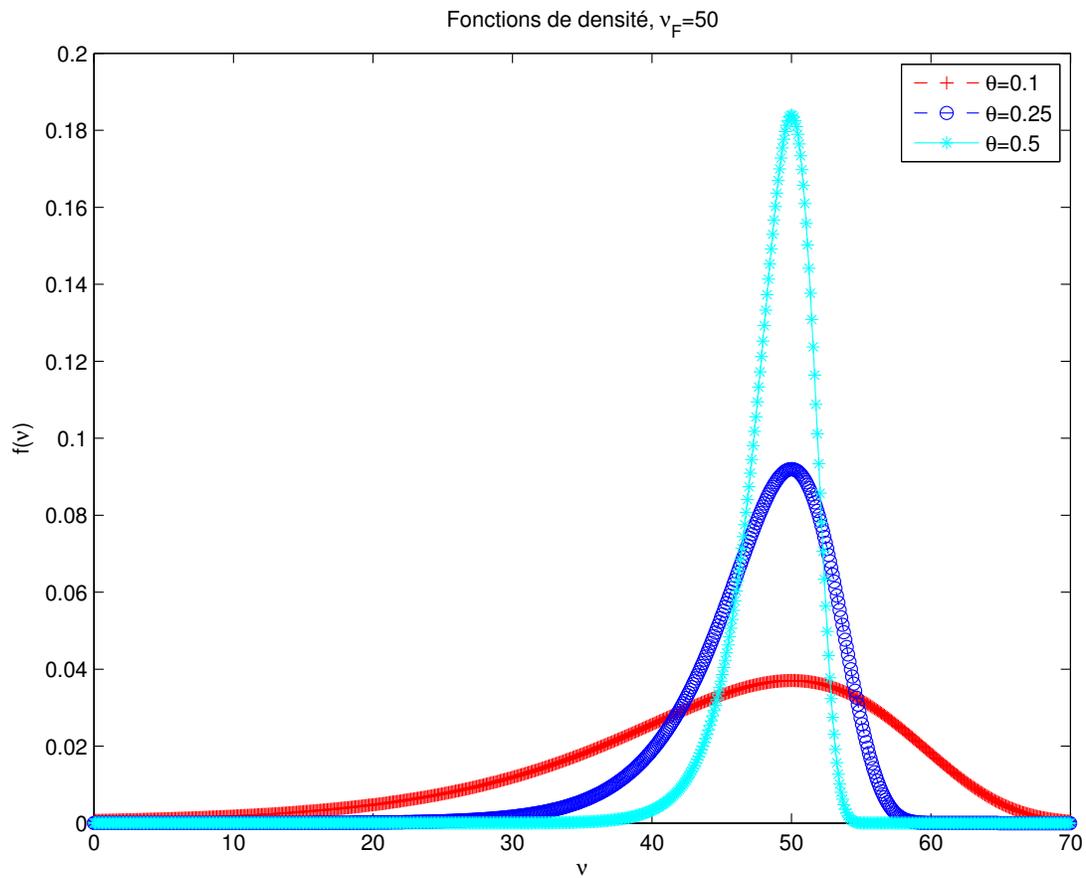


FIGURE 3.2. Fonctions de densité, $\bar{v}_F = 50$.

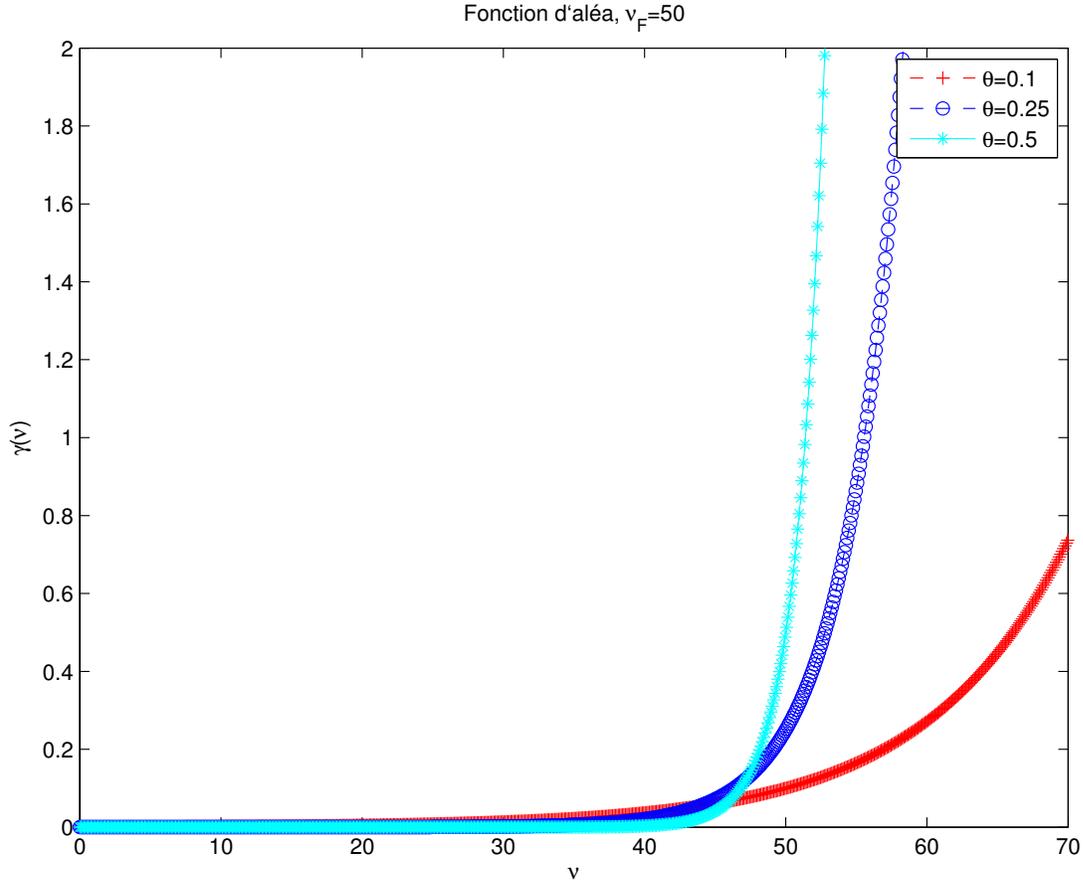


FIGURE 3.3. Fonctions d'aléa (taux de mortalité), $\bar{\nu}_F = 50$.

3.2. SYSTÈME D'ÉQUATIONS

Considérons un modèle général d'érythropoïèse comportant un taux de mortalité $\gamma(\nu)$ et une fonction de survie $l(\nu)$. Le système d'équations consiste alors d'une équation intégrale pour la population totale $M(t)$ couplée avec deux équations différentielles pour la concentration d'hormones $E(t)$ ainsi que pour l'âge maximal $\nu_F(t)$:

$$M(t) = \int_0^{\nu_F(t)} e^{\beta\mu_1} S_0(E(t - \nu - \mu_F)) l(\nu) d\nu \quad (3.2.1a)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = f(M(t)) - kE(t) \quad (3.2.1b)$$

$$\frac{d\nu_F(t)}{dt} = 1 - \frac{Q}{e^{\beta\mu_1} S_0(E(t - \nu_F(t) - \mu_F)) l(\nu_F(t))}. \quad (3.2.1c)$$

Au chapitre 2, la fonction de survie est de la forme $e^{-\gamma c \nu}$, permettant à l'équation pour $M(t)$ d'être transformée en une équation différentielle avec un retard

constant. L'impact de cette transformation sur l'analyse du modèle est significative, puisqu'ici l'équation pour $\dot{\nu}_F(t)$, qui comporte un retard dépendant de l'état du système, est couplée avec la première équation.

3.3. LINÉARISATION ET ÉQUATIONS CARACTÉRISTIQUES

De façon analogue au chapitre 2, l'existence et l'unicité d'une solution stationnaire non triviale $(\bar{M}, \bar{E}, \bar{\nu}_F)$ sont garanties par les propriétés des fonctions de feedback et de recrutement. Les relations suivantes sont satisfaites par la solution stationnaire :

$$\bar{M} = e^{\beta\mu_1} S_0(\bar{E}) \int_0^{\bar{\nu}_F} l(\nu) d\nu \quad (3.3.1a)$$

$$\bar{E} = \frac{f(\bar{M})}{k} \quad (3.3.1b)$$

$$Q = e^{\beta\mu_1} S_0(\bar{E}) l(\bar{\nu}_F). \quad (3.3.1c)$$

Par la suite, le système 3.2.1 est linéarisé autour de la solution stationnaire pour obtenir

$$x(t) = Qz(t) + e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) \int_0^{\bar{\nu}_F} y(t - \nu - \mu_F) l(\nu) d\nu \quad (3.3.2a)$$

$$\dot{y}(t) = f'(\bar{M})x(t) - ky(t) \quad (3.3.2b)$$

$$\dot{z}(t) = \frac{1}{\bar{E}}y(t - \bar{\nu}_F - \mu_F) - \gamma(\bar{\nu}_F)z(t). \quad (3.3.2c)$$

L'équation caractéristique associée à ce système linéaire satisfait

$$\begin{vmatrix} 1 & -e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) e^{-\lambda\mu_F} \int_0^{\bar{\nu}_F} e^{-\lambda\nu} l(\nu) d\nu & -Q \\ -f'(\bar{M}) & \lambda + k & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\bar{E}} e^{-\lambda(\mu_F + \bar{\nu}_F)} & \lambda + \gamma(\bar{\nu}_F) \end{vmatrix} = 0,$$

qui peut être développé de la façon suivante :

$$\lambda^2 + (k + \gamma(\bar{\nu}_F))\lambda + k\gamma(\bar{\nu}_F) + Ae^{-\lambda\mu_F} \left[(\lambda + \gamma(\bar{\nu}_F)) \int_0^{\bar{\nu}_F} e^{-\lambda\nu} l(\nu) d\nu + e^{-\lambda\bar{\nu}_F} l(\bar{\nu}_F) \right] = 0, \quad (3.3.3)$$

avec $A = -e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) f'(\bar{M}) > 0$. Si un taux de mortalité constant est considéré, alors $\gamma(\bar{\nu}_F) = \gamma_c$ et l'équation caractéristique 3.3.3 se réduit successivement à

$$\lambda^2 + (k + \gamma_c)\lambda + k\gamma_c + Ae^{-\lambda\mu_F} \left[(\lambda + \gamma_c) \int_0^{\bar{\nu}_F} e^{-(\lambda + \gamma_c)\nu} d\nu + e^{-(\lambda + \gamma_c)\bar{\nu}_F} \right] =$$

$$\lambda^2 + (k + \gamma_c)\lambda + k\gamma_c + Ae^{-\lambda\mu_F} = 0.$$

Nous retrouvons l'équation 2.2.6 du chapitre 2. À l'inverse, si nous considérons le taux de mortalité exponentiel tel que défini par l'équation 3.1.8, alors l'équation caractéristique devient

$$\lambda^2 + (k + \theta)\lambda + k\theta + Ae^{-\lambda\mu_F} \left[(\lambda + \theta) \int_0^{\bar{\nu}_F} e^{-\lambda\nu} l(\nu) d\nu + e^{-\lambda\bar{\nu}_F} l(\bar{\nu}_F) \right] = 0. \quad (3.3.4)$$

Le facteur entre crochets peut être simplifié de la façon suivante,

$$\lambda^2 + (k + \theta)\lambda + k\theta + A \exp\left(e^{-\theta\bar{\nu}_F} - \lambda(\mu_F + \bar{\nu}_F)\right) \left[\left(\frac{\lambda}{\theta} + 1\right) \int_{e^{-\theta\bar{\nu}_F}}^1 \frac{e^{-\xi}}{\xi^{\frac{\lambda}{\theta} + 1}} d\xi + e^{-1} \right] = 0, \quad (3.3.5)$$

le terme intégral ne pouvant être éliminé. À la prochaine section, l'équation 3.3.4 est analysée numériquement afin de déterminer la stabilité de la solution stationnaire dans le plan des paramètres (θ, A) .

3.4. PREMIÈRE ANALYSE DE BIFURCATION

Tout d'abord, les paramètres θ et A sont choisis pour une première analyse de bifurcation. Seule une bifurcation de Hopf peut déstabiliser l'état d'équilibre, car si $\lambda = 0$ est une solution de l'équation 3.3.4, alors cela implique que le paramètre A est négatif :

$$A = -\frac{k\theta}{\theta \int_0^{\bar{\nu}_F} l(\nu) d\nu + l(\bar{\nu}_F)} < 0. \quad (3.4.1)$$

L'ensemble des points définissant la courbe de stabilité neutre dans le plan des paramètres (θ, A) est déterminé en substituant $\lambda = i\omega$ dans l'équation caractéristique

$$-\omega^2 + (k + \theta) i\omega + k\theta + Ae^{-i\omega\mu_F} \left[(i\omega + \theta) \int_0^{\bar{\nu}_F} e^{-i\omega\nu} l(\nu) d\nu + e^{-i\omega\bar{\nu}_F} l(\bar{\nu}_F) \right] = 0.$$

En annulant les parties réelles et imaginaires, nous obtenons le système d'équations nonlinéaires suivant :

$$F_1(\omega, \theta, A) = -\omega^2 + k\theta + A \cos(\omega\mu_F) R + A \sin(\omega\mu_F) I = 0 \quad (3.4.2a)$$

$$F_2(\omega, \theta, A) = (k + \theta)\omega + A \cos(\omega\mu_F) I - A \sin(\omega\mu_F) R = 0, \quad (3.4.2b)$$

avec R et I définis comme suit :

$$R = \theta \int_0^{\bar{\nu}_F} \cos(\omega\nu) l(\nu) d\nu + \omega \int_0^{\bar{\nu}_F} \sin(\omega\nu) l(\nu) d\nu + \cos(\omega\bar{\nu}_F) l(\bar{\nu}_F) \quad (3.4.3a)$$

$$I = \omega \int_0^{\bar{\nu}_F} \cos(\omega\nu) l(\nu) d\nu - \theta \int_0^{\bar{\nu}_F} \sin(\omega\nu) l(\nu) d\nu - \sin(\omega\bar{\nu}_F) l(\bar{\nu}_F). \quad (3.4.3b)$$

Par la suite, les solutions de 3.4.2 sont investiguées afin d'obtenir la courbe de stabilité neutre dans le plan des paramètres (θ, A) . Ultiment, la nonlinéarité de l'équation nous oblige à procéder numériquement, mais vérifions d'abord les conditions pour lesquelles une telle courbe de stabilité existe. Pour ce faire, considérons le domaine simplement connexe suivant

$$D = \{(\theta, A) \in \mathbb{R}^2 | 0 \leq \theta \leq a, 0 \leq A \leq b\},$$

correspondant à des valeurs biologiquement cohérentes des paramètres de bifurcation. Sans perte de généralité, nous pouvons nous limiter à l'analyse des fréquences sur l'intervalle positif $F = [0, c]$ (si λ est une racine de 3.3.4, alors $\bar{\lambda}$ l'est aussi). Soit maintenant la fonction \mathbf{F} de classe C^1 définie comme

$$\begin{aligned} \mathbf{F} : F \times D &\rightarrow \mathbb{R}^2 \\ (\omega, \theta, A) &\mapsto (F_1, F_2)^T. \end{aligned} \quad (3.4.4)$$

Définissons aussi la matrice jacobienne associée,

$$J_{\mathbf{F}(\theta, A)}(\omega, \theta, A) = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial \theta} & \frac{\partial F_1}{\partial A} \\ \frac{\partial F_2}{\partial \theta} & \frac{\partial F_2}{\partial A} \end{pmatrix}. \quad (3.4.5)$$

S'il existe un point $(\hat{\omega}, \hat{\theta}, \hat{A}) \in F \times D$ tel que \mathbf{F} s'y annule et que $J_{\mathbf{F}(\theta, A)}$ y soit inversible, alors le théorème de la fonction implicite garantit qu'il est possible de paramétrer localement (θ, A) en fonction de la fréquence ω . La courbe de stabilité neutre sera donc mal définie aux points (ω, θ, A) pour lesquels le déterminant de la matrice jacobienne s'annule :

$$\det \left(J_{\mathbf{F}(\theta, A)}(\omega, \theta, A) \right) = 0.$$

Une analyse complète nécessiterait non seulement la détermination des solutions de l'équation $\mathbf{F} = 0$, mais aussi l'investigation des valeurs de paramètres pour lesquelles le déterminant de la matrice jacobienne s'annule. Il s'agit là d'une tâche ardue, surtout dans un contexte fortement nonlinéaire. Par conséquent, le déterminant de la matrice jacobienne n'est pas considéré et nous nous limitons à une analyse numérique de l'équation $\mathbf{F} = 0$.

