

Introduction

-Les équations différentielles sont utilisées pour construire des modèles mathématiques de phénomènes physiques et biologiques .Par conséquent les équations différentielles représentent un vaste champ d'étude, aussi bien en mathématiques pures qu'en mathématiques appliquées.

- Ce projet consiste à montrer l'importance des équations différentielles et des méthodes de résolution à travers l'étude des modèles mathématiques qui décrivent le processus de production de globules rouges.

-Cette étude est basée sur les axes suivants :

- La représentation des modèles mathématiques qui décrivent le processus de production de globules rouges
- La détermination des points d'équilibre et l'étude de stabilité de ces points.
- La simulation de l'anémie pour évaluer la pertinence des modèles choisis .

Table des matières

1	La modélisation en biologie	5
1.0.1	Introduction	5
1.0.2	Systèmes dynamiques	5
1.0.3	Point d'équilibre-Notion de stabilité [1][3]	7
2	L'érythropoïèse	9
2.1	Définitions	9
2.2	Déroulement de l'érythropoïèse	10
2.3	La régulation de l'érythropoïèse	11
2.3.1	Définition	11
2.3.2	Pourquoi la régulation de l'érythropoïèse ?	11
2.3.3	Les éléments impliqués dans la régulation de l'érythropoïèse	11
2.4	L'interaction entre ERK et FAS [4]	12
2.4.1	Le premier modèle (ERK et FAS)	12
2.4.2	Le deuxième modèle (ERK et FAS)	14
2.5	La dynamique de populations de l'érythropoïèse [4]	16
2.6	La dynamique de facteurs de croissance EPO et GC [4]	17
2.7	Modèles de l'érythropoïèse	18
2.7.1	Le premier modèle de l'érythropoïèse [4]	19
2.7.2	L'étude de stabilité des états d'équilibre du système (S1)	20
2.7.3	Le deuxième modèle de l'érythropoïèse [4]	23
2.7.4	L'étude de stabilité des états d'équilibre du système (S2)	24
3	Simulation de l'anémie	26
3.1	L'anémie [10][11]	26
3.1.1	Description médicale	26

3.1.2	Causes	26
3.1.3	Principaux types d'anémie	27
3.2	Simulation de l'anémie chez les souris [4]	30
3.2.1	Simulation du premier modèle	30
3.2.2	Simulation du deuxième modèle	43
3.3	Conclusion	51

Chapitre 1

La modélisation en biologie

1.0.1 Introduction

La modélisation de phénomènes physiques, biologiques ou économiques a toujours été la principale motivation pour le développement des mathématiques aussi abstraites soient-elles. Aujourd'hui encore elles sont plus que jamais présentes et nécessaires dans chacun de ces domaines. Même s'il paraît plus évident de les trouver en mécanique ou en finance, leurs applications en biologie sont multiples et connaissent à l'heure actuelle de nombreux développements.

Mais tout d'abord qu'est-ce que modéliser ? Un modèle mathématique est nécessaire dès lors que la complexité numérique d'un phénomène observé ne permet plus à l'intuition d'en comprendre le fonctionnement ni d'en prévoir l'évolution. (Ceci est d'ailleurs le cas de beaucoup de phénomènes observés dans la nature.) On doit alors avoir recours à un modèle mathématique, c'est à dire faire tout d'abord une hypothèse sur la loi mathématique qui régit le phénomène observé. Remarquons que cette loi n'est elle même qu'une représentation de la réalité, par conséquent elle n'est pas unique. Une loi mathématique met en jeu des variables et des paramètres dont les valeurs seront fixées grâce aux données expérimentales recueillies sur le terrain. La pertinence du modèle choisi est alors évaluée en effectuant une simulation et en comparant les résultats obtenus aux données expérimentales.

1.0.2 Systèmes dynamiques

Définition

Un système dynamique ou système d'équations différentielles ordinaires est une équation reliant un vecteur dépendant du temps $y(t)$ et sa dérivée temporelle $y'(t)$. La forme générale d'un système dynamique est :

$$y'(t) = f(t, y(t))$$

où $f(t,y)$ est une fonction donnée du temps t et de la fonction $y(t)$. Cette fonction peut être un nombre réel auquel cas l'équation est dite scalaire. Cette fonction peut

être un vecteur de taille N , conduisant à un système vectoriel.

A cette équation il faut ajouter des conditions initiales, valeurs de $y(t)$ à un certain temps t_0 .

Exemples classiques

1-modèle logistique 1838 [1]

Considérons une population de $N(t)$ individus. Le modèle le plus simple d'évolution de cette population est donné par l'équation logistique (Verhulst)

$$N'(t) = rN(t) \left(1 - \frac{N(t)}{K}\right)$$

où $N'(t)$ est la dérivée de $N(t)$ par rapport au temps, r et K sont deux paramètres du modèle. Cette équation est dite « scalaire » (elle ne porte que sur une seule quantité), par opposition aux équations « vectorielles » (systèmes d'équations). Cette équation doit être complétée par la donnée d'une valeur N_0 de N en un temps donné t_0 :

$$N(t_0) = N_0.$$

2-Modèle de Lotka-Volterra 1925 [2]

Le modèle de Lotka Volterra est le plus simple des modèles proies-prédateurs. Soit $u(t)$ le nombre de proies et $v(t)$ le nombre de prédateurs, alors

$$u'(t) = a u - b u v$$

$$v'(t) = c u v - d v$$

Ici le terme $a u$ représente le nombre de proies qui naissent à l'instant t , $b u v$ est le nombre de proies qui meurent par prédation (terme proportionnel au nombre de rencontres entre proies et prédateurs), $c u v$ est le nombre de naissances chez les prédateurs et $d v$ représente le nombre de morts chez les prédateurs à l'instant t . Plus généralement l'étude de l'évolution de populations en interaction, mélangeant proies, prédateurs, ... conduit à des systèmes dynamiques plus ou moins complexes.

