

## Bifurcation dans un modèle non-linéaire de production du sang

F. Crauste et M. Adimy

*Laboratoire de Mathématiques Appliquées FRE 2570*

*Université de Pau et des Pays de l'Adour*

*1 avenue de l'Université, 64000 Pau*

`fabien.crauste@univ-pau.fr`

### Résumé

Nous étudions un modèle mathématique de production des cellules du sang décrit par une équation différentielle non-linéaire. La prise en compte de la longueur du cycle cellulaire introduit un retard naturel dans le modèle. Les échanges cellulaires entre la phase de prolifération et la phase de repos sont caractérisés par la présence d'un terme non-linéaire dans l'équation (fonction de Hill).

Le modèle que nous étudions tient compte du caractère non constant du cycle cellulaire. Dans ce cas, nous obtenons un résultat de stabilité globale en utilisant une fonction de Lyapunov et nous parvenons aussi à montrer qu'une bifurcation de Hopf survient inévitablement dans le processus de production du sang. L'existence de solutions périodiques nous permet de décrire un grand nombre de maladies hématologiques, caractérisées par des oscillations de toutes les cellules sanguines (en particulier, la leucémie myélogène chronique périodique).

## 1 Introduction

Le processus de fabrication du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes), appelé hématopoïèse, est un processus complexe ayant lieu dans la moëlle osseuse. Toutes les cellules ayant des durées de vie inégales (de l'ordre de trois mois pour les globules rouges, une semaine pour les plaquettes et une journée pour les globules blancs) et des taux de renouvellement divers, l'hématopoïèse nécessite un grand réservoir de cellules afin de maintenir et de renouveler la population de cellules sanguines. Ce réservoir est constitué de cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules, inobservables et totipotentes, sont capables d'auto-renouvellement et de différenciation, par division. Ainsi, elles maintiennent une réserve de cellules souches et elles produisent aussi des cellules dites "progéniteurs" (*committed stem cells*) qui à leur tour se différencient en cellules matures. Ces cellules quittent ensuite la moëlle osseuse et entrent dans la circulation sanguine. Trente divisions successives (à peu près) sont nécessaires pour passer d'une cellule souche à une cellule mature prête à entrer dans le sang.

Chaque cellule impliquée dans l'hématopoïèse est soit en phase de repos soit en phase de prolifération (Burns et Tannock [3]). La phase de repos (aussi appelée phase  $G_0$ ) est un stage quiescent de la vie d'une cellule durant lequel elle ne peut se diviser. Les cellules au repos représentent 95% des cellules impliquées dans l'hématopoïèse. Ceci souligne l'importance de la phase de repos, qui ne peut-être négligée.

La phase de prolifération (qui correspond à la notion usuelle de cycle cellulaire) est constituée de quatre étapes : une phase méconnue ( $G_1$ ), la phase de synthèse de l'ADN ( $S$ ), une phase de correction des erreurs de la phase  $S$  ( $G_2$ ) et la mitose ( $M$ ). Au contraire de la phase de repos, en phase de prolifération une cellule augmente sa maturité pour se diviser durant la mitose.

De nombreux auteurs (Mackey [5], Pujó *et al* [8, 9]) ont noté l'importance de la phase de repos par rapport à la phase de prolifération. En particulier, l'équation qui régit la dynamique de la phase de repos contient toute l'information sur le comportement de la population entière. C'est pourquoi nous ne nous intéressons, dans la suite, qu'à l'équation de la phase de repos.

On considère l'équation différentielle

$$\frac{dx}{dt}(t) = -\delta x(t) - \beta(x(t))x(t) + 2 \int_0^\tau e^{-\gamma a} f(a) \beta(x(t-a))x(t-a) da, \quad (1)$$

où  $x(t)$  représente la population de cellules en phase de repos à l'instant  $t \geq 0$ . Les cellules au repos sont supposées mourir à un taux constant  $\delta \geq 0$ , qui tient aussi compte de la différenciation cellulaire, et elles sont introduites en phase de prolifération avec un taux  $\beta = \beta(x(t))$  (Sachs [10]) où la fonction  $\beta$  est une fonction de Hill,

$$\beta(x) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + x^n}, \quad x \geq 0. \quad (2)$$

Le coefficient  $\beta_0 > 0$  est le taux maximal de réintroduction,  $\theta \geq 0$  est le nombre de cellules au repos pour lequel  $\beta$  a un taux d'échange maximal avec la phase de repos et  $n > 0$  est la sensibilité du taux de réintroduction (réaction à des stimuli extérieurs et à des changements dans la population).

