

**DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **21 novembre 2018**

Nom de famille et prénom de l’auteur : **BOULLU Loïs**

Titre de la thèse : « Étude d’équations à retard appliquées à la régulation de la production de plaquettes sanguines ».



**Résumé**

L’objectif de cette thèse est d’étudier, à l'aide de modèles mathématiques, le mécanisme de régulation qui permet au corps de maintenir une quantité optimale de plaquettes sanguines. La dangerosité d'un nombre trop faible ou trop important de plaquettes implique la nécessité pour la mégacaryopoïèse, le processus de production associé, de s'ajuster en fonction du nombre de plaquettes. Bien que les acteurs de ce mécanisme de régulation soient précisément identifiés depuis le milieu des années 90, des questions restent ouvertes quant à la répartition des rôles. À travers trois travaux, cette thèse explore les questions mathématiques qui émergent des hypothèses formulées par les biologistes, ainsi que la manière dont leur résolution permet de renforcer de potentielles pistes d'étude biologique.

Dans un premier temps, nous présentons une introduction succincte sur le contexte biologique, l'état de l'art de la modélisation et quelques outils mathématiques.

Dans la seconde partie, un modèle pour la mégacaryopoïèse est introduit qui suppose une régulation ponctuelle par le nombre de plaquettes du taux de différentiation des cellules souches vers la lignée mégacaryocytaire et du nombre de plaquettes produites par mégacaryocyte. Nous montrons que la dynamique de ce modèle est régie par une équation différentielle à retard x'(t) = - γx(t) + f(x(t))g(x(t-τ)), une généralisation d'équations à retard que l'on retrouve entre autres dans la littérature consacrée à la modélisation de la production de cellules sanguines. Nous obtenons ensuite de nouvelles conditions suffisantes pour la stabilité et l'oscillation des solutions de cette équation ainsi qu'un résultat sur l'influence des conditions à t=0 sur ces propriétés.

%Les conditions pour l'oscillation des solutions sont aussi optimales que celles existantes pour les cas particuliers.

En fournissant des résultats testables expérimentalement (tel qu'une relation entre la vitesse de maturation des mégacaryocytes et l'apparition d'oscillations), la transposition de ces résultats mathématiques en des termes biologiques souligne le rôle de l'augmentation du taux de mort des plaquettes dans l'apparition d'oscillations tout en proposant également d'autres acteurs possibles.

La nécessité d'une régulation *via* une action sur les mégacaryocytes a été remise en question par des résultats biologiques récents. Ainsi, la troisième partie s'attache à l'analyse d'un second modèle pour la mégacaryopoïèse qui considère cette fois-ci une régulation opérée en continu uniquement *via* la vitesse de maturation des mégacaryoblastes. Nous montrons que cette hypothèse peut se traduire par un système d'équations à retard dépendant de l'état. Pour évaluer la pertinence de cette hypothèse, nous testons la capacité du modèle à produire des dynamiques convergentes et oscillatoires dans les espaces des paramètres indiqués par les observations cliniques. Pour cela, nous procédons à l'analyse de stabilité. Cette analyse repose sur une équation caractéristique du 3e degré avec un autre paramètre de bifurcation que le retard, il est donc nécessaire d'adapter un cadre pré-existant aux problèmes avec un retard fixe. L'application de ce cadre d'analyse à notre modèle pour la mégacaryopoïèse permet de montrer que l'augmentation du taux de mort des mégacaryoblastes conduit à l'apparition de solutions périodiques, en accord avec les observations cliniques de la thrombopénie cyclique amégacaryocytaire. Cela renforce l'hypothèse selon laquelle l'impact du nombre de plaquettes sur les mégacaryocytes n'est pas essentiel dans le mécanisme de régulation de la mégacaryopoïèse.

La dernière partie est consacrée à l'étude de de la stabilité d'une équation différentielle à deux retards. Le cas particulier d'une équation linéaire y'(t) = -A y(t) + B(y(t-1) + exp(-τ A)y(t-1-τ)) est étudié et la méthode de D-décomposition est utilisée pour tracer les régions de stabilité dans les plans (A, B) et (τ, B). L'étude de la condition de transversalité révèle que la stabilité peut être perdue en augmentant A, en diminuant τ ou en augmentant |B|, et que lorsque A est petit des intersections d'une courbe de stabilité avec elle-même ont lieu. Nous analysons la variété centre associée à la bifurcation ``steady-state'. Puis l'analyse de la variété centre associée aux bifurcations de Hopf révèle que celles-ci coïncident avec l'apparition d'une solution périodique. Ces résultats sont ensuite appliqués à une version simplifiée du modèle présenté dans le chapitre 3 dans lequel les plaquettes ont une durée de vie limité τ₂. Cela permet d'évaluer le rôle que jouent cette durée de vie et le taux de mort des plaquettes γ dans l'apparition d'oscillations, dans le cadre de l'étude de la thrombopénie cyclique auto-immune. En particulier, on observe que la stabilité peut être perdue à la suite d'une diminution légère du temps de survie (de 8.4 jours à 7 jours), ou par une forte augmentation du taux de mort (de 0.05 à 0.625 jour-1). Enfin, l'analyse de la variété centre associée aux doubles bifurcations de Hopf permet de montrer l'existence de solutions prenant la forme de tores dans l'espace de pseudo-phase.

**Mots-clés: mégacaryopoïèse, plaquettes, thrombopénie cyclique, analyse de stabilité, oscillations, retard, équation transcendantale, bifurcation de Hopf, deux retards.**