1.0.3 Point d'équilibre-Notion de stabilité [1][3]

Définition 1

Par définition on dit qu'un vecteur y_0 est un point d'équilibre du système dynamique si :

$$f(t, y_0) = 0 \quad \forall t \in \mathbb{R}$$

Définition 2

Un point d'équilibre y_e d'un système dynamique $X' = f(X)$ est dit stable si :

$$\forall \epsilon > 0 \exists R > 0 / |y(t_0) - y_e| < R \Rightarrow |y(t) - y_e| < \epsilon$$

Définition 3

Un point d'équilibre y_e d'un système dynamique $X' = f(X)$ est dit asymptotiquement stable s'il est stable et si :

$$\exists R > 0 / |y(t_0) - y_e| < R \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} y(t) = y_e.$$

Définition 4

Un point d'équilibre y_e d'un système dynamique $X' = f(X)$ qui n'est pas stable est dit instable.

Etude de stabilité d'un point d'équilibre

L'étude de stabilité d'un point d'équilibre x^* a pour but de déterminer si, partant d'une condition initiale voisine de x^* , la trajectoire s'approche ou s'éloigne de x^* lorsque t augmente.

1-Cas linéaire

Pour étudier la stabilité d'un point d'équilibre x^* d'un système dynamique linéaire $X' = AX$ on résout le problème de Cauchy en prenant comme condition initiale une petite perturbation du point d'équilibre. si la solution reste au voisinage de x^* quand t augmente alors le point d'équilibre x^* est stable. Sinon x^* est instable.

Proposition

Un point d'équilibre x^* d'un système dynamique linéaire $X' = AX$ est asymptotiquement stable si et seulement si la partie réelle de toute valeur propre de la matrice A est strictement négative.

2-Cas non linéaire

Linéarisation

Soit le système différentiel (S) $X' = f(X)$ admettant comme point d'équilibre $X^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$.

On se place dans un voisinage de X^* et on introduit les variables locales :

$$u_i = x_i - x_i^*$$

on procède à un développement en série de Taylor à l'ordre 1 (terme linéaire seulement) de la fonction f :

$$U' = f(X^*) + A (X - X^*) + o(\|X - X^*\|)$$

avec A est la matrice jacobienne de f au point X^* et $U = (u_1, \dots, u_n)$

Tenant compte du fait que X^* est un point d'équilibre ($f(X^*) = 0$), on obtient finalement :

$$U' \approx A U \quad (*)$$

le système (*) est dit le système linéarisé du système (S).

Théorème 1 [3]

si la matrice A du système linéarisé a toutes les valeurs propres avec partie réelle strictement négative alors l'état d'équilibre du système $X' = f(X)$ est asymptotiquement stable.

Théorème 2 [3]

si la matrice A du système linéarisé a une ou plusieurs valeurs propres avec partie réelle strictement positive alors l'état d'équilibre du système $X' = f(X)$ est instable.

• Il s'ensuit que les cas où nous pouvons rien déduire sur la stabilité de X^* à partir de l'analyse du système linéarisé sont :

1. quand la matrice A a toutes les valeurs propres avec partie réelle strictement négative mis à part quelques valeurs propres avec partie réelle nulle.

2. quand la matrice A a toutes les valeurs propres avec partie réelle nulle.

• Dans ces deux cas les fonctions de lyapunov [1] permettent de déterminer la nature du point d'équilibre.

Chapitre 2

L'érythropoïèse

L'érythropoïèse est l'ensemble de mécanismes qui conduisent à la formation continue de globules rouges.

2.1 Définitions

Cellule :une cellule est l'élément fonctionnel et structurel qui compose les tissus et les organes des êtres vivants. la cellule est un petit sac dans lequel on trouve l'ADN, des protéines et d'autres molécules. La paroi du sac est appelée membrane cellulaire.

Différenciation cellulaire [5] :c'est la capacité d'une cellule de donner dans un environnement défini différents types de cellules . Selon leur potentiel de différenciation on distingue plusieurs catégories de cellules :

- totipotente : une cellule capable de se différencier en tous les types cellulaires.
- pluripotente : une cellule capable de se différencier en plusieurs types cellulaires.
- unipotente : une cellule capable de se différencier en un seul types cellulaires .

L'auto-renouvellement [5] :désigne la capacité des cellules de se reproduire indéfiniment .

L'apoptose [8] :est un processus de mort programmé et ordonné en différentes étapes cellulaire conduit à une séquence d'altérations morphologiques comprenant le bourgeonnement de la membrane plasmique , la condensation et la fragmentation du noyau et le découpage de la cellule en corps apoptotiques qui seront digéré par des macrophages ou par les cellules voisines.

l'apoptose joue un rôle fondamental à multiples niveaux dans le corps. Elle intervient dans le développement , la détermination de la forme et de la structure de nombreux tissus et organes. Ainsi un défaut dans l'apoptose de certaines cellules du pied peut amener une personne à avoir des doigts de pied collés d'un seul bloc .L'apoptose intervient également dans l'élimination de cellules anormales .Comme les cellules cancéreuses.

Facteurs de croissance[6] : les facteurs de croissance sont des molécules qui favorisent ou qui inhibent la multiplication des cellules . On distingue différents types de facteurs de croissance suivant la quantité d'acides aminés :

les protéines : longues chaînes d'acides aminés accrochés les uns aux autres.

les peptides : chaînes plus courtes que les précédentes.