En phase de prolifération, les cellules meurent par apoptose à un taux  $\gamma \geq 0$  et se divisent selon une densité  $f$  à support compact  $[0, \tau]$ , où  $0 < \tau < \infty$  (Bradford *et al.* [2]). Le troisième terme de l'équation (1) décrit le fait que les cellules qui se divisent sont des cellules introduites en phase de prolifération une génération plus tôt. Le coefficient 2 représente la division de chaque cellule mère en deux cellules filles et le terme  $e^{-\gamma a}$  tient compte du taux de survie en phase de prolifération.

La prise en compte de la longueur du cycle cellulaire introduit un retard naturel dans le modèle. L'équation (1) est en fait une équation différentielle à retard.

Récemment, Pujó-Menjouet *et al.* [8, 9] ont prouvé qu'une bifurcation de Hopf survenait dans l'équation (1) lorsque  $f$  est définie par une mesure de Dirac. Ceci revient à considérer que toutes les cellules se divisent au même âge, c'est-à-dire que la durée du cycle cellulaire est constante. Dans ce cas là, l'équation (1) se réduit à une équation différentielle à retard discret.

Contrairement aux modèles précédents, cités ci-dessus, le modèle que nous étudions tient compte du caractère non constant du cycle cellulaire. Dans ce cas, nous obtenons un résultat de stabilité globale en utilisant une fonction de Lyapunov et nous parvenons aussi à montrer qu'une bifurcation de Hopf survient inévitablement dans le processus de production du sang, entraînant l'existence de solutions périodiques.

## 2 Stabilité et bifurcation de Hopf

L'équation (1) possède deux états d'équilibre: un équilibre trivial  $x = 0$  qui existe toujours et un équilibre non-trivial, positif,  $x = x^*$  qui existe si et seulement si

$$0 < \delta < \left( 2 \int_0^\tau e^{-\gamma a} f(a) da - 1 \right) \beta_0. \quad (3)$$

Lorsque la condition (3) est satisfaite, il est facile de voir, en utilisant (2), que  $x^*$  est défini par

$$x^* = \theta \left( \left( 2 \int_0^\tau e^{-\gamma a} f(a) da - 1 \right) \frac{\beta_0}{\delta} - 1 \right)^{1/n}. \quad (4)$$

Nous nous intéressons tout d'abord au comportement de l'état d'équilibre trivial  $x = 0$ .

**THÉORÈME 1.** *L'état d'équilibre  $x = 0$  de l'équation (1) est globalement asymptotiquement stable si*

$$\left( 2 \int_0^\tau e^{-\gamma a} f(a) da - 1 \right) \beta_0 < \delta, \quad (5)$$

*et il est instable lorsque*

$$\delta < \left( 2 \int_0^\tau e^{-\gamma a} f(a) da - 1 \right) \beta_0.$$

Pour obtenir la stabilité globale de l'équilibre trivial, on montre que la fonction  $J : C^+ \rightarrow [0, +\infty)$ , définie par

$$J(\varphi) = \int_0^{\varphi(\tau)} a\beta(a) da + \int_0^\tau e^{-\gamma a} f(a) \left( \int_{\tau-a}^\tau (\beta(\varphi(\theta))\varphi(\theta))^2 d\theta \right) da,$$

est une fonction de Lyapunov lorsque la condition (5) est vérifiée.  $C^+$  désigne l'ensemble des fonctions continues et positives sur  $[0, \tau]$ .

La condition (5) est réalisée par exemple si les taux de mortalités ( $\delta$  et  $\gamma$ ) sont élevés ou si peu de cellules sont introduites en phase de prolifération ( $\beta_0$  petit). Dans ce cas-là, la population est condamnée à l'extinction.