La méthode numérique nécessite d'abord la discrétisation uniforme de l'intervalle des fréquences F et du domaine D . Puis, la fréquence ω est augmentée sur l'intervalle F discrétisé. Pour chaque fréquence distincte, les points d'intersection des courbes de niveau zéro des fonctions F_1 et F_2 sont calculés numériquement sur le domaine D discrétisé. L'ensemble des points d'intersection forme la courbe de stabilité neutre dans le plan des paramètres (θ, A) . Cet algorithme itératif est implémenté sur le logiciel de calcul matriciel Matlab. Des valeurs numériques sont assignées aux autres paramètres du modèle, à savoir le taux d'élimination de l'érythropoïétine k , le temps de maturation des cellules précurseurs μ_F ainsi que la durée de vie maximale moyenne des érythrocytes matures $\bar{\nu}_F$. Nous considérons $k = 6,65$, $\mu_F = 3$ et $\bar{\nu}_F = 50$. Au chapitre 2, ces valeurs sont utilisées pour la simulation des cas d'anémie hémolytique auto-immune chez le lapin. Le diagramme de stabilité obtenu est présenté sur la figure 3.4.

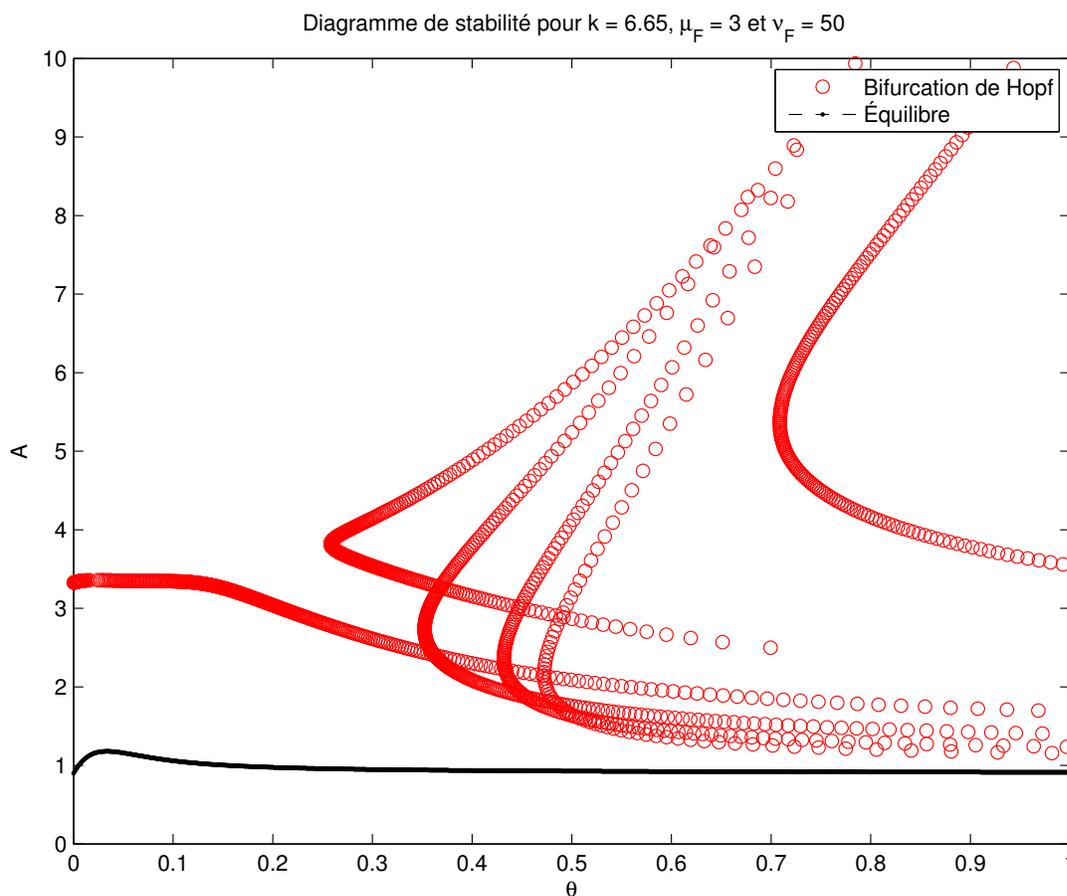


FIGURE 3.4. Diagramme de stabilité dans le plan des paramètres (θ, A) .

La courbe pointillée représente la solution stationnaire dans l'espace des paramètres. En utilisant les équations du modèle à l'équilibre (3.3.1), l'expression suivante est obtenue pour le paramètre A en fonction de θ :

$$\begin{aligned} A &= -e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) f'(\bar{M}) \\ &= -\frac{\bar{M}}{\bar{E} \int_0^{\bar{\nu}_F} l(\nu) d\nu} f'(\bar{M}) \\ &= -\frac{k\bar{M} f'(\bar{M})}{f(\bar{M}) \int_0^{\bar{\nu}_F} l(\nu) d\nu}. \end{aligned}$$

Rappelons qu'un diagramme de stabilité permet d'illustrer géométriquement l'influence des paramètres sur la stabilité de la solution stationnaire. Chaque région est caractérisée par un nombre pair de valeurs propres à partie réelle positive. La région de stabilité asymptotique du diagramme 3.4, laquelle est caractérisée par l'absence de valeurs propres satisfaisant $\Re(\lambda) \geq 0$, contient l'axe $A = 0$. En effet, si $A = 0$ alors l'équation 3.3.4 se réduit à

$$\lambda^2 + (k + \theta)\lambda + k\theta = 0$$

et la solution stationnaire ne peut qu'être stable puisque les deux racines $\lambda = -k, -\theta$ sont strictement négatives. Par continuité, pour des valeurs de paramètres situées sous la courbe de stabilité la plus basse, toutes les valeurs propres ont leur partie réelle strictement négative.

La perte de stabilité de la solution stationnaire s'effectue par une bifurcation de Hopf. Si une seule paire de valeurs propres croise l'axe imaginaire, alors il s'agit d'une bifurcation de Hopf simple et il y a apparition d'un cycle limite dans l'espace de phase. Nous remarquons sur la figure 3.4 que la frontière du domaine de stabilité possède des points d'auto-intersection. Sur ces points, il y a deux fréquences distinctes ω_1 et ω_2 qui satisfont l'équation 3.3.4 pour les mêmes valeurs des paramètres θ et A . Il s'agit alors d'une bifurcation de Hopf double, caractérisée non seulement par l'apparition de deux cycles limites, mais aussi d'un tore invariant en dimension deux.

Les bifurcations de Hopf doubles surviennent fréquemment dans les systèmes d'équations différentielles comportant plus d'un retard. Par exemple, les auteurs de [BC94] ont obtenu un diagramme de stabilité similaire dans leur étude d'un système de contrôle moteur avec deux retards constants. La bifurcation de Hopf double survient aussi dans le modèle d'érythropoïèse avec durée de vie maximale fixe (voir section 2.3).

Afin de déterminer la criticalité des bifurcations, c'est-à-dire la stabilité des oscillations qui en résultent, il est nécessaire d'étudier les dérivées d'ordre supérieur du modèle 3.2.1. La méthode étudiée dans le cadre de ce mémoire utilise le théorème de la variété centre ainsi que la forme normale pour une bifurcation de Hopf ([GKNB09], [CB95]). La première étape de l'algorithme consiste à calculer une approximation de la variété centre autour de la solution stationnaire et au point de bifurcation. Le système complet est ensuite projeté sur la variété centre pour réduire la dimension et obtenir un système d'équations différentielles ordinaires, plus simple à analyser. En dernier, les termes nonlinéaires sont simplifiés au maximum par une transformation sous la forme normale pour la bifurcation de Hopf. La criticalité de la bifurcation est alors donnée par le signe du terme cubique de la forme normale. Des détails supplémentaires sur cette théorie seront donnés en annexe A, alors qu'est investiguée la bifurcation de Hopf dans le modèle d'érythropoïèse avec taux de mortalité constant (modèle 2.2.2).

Toutefois, la forme couplée du modèle 3.2.1 étant assez complexe, les bifurcations n'ont pas été investiguées par des méthodes analytiques. Nous avons plutôt étudié la dynamique du modèle nonlinéaire avec des simulations numériques.

3.5. SIMULATIONS NUMÉRIQUES DU MODÈLE NONLINÉAIRE

Dans cette section sont présentées des solutions numériques du système 3.2.1 pour quelques valeurs du paramètre de bifurcation θ . Mentionnons d'abord que pour de grandes valeurs de ce paramètre, la distribution des durées de vie est plus concentrée autour de la moyenne $\bar{\nu}_F$. D'autre part, une augmentation du paramètre θ entraîne un rapprochement avec la frontière de stabilité du diagramme 3.4, suggérant que le retour à l'équilibre d'un système perturbé s'effectue plus lentement.

Les simulations sont effectuées avec une méthode de Runge-Kutta explicite d'ordre deux utilisant un pas d'intégration fixe. Afin d'implémenter cette méthode, il est nécessaire de transformer le modèle 3.2.1 en un système de deux équations différentielles à retard :

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} E(t) \\ \nu_F(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{a}{1 + K \left(\int_0^{\nu_F(t)} e^{\beta\mu_1} S_0(E(t - \nu - \mu_F)) l(\nu) d\nu \right)^r} - kE(t) \\ 1 - \frac{Q}{e^{\beta\mu_1} S_0(E(t - \nu_F(t) - \mu_F)) l(\nu_F(t))} \end{pmatrix}. \quad (3.5.1)$$

La méthode est appliquée sur un intervalle de temps $[0, T]$. À chaque pas d'intégration, la méthode des trapèzes est utilisée pour approximer la population totale

$M(t)$. Il faut aussi considérer les concentrations d'hormones passées $E(t)$. Nous utilisons l'interpolation linéaire pour les valeurs de cette variable se trouvant entre les pas d'intégration. La simulation débute avec les conditions initiales suivantes :

$$\begin{aligned} E(t) &= \bar{E}(1 + \epsilon), \quad t \leq 0 \\ \nu_F(0) &= \bar{\nu}_F, \end{aligned}$$

avec ϵ une petite perturbation. Enfin, la population initiale d'érythrocytes est donnée par

$$\begin{aligned} M(0) &= \int_0^{\nu_F(0)} e^{\beta\mu_1} S_0(E(-\nu - \mu_F)) l(\nu) d\nu \\ &= e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) \bar{E}(1 + \epsilon) \int_0^{\bar{\nu}_F} l(\nu) d\nu \\ &= \bar{M}(1 + \epsilon). \end{aligned}$$

Les figures 3.5 et 3.6 présentent deux simulations numériques des variables $M(t)$ et $E(t)$.

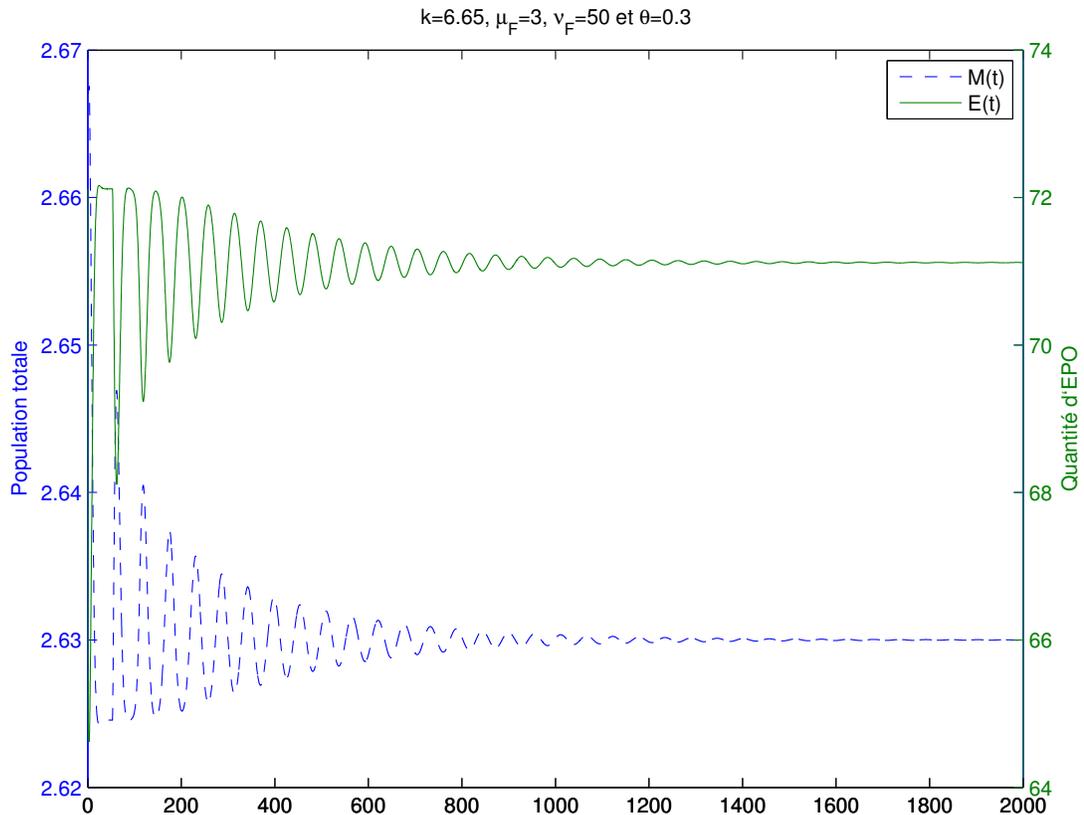


FIGURE 3.5. Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ avec $\theta = 0,3$.