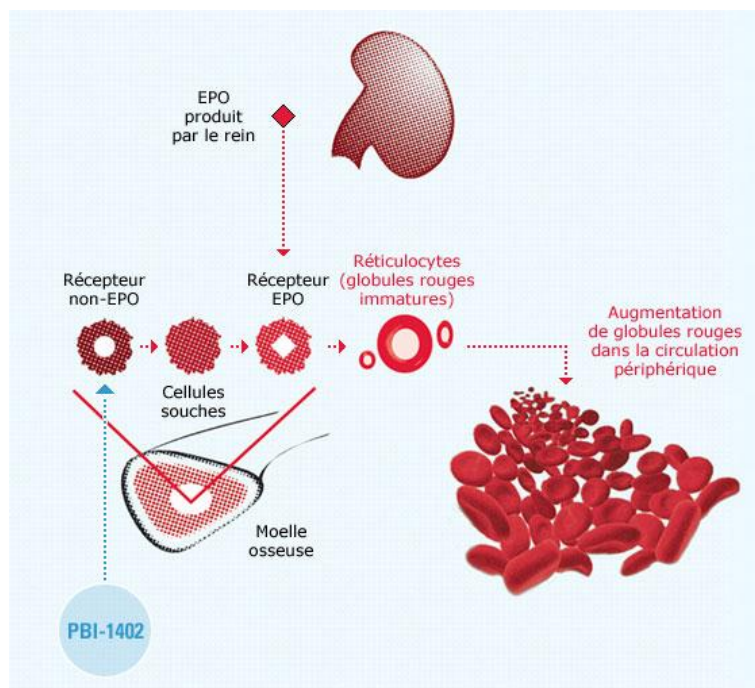
les stéroïdes : appartiennent à la famille du cholestérol.

Cellule souche hématopoïétique : est un type de cellules à l'origine de toutes les lignées des cellules sanguines qui intervient lors de l'hématopoïèse (le processus de la production des cellules sanguines).

Cycle cellulaire[7] : Toute cellule étant issue d'une autre cellule (c'est un des éléments de la théorie cellulaire) donne naissance à une autre cellule ou meurt après un temps de vie plus ou moins long. On a pris l'habitude de présenter la vie d'une cellule comme un cycle, ayant comme point de départ sa naissance et comme point d'arrivée une division ; les cellules qui n'atteignent pas ce point d'arrivée qui est un nouveau départ, meurent au cours du cycle.

2.2 Déroulement de l'érythropoïèse

Les cellules souches hématopoïétiques se différencient en cellules érythroïdes immatures (progéniteurs érythroïdes) puis à travers les étapes de maturation et de différenciation les progéniteurs érythroïdes deviennent des réticulocytes qui sont des globules rouges presque-matures. Ces dernières finissent leur maturation pour devenir des globules rouges et entrent dans le sang .



2.3 La régulation de l'érythropoïèse

2.3.1 Définition

La régulation de l'érythropoïèse désigne le contrôle des phénomènes suivants :

- La différenciation.
- L'auto-renouvellement.
- L'apoptose.

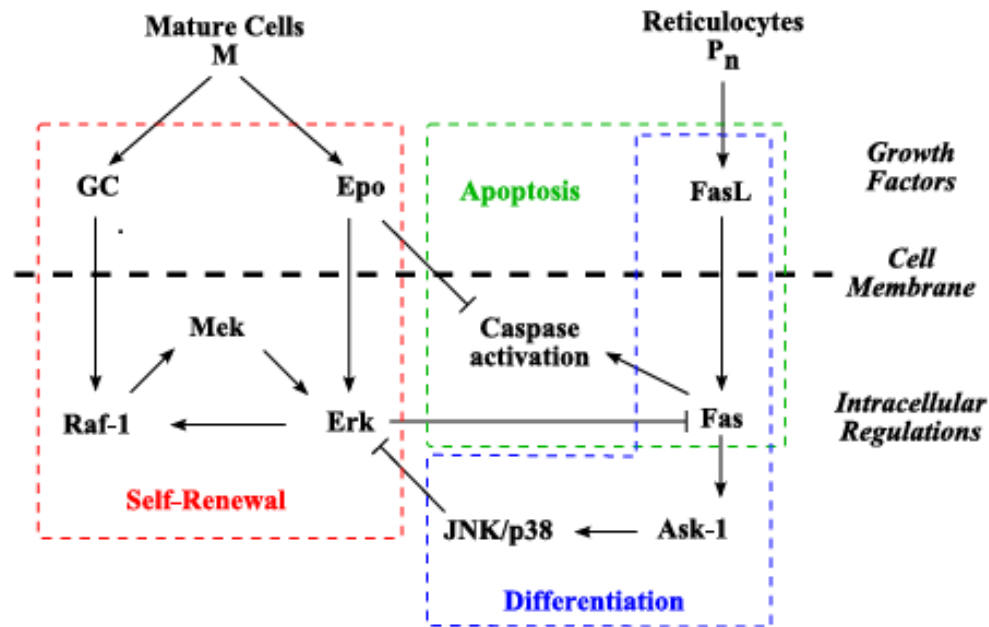
2.3.2 Pourquoi la régulation de l'érythropoïèse ?

L'érythropoïèse est finement régulée pour permettre d'adapter la production aux besoins en oxygène des tissus. La production doit être constante et suffisante . La modification du réseau intracellulaire (différenciation , auto-renouvellement , apoptose) peut donner naissance à des cancers.

2.3.3 Les éléments impliqués dans la régulation de l'érythropoïèse

Dans un article récent rubiolo et d'autres [9] ont identifié des protéines clés impliquées dans la régulation de l'érythropoïèse. Différentes protéines sont impliquées à la fois dans la différenciation et l'apoptose . Cependant en fonction des conditions extérieures,les cellules subissent la différenciation ou l'apoptose. Par exemple lorsque les niveaux de EPO(Érythropoïétine : une protéine produite au niveau du rein ainsi que dans une moindre mesure au niveau du foie . Elle régit l'érythropoïèse) sont faibles les progéniteurs érythroïdes meurent par l'apoptose,tandis que lorsque les niveaux de EPO sont élevés les cellules se différencient.

- ERK** : est un membre de la famille MAPK.également connue sous le nom de map kinase classique .c'est la pierre angulaire de l'inhibition de la différenciation et d'apoptose. L'auto-renouvellement repose principalement sur l'activation de ERK
- FAS** appartient à la famille de nécrose des tumeurs(TNF). Il induit l'apoptose.
- EPO** est connue d'avoir la double action d'être à la fois un agent mitogène(un moyen favorisant la mitose et la division cellulaire) et un facteur de survie.
- GC** sont des protéines impliqués dans la régulation du stress de l'érythropoïèse .
- FASL** une protéine membranaire ,c'est la principale source d'activation de FAS.
- EPO** et **GC** sont les principales sources d'activation de ERK.