On peut noter que l'équilibre trivial est instable dès que l'équilibre non-trivial existe, c'est-à-dire lorsque l'inégalité (3) a lieu.

On s'intéresse dorénavant à l'équilibre  $x = x^*$  de (1), défini par (4). On suppose donc que la condition (3) est réalisée. Il n'est pas possible d'obtenir un résultat de stabilité globale pour  $x^*$  car cet équilibre existe en même temps que l'équilibre trivial  $x = 0$ . On s'intéresse donc à la stabilité locale de  $x = x^*$ . Pour cela, on linéarise l'équation (1) autour de  $x^*$ . On pose  $X(t) = x(t) - x^*$ . L'équation (1) linéarisée autour de  $x^*$  est

$$\frac{dX}{dt}(t) = -(\delta + \beta^*)X(t) + 2\beta^* \int_0^\tau e^{-\gamma a} f(a) X(t-a) da, \quad (6)$$

où  $\beta^*$  est défini par

$$\beta^* := \beta(x^*) + x^* \beta'(x^*) = \frac{\delta^2}{\alpha^2 \beta_0} \left[ 1 - \left( \frac{\alpha \beta_0}{\delta} - 1 \right) (n-1) \right],$$

et

$$\alpha := \left( 2 \int_0^\tau e^{-\gamma a} f(a) da - 1 \right) > 0.$$

L'équation caractéristique associée à (6), obtenue en cherchant des solutions sous la forme  $X(t) = e^{\lambda t}$ ,  $\lambda \in \mathbb{C}$ , est alors

$$\lambda + \delta + \beta^* - 2\beta^* \int_0^\tau e^{-(\lambda+\gamma)a} f(a) da = 0. \quad (7)$$

En étudiant le signe des parties réelles des valeurs propres de (7) et en cherchant des valeurs propres imaginaires pures, on obtient le résultat suivant.

THÉORÈME 2. *On suppose que (3) est vérifiée et que l'application  $a \in [0, \tau] \mapsto e^{-\gamma a} f(a)$  est décroissante. On pose*

$$n_0 := 1 + \frac{\delta}{\alpha\beta_0 - \delta} \left[ 1 + \frac{\alpha^2\beta_0}{\alpha + 2} \right] > 1.$$

*Si  $n \leq n_0$ , l'équilibre  $x = x^*$  de (1) est localement asymptotiquement stable.*

*Si  $n > n_0$ , il existe  $n_{crit} > n_0$  tel que  $x^*$  est localement asymptotiquement stable lorsque  $n_0 \leq n < n_{crit}$  et  $x^*$  devient instable lorsque  $n = n_{crit}$  via une bifurcation de Hopf. En particulier, une solution périodique apparaît lorsque  $n = n_{crit}$ .*

Avec  $\beta_0$ ,  $\theta$ ,  $\delta$  et  $\gamma$  donnés par (Mackey [5, 6])

$$\beta_0 = 1.77 \text{ j}^{-1}, \quad \theta = 1.62 \times 10^8 \text{ cellules/kg}, \quad \delta = 0.05 \text{ j}^{-1}, \quad \gamma = 0.2 \text{ j}^{-1},$$

et  $\tau = 7$  jours, la condition (3) est vérifiée et on obtient  $n_{crit} = 2.53$ . Pour cette valeur, l'équation (1) possède une solution périodique, de période 33 jours (Fig. 1).