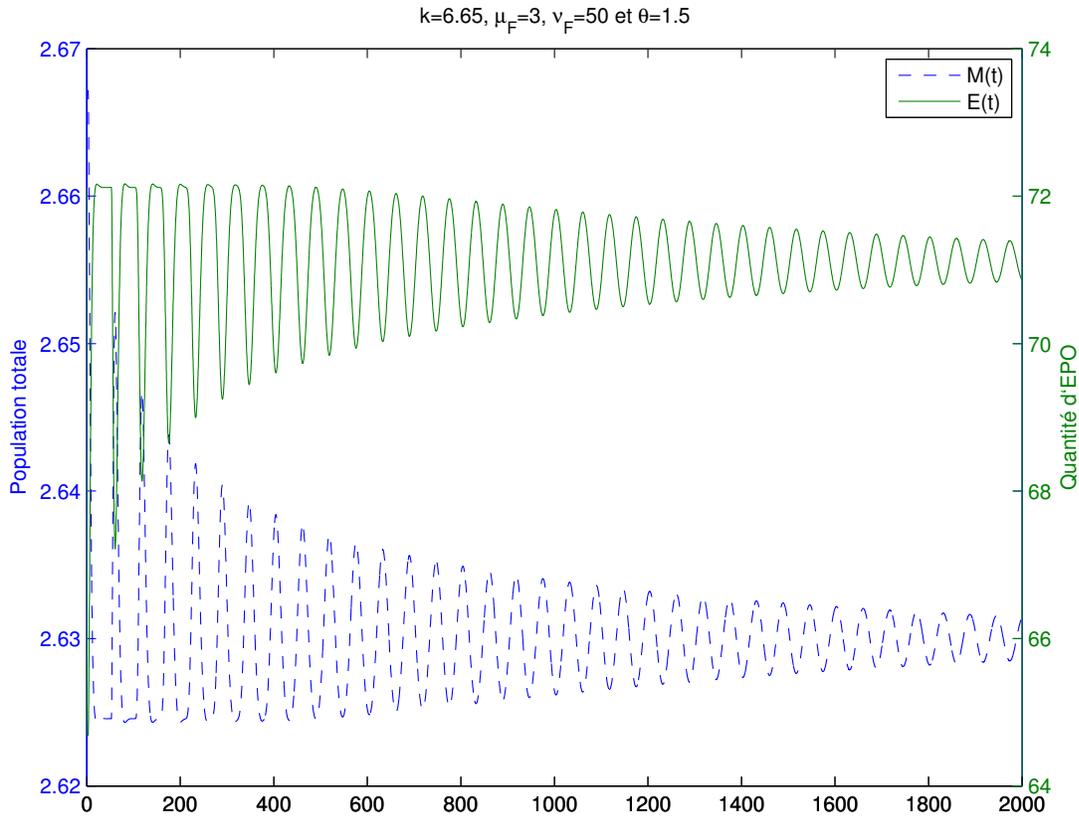


FIGURE 3.6. Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ avec $\theta = 1,5$.

Les simulations numériques montrent que la solution stationnaire est stable et que le retour à l'équilibre s'effectue plus lentement pour des valeurs élevées de θ , confirmant du même coup l'analyse de stabilité linéaire.

3.6. SECONDE ANALYSE DE BIFURCATION

Nous considérons maintenant les deux paramètres de bifurcation suivants, à savoir la durée de vie maximale moyenne $\bar{\nu}_F$ ainsi que le gain dans la boucle de feedback A . Provenant de la condition limite mouvante, le premier de ces paramètres intervient aussi dans le modèle avec taux de mortalité constant. Afin de pouvoir comparer des modèles d'érythropoïèse comportant des taux de mortalité différents, la condition selon laquelle les aires sous les fonctions de survie doivent être égales est imposée. Du chapitre 2, nous savons que la fonction de survie des modèles avec taux de mortalité constant satisfait $e^{-\gamma c \nu}$. La condition se traduit donc par

$$\int_0^{\bar{\nu}_F} e^{-\theta \bar{\nu}_F - e^{\theta(\nu - \bar{\nu}_F)}} d\nu = \int_0^{\bar{\nu}_F} e^{-\gamma c \nu} d\nu, \quad (3.6.1)$$

les membres de gauche et de droite correspondant respectivement au cas exponentiel et au cas constant. En effectuant un changement de variable, l'équation 3.6.1 est réécrite de la façon suivante :

$$\frac{e^{e^{-\theta\bar{\nu}_F}}}{\theta} \left[E_1(e^{-\theta\bar{\nu}_F}) - E_1(1) \right] = \frac{1 - e^{-\gamma_c \bar{\nu}_F}}{\gamma_c}, \quad (3.6.2)$$

avec $E_1(z)$ correspondant à un cas particulier de la fonction exponentielle intégrale $E_n(z)$, définie comme

$$E_1(z) = \int_z^\infty \frac{e^{-\xi}}{\xi} d\xi.$$

Définissons maintenant les paramètres $x = \gamma_c \bar{\nu}_F$ et $y = \theta \bar{\nu}_F$ qui, lorsque substitués dans l'équation 3.6.2, permettent à la condition sur les fonctions de survie de finalement devenir :

$$\frac{e^{e^{-y}}}{y} \left[E_1(e^{-y}) - E_1(1) \right] = \frac{1 - e^{-x}}{x}. \quad (3.6.3)$$

Si $H(x, y)$ correspond à la différence entre le membre de droite et le membre de gauche de 3.6.3, alors l'ensemble des couples (x, y) admissibles correspond à la courbe $H(x, y) = 0$. Cette courbe est présentée sur la figure 3.7.

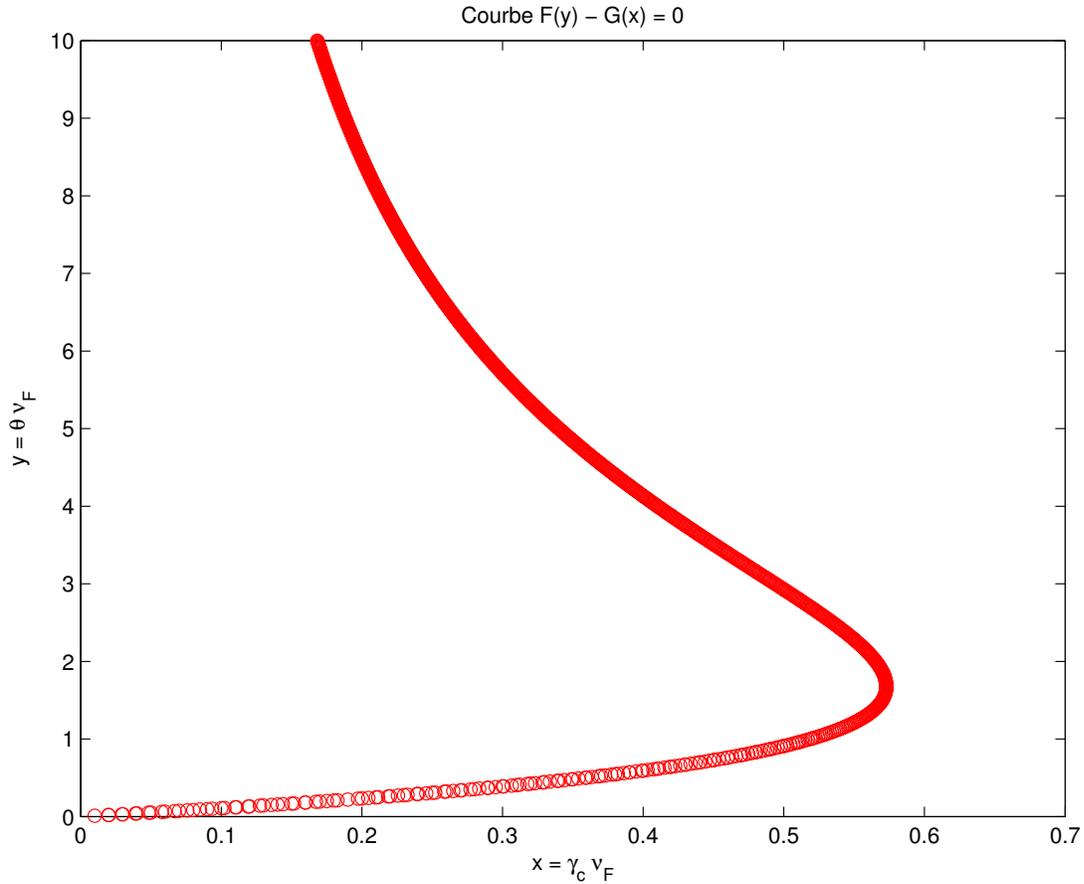


FIGURE 3.7. Courbe $H(x, y) = 0$.

Rappelons maintenant les équations caractéristiques associées aux modèles comportant des taux de mortalité constant et exponentiel :

$$\lambda^2 + \left(k + \frac{x}{\bar{\nu}_F}\right) + k \frac{x}{\bar{\nu}_F} + Ae^{-\lambda\mu_F} = 0$$

$$\lambda^2 + \left(k + \frac{y}{\bar{\nu}_F}\right) \lambda + \frac{ky}{\bar{\nu}_F} + Ae^{-\lambda\mu_F} \left[\left(\lambda + \frac{y}{\bar{\nu}_F}\right) \int_0^{\bar{\nu}_F} e^{-\lambda\nu} l(\nu) d\nu + e^{-\lambda\bar{\nu}_F} l(\bar{\nu}_F) \right] = 0,$$

avec $l(\nu)$ satisfaisant :

$$l(\nu) = e^{e^{-y - e^{\frac{y}{\bar{\nu}_F}(\nu - \bar{\nu}_F)}}}.$$

La courbe de stabilité du cas constant est aisément trouvée en utilisant les résultats du chapitre 2 :

$$A = \frac{\omega^3 + \omega k^2}{\omega \cos(\omega\mu_F) + k \sin(\omega\mu_F)} \quad (3.6.4)$$

$$\bar{\nu}_F = x \frac{\omega \cos(\omega \mu_F) + k \sin(\omega \mu_F)}{\omega^2 \sin(\omega \mu_F) - \omega k \cos(\omega \mu_F)} \quad (3.6.5)$$

La courbe de stabilité associée au cas exponentiel est déterminée numériquement avec l'algorithme décrit à la section 3.4. Les fonctions F_1 et F_2 sont données par

$$F_1(\omega, \bar{\nu}_F, A) = -\omega^2 + \frac{ky}{\bar{\nu}_F} + A \cos(\omega \mu_F) R + A \sin(\omega \mu_F) I = 0 \quad (3.6.6)$$

$$F_2(\omega, \bar{\nu}_F, A) = \left(k + \frac{y}{\bar{\nu}_F}\right) \omega + A \cos(\omega \mu_F) I - A \sin(\omega \mu_F) R = 0, \quad (3.6.7)$$

avec R et I définis comme suit :

$$R = \frac{y}{\bar{\nu}_F} \int_0^{\bar{\nu}_F} \cos(\omega \nu) l(\nu) d\nu + \omega \int_0^{\bar{\nu}_F} \sin(\omega \nu) l(\nu) d\nu + \cos(\omega \bar{\nu}_F) l(\bar{\nu}_F)$$

$$I = \omega \int_0^{\bar{\nu}_F} \cos(\omega \nu) l(\nu) d\nu - \frac{y}{\bar{\nu}_F} \int_0^{\bar{\nu}_F} \sin(\omega \nu) l(\nu) d\nu - \sin(\omega \bar{\nu}_F) l(\bar{\nu}_F).$$

En ce qui a trait aux autres paramètres du modèle, nous considérons d'abord $\mu_F = 3$, $k = 6,65$ et $y = 12$, cette dernière valeur étant choisie après quelques essais et erreurs. Le paramètre x correspondant est fixé avec la condition 3.6.3. La figure 3.8 présente le diagramme de stabilité dans le plan des paramètres $(\bar{\nu}_F, A)$. Encore une fois, la région de stabilité asymptotique contient l'axe $A = 0$. La présence de points d'intersection sur la frontière du domaine de stabilité du cas exponentiel constitue un aspect intéressant du diagramme, suggérant que la perte de stabilité y est effectuée par une bifurcation de Hopf double. Cette propriété se retrouve aussi sur le diagramme présenté à la section 3.4. Une différence évidente entre les deux diagrammes est la formation de boucles dans la courbe de stabilité. Une question pertinente serait de déterminer la stabilité de la solution stationnaire à l'intérieur des boucles, bien que des exemples analogues suggèrent une perte de stabilité (voir figure 3.15 de [Sté89]).

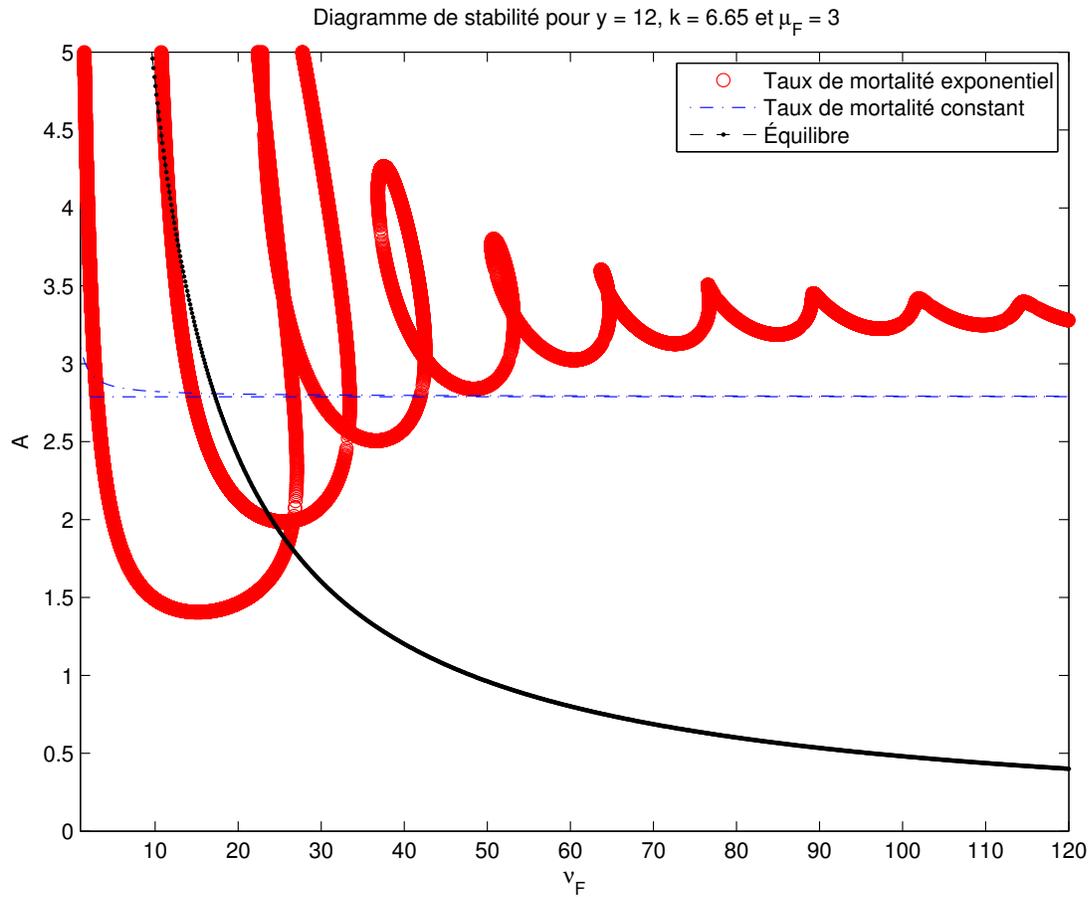


FIGURE 3.8. Diagramme de stabilité dans le plan (\bar{v}_F, A) avec $\mu_F = 3$ et $k = 6,65$.