Résumé des interactions entre protéines intracellulaires qui déterminent le sort des progéniteurs érythroïdes.

2.4 L'interaction entre ERK et FAS [4]

La détermination des valeurs de ERK et FAS permet de déterminer les taux de la différenciation, d'apoptose et d'auto-renouvellement.

2.4.1 Le premier modèle (ERK et FAS)

Ce modèle décrit l'interaction entre ERK et FAS comme une action indépendante des protéines (MAK, Raf, Ask-1, Jnk/p38) impliquées dans la régulation de l'érythropoïèse.

-Notons que les protéines sont présentées dans la cellule sous deux formes activée et inactivée.

-Il existe des valeurs maximales de ERK et FAS activés, notons ces valeurs respectivement par E0 et F0.

-Les variables

E : le rapport de ERK activé par rapport E0.

F : le rapport de FAS activé par rapport F0.

-Le système est donné par :

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = (E - a)(b - E - c(F - a)) \\ \frac{dF}{dt} = (F - a)(b - F - c(E - a)) \end{cases} \quad (1.1)$$

avec a,b,c sont des constantes strictement positives tel que $a < b$ et $c > 1$.

Ce système admet 4 états d'équilibre :

$$(E^1, F^1) = (a, a), (E^2, F^2) = (a, b), (E^3, F^3) = (b, a), (E^4, F^4) = \left(\frac{ac+b}{1+c}, \frac{ac+b}{c+1}\right)$$

Déterminons les états d'équilibre stables et les états d'équilibre instables.

Notons $M(E, F)$ la matrice jacobienne de f au point (E, F) .

$$M(E, F) = \begin{pmatrix} b - 2E - cF + ca + a & -c(E - a) \\ -c(F - a) & b - 2F - cE + ca + a \end{pmatrix}$$

On a :

$$M(E^1, F^1) = \begin{pmatrix} b - a & 0 \\ 0 & b - a \end{pmatrix}$$

- $M(E^1, F^1)$ admet une valeur propre double ($\lambda = b - a$) strictement positive alors le point d'équilibre (E^1, F^1) est instable.

$$M(E^2, F^2) = \begin{pmatrix} (b - a)(1 - c) & 0 \\ -c(b - a) & a - b \end{pmatrix}$$

- $M(E^2, F^2)$ admet deux valeurs propres ($\lambda_1 = (b - a)(1 - c)$, $\lambda_2 = a - b$) strictement négatives alors le point d'équilibre $M(E^2, F^2)$ est stable . Ce point correspondant à la domination du FAS.

$$M(E^3, F^3) = \begin{pmatrix} a - b & -c(b - a) \\ 0 & (b - a)(1 - c) \end{pmatrix}$$

- $M(E^3, F^3)$ admet deux valeurs propres ($\lambda_1 = a - b$, $\lambda_2 = (b - a)(1 - c)$) strictement négatives alors le point d'équilibre $M(E^3, F^3)$ est stable . Ce point correspondant à la domination du ERK .

$$M(E^4, F^4) = \begin{pmatrix} \frac{a - b}{1 + c} & \frac{c(a - b)}{1 + c} \\ \frac{c(a - b)}{1 + c} & \frac{a - b}{1 + c} \end{pmatrix}$$

- $M(E^4, F^4)$ admet deux valeurs propres ($\lambda_1 = \frac{(a - b)(1 + c)}{1 + c}$, $\lambda_2 = \frac{(a - b)(1 - c)}{1 + c}$) . $\lambda_2 > 0$ alors le point d'équilibre (E^4, F^4) est instable.

-Si on prend en compte les sources d'activation externes le système devient :

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = (E - a)(b - E - c(F - a)) + \alpha \\ \frac{dF}{dt} = (F - a)(b - F - c(E - a)) + \gamma \end{cases} \quad (1.2)$$

avec :

α :l'activation de ERK par EPO et GC.

γ :l'activation de FAS par FASL.

2.4.2 Le deuxième modèle (ERK et FAS)

Ce système décrit l'interaction entre ERK et FAS comme une action qui dépend des protéines MAK , RAf , Ask-1 et Jnk/p38 .

-Les variables

E :la valeur de ERK activé

F :la valeur de FAS activé

-Le système est donné par :

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = (\alpha + \beta E^k)(E_0 - E) - aE - bEF \\ \frac{dF}{dt} = \gamma(F_0 - F) - cEF - dF \end{cases} \quad (2.1)$$

avec a, b, c, d, k, β sont des constantes strictement positives .

α :l'activation de ERK par EPO et GC

γ :l'activation de ERK par GC

supposons que α et γ sont des constantes

-on a :

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = 0 \\ \frac{dF}{dt} = 0 \end{cases} \Leftrightarrow \begin{cases} F = \frac{(\alpha + \beta E^k)(E_0 - E)}{bE} - \frac{a}{b} \\ F = \frac{\gamma F_0}{cE + d + \gamma} \end{cases}$$

-Considérons les deux fonctions suivantes :

$$f(E) = \frac{(\alpha + \beta E^k)(E_0 - E)}{bE} - \frac{a}{b}, \quad g(E) = \frac{\gamma F_0}{cE + d + \gamma}$$

-On a :

$f - g$ est continue sur $]0, E_0]$, $\lim_{E \rightarrow 0}(f - g) = +\infty$, $(f - g)(E_0) = -\frac{a}{b} - g(E_0) < 0$.

alors d'après le théorème des valeurs intermédiaires il existe E^* tel que $(f - g)(E^*) = 0$.

donc il existe au moins un état d'équilibre (E^*, F^*) .