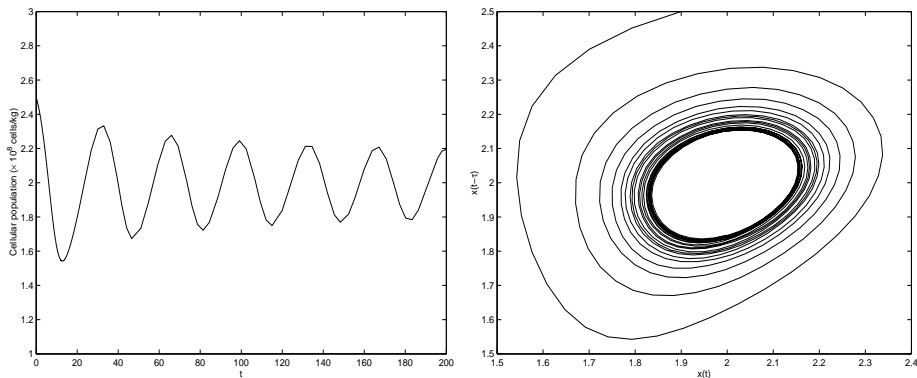


FIG. 1 – Une bifurcation de Hopf survient lorsque  $n = 2.53$ , et une solution périodique apparaît, de période 33 jours (approximativement). La solution atteint un cycle limite. L'équilibre  $x = x^*$  de l'équation (1) est instable.

### 3 Discussion

Les cellules souches sont à la base du processus de production du sang, grâce à leur totipotence, mais elles peuvent aussi être à l'origine de maladies, souvent graves. Parmi toutes les maladies qui surviennent durant l'hématopoïèse, les maladies hématologiques périodiques (*periodic hematological diseases*, Mackey et Glass [7]) jouent un rôle important, en raison de leur nature périodique. Ces maladies sont caractérisées par des oscillations significatives du nombre de cellules en circulation dans le sang, avec des périodes allant de quelques semaines à plusieurs mois, et des amplitudes variant de valeurs normales à de faibles valeurs ou bien de valeurs normales à de grandes valeurs. Ces maladies offrent une occasion de mieux comprendre les processus de régulation qui interviennent lors de la production du sang, et qui sont encore méconnus (Haurie *et al.* [4]).

Certaines maladies périodiques ne concernent qu'un certain type de cellules du sang, par exemple l'anémie hémolytique auto-immune périodique ne touche que les globules rouges (Bélair *et al.* [1]) et la thrombopénie cyclique les plaquettes (Santillan *et al.* [11]), alors que d'autres montrent des oscillations dans tous les types de cellules sanguines. C'est le cas de la leucémie myélogène chronique, un cancer des globules blancs, résultat d'une transformation maligne d'une seule cellule souche pluripotente. Chez certains patients, des oscillations de toutes les cellules sanguines ont été observées lors d'une leucémie myélogène chronique. Ce phénomène est appelé leucémie myélogène chronique périodique. La période des oscillations observées varie entre 30 et 100 jours selon les patients (Haurie *et al.* [4]), avec la même période pour les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. La différence entre les périodes observées et la durée du cycle cellulaire (moins d'une semaine) reste pour le moment énigmatique.

Numériquement, le modèle que nous proposons permet de faire apparaître des oscillations ayant des périodes qui correspondent à celles observées lors de maladies hématologiques périodiques, en particulier lors d'une leucémie myélogène chronique périodique. Ces résultats sont présentés sur la Fig. 2. Il apparaît qu'une augmentation de la sensibilité  $n$

