



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 juin 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame DARIVA Kyriaki**

Titre de la thèse : « *Contributions à l'étude de la stabilité dans des modèles de populations de cellules* »

Résumé



L'objectif de cette thèse est d'étudier avec des modèles mathématiques structurés la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et l'hématopoïèse.

L'hématopoïèse est le processus de production des cellules sanguines qui peut être associée à des maladies hématologiques comme la leucémie.

La LMC touche les cellules myéloïdes matures et la LLC les lymphoïdes matures.

Dans un premier temps nous modélisons la LMC avec un système d'EDP qui généralise le modèle EDO d'interaction entre leucémie et système immunitaire introduit par Besse et al. en 2018. Nous étudions l'impact de la distribution des cellules leucémiques différenciées sur la stabilité des équilibres. Nous montrons qu'il y a des distributions qui peuvent déstabiliser l'équilibre de rémission, un point qui était toujours stable avec l'EDO. L'étude de la stabilité se ramène à l'étude du signe de $\operatorname{Re}(\lambda)$ des racines d'une équation du type :

$$P(\lambda) + Q(\lambda) \int_0^{+\infty} \bar{p}(x) e^{-\lambda x} dx = 0,$$
 ou
$$P, Q$$
 sont des polynômes de degré 3 et 1 respectivement. Nous caractérisons complètement la stabilité quand \bar{p} est un Dirac. Puis nous montrons que le Dirac n'est pas optimal au sens où il y a des distributions instables dont la moyenne $\bar{\tau}$ est plus petite que la moyenne du stable Dirac $\delta_{\bar{\tau}}$.

Ensuite nous proposons et nous analysons quatre modèles d'EDP pour la LLC.

L'objectif est de choisir le modèle le plus pertinent pour décrire sa dynamique sous traitement. Nous concluons qu'un modèle de compétition serait le meilleur choix pour expliquer certains phénomènes cliniques mais en même temps un modèle continu n'apporte pas plus d'information qu'un modèle discret d'EDO. Par conséquent, les EDO sont préférables par rapport aux EDP pour la LLC.

Dans le dernier chapitre nous modélisons l'hématopoïèse avec un modèle à retard. L'intérêt est que les points d'équilibre, donc leur stabilité aussi, dépendent du retard. Plus précisément, la stabilité est caractérisée par le signe de la partie réelle $\operatorname{Re}(\lambda)$ des racines de l'équation :
$$P(\lambda, \tau) + Q(\lambda, \tau) e^{-\lambda \tau} = 0$$
 ou
$$P, Q$$
 sont des polynômes de degré 2 et 1 qui dépendent du retard. Un point d'équilibre perd sa stabilité quand l'équation a des racines purement imaginaires $i\omega$ avec $\omega \neq 0$. Un critère standard pour une bifurcation de Hopf et l'apparition des solutions périodiques est l'existence des solutions (conjuguées) purement imaginaires qui traversent l'axe imaginaire (sans que ω soit nul) quand un paramètre du modèle bouge. Les oscillations des solutions du système de départ sont liées à des maladies hématologiques. Nous avons trouvé un critère qui permet de caractériser la stabilité de tout point d'équilibre étant donné les paramètres du modèle.

Mots-clés: LMC, LLC, hématopoïèse, EDP, EDR, EDO, stabilité, bifurcation de Hopf, oscillations.