• sous l'hypothèse que α et γ sont des constantes , le système (2.1) admet de 1 à $k+1$ état d'équilibre .

considérons le système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = (\alpha + \beta E^k)(1 - E) - aE - bEF \\ \frac{dF}{dt} = \gamma(1 - F) - cEF - dF \end{cases} \quad (2.2)$$

avec

E :la rapport de ERK activé par rapport E0

F :la rapport de ERK activé par rapport E0

a, b, c, d, k, β sont des constantes strictement positives (différentes des constantes du système (2.1)) .

α :l'activation de ERK par EPO et GC

γ :l'activation de ERK par GC

le système (2.2) est équivalent au système (2.1)

2.5 La dynamique de populations de l'érythropoïèse [4]

L'étude de la dynamique de population permet d'analyser et de comprendre le comportement et la dynamique des différentes populations, ce qui a conduit à des avancées considérables dans divers domaines. L'intérêt de l'étude de la dynamique des populations s'étend à l'explication et la prévision de l'évolution d'une population donnée pour différents objectifs, par exemple pour prévoir les futures crises et les éventuelles situations indésirables.

modèle mathématique

-Les variables

P_i :le nombre de cellules de la population i .

s_i :le taux d'auto-renouvellement de la population i .

d_i :le taux de la différenciation de la population i .

a_i :le taux de l'apoptose de la population i .

M :le nombre de globules rouges pour un ml de sang .

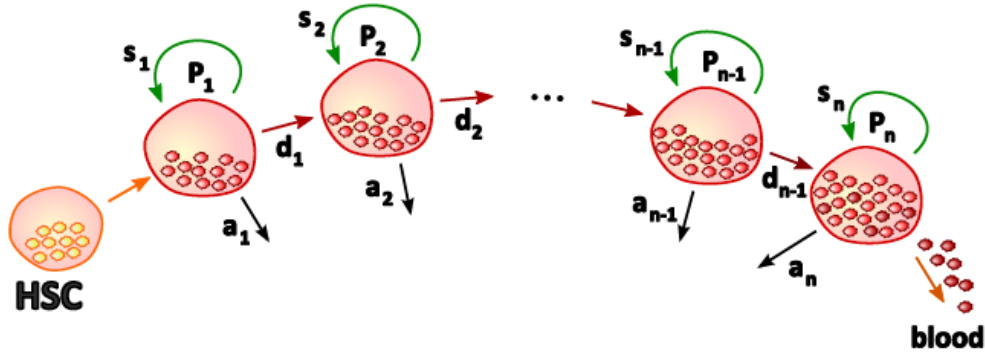
Le système est donné par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dP_1}{dt} = HSC + S_1P_1 - d_1P_1 - a_1P_1 \\ \frac{dP_i}{dt} = 2d_{i-1} * P_{i-1} + s_iP_i - d_iP_i - a_iP_i \\ i = 2, \dots, n \\ \frac{dM}{dt} = dnP_n - \delta M \end{array} \right. \quad (3)$$

avec :

HSC :l'afflux des cellules du compartiment des cellules souches .

δ :le taux de mortalité naturelle de globules rouges.



Système de différenciation des progéniteurs érythroïdes. P_i , $i = 1, \dots, N$, représente le nombre de cellules souches dans la sous-population i -ième par ml de sang, et s_i , d_i et a_i sont respectivement leur taux d'auto-renouvellement, de différenciation et d'apoptose,

2.6 La dynamique de facteurs de croissance EPO et GC [4]

EPO et GC sont les principales sources d'activation de ERK alors leurs valeurs sont déterminantes pour les valeurs de ERK. Le nombre de globules rouges est déterminant pour la libération de divers facteurs de croissance dans le sang. par exemple en raison d'un manque d'oxygène les reins libèrent EPO. les globules rouges induit également la libération de GC dans les situations de stress.

Le modèle mathématique (EPO et GC)

-Les variables :

EPO :le niveau sanguine de EPO.

GC :le niveau sanguine de GC.

-Le système est donné par :

$$\begin{cases} \frac{dEPO}{dt} = f_{EPO}(M) - k_{EPO}EPO \\ \frac{dGC}{dt} = f_{GC}(M) - K_{GC}GC \end{cases} \quad (4)$$

avec

k_{GC} et k_{EPO} sont les constantes de dégradation , f_{EPO} et f_{GC} sont les termes de production .

Remarque : les modèles qu'on a présenté auparavant ((1.2),(2,2),(3),(4)) sont dépendant les un des autres alors on va présenter dans les prochaines sections deux

modèles qui les rassemblent tous.

2.7 Modèles de l'érythropoïèse

présentation des fonctions

- EPO et GC sont les principales sources d'activation de ERK , la fonction $\alpha(EPO, GC)$ représente l'activation de ERK par EPO et GC, c'est une fonction croissante (plus la proportion de EPO et GC augmente plus la proportion de ERK activé augmente), positive et bornée.
- Le paramètre γ représente l'activation de Fas par FasL, qui est exprimé sur la surface des réticulocytes (les cellules de la population n). Par conséquent, nous supposons γ dépend de P_n , qui correspondent à des réticulocytes. La sensibilité de γ à P_n diminue avec le niveau de maturité i . noton $\gamma_i(P_n)$ l'activation de ERK dans la population i . C'est une fonction positive, bornée et croissante.
- Les taux de la différenciation, d'auto-renouvellement et d'apoptose dépendent des valeurs de ERK et FAS. l'apoptose dépend aussi de la valeur de EPO et par conséquent les fonctions s_i, d_i et a_i sont définies par :

$$s_i = s(E_i, F_i) \quad d_i = d(E_i, F_i) \quad a_i = a(E_i, F_i) f_{aepo}$$

avec f_{aepo} représente l'inhibition de l'apoptose par EPO , c'est une fonction décroissante.

Notons :

P_s : la probabilité d'auto-renouvellement à condition que la cellule ne subit pas l'apoptose.