Toutefois, il n'est pas certain que les hypothèses du théorème des fonctions implicites soient satisfaites sur toute la courbe de stabilité du cas exponentiel et que celle-ci soit bien définie. En effet, la figure 3.9 montre que pour $\omega \approx \frac{1}{2}$, les courbes $F_1 = 0$ et $F_2 = 0$ se croisent en plusieurs points.

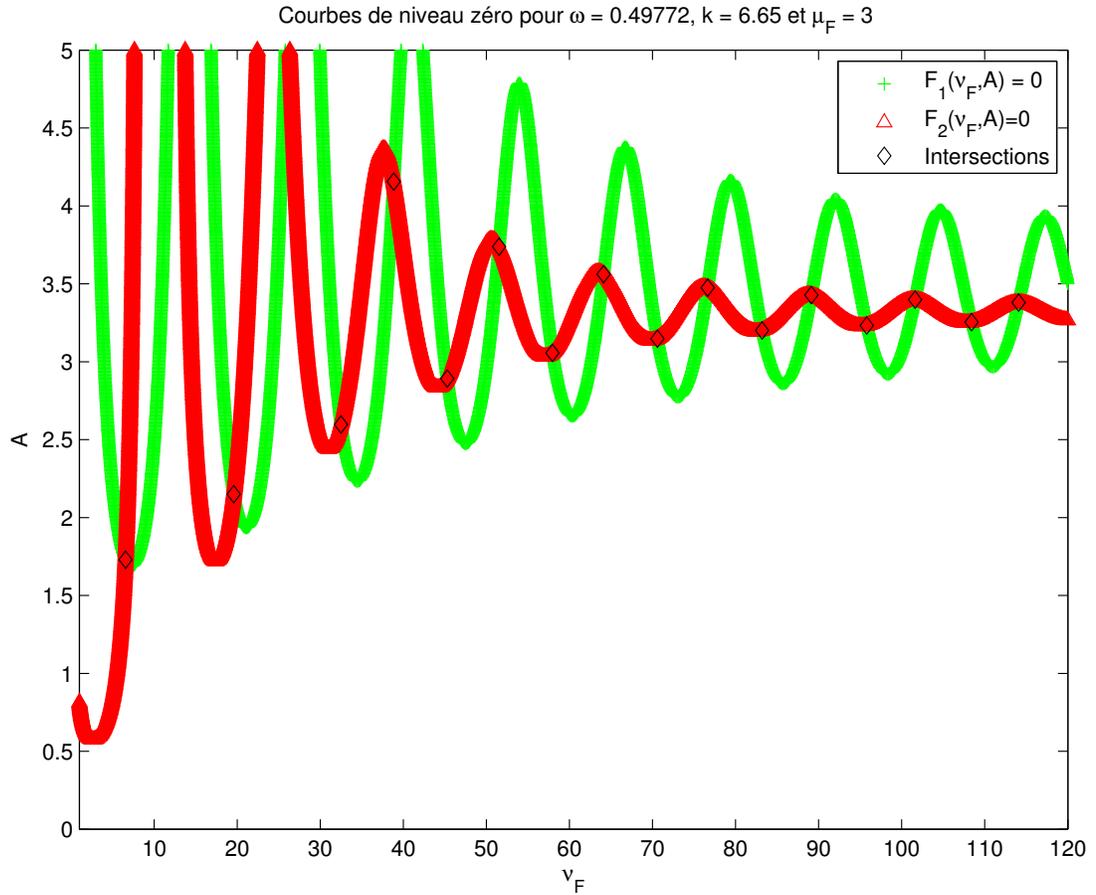


FIGURE 3.9. Courbes $F_1 = 0$ et $F_2 = 0$ et points d'intersection.

Un diagramme de stabilité a aussi été obtenu pour des paramètres μ_F et k correspondants à un humain normal. Sur la figure 3.10, nous sommes à même de constater que malgré cette modification, les propriétés de la courbe de stabilité sont conservées et que seule l'allure est différente. D'autre part, la perte de stabilité de la solution stationnaire associée au cas exponentiel s'effectue par une bifurcation de Hopf double près de $\bar{v}_F = 53$.

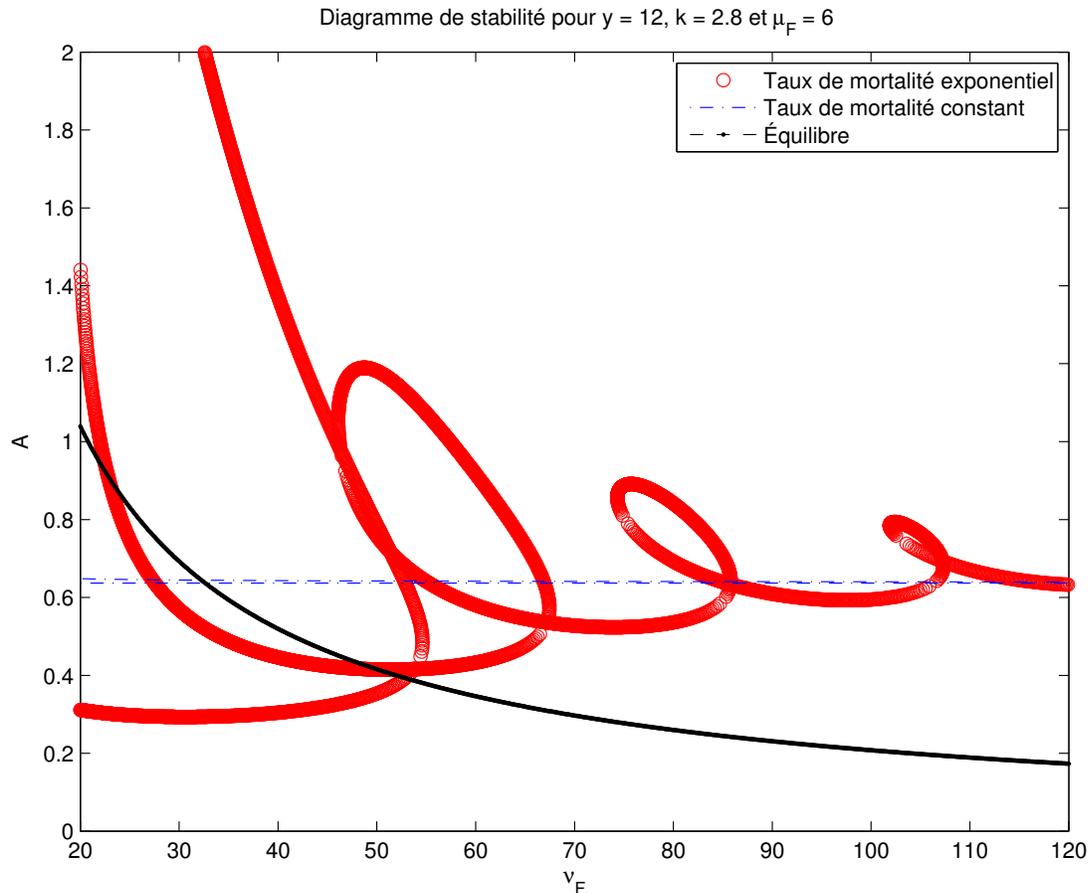


FIGURE 3.10. Diagramme de stabilité dans le plan $(\bar{\nu}_F, A)$ avec $\mu_F = 6$ et $k = 2,8$.

3.7. SIMULATIONS NUMÉRIQUES DU MODÈLE NONLINÉAIRE

Dans cette section, le diagramme 3.10 est analysé avec des simulations numériques du modèle nonlinéaire autour du point de bifurcation. Jusqu'à présent, nous n'avons pas discuté des instabilités liées au schéma numérique. Mentionnons simplement que le pas d'intégration doit être contrôlé, tout particulièrement près du point de bifurcation alors que le système est très sensible aux perturbations.

Au chapitre 2, les analyses de stabilité linéaire de même que les simulations numériques sont plus aisément effectuées. De plus, les simulations numériques du cas d'anémie hémolytique auto-immune chez le lapin montrent clairement l'existence d'un cycle limite stable engendré par une bifurcation de Hopf (se référer aux figures 2.4 et 2.8). Une telle conclusion est loin d'être évidente ici. Il faut admettre que la situation est différente avec les interactions entre les deux modes linéaires près de la bifurcation de Hopf double et une solution numérique dont la sensibilité aux perturbations est probablement accrue. Même si l'amplitude des

oscillations semble s'être stabilisée pour le cas $\bar{\nu}_F = 53$ (figure 3.15), il n'est pas certain que la simulation soit tombée sur deux cycles limite stables.

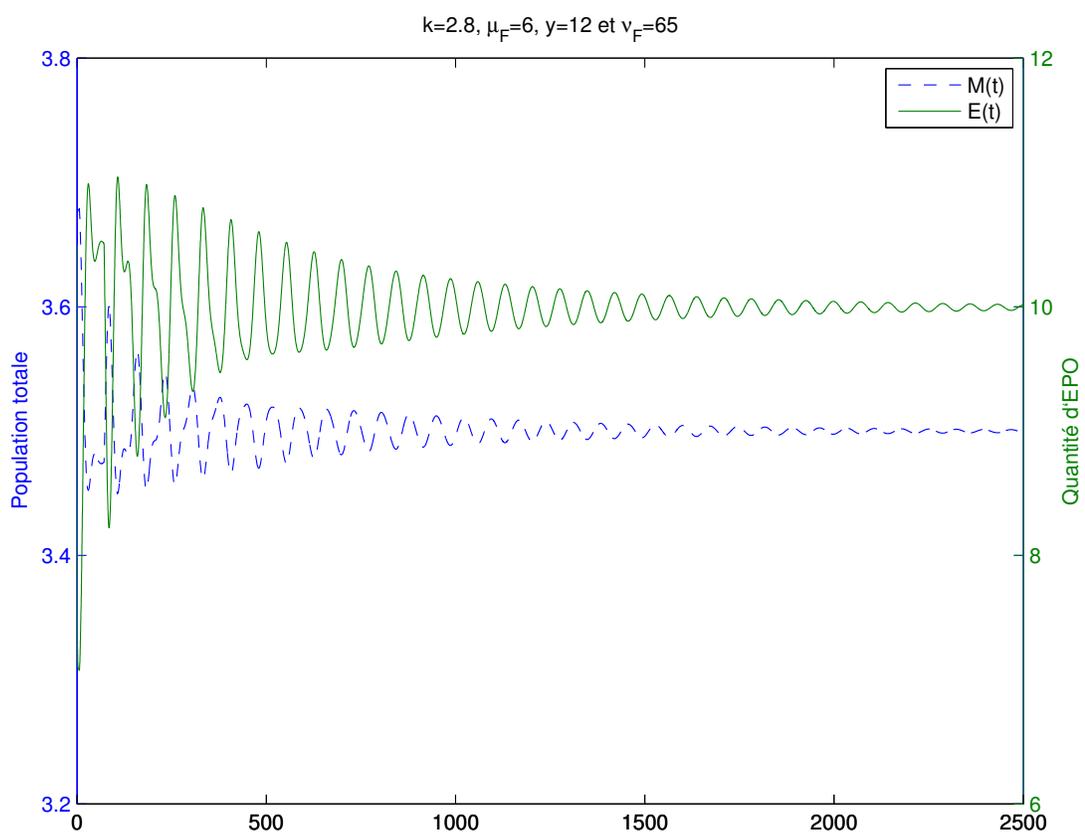


FIGURE 3.11. Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 65$.

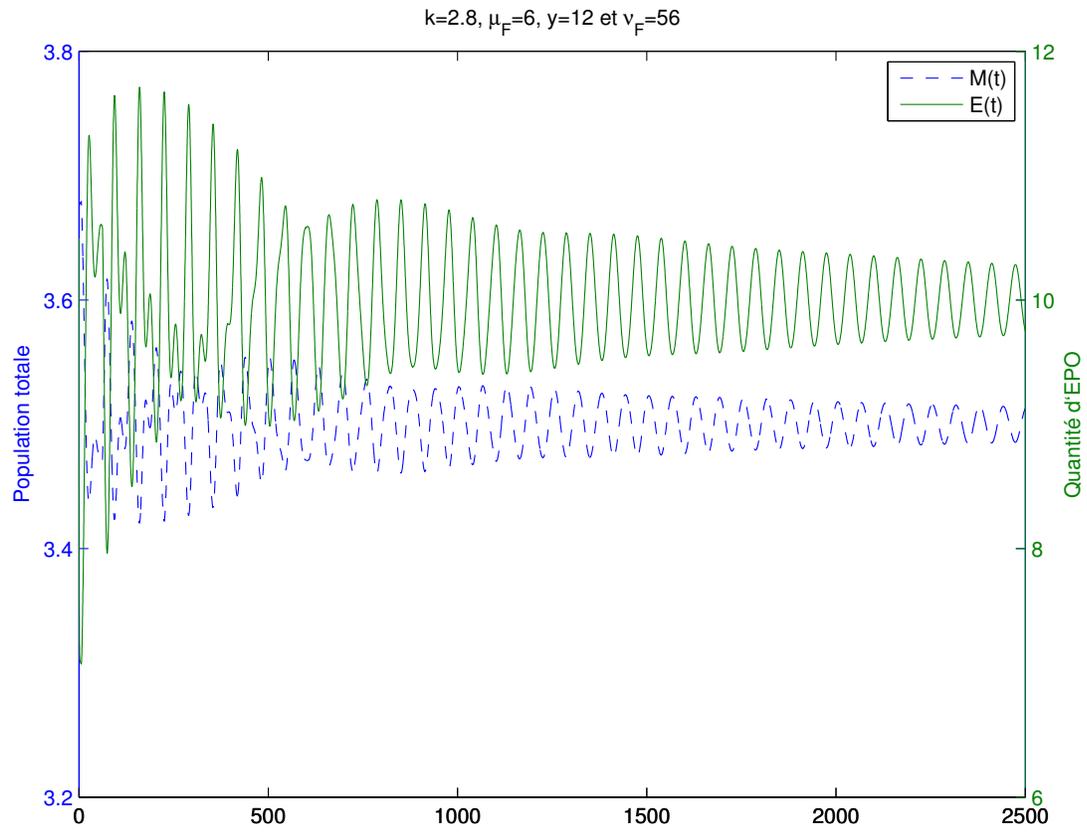


FIGURE 3.12. Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 56$.