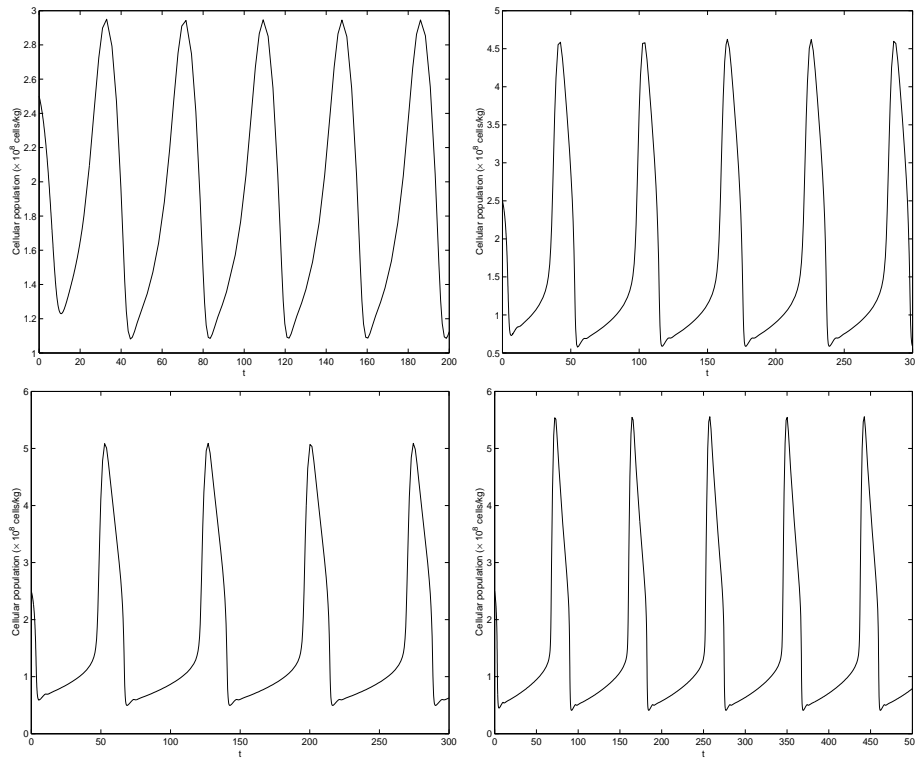


FIG. 2 – De la figure en haut à gauche à celle en bas à droite,  $n$  est respectivement égal à 2.8, 4, 5 et 7. La période des oscillations augmente avec  $n$  (de 40 jours à plus de 90 jours), ainsi que l'amplitude. Les oscillations observées à partir de  $n = 4$  jusqu'à  $n = 7$  sont caractéristiques de celles observées lors d'une leucémie myélogène chronique périodique : des périodes entre 30 et 100 jours et des amplitudes variant entre de faibles valeurs (moins de  $10^8$  cellules/kg) et des valeurs normales ( $5 \times 10^8$  cellules/kg).

entraîne une augmentation de la période des solutions de (1) ainsi qu'une augmentation de l'amplitude, avec de très faibles valeurs atteintes. On obtient des périodes allant de

40 jours ( $n = 2.8$ ) à plus de 90 jours ( $n = 7$ ), soit près de 3 mois. Ces observations correspondent à ce qui est habituellement observé lors d'une leucémie myélogène chronique périodique.

## Références

- [1] J. Bélair, M. C. Mackey and J. M. Mahaffy, *Age-structured and two-delay models for erythropoiesis*, Math. Biosci. **128**, 317-346, (1995).
- [2] G. Bradford, B. Williams, R. Rossi, I. Bertocello, *Quiescence, cycling, and turnover in the primitive haematopoietic stem cell compartment*, Exper. Hematol. **25**, 445-453, (1997).
- [3] F.J. Burns, I.F. Tannock, *On the existence of a  $G_0$  phase in the cell cycle*, Cell. Tissue Kinet. **19**, 321-334, (1970).
- [4] C. Haurie, D. C. Dale and M. C. Mackey, *Cyclical neutropenia and other periodic hematological diseases: A review of mechanisms and mathematical models*, Blood **92**, 2629-2640, (1998).
- [5] M.C. Mackey, *Unified hypothesis of the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis*, Blood **51**, 941-956, (1978).
- [6] M.C. Mackey, *Dynamic hematological disorders of stem cell origin* in Biophysical and biochemical information transfer in recognition, Eds. Vassileva-Popova J.G., Jensen E.V. New-York: Plenum Press (1979).
- [7] M.C. Mackey, L. Glass, *From clocks to chaos. The rhythms of life.*, Princeton, Princeton University Press. (1988).
- [8] L. Pujo-Menjouet, M.C. Mackey, *Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia*, to appear.
- [9] L. Pujo-Menjouet, S. Bernard, M. C. Mackey, *Long period oscillations in a  $G_0$  model of hematopoietic stem cells*, subm. to SIAM J. Appl. Math.
- [10] L. Sachs, *The molecular control of hemopoiesis and leukemia*, C. R. Acad. Sci. Paris **316**, 882-891, (1993).
- [11] M. Santillan, J. Bélair, J. M. Mahaffy and M. C. Mackey, *Regulation of platelet production: The normal response to perturbation and cyclical platelet disease*, J. Theor. Biol. **206**, 585-603, (2000).