



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **6 juillet 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Apollo BESSE**

Titre de la thèse : « Modélisation Mathématique de la Leucémie Myéloïde Chronique »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Cette thèse porte sur la dynamique de modèles de leucémie myéloïde chronique (LMC). Les modèles qui nous intéressent décrivent les populations de cellules leucémiques dans la moelle osseuse ou le sang, en compétition avec des populations de cellules saines ou avec le système immunitaire.

Dans un premier chapitre, nous proposons une version mathématiquement analysable d'un modèle à équations différentielles ordinaires (EDO) pour la leucémie myéloïde chronique (LMC). Ce modèle décrit la prolifération et la maturation des cellules souches leucémiques ainsi que l'interaction du système immunitaire avec ces cellules. Nous caractérisons l'existence d'équilibres et leur stabilité pour des modélisations génériques de l'immunosuppression des cellules leucémiques. Nous fournissons une analyse de bifurcation complète en co-dimension 1. Nos résultats montrent comment la réponse clinique au traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) est compatible avec l'existence d'un équilibre bas (c'est-à-dire avec une faible quantité de cellules cancéreuses) sans traitement, ainsi qu'avec le phénomène de rémission après arrêt de traitement.

Dans un deuxième chapitre, nous présentons deux méthodes d'estimation des paramètres, et mettons en évidence la non-identifiabilité expérimentale du modèle précédent, c'est-à-dire que le modèle permet de reproduire les données cliniques, mais pas de façon unique.

Dans un troisième chapitre, nous proposons et analysons une version simplifiée d'un modèle d'équations aux dérivées partielles (EDP) pour la LMC issu d'un modèle à base d'agents. Ce modèle décrit la prolifération et la différenciation des cellules souches leucémiques dans la moelle osseuse et l'effet d'un traitement par ITK sur ces cellules. Nous déterminons la valeur propre dominante du système linéarisé autour d'un

équilibre sain, qui contrôle le comportement à long terme des solutions. Nous montrons analytiquement que la valeur propre dominante dépend de la dose de traitement de façon non-monotone. De plus, nous montrons l'existence et l'unicité d'une valeur propre négative minimale. En termes de traitement de la LMC, cela suggère qu'il y a une dose unique qui maximise la vitesse de décroissance de la charge tumorale en temps long. En outre, cette dose unique est inférieure à la dose qui maximise la décroissance initiale de la charge tumorale. Par conséquent, même si la dose optimale pour un traitement en temps long pourrait ne pas être la meilleure en temps court, nos résultats soulèvent des perspectives intéressantes en termes de stratégies pour atteindre et améliorer la réponse à long terme.

Dans un quatrième et dernier chapitre, nous nous intéressons à un type plus général de modélisation mathématique qui concerne les modèles pouvant s'écrire comme des systèmes avec une boucle de rétroaction positive et une négative. La LMC peut être modélisée de cette manière. Plus précisément, ces modèles prennent la forme d'une équation scalaire autonome à deux retards. Nous étudions la stabilité asymptotique dans le cas de deux retards avec contributions de signes opposés. Le cas d'une équation scalaire et autonome à un retard est bien compris, mais dans le cas à deux retards, il n'existe pas de condition simple pour la stabilité ou l'instabilité. Pour les équations différentielles scalaires et autonomes à deux retards, nous montrons l'existence et exhibons les zones de stabilité optimale, valables pour tous retards, et une zone d'instabilité suffisante, sous une condition sur les paramètres de l'équation. Les frontières de ces zones sont définies implicitement mais sont numériquement simples à calculer.