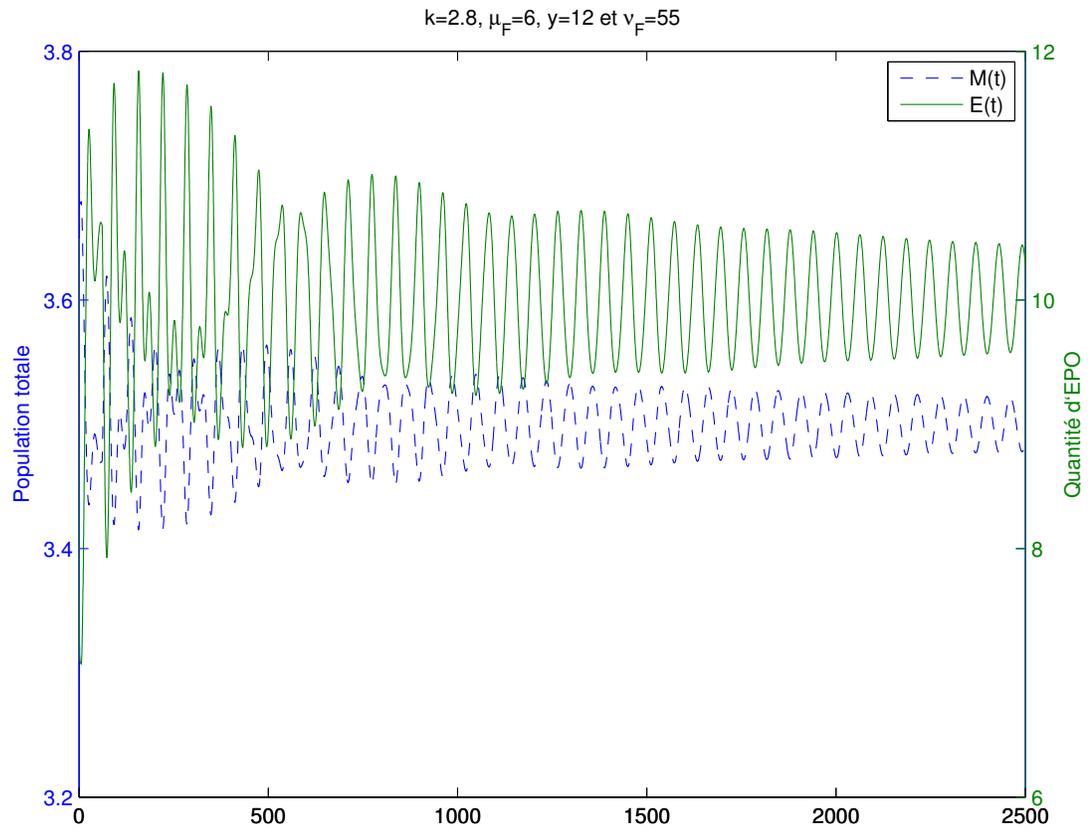


FIGURE 3.13. Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 55$.

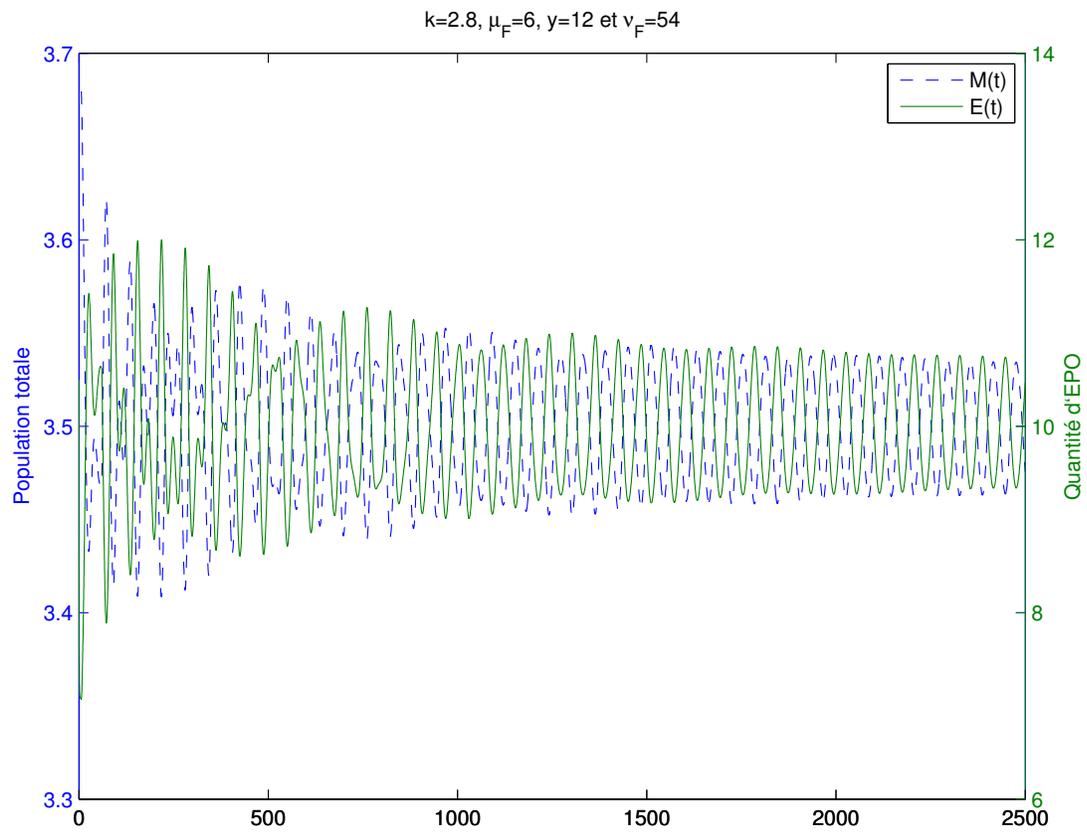


FIGURE 3.14. Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 54$.

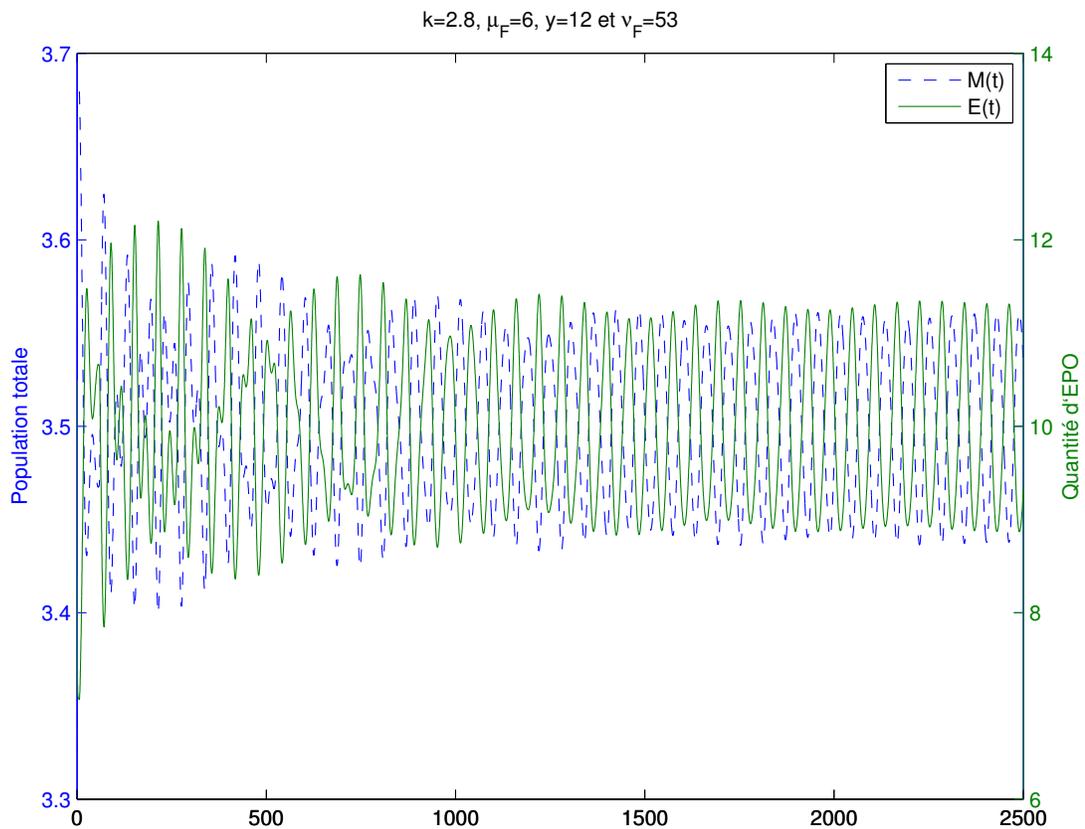


FIGURE 3.15. Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 53$.

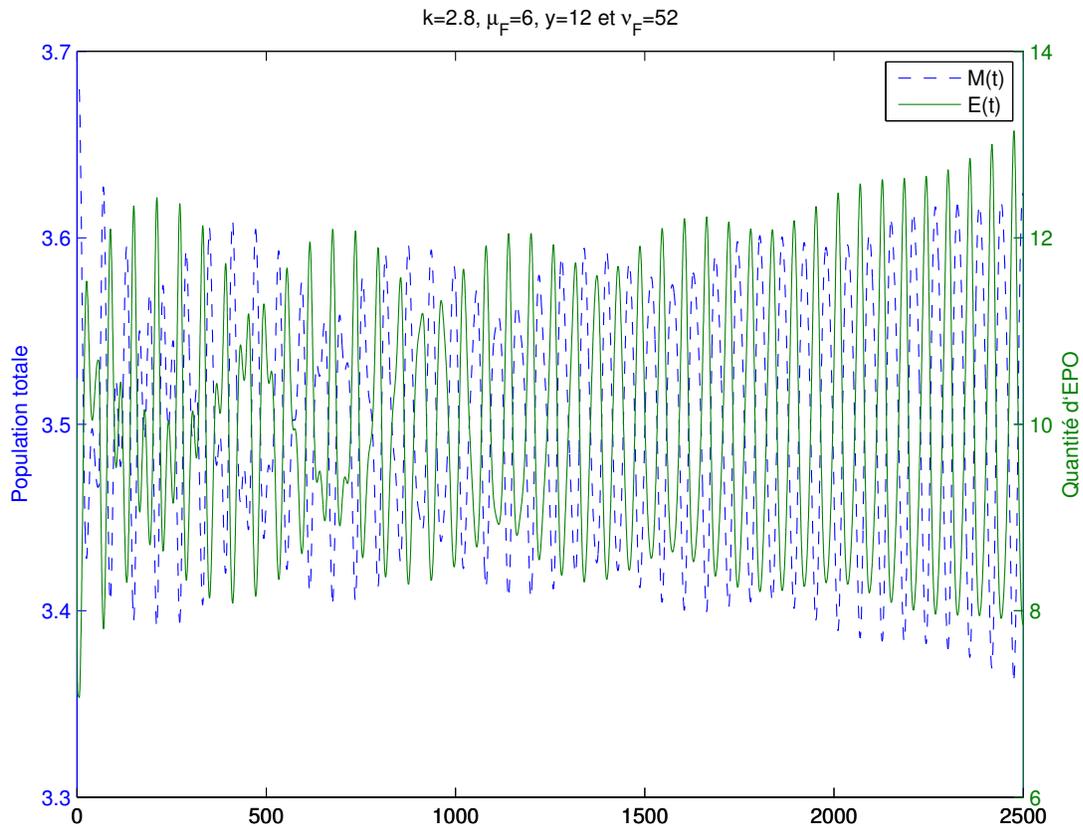


FIGURE 3.16. Simulation numérique de $M(t)$ et $E(t)$ pour $\bar{\nu}_F = 52$.

Les simulations numériques suggèrent aussi que la perte de stabilité de la solution stationnaire s'effectue autour de $\bar{\nu}_F = 53$. Sur la figure 3.15, nous constatons que l'amplitude varie dans le temps avec une fréquence distincte. Ce comportement suggère une interaction entre deux bifurcations de Hopf.

CONCLUSION

Dans ce mémoire, nous avons développé et analysé un modèle d'érythropoïèse comportant un taux de mortalité dynamique. Puisque les processus de déformation inhérents à la circulation sanguine endommagent la membrane cellulaire, nous avons considéré un taux de mortalité qui augmente exponentiellement en fonction de l'âge. En fait, notre étude incorpore des éléments de méthodologie démographique propres à l'analyse de survie. Elle est motivée par [KCD11], dans lequel un modèle stochastique de la durée de vie des globules rouges a été développé.

D'abord, un modèle général d'érythropoïèse avec structure d'âge est présenté au chapitre 1. Ce modèle est formulé avec des équations d'advection, le transport s'effectuant selon une échelle de maturité. Par la suite, nous avons montré qu'il est possible de ramener le modèle général à un système d'équations différentielles à retard en introduisant des hypothèses sur la biologie et en intégrant sur les courbes caractéristiques des équations d'advection. Selon les mécanismes de perte considérés, la forme du système d'équations diffère.

Le modèle que nous avons développé est présenté au chapitre 3. Il s'agit d'une extension d'un modèle d'érythropoïèse comportant une condition limite mouvante ainsi qu'un retard qui dépend de l'état [MBM98]. Les trois variables du système sont la population totale $M(t)$, la concentration d'érythropoïétine $E(t)$ et la durée de vie maximale $\nu_F(t)$ des globules rouges. L'hypothèse de croissance exponentielle du taux de mortalité modifie la forme du système d'équations et du même coup l'analyse mathématique subséquente. La forme du système est mixte, puisque la population totale est modélisée par une équation intégrale et que les deux autres variables le sont par des équations différentielles à retard.

Par la suite, nous avons procédé à une analyse somme toute conventionnelle du modèle. Après avoir établi l'existence d'une solution stationnaire, nous avons étudié l'équation caractéristique associée au système linéarisé. Les racines de cette équation correspondent aux valeurs propres, dont la distribution dans le plan complexe détermine la stabilité de la solution stationnaire. L'équation caractéristique

obtenue est non seulement transcendante, mais elle possède aussi un terme intégral ne pouvant être éliminé. Ce faisant, la tâche d'obtenir des diagrammes de stabilité s'est avérée complexe et nous avons dû procéder numériquement. La stabilité de la solution stationnaire a été étudiée dans le plan des paramètres (θ, A) . Le premier de ces paramètres contrôle la pente de la fonction de survie au point d'inflexion, tandis que le second correspond au gain dans la boucle de feedback. Pour des valeurs biologiquement cohérentes des paramètres, seule une bifurcation de Hopf peut déstabiliser la solution stationnaire. Un aspect important et intéressant du diagramme de stabilité dans le plan des paramètres (θ, A) est la présence d'auto-intersections sur la frontière de la région de stabilité asymptotique, ce qui suggère la présence de bifurcations de Hopf double (deux paires de valeurs propres pures imaginaires au point de bifurcation). Le modèle non linéaire a été simulé numériquement afin d'investiguer le diagramme de stabilité. Des simulations numériques ont montré que pour de faibles valeurs de θ (alors que la distribution des durées de vie maximales est plus dispersée autour de la moyenne $\bar{\nu}_F$), la solution stationnaire est localement asymptotiquement stable. Le retour à l'équilibre d'un système faiblement perturbé se fait par des oscillations amorties. À mesure que le paramètre θ augmente, nous avons constaté que le retour à l'équilibre s'effectue plus lentement, suggérant un facteur d'amortissement plus faible. Sur le diagramme, la position de l'équilibre s'approche alors de la frontière de stabilité.

Nous avons aussi investigué la stabilité de la solution stationnaire dans le plan des paramètres $(\bar{\nu}_F, A)$. La courbe de stabilité associée comporte des boucles et des points d'intersection, la dernière propriété étant aussi observée sur les diagrammes précédents. À mesure que le paramètre $\bar{\nu}_F$ décroît pour s'approcher du point de bifurcation, le retour à l'équilibre de la solution numérique s'effectue plus lentement. Près du point de bifurcation, il est possible de distinguer deux fréquences dans les oscillations : l'amplitude oscille avec une fréquence distincte. Cela suggère fortement que la perte de stabilité s'effectue par une bifurcation de Hopf double. En outre, le croisement entre la position d'équilibre du modèle et la frontière de stabilité semble se faire au croisement entre deux branches de la courbe de stabilité.

En raison de la complexité de l'équation caractéristique, quelques aspects de l'analyse de stabilité linéaire demeurent en suspens. Il serait intéressant de déterminer la stabilité de la solution stationnaire à l'intérieur des boucles formées par la courbe de stabilité dans le plan des paramètres $(\bar{\nu}_F, A)$. Pour l'instant, les simulations numériques suggèrent que la solution stationnaire y est instable. Il y aurait donc deux paires de valeurs propres avec partie réelle positive. Pour savoir

s'il y a gain ou perte de stabilité au croisement de la courbe de stabilité neutre, il faudrait calculer la quantité suivante

$$\frac{d\Re(\lambda)}{dA}(\lambda = i\omega), \quad (3.7.1)$$

pour une valeur fixée du paramètre $\bar{\nu}_F$. Si cette quantité est strictement positive (négative), alors au croisement de la courbe de stabilité, les valeurs propres passent du demi-plan complexe gauche (droit) au droit (gauche). En fixant $\bar{\nu}_F$ et en augmentant le paramètre A , il faut pour des raisons de continuité que le signe de 3.7.1 soit opposé sur les frontières inférieure et supérieure des boucles.

Nous constatons qu'en pratique, l'approche standard consistant à étudier l'équation caractéristique du système linéarisé pour déterminer la stabilité de la solution stationnaire présente plusieurs difficultés. Tout d'abord, le calcul numérique des valeurs propres directement à partir de l'équation caractéristique est un problème mal conditionné. De la même façon, il est plus adéquat numériquement de calculer les valeurs propres de la matrice compagnon associée à un certain polynôme que de calculer directement les racines avec des méthodes itératives (telles que la méthode de Newton). Afin de contourner le problème, différentes méthodes numériques ont été développées dans les années récentes. Un package Matlab, DDE-BIFTOOL, a même été conçu pour analyser les bifurcations dans les équations différentielles à retard ([ELR02]). L'idée derrière ces méthodes est d'approximer un nombre fini de valeurs propres, celles étant les plus à droite du plan complexe, par un problème matriciel de grandes dimensions. Mentionnons brièvement que la théorie derrière ces méthodes exploite le résultat fondamental selon lequel l'opérateur solution associé à un système différentiel linéaire retardé forme un semi-groupe. Nous avons identifié dans la littérature deux façons de construire la matrice servant à approximer le spectre le plus à droite. L'une de ces méthodes consiste à discrétiser l'opérateur solution pour obtenir une matrice creuse de grandes dimensions ([ELR00]). L'autre méthode fait plutôt la discrétisation du générateur infinitésimal du semi-groupe engendré par l'opérateur solution ([BMV04]). Le spectre de l'opérateur solution correspond, à une transformation logarithmique près, au spectre du générateur infinitésimal, lequel correspond aux racines de l'équation caractéristique. Enfin, mentionnons que l'approche basée sur le générateur infinitésimal a récemment été étendue pour traiter les populations structurées physiologiquement modélisées par des équations fonctionnelles de Volterra couplées avec des équations différentielles à retard ([BDMV13]). Ce type de

système étant similaire au modèle d'érythroïèse 3.2.1, nous avons étudié la stabilité de la solution stationnaire de notre modèle en utilisant cette approche. Le code Matlab a été fourni par l'auteur principal de [BDMV13].

Il faut toutefois mentionner que les résultats n'ont pas été concluants. De notre expérience, nous retenons qu'il a été difficile de juger le degré de convergence des valeurs propres approximées. Plus d'expérimentations numériques sur des exemples jouets auraient peut-être été nécessaires pour bien s'approprier la méthode et en faire un usage judicieux dans notre recherche.

Enfin, l'analyse nonlinéaire du modèle 3.2.1 pourrait faire l'objet d'un travail ultérieur. Elle permettrait notamment de déterminer la nature des bifurcations de Hopf. Tel que brièvement abordé au chapitre 3, une telle analyse nécessite la construction d'une variété centre de dimension deux (quatre) lorsque le système linéarisé possède une paire (deux paires) de valeurs propres sur l'axe imaginaire. Pour différentes raisons, une telle tâche risque de s'avérer assez complexe. D'abord, l'équation pour $\dot{\nu}_F(t)$ ne peut pas être négligée comme lors de l'analyse de stabilité du modèle d'érythroïèse avec un taux de mortalité constant (voir annexe A). La présence dans cette équation d'un retard qui dépend de l'état complique les termes nonlinéaires du développement de Taylor. Ensuite, la forme particulière du système d'équations nous obligerait à modifier les outils développés pour analyser les bifurcations de Hopf dans les équations différentielles à retard. Il semble y avoir peu d'études dans la littérature portant sur l'analyse de variété centre dans les équations intégrales couplées avec des équations différentielles à retards. [DGG08] établit le principe de stabilité linéaire et le théorème de bifurcation de Hopf dans les équations fonctionnelles de Volterra, mais l'aspect computationnel associé à la caractérisation d'une bifurcation de Hopf n'est pas abordé.

Bibliographie

- [Bé98] Jacques Bélair. Stability analysis of an age-structured model with a state-dependent delay. *Canad. Appl. Math. Quart.*, 6(4) :305–319, 1998.
- [BC94] J. Bélair and S. A. Campbell. Stability and bifurcations of equilibria in a multiple-delayed differential equation. *SIAM J. Appl. Math.*, 54(5) :1402–1424, 1994.
- [BDMV13] D. Breda, O. Diekmann, S. Maset, and R. Vermiglio. A numerical approach for investigating the stability of equilibria for structured population models. *J. Biol. Dyn.*, 7(suppl. 1) :4–20, 2013.
- [BM01] J. Bélair and J. M. Mahaffy. Variable maturation velocity and parameter sensitivity in a model of haematopoiesis. *IMA Journal of mathematics applied in medicine and biology*, 18 :193–211, 2001.
- [BMM95] J. Bélair, M. C. Mackey, and J. M. Mahaffy. Age-structured and two delay models for erythropoiesis. *Math. Biosci.*, 128 :317–326, 1995.
- [BMV04] D. Breda, S. Maset, and R. Vermiglio. Computing the characteristic roots for delay differential equations. *IMA J. Numer. Anal.*, 24(1) :1–19, 2004.
- [CB95] Sue Ann Campbell and Jacques Bélair. Analytical and symbolically-assisted investigation of Hopf bifurcations in delay-differential equations. In *Proceedings of the G. J. Butler Workshop in Mathematical Biology (Waterloo, ON, 1993)*, volume 3, pages 137–154, 1995.
- [DGG08] Odo Diekmann, Philipp Getto, and Mats Gyllenberg. Stability and bifurcation analysis of Volterra functional equations in the light of suns and stars. *SIAM J. Math. Anal.*, 39(4) :1023–1069, 2007/08.
- [ELR00] Koen Engelborghs, Tatyana Luzyanina, and Dirk Roose. Numerical bifurcation analysis of delay differential equations. *J. Comput. Appl. Math.*, 125(1-2) :265–275, 2000. Numerical analysis 2000, Vol. VI, Ordinary differential equations and integral equations.

- [ELR02] K. Engelborghs, T. Luzyanina, and D. Roose. Numerical bifurcation analysis of delay differential equations using DDE-BIFTOOL. *ACM Trans. Math. Software*, 28(1) :1–21, 2002.
- [FM95] Teresa Faria and Luis T. Magalhães. Normal forms for retarded functional-differential equations with parameters and applications to Hopf bifurcation. *J. Differential Equations*, 122(2) :181–200, 1995.
- [FM09] Catherine Foley and Michael C. Mackey. Dynamic hematological disease : a review. *J. Math. Biol.*, 58(1-2) :285–322, 2009.
- [GH83] J. Guckenheimer and P. Holmes. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*. Applied Mathematical Sciences. Springer New York, 1983.
- [GKNB09] D. E. Gilsinn, T. Kalmár-Nagy, and B. Balachandran. *Delay Differential Equations : Recent Advances and new Directions*. Springer-Verlag, 2009.
- [HL93] J.K. Hale and S.M.V. Lunel. *Introduction to Functional Differential Equations*. Number vol. 99 in Applied Mathematical Sciences. Springer, 1993.
- [KCD11] J. Korell, C. V. Coulter, and S. B Duffull. A statistical model for red blood cell survival. *J. Theor. Biol.*, 268 :39–49, 2011.
- [Mah99] J. M. Mahaffy. Age-structured modeling of hematopoiesis. *Technical report, Centre de Recherches Mathématiques, Université de Montréal*, pages CRM–2609, 1999.
- [MBM98] J. M. Mahaffy, J. Bélair, and M. C. Mackey. Hematopoietic model with moving boundary condition and state dependent delay : Application in erythropoiesis. *J. Theor. Biol.*, 190 :135–146, 1998.
- [MG77] M. C. Michael and L. Glass. Oscillations and chaos in physiological control systems. *Science*, 197(4300) :287–289, 1977.
- [Smi10] Hal Smith. *An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to the Life Sciences*. Texts in Applied Mathematics. Springer, 2010.
- [SR46] D. Shemin and D. Rittenberg. The lifespan of the human red blood cell. *J. Biol. Chem.*, 166 :627–636, 1946.
- [Sté89] G. Stépán. *Retarded dynamical systems : stability and characteristic functions*, volume 210 of *Pitman Research Notes in Mathematics Series*. Longman Scientific & Technical, Harlow ; copublished in the United States with John Wiley & Sons, Inc., New York, 1989.
- [Wig03] S. Wiggins. *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos*. Texts in Applied Mathematics. Springer, 2003.

Annexe A

ANALYSE DE STABILITÉ D'UN MODÈLE D'ÉRYTHROPOÏÈSE AVEC TAUX DE MORTALITÉ CONSTANT

La stabilité du modèle d'érythropoïèse développé à la section 2.2 est analysée rigoureusement. Puisque l'équation pour $\dot{\nu}_F(t)$ est découplée par rapport aux deux autres équations, elle peut être négligée dans l'analyse de stabilité. Considérons le modèle simplifié exprimé sous forme vectorielle,

$$\mathbf{x}'(t) = A_0\mathbf{x}(t) + A_1\mathbf{x}(t - \mu_F) + \mathbf{g}(\mathbf{x}(t), \mathbf{x}(t - \mu_F)), \quad (\text{A.0.2})$$

où

$$\mathbf{x}(t) = \begin{pmatrix} x(t) \\ y(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M(t) - \bar{M} \\ E(t) - \bar{E} \end{pmatrix}.$$

Les matrices A_i de la partie linéaire sont définies comme suit

$$A_0 = \begin{pmatrix} -\gamma_c & 0 \\ f'(\bar{M}) & -k \end{pmatrix}, A_1 = \begin{pmatrix} 0 & e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) \\ 0 & 0 \end{pmatrix},$$

et \mathbf{g} contient les termes nonlinéaires de l'expansion de Taylor autour de la solution stationnaire

$$\mathbf{g} = \begin{pmatrix} 0 \\ f^{(2)}(\bar{M}) \frac{x^2(t)}{2} + f^{(3)}(\bar{M}) \frac{x^3(t)}{6} + O(x^4) \end{pmatrix}.$$

Le système réduit contient un retard constant qui intervient seulement dans la partie linéaire du problème. Afin d'obtenir l'unicité de la solution, $\mathbf{x}(t)$ doit être spécifié sur tout l'intervalle $[-\mu_F, 0]$. Une condition initiale appropriée est

$$\mathbf{x}(\sigma) = \zeta(\sigma), \quad -\mu_F \leq \sigma \leq 0 \quad (\text{A.0.3})$$

A-ii

où $\varsigma : [-\mu_F, 0) \rightarrow \mathbb{R}^2$ est une fonction continue quelconque.

Il est possible de montrer qu'un système autonome d'équations différentielles à retard forme un système dynamique sur l'espace des fonctions continues sur l'intervalle du retard. En fait, puisque ces équations sont seulement résolues pour des valeurs positives du temps t , il serait plus approprié de parler d'un système semi-dynamique. Ainsi, l'espace de phase de l'équation A.0.2 est de dimension infinie et correspond à l'espace vectoriel $\mathcal{C} = C([-\mu_F, 0], \mathbb{R}^2)$ des fonctions continues de l'intervalle $[-\mu_F, 0]$ dans \mathbb{R}^2 , muni de la norme suivante

$$\|\varsigma\|_{\mu_F} = \sup_{\sigma \in [-\mu_F, 0]} \|\varsigma(\sigma)\|,$$

où $\|\cdot\|$ est la norme euclidienne habituelle dans le plan. La définition suivante permet d'associer la solution $\mathbf{x}(t)$ à un unique point de l'espace de phase :

$$\mathbf{x}_t(\sigma) = \mathbf{x}(t + \sigma), \quad -\mu_F \leq \sigma \leq 0$$

Enfin, l'équation différentielle à retards A.0.2 peut être formulée comme une équation différentielle fonctionnelle

$$\mathbf{x}'(t) = L(\mathbf{x}_t) + \mathbf{F}(\mathbf{x}_t), \quad (\text{A.0.4})$$

où $L : \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^2$ est un opérateur linéaire défini comme

$$L(\zeta(\sigma)) = A_0\zeta(0) + A_1\zeta(-\mu_F), \quad (\text{A.0.5})$$

et $\mathbf{F} : \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^2$ est une fonctionnelle nonlinéaire définie par

$$\mathbf{F}(\zeta(\sigma)) = \mathbf{g}(\zeta(0), \zeta(-\mu_F)) \quad (\text{A.0.6})$$

A.1. ANALYSE LINÉAIRE

L'équation A.0.4 est satisfaite par la solution triviale $\mathbf{x}_t(\sigma) = 0$, qui correspond à la solution stationnaire $(\bar{M}, \bar{E})^T$. La stabilité de cette solution est investiguée avec la partie linéaire de A.0.4 :

$$\mathbf{x}'(t) = L(\mathbf{x}_t). \quad (\text{A.1.1})$$

Une telle équation admet des solutions exponentielles de la forme $\mathbf{x}_t(\sigma) = e^{\lambda\sigma}\mathbf{v}$, avec λ et $\mathbf{v} \in \mathbb{R}^2$ qui satisfont l'équation matricielle suivante

$$\Delta(\lambda)\mathbf{v} = [\lambda I - L(e^{\lambda\sigma})] \mathbf{v} = 0. \quad (\text{A.1.2})$$

L'existence d'une solution non triviale ($\mathbf{v} \neq 0$) est assurée si le système précédent est singulier, c'est-à-dire si λ est une racine de l'équation caractéristique

$$\det(\Delta(\lambda)) = \det[\lambda I - L(e^{\lambda\sigma})] = \det[\lambda I - A_0 - A_1 e^{-\lambda\mu_F}] = 0, \quad (\text{A.1.3})$$

qui se réduit au polynôme exponentiel suivant

$$(\lambda + \gamma_c)(\lambda + k) + A e^{-\lambda\mu_F} = 0 \quad (\text{A.1.4})$$

où $A = -e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) f'(\bar{M})$. Les racines λ de A.1.4 forment le spectre de l'opérateur L et correspondent aux valeurs propres de la solution stationnaire. De façon analogue aux équations différentielles ordinaires, la solution triviale de A.1.1 est asymptotiquement stable si $\Re(\lambda) < 0$ pour tout λ . Il est alors possible de montrer [HL93] que la solution stationnaire du système non linéaire A.0.4 sera localement asymptotiquement stable. Dans ce cas, l'analyse du système linéarisé est suffisante pour déterminer la stabilité du système non linéaire. Cela est seulement possible si la solution stationnaire est hyperbolique, c'est-à-dire que toutes les valeurs propres satisfont $\Re(\lambda) \neq 0$. Lorsque la condition précédente n'est pas satisfaite, il y a un échange de stabilité et la solution d'équilibre est non hyperbolique.