P_d : la probabilité de la différenciation à condition que la cellule ne subit pas l'apoptose.

$$p_s + p_d = 1$$

alors :

$$s = p_s(1 - a) \quad , \quad d = p_d(1 - a)$$

en effet

Notons

p : le nombre total de cellules d'une population.

p_1 : le nombre de cellules subit l'apoptose.

p_2 : le nombre de cellules subit la différenciation.

p_3 : le nombre de cellules subit l'auto-renouvellement.

On a :

$$a = \frac{p1}{p} , s = \frac{p3}{p} , ps = \frac{p3}{p - p1}$$

alors

$$\begin{aligned} s &= \frac{ps(p - p1)}{p} \\ &= ps(1 - a) \end{aligned}$$

on a :

$$d = \frac{p2}{p} , pd = \frac{p2}{p - p1}$$

alors

$$\begin{aligned} d &= \frac{pd(p - p1)}{p} \\ &= pd(1 - a) \end{aligned}$$

2.7.1 Le premier modèle de l'érythropoïèse [4]

le premier modèle est constitué des équations (1,2),(3) et (4),ce modèle décrit la régulation de l'érythropoïèse sous l'hypothèse que l'interaction entre ERK et FAS est indépendant des protéines MAK , RAf , Ask-1 et Jnk/p38.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dEi}{dt} = (Ei - a)(b - Ei - c(Fi - a)) + \alpha(EPO, GC) \\ \frac{dFi}{dt} = (Fi - a)(b - Fi - c(Ei - a)) + \gamma i(Pn) \\ i = 1, \dots, n \\ \frac{P1}{dt} = HSC + S1P1 - d1P1 - a1P1 \\ \frac{dPi}{dt} = 2d_{i-1} * P_{i-1} + siPi - diPi - aiPi \\ i = 2, \dots, n \\ \frac{dM}{dt} = dnPn - \delta M \\ \frac{dEPO}{dt} = f_{EPO}(M) - k_{EPO}EPO \\ \frac{dGC}{dt} = f_{GC}(M) - K_{GC}GC \end{array} \right. \quad (S1)$$

2.7.2 L'étude de stabilité des états d'équilibre du système (S1)

-on considère le système sans activation externe ($S1^*$) associé à (S1) :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dEi}{dt} = (Ei - a)(b - Ei - c(Fi - a)) \\ \frac{dFi}{dt} = (Fi - a)(b - Fi - c(Ei - a)) \\ i = 1, \dots, n \\ \frac{P1}{dt} = HSC + S1P1 - d1P1 - a1P1 \\ \frac{dPi}{dt} = 2d_{i-1} * P_{i-1} + siPi - diPi - aiPi \\ i = 2, \dots, n \\ \frac{dM}{dt} = dnPn - \delta M \\ \frac{dEPO}{dt} = f_{EPO}(M) - k_{EPO}EPO \\ \frac{dGC}{dt} = f_{GC}(M) - K_{GC}GC \end{array} \right. \quad (S1^*)$$

• Les états d'équilibre du système ($S1^*$) sont des petites perturbations des états d'équilibre système (S1) .

-Notons (E^*, F^*) les valeurs de (E,F) à l'état d'équilibre, alors

à l'équilibre :

$$s = s(E^*, F^*), d = d(E^*, F^*), a = a(E^*, F^*)f_{aeпо}(epo^*)$$

$$p1^* = \frac{HSC}{1 - 2s1^*}, pi^* = \frac{2d_{i-1}^* p_{i-1}^*}{1 - 2si^*}, i = 2, \dots, n$$

$$M^* = \frac{dn^* pn^*}{\zeta}, EPO^* = \frac{f_{EPO}(M^*)}{k_{epo}}, GC^* = \frac{f_{GC}(M^*)}{k_{GC}}$$

• La condition pour l'existence de cette état d'équilibre est $si < 1/2$ pour $i = 1, \dots, n$ c'est à dire que le taux d'auto-renouvellement durant l'érythropoïèse normal est moins de 50%.

•chaque population admet 4 états d'équilibre alors Le système ($S1^*$) admet 4^n états d'équilibre.



Etude de stabilité de ces états d'équilibre

- La matrice jacobienne du système ($S1^*$) est sous la forme suivante :

$$\begin{array}{c}
 E_1 \\
 F_1 \\
 \dots \\
 E_n \\
 F_n \\
 P_1 \\
 \dots \\
 P_n \\
 M \\
 Epo \\
 GC
 \end{array}
 \left|
 \begin{array}{cccccc}
 \boxed{\begin{array}{ccccc}
 x & x & \dots & 0 & 0 \\
 x & x & \dots & 0 & 0 \\
 & & \dots & & \\
 0 & 0 & \dots & x & x \\
 0 & 0 & \dots & x & x
 \end{array}} & \begin{array}{cccc}
 0 & \dots & 0 & 0 \\
 0 & \dots & 0 & 0 \\
 0 & \dots & 0 & 0 \\
 0 & \dots & 0 & 0
 \end{array} & \begin{array}{cc}
 0 & 0 \\
 0 & 0 \\
 0 & 0 \\
 0 & 0
 \end{array} \\
 \uparrow & \boxed{\begin{array}{cccc}
 x & \dots & 0 & 0 \\
 & \dots & & \\
 0 & \dots & x & 0 \\
 0 & \dots & x & x
 \end{array}} & \begin{array}{cc}
 0 & 0 \\
 0 & 0 \\
 0 & 0 \\
 0 & 0
 \end{array} \\
 \text{1st sub-matrix} & \text{2nd sub-matrix} \rightarrow & \boxed{\begin{array}{cc}
 x & 0 \\
 0 & x
 \end{array}} \\
 & \text{3rd sub-matrix} \rightarrow &
 \end{array}
 \right|$$

c'est une matrice triangulaire par bloc.

Notons par A_1, A_2, A_3 respectivement la 1^{ere}, 2^{eme}, 3^{eme} sous matrice .

On pose

$$\alpha_i^1 = b - 2Ei - cFi + ca + a$$

$$\alpha_i^2 = -c(Ei - a)$$

$$\beta_i^1 = -c(Fi - a)$$

$$\beta_i^2 = b - 2Fi - cEi + ca + a$$

on a :

$$A1 = \begin{pmatrix} \alpha_1^1 & \alpha_1^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_1^1 & \beta_1^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_2^1 & \alpha_2^2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_2^1 & \beta_2^2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \dots\dots\dots & & & & & & & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{n-1}^1 & \alpha_{n-1}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{n-1}^1 & \beta_{n-1}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_n^1 & \alpha_n^2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_n^1 & \beta_n^2 \end{pmatrix}$$

On pose

$$\delta^i = si - ai - di < 0$$

$$A2 = \begin{pmatrix} \delta^1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 2d1 & \delta^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 2d2 & \delta^3 & 0 & 0 \\ \dots\dots\dots & & & & \\ 0 & 0 & 2d_{n-1} & \delta^n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & dn & -\zeta \end{pmatrix}$$

$$A3 = \begin{pmatrix} -k_{epo} & 0 \\ 0 & -k_{gc} \end{pmatrix}$$

-les valeurs propres des matrices A2 et A3 sont strictement négatives. Ainsi c'est la matrice A1 qui détermine la stabilité des états d'équilibre .

-A1 est une matrice diagonale par bloc alors la stabilité des points d'équilibre (E_i, F_i) de chaque population P_i est indépendante des autres populations.

• chaque population admet deux états d'équilibre (E_i, F_i) stables. donc le système admet 2^n états d'équilibre.

Remarque : on a supposé que chaque population se peut caractériser par la domination de ERK comme elle se peut caractériser par la domination de FAS. c'est à dire que chaque population admet deux états d'équilibre stable.

-Les limites biologique de cette hypothèse : au cours du processus de maturation les progéniteurs érythroïdes perdent leur capacité d'auto-renouvellement et par conséquent les progéniteurs immatures sont inclinés à l'auto-renouvellement tandis que les progéniteurs érythroïdes matures sont inclinés à la différenciation. Donc chaque état d'équilibre du système est caractérisé par un nombre entier k tel que les cellules des sous-populations $p_1, \dots, p_{k-1}$ préférentiellement s'auto-renouellent (domination de ERK) et les cellules des sous population $p_k, \dots, p_n$ différencient préférentiellement (domination de FAS). Ainsi le système $(S1^*)$ admet de 1 à n état d'équilibre .

2.7.3 Le deuxième modèle de l'érythropoïèse [4]

le deuxième est constitué des équations (2,2),(3) et (4), ce modèle décrit la régulation de l'érythropoïèse sous l'hypothèse que l'interaction entre ERK et FAS dépend des protéines MAK , RAf , Ask-1 et Jnk/p38.

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dEi}{dt} = (\alpha(EPO, GC) + \beta Ei^k)(1 - Ei) - aEi - bEiFi \\
\frac{dFi}{dt} = \gamma_i(Pn)(1 - Fi) - cEiFi - dFi \\
i = 1 \dots, n \\
\frac{P1}{dt} = HSC + S1P1 - d1P1 - a1P1 \\
\frac{dPi}{dt} = 2d_{i-1} * P_{i-1} + siPi - diPi - aiPi \\
i = 2 \dots, n \\
\frac{dM}{dt} = dnPn - \delta M \\
\frac{dEPO}{dt} = f_{EPO}(M) - k_{EPO}EPO \\
\frac{dGC}{dt} = f_{GC}(M) - K_{GC}GC
\end{array} \right. \quad (S2)$$

2.7.4 L'étude de stabilité des états d'équilibre du système (S2)

- on considère le système ($S2^*$) associé à (S2).

$$\left\{ \begin{array}{l}
 \frac{dEi}{dt} = (\alpha_0 + \beta Ei^k)(1 - Ei) - aEi - bEiFi \\
 \frac{dFi}{dt} = \gamma_0(1 - Fi) - cEiFi - dFi \\
 i = 1 \dots, n \\
 \frac{P1}{dt} = HSC + S1P1 - d1P1 - a1P1 \\
 \frac{dPi}{dt} = 2d_{i-1} * P_{i-1} + siPi - diPi - aiPi \\
 i = 2 \dots, n \\
 \frac{dM}{dt} = dnPn - \delta M \\
 \frac{dEPO}{dt} = f_{EPO}(M) - k_{EPO}EPO \\
 \frac{dGC}{dt} = f_{GC}(M) - K_{GC}GC
 \end{array} \right. \quad (S2^*)$$

• Les états d'équilibre du système $(S2^*)$ sont des petites perturbations des états d'équilibre système $(S2)$.

-la matrice jacobienne du système $(S2^*)$ a la même forme que la matrice jacobienne du système $(S1^*)$

-L'étude de la stabilité des états d'équilibre du système $(S2^*)$ se fait de façon similaire à celle du système $(S1^*)$.

Chapitre 3

Simulation de l'anémie

3.1 L'anémie [10][11]

3.1.1 Description médicale

L'anémie est un nom générique qui regroupe de nombreuses maladies associées à un manque de globules rouges ou d'hémoglobine, et donc à un transport inadéquat de l'oxygène par le sang.

Les globules rouges — qu'on appelle aussi hématies — sont en effet des cellules sanguines qui apportent l'oxygène nécessaire à toutes les cellules du corps et assurent ainsi leur production d'énergie. L'hémoglobine, elle constitue le pigment respiratoire qui leur permet d'accomplir ce rôle.

Pour que le taux d'hémoglobine reste normal, il doit y avoir équilibre entre la quantité de globules rouges produits dans la moelle osseuse et celle détruite en particulier dans la rate. Sinon, le taux d'hémoglobine baisse et l'anémie s'installe. Les globules rouges se forment dans la moelle osseuse en cinq jours environ et circulent dans les vaisseaux sanguins durant 120 jours environ (chez l'être humain), avant d'être détruits.

Plusieurs symptômes de l'anémie résultent d'un manque d'oxygène dans les tissus.

Le taux normal d'hémoglobine varie avec l'âge et le sexe. On parle d'anémie s'il est inférieur à 13 grammes par décilitre chez l'homme et à 12 grammes par décilitre chez la femme.

3.1.2 Causes

La production et la survie des globules rouges dépendent du bon fonctionnement de certains organes, mais aussi d'un apport adéquat en vitamines (B12, B9, et C) et en fer.

- Tout ce qui affecte la production des globules rouges, ou augmente leur destruction peut entraîner l'anémie (parfois provoquée par des enzymes défectueuses dans les globules rouges)

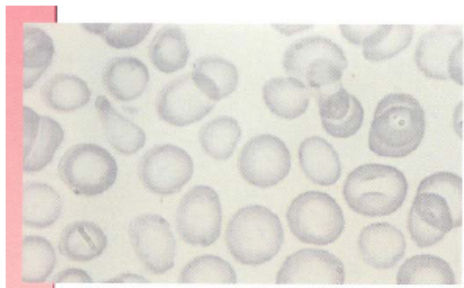
- Une fuite de sang importante en dehors du système circulatoire – l'hémorragie – provoque l'anémie .
- Un défaut de production des globules rouges ou une destruction anormale des globules rouges .
- Dans certains cas, l'anémie est liée à un processus de destruction des globules rouges, qui survient pendant la grossesse, en cas d'incompatibilité sanguine entre la mère et le futur bébé.

3.1.3 Principaux types d'anémie

1. Défaut de production des globules rouges

● **Anémie ferriprive** C'est la forme la plus répandue, elle provient d'une carence en fer, qui est un composant essentiel de l'hémoglobine. l'anémie ferriprive est causée par :

- **Règles abondantes.** Comme les pertes menstruelles sont plus importantes à la puberté, les adolescentes risquent d'avoir très peu ou pas du tout de fer en réserve si leur alimentation ne leur fournit pas assez de fer.
- **Certains médicaments.** Par exemple, l'usage prolongé d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut irriter les parois de l'estomac et causer des saignements.
- **Grossesse.** Le fœtus puise dans les réserves maternelles de fer.
- **Alimentation pauvre en fer.**
- **Une allergie au gluten, une maladie inflammatoire de l'intestin, une résection intestinale, etc. peuvent être en cause d'une malabsorption du fer.**



Des globules rouges pauvres en fer. Ils contiennent peu d'hémoglobine et sont caractéristiques de l'anémie ferriprive.

● **Anémie aplasique** Cette maladie rare survient quand la moelle osseuse ne produit plus assez de globules rouges. Dans 50 % des cas, l'anémie aplasique est causée par :

- Agents toxiques.
- Certains médicaments.
- Exposition à des radiations.
- Par de graves maladies comme la leucémie.

● **Anémie mégaloblastique** Ce terme générique regroupe des anémies où la moelle osseuse produit des globules rouges déformées et très grosses qu'on appelle mégalo blastes.

Les principales causes sont :

- Grossesse, allaitement.
- Cuisson excessive des aliments.
- Certains médicaments (médicaments contre le cancer, anticonvulsivants, etc.).
- Maladies du petit intestin (maladie de Crohn, etc.).
- Ablation d'une part importante du petit intestin, ce qui réduit l'absorption des nutriments.
- Alcoolisme, tabagisme.
- Hémodialyse (procédé d'épuration extra rénale, débarrassant le sang des déchets toxiques)

2. Perte ou destruction anormale des globules rouges

● **Anémie hémolytique**

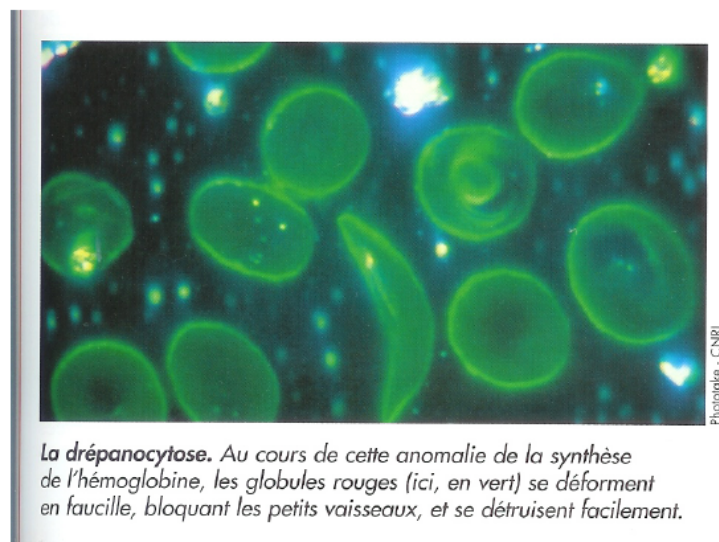
Selon le cas, le taux de production de globules rouges est normal ou élevé, mais

ceux-ci sont détruits trop rapidement. Cette maladie est acquise ou héréditaire. Acquise, elle peut être dû à :

- **Une réaction du système immunitaire** (auto-immune ou allergique).
- **À la présence de toxines dans le sang.**
- **À des infections** (ex : la malaria).

Plus rarement, des anomalies génétiques ou constitutionnelles peuvent déclencher une anémie chronique, en touchant l'hémoglobine elle-même : il peut alors y avoir un mauvais assemblage de la molécule de l'hémoglobine ou une instabilité de cette molécule ; ces anomalies peuvent aussi concerner la paroi du globule rouge.

L'anémie chronique et héréditaire touche surtout les personnes de race noire.



• Anémie causée par une maladie chronique

Plusieurs maladies chroniques ou leur traitement peuvent affecter la production de globules rouges et donc provoquer l'anémie. Entre autres ;

- Cancer, maladies du foie, maladies chroniques inflammatoires, sida