Au chapitre 2, nous avons déterminé l'ensemble des paramètres γ_c et A pour lesquels la solution stationnaire est non hyperbolique :

$$A = \frac{\omega^3 + \omega k^2}{\omega \cos(\omega\mu_F) + k \sin(\omega\mu_F)} \quad (\text{A.1.5})$$

$$\gamma_c = \frac{\omega^2 \sin(\omega\mu_F) - \omega k \cos(\omega\mu_F)}{\omega \cos(\omega\mu_F) + k \sin(\omega\mu_F)}, \quad (\text{A.1.6})$$

où ω est la norme des valeurs propres sur l'axe imaginaire. Ces courbes forment le diagramme de stabilité A.1, composé de plusieurs composantes connexes.

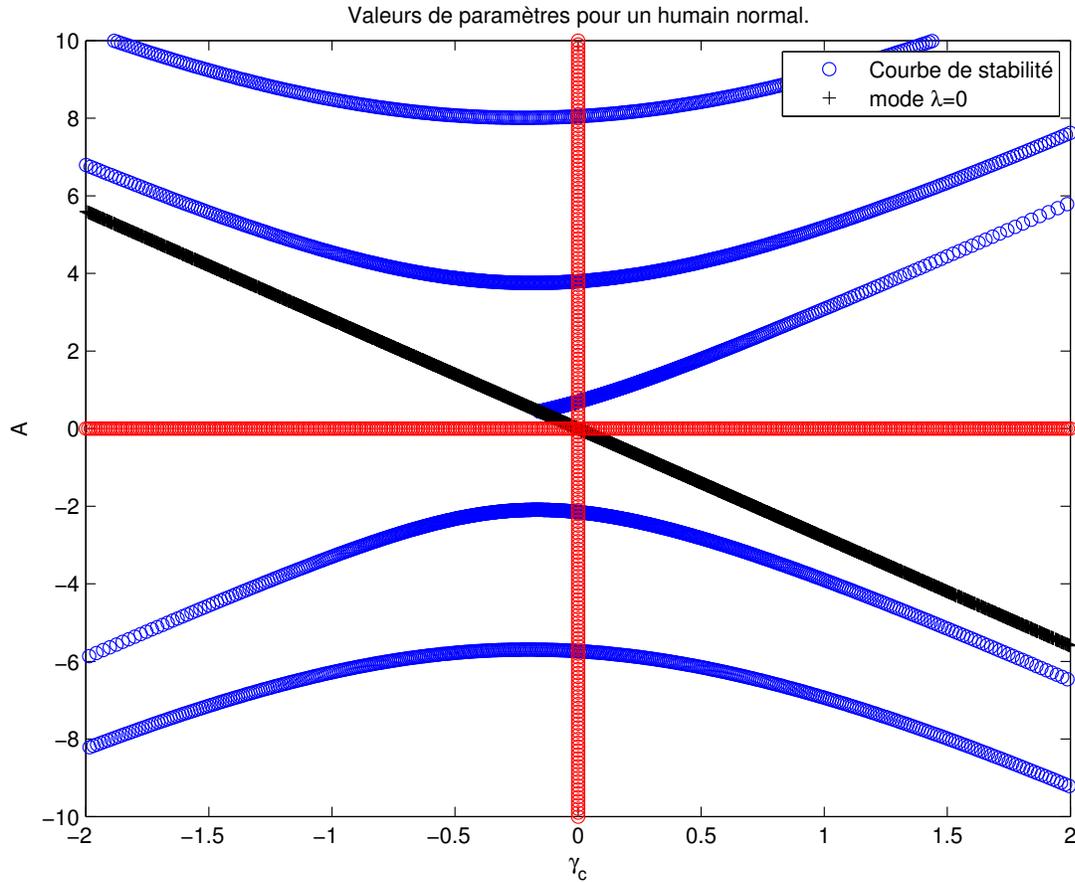


FIGURE A.1. Diagramme de stabilité. Valeurs des paramètres pour un humain normal.

À la prochaine étape, nous prouvons que la perte de stabilité de la solution stationnaire s'effectue par une bifurcation de Hopf. Pour un énoncé du théorème de bifurcation de Hopf dans les équations différentielles fonctionnelles, [HL93] peut être consulté. Toutefois, l'approche est la même que dans les équations différentielles ordinaires, et les critères suivants doivent être vérifiés.

- (1) Considérons un point (γ_c, A) sur la courbe A.1.5. En ce point, l'équation caractéristique $\det(\Delta(\lambda))$ possède une paire de valeurs propres pures imaginaires $\{i\omega, -i\omega\}$.
- (2) Condition de transversalité : lorsque la courbe de stabilité est croisée, le taux de variation de la partie réelle de la paire de valeurs propres est non nul. Pour une valeur fixe du taux de mortalité γ_c ,

$$\frac{d\Re(\lambda)}{dA}(\lambda = i\omega) \neq 0. \quad (\text{A.1.7})$$

- (3) Toutes les autres valeurs propres satisfont $\Re(\lambda) < 0$.

Sur la figure A.1, la région significative biologiquement correspond au premier quadrant. Si le gain dans la boucle de feedback est nul ($A = 0$), alors le système linéarisé possède deux valeurs propres $\lambda = -k$ et $\lambda = -\gamma_c$ et la solution stationnaire est stable. Par conséquent, la région de stabilité asymptotique contient l'axe $A = 0$. D'autre part, en introduisant $\lambda = \sigma + i\omega$ dans l'équation caractéristique, nous obtenons l'équation suivante pour la partie imaginaire

$$\omega(\gamma_c + k + \sigma) - Ae^{-\sigma\mu_F} \sin(\omega\mu_F) = 0. \quad (\text{A.1.8})$$

Lorsque γ_c et A sont situés sous la courbe la plus basse dans le premier quadrant du diagramme A.1, l'équation A.1.8 est seulement satisfaite pour des valeurs négatives de σ . En effet, si $\sigma > 0$ est une solution, alors

$$|A| = \frac{e^{\sigma\mu_F} \omega(\gamma_c + k + \sigma)}{|\sin(\omega\mu_F)|}$$

est une fonction croissante de σ , ce qui est impossible puisque $|A|$ doit croître pour s'approcher du point de bifurcation ($\sigma \rightarrow 0$).

Afin de vérifier la condition de transversalité, le taux de mortalité γ_c est fixé tandis que le paramètre A est augmenté. Sur la frontière de la région de stabilité, la dérivée de la partie réelle $\Re(\lambda)$ satisfait ([Bé98])

$$\begin{aligned} \frac{d\Re(\lambda)}{dA} \Big|_{\lambda=i\omega} &= -\Re \left(\frac{\frac{d \det(\Delta(\lambda))}{dA}}{\frac{d \det(\Delta(\lambda))}{d\lambda}} \right)_{\lambda=i\omega} \\ &= \frac{\omega^2 [\gamma_c + k + \mu_F(\gamma_c^2 + k^2)]}{A \left([\gamma_c + k + \mu_F(k\gamma_c - \omega^2)]^2 + [\omega(2 + \mu_F(k + \gamma_c))]^2 \right)}. \end{aligned}$$

Cette quantité est positive si γ_c et A le sont. Par conséquent, la paire de valeurs propres croise l'axe imaginaire de gauche à droite dans le plan complexe. La perte de stabilité s'effectue par une bifurcation de Hopf : il y a apparition d'un cycle limite dans l'espace de phase. Les oscillations naissantes peuvent être stables, auquel cas la bifurcation est surcritique, ou instables, si la bifurcation est souscritique.

Cependant, déterminer la nature des bifurcations de Hopf dans les équations différentielles fonctionnelles est une tâche computationnellement ardue. Une approche standard pour effectuer ce genre de calcul utilise le théorème de la variété centre ([CB95], [GKNB09]), qui est un outil puissant pour étudier le comportement asymptotique des solutions au voisinage d'une solution stationnaire non hyperbolique. L'idée derrière cette approche est de réduire la dimension du système dynamique formé par A.0.4 en projetant la solution sur la variété centre de

dimension deux. Les termes nonlinéaires sont ensuite simplifiés au maximum en calculant la forme normale d'un système d'équations différentielles possédant la partie linéaire suivante (subissant une bifurcation de Hopf)

$$B = \begin{pmatrix} 0 & \omega \\ -\omega & 0 \end{pmatrix}. \quad (\text{A.1.9})$$

La stabilité des cycles limites engendrés par la bifurcation de Hopf est déterminée par le signe du coefficient du terme cubique dans la forme normale. Les calculs sont effectués avec le logiciel Maple en utilisant l'algorithme développé dans [CB95] et [GKNB09].

A.2. CONSTRUCTION DE L'ESPACE CENTRE

La première étape concerne la décomposition de l'espace des solutions de l'équation A.1.1. Considérons un point de bifurcation de Hopf dans le plan des paramètres (γ_c, A) . En ce point, l'espace de phase \mathcal{C} peut être décomposé en un sous-espace stable S de dimension infinie, et un sous-espace centre N de dimension deux.

$$\mathcal{C} = N \oplus S$$

Le sous-espace linéaire N est engendré par les solutions associées aux deux valeurs propres à partie réelle nulle $\lambda_1 = \omega$ et $\lambda_2 = -\omega$. Une base $\{\phi_1(\sigma), \phi_2(\sigma)\}$ pour cet espace est construite en choisissant $\phi_1 = \Re(e^{i\omega\sigma} \mathbf{v})$ et $\phi_2 = \Im(e^{i\omega\sigma} \mathbf{v})$, \mathbf{v} étant un vecteur propre satisfaisant

$$\Delta(i\omega) \mathbf{v} = \begin{pmatrix} (i\omega + \gamma_c)v_1 - e^{\beta_c \mu_1} S'_0(\bar{E}) e^{-i\omega \mu_F} v_2 \\ -f'(\bar{M})v_1 + (i\omega + k)v_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Soit la matrice $\Phi = [\phi_1 | \phi_2]$. Un calcul simple permet d'établir que

$$\Phi = \begin{bmatrix} \cos(\omega\sigma) & \sin(\omega\sigma) \\ \frac{f'(\bar{M})(k \cos(\omega\sigma) + \omega \sin(\omega\sigma))}{\omega^2 + k^2} & \frac{f'(\bar{M})(k \cos(\omega\sigma) - \omega \sin(\omega\sigma))}{\omega^2 + k^2} \end{bmatrix}. \quad (\text{A.2.1})$$

Comme dans les équations différentielles ordinaires, la décomposition de l'espace de phase s'effectue avec l'introduction de l'équation linéaire adjointe. Soit $\mathcal{C}^* = C([0, \mu_F], \mathbb{R}^{2*})$, le dual de l'espace \mathcal{C} , \mathbb{R}^{2*} étant l'espace des vecteurs lignes de dimension deux. Pour $\psi \in \mathcal{C}^*$ et $\phi \in \mathcal{C}$, définissons le produit de dualité suivant :

$$\begin{aligned} \langle \cdot, \cdot \rangle : \mathbb{C}^* \times \mathbb{C} &\rightarrow \mathbb{R} \\ \langle \psi, \phi \rangle &\mapsto (\psi(0), \phi(0)) + \int_{-\mu_F}^0 \psi(\theta + \mu_F) A_1 \phi(\theta) d\theta \end{aligned} \quad (\text{A.2.2})$$

avec (\cdot, \cdot) qui est le produit scalaire habituel dans l'espace euclidien. La forme bilinéaire A.2.2 peut être utilisée pour définir le système dual à l'équation A.1.1 (voir [HL93]). Soit l'opérateur linéaire adjoint $L^T : \mathbb{C}^* \rightarrow \mathbb{R}^{2*}$ satisfaisant :

$$L^T(\psi) = -\psi(0)A_0 - \psi(\mu_F)A_1, \quad (\text{A.2.3})$$

alors le système dual est défini par

$$\mathbf{y}'(s) = L^T(\mathbf{y}^s), \quad (\text{A.2.4})$$

avec $s \leq 0$ et $\mathbf{y}^s(\xi) = \mathbf{y}(s + \xi)$, $0 \leq \xi \leq \mu_F$. En supposant que les solutions sont de la forme $\mathbf{y}^s(\xi) = \mathbf{w}e^{-\lambda\xi}$ avec $\mathbf{w} \in \mathbb{R}^{2*}$, nous remarquons que A.1.1 et A.2.4 partagent la même équation caractéristique. Une base Ψ_g pour l'espace dual est définie de façon analogue, en choisissant $\psi_1 = \Re(\mathbf{w}e^{-i\omega\xi})$ et $\psi_2 = \Im(\mathbf{w}e^{-i\omega\xi})$:

$$\Psi_g = \begin{bmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{f'(\bar{M})}{\gamma_c^2 + \omega^2} (\cos(\omega\xi)\gamma_c - \omega \sin(\omega\xi)) & \cos(\omega\xi) \\ \frac{f'(M)}{\gamma_c^2 + \omega^2} (\sin(\omega\xi)\gamma_c + \omega \cos(\omega\xi)) & \sin(\omega\xi) \end{bmatrix}. \quad (\text{A.2.5})$$

Nous allons cependant considérer une base Ψ orthogonale à la base Φ :

$$\langle \Psi, \Phi \rangle = \mathbf{I} \in \mathbb{R}^{2 \times 2}.$$

Il suffit de choisir $\Psi = K\Psi_g$ où K est une matrice constante 2×2 satisfaisant

$$K = \langle \Psi_g, \Phi \rangle^{-1}.$$

Considérons maintenant une solution \mathbf{x}_t de l'équation nonlinéaire A.0.4 pour des paramètres (γ_c, A) évalués sur un point de bifurcation. Cette solution peut être décomposée en une composante parallèle à l'espace centre et une composante perpendiculaire. Soit $\mathbf{u}(t) = \langle \Psi, \mathbf{x}_t \rangle \in \mathbb{R}^2$. $\|\mathbf{u}\|$ correspond en quelque sorte à la projection scalaire de la solution sur l'espace centre. Soit $\mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u}(t))$, la composante perpendiculaire à l'espace centre de la solution. Cette fonction appartient à l'espace stable S et est définie comme suit :

$$\mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u}(t)) = \mathbf{x}_t(\sigma) - \Phi(\sigma)\mathbf{u}(t). \quad (\text{A.2.6})$$

A.3. VARIÉTÉ CENTRE ET FORME NORMALE

Dans un voisinage autour de l'origine de l'espace \mathcal{C} , Hale et Verduyn Lunel [HL93] ont montré l'existence d'une variété centre de dimension deux, tangente à l'espace centre N . Il existe aussi une variété stable de dimension infinie, tangente à l'espace stable, dont les solutions convergent vers zéro. Par conséquent, toutes les solutions de l'équation A.0.4 vont converger sur la variété centre. Le théorème de la variété centre garantit que leur comportement asymptotique est localement bien approximé par le flot engendré par l'équation A.0.4 sur la variété centre. L'équation suivante définit de façon formelle la variété centre,

$$W_{\text{loc}}^c(\mathbf{0}) = \{\phi \in \mathcal{C} \mid \phi = \Phi \mathbf{u} + \mathbf{h}(\mathbf{u})\}, \quad (\text{A.3.1})$$

où $\mathbf{u}(t)$ et $\mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u}(t))$ sont tels que définis à la section précédente. Cependant, seule une approximation de la variété centre est calculée. Pour cette construction, l'équation A.0.4 est généralisée en une équation différentielle pour $\mathbf{x}_t(\sigma)$ en suivant la méthode de Faria et Magalhães [FM95]

$$\frac{d}{dt} \mathbf{x}_t(\sigma) = \begin{cases} \frac{d}{d\sigma}(\mathbf{x}_t(\sigma)) & -\mu_F \leq \sigma < 0 \\ L(\mathbf{x}_t) + \mathbf{F}(\mathbf{x}_t) & \sigma = 0. \end{cases} \quad (\text{A.3.2})$$

Les solutions de l'équation A.0.4 sur la variété centre sont données par $\mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_t(0)$, avec $\mathbf{x}_t(\sigma)$ une solution de A.3.2 satisfaisant

$$\mathbf{x}_t(\sigma) = \Phi(\sigma) \mathbf{u}(t) + \mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u}(t)). \quad (\text{A.3.3})$$

L'équation A.3.2 est utilisée pour obtenir $\dot{\mathbf{u}}(t)$, qui correspond à l'équation différentielle sur la variété centre.

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{u}}(t) &= \langle \Psi, \frac{d}{dt} \mathbf{x}_t \rangle \\ &= \Psi(0) L(\Phi \mathbf{u} + \mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u})) + \Psi(0) \mathbf{F}(\Phi \mathbf{u} + \mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u})) \\ &\quad + \int_{-\mu_F}^0 \psi(\theta + \mu_F) A_1 \frac{\partial}{\partial \theta} (\Phi(\theta) \mathbf{u} + \mathbf{h}(\theta, \mathbf{u})) d\theta \end{aligned}$$

Les calculs intermédiaires sont détaillés dans [GKNB09]. En utilisant les propriétés des bases Ψ et Φ ainsi que la linéarité de l'opérateur L , l'équation suivante est obtenue

$$\dot{\mathbf{u}} = B \mathbf{u} + \Psi(0) \mathbf{F}(\Phi \mathbf{u} + \mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u})), \quad (\text{A.3.4})$$

où B est la matrice des valeurs propres à partie réelle nulle

$$B = \begin{pmatrix} 0 & \omega \\ -\omega & 0 \end{pmatrix}.$$

Nous savons de [Wig03] et [GH83] que seuls les termes dont la puissance de $\|\mathbf{u}\|$ est inférieure à 3 sont nécessaires pour déterminer la nature de la bifurcation de Hopf dans l'équation différentielle A.3.4.

La fonction $\mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u})$ demeure toutefois inconnue. Dans l'approche standard, une équation aux dérivées partielles est obtenue en substituant A.3.3 et A.3.4 dans A.3.2. Cette EDP est ensuite utilisée pour approximer la fonction $\mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u})$ jusqu'à la puissance de $\|\mathbf{u}\|$ désirée. Cependant, si la fonctionnelle nonlinéaire \mathbf{F} ne possède aucun terme quadratique, il n'est pas nécessaire de calculer la fonction $\mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u})$. En effet, soient les développements en série de puissances de \mathbf{F} et de $\mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u})$,

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_2 + \mathbf{F}_3 + \dots$$

$$\mathbf{h}(\sigma, \mathbf{u}) = \mathbf{h}_2(\sigma, \mathbf{u}) + \mathbf{h}_3(\sigma, \mathbf{u}) + \dots$$

En substituant ces développements dans l'équation A.3.4, nous obtenons

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{u}}(t) = B\mathbf{u}(t) + \Psi(0) & \left(\mathbf{F}_2 \left[\Phi\mathbf{u}(t) + \mathbf{h}_2(\sigma, \mathbf{u}(t)) + \mathbf{h}_3(\sigma, \mathbf{u}(t)) + O(\|\mathbf{u}\|^4) \right] \right. \\ & \left. + \mathbf{F}_3 \left[\Phi\mathbf{u}(t) + \mathbf{h}_2(\sigma, \mathbf{u}(t)) + \mathbf{h}_3(\sigma, \mathbf{u}(t)) + O(\|\mathbf{u}\|^4) \right] + O(\|\mathbf{u}\|^4) \right). \end{aligned}$$

Par la suite, chaque \mathbf{F}_j est développé en série de Taylor autour de $\Phi\mathbf{u}$, pour finalement ne conserver que les termes de puissance inférieure ou égale à trois

$$\mathbf{u}'(t) = B\mathbf{u} + \Psi(0) \left[\mathbf{F}_2(\Phi\mathbf{u}) + D\mathbf{F}_2(\Phi\mathbf{u})\mathbf{h}_2(\sigma, \mathbf{u}) + \mathbf{F}_3(\Phi\mathbf{u}) + O(\|\mathbf{u}\|^4) \right]. \quad (\text{A.3.5})$$

Si $\mathbf{F}_2 = 0$, il n'est effectivement pas nécessaire de calculer les termes nonlinéaires sur la variété centre. Afin de satisfaire à cette condition, la population de cellules matures à l'équilibre \bar{M} est choisie comme étant le point d'inflexion de la fonction de feedback $f(M)$. Ainsi, A.0.6 se réduit à

$$\mathbf{F}(\zeta(\sigma)) = \begin{pmatrix} 0 \\ f^{(3)}(\bar{M}) \frac{\zeta_1^3(0)}{6} \end{pmatrix}$$

et l'équation A.3.5 est réécrite comme suit :

$$\dot{u}_1 = \omega u_2 + f_{111}^1 u_1^3 + f_{112}^1 u_1^2 u_2 + f_{122}^1 u_1 u_2^2 + f_{222}^1 u_2^3 \quad (\text{A.3.6a})$$

$$\dot{u}_2 = -\omega u_1 + f_{111}^2 u_1^3 + f_{112}^2 u_1^2 u_2 + f_{122}^2 u_1 u_2^2 + f_{222}^2 u_2^3. \quad (\text{A.3.6b})$$

La forme normale pour un tel système est donnée par ([Wig03], [GH83])

$$\dot{u}_1(t) = a(u_1^2(t) + u_2^2(t))u_1(t) - (\omega + b(u_1^2(t) + u_2^2(t)))u_2(t) \quad (\text{A.3.7a})$$

$$\dot{u}_2(t) = (\omega + b(u_1^2(t) + u_2^2(t)))u_1(t) + a(u_1^2(t) + u_2^2(t))u_2(t). \quad (\text{A.3.7b})$$

Les coordonnées polaires permettent toutefois d'exprimer la forme normale de façon plus succincte :

$$\dot{r} = \sigma r + ar^3 \quad (\text{A.3.8a})$$

$$\dot{\theta} = \omega + br^2. \quad (\text{A.3.8b})$$

La stabilité des cycles limites engendrés par la bifurcation de Hopf dépend du signe du coefficient du terme cubique dans la forme normale. Si $a < 0$, la bifurcation est surcritique et les cycles limites sont stables tandis que si $a > 0$, la bifurcation est souscritique et les cycles limites sont instables. Le coefficient a satisfait l'expression suivante (voir [GH83])

$$a = \frac{1}{8}(3f_{111}^1 + f_{122}^1 + f_{112}^2 + 3f_{222}^2), \quad (\text{A.3.9})$$

où les f_{jkl}^i sont les coefficients des termes cubiques de l'équation différentielle sur la variété centre A.3.6.

Les calculs impliqués étant assez lourds, le logiciel de calcul symbolique Maple a été utilisé pour obtenir l'expression suivante pour le coefficient a en fonction des paramètres du modèle et de la fréquence ω :

$$a = \frac{1}{16}\Psi_{12}(0)f^{(3)}(\bar{M}). \quad (\text{A.3.10})$$

Puisque l'expression obtenue est assez longue, elle n'est pas incluse dans la présente discussion.

A.4. ÉVALUATION NUMÉRIQUE DU COEFFICIENT DU TERME CUBIQUE

L'expression A.3.10 est évaluée numériquement sur la frontière de la région de stabilité dans le plan des paramètres (γ_c, A) . Une valeur numérique est attribuée aux autres paramètres du modèle (consulter le tableau 2.1). Le temps de maturation des cellules précurseurs μ_F et la durée de vie maximale moyenne des cellules matures $\bar{\nu}_F$ sont respectivement de 6 et 120 jours. La demi-vie de l'hormone EPO

est d'environ 6 heures, ce qui correspond à $k = 4 \log 2 \approx 2,8$. Les paramètres a et K de la fonction de production d'EPO (fonction de Hill) valent respectivement 6570 et 0.0382. Comme mentionné précédemment, la quantité d'érythrocytes \bar{M} correspond au point d'inflexion de la fonction de production d'EPO, dont la dérivée seconde satisfait l'expression suivante

$$f^{(2)}(\bar{M}) = \frac{-arK\bar{M}^{r-2} [r - 1 - K\bar{M}^r(r + 1)]}{(1 + K\bar{M}^r)^3}.$$

La population totale à l'équilibre doit donc être définie de la façon suivante

$$\bar{M} = \exp \left[\frac{1}{r} \log \left(\frac{r - 1}{K(r + 1)} \right) \right]. \quad (\text{A.4.1})$$

Cependant, \bar{M} doit aussi satisfaire les équations du modèle à l'équilibre :

$$\begin{aligned} \bar{M} &= e^{\beta\mu_1} S'_0(\bar{E}) \bar{E} \frac{1 - e^{-\gamma_c \bar{\nu}_F}}{\gamma_c} \\ \bar{M} &= \frac{-A}{f'(\bar{M})} f(\bar{M}) \frac{1 - e^{-\gamma_c \bar{\nu}_F}}{k\gamma_c} \\ \bar{M} &= \frac{(1 + K\bar{M}^r)}{rK\bar{M}^{r-1}} A \frac{1 - e^{-\gamma_c \bar{\nu}_F}}{k\gamma_c} \\ rK\bar{M}^r &= (1 + K\bar{M}^r) A \frac{1 - e^{-\gamma_c \bar{\nu}_F}}{k\gamma_c}. \end{aligned}$$

Utilisant le fait que $K\bar{M}^r = \frac{r - 1}{r + 1}$, nous concluons que le paramètre r doit satisfaire l'expression suivante

$$r = 1 + 2A \frac{(1 - e^{-\gamma_c \bar{\nu}_F})}{k\gamma_c}. \quad (\text{A.4.2})$$

Les paramètres γ_c et A sont évalués avec les expressions A.1.5 et la fréquence ω est choisie de telle sorte que les deux paramètres de bifurcation se situent sur la frontière de stabilité dans le premier quadrant du diagramme A.1. Lorsque $\tan(\omega\mu_F) = -\frac{\omega}{k}$, le dénominateur de l'expression A.1.5 s'annule, ce qui signifie que la courbe de stabilité sort du premier quadrant par une extrémité pour revenir dans le troisième quadrant (le diagramme de stabilité est composé de plusieurs composantes connexes). Une analyse numérique des racines de cette équation montre que cela survient en particulier pour $\omega \approx 0,50$. D'autre part, lorsque $\tan(\omega\mu_F) = \frac{k}{\omega}$, alors $\gamma_c = 0$. La plus petite racine positive de cette équation est $\omega \approx 0,26$.

La figure A.2 montre le coefficient du terme cubique en fonction de la fréquence ω . Nous constatons que $a < 0$ sur toute la frontière de stabilité, ce qui implique que la bifurcation de Hopf est surcritique et que les cycles limites engendrés sont localement stables. Ainsi, la conclusion et les résultats de [Bé98] sont confirmés.

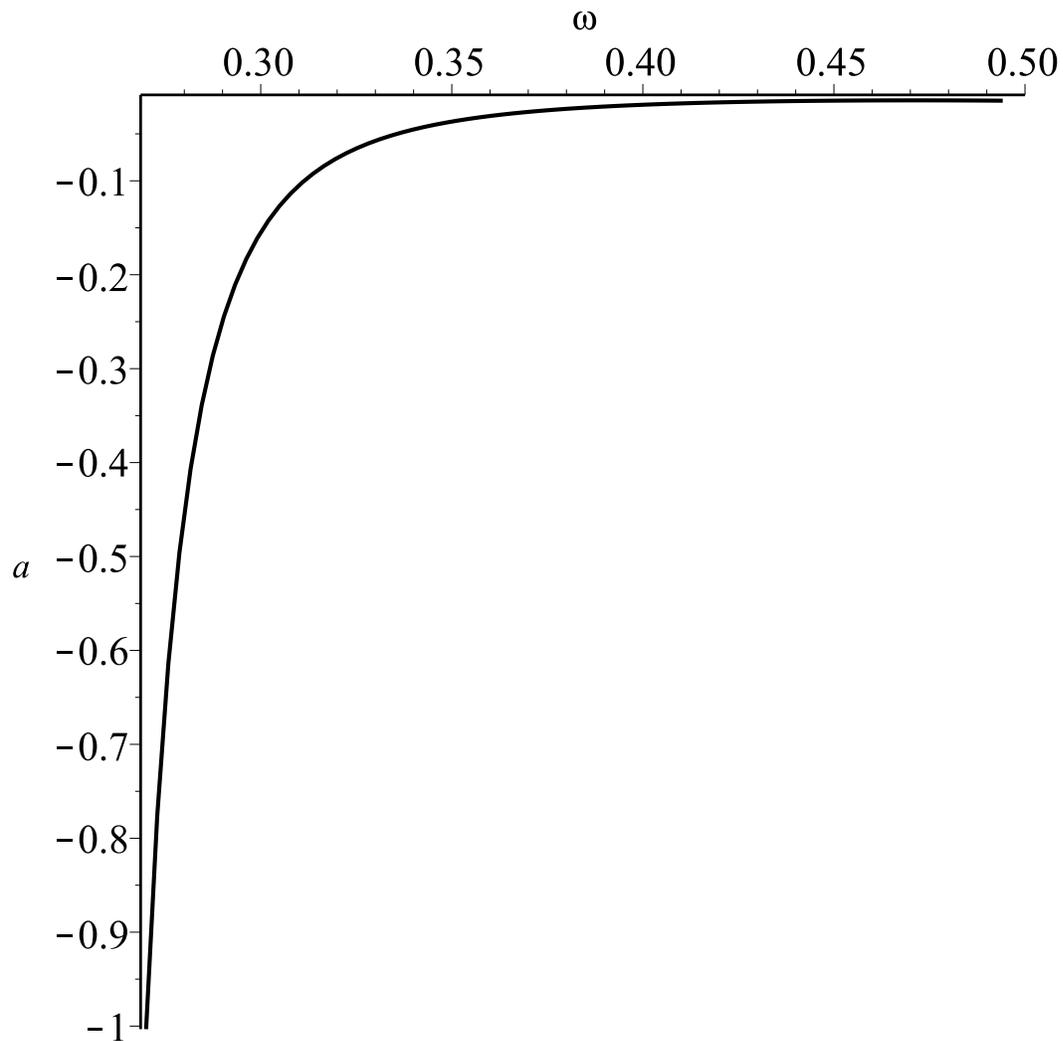


FIGURE A.2. Évaluation numérique du coefficient du terme cubique de la forme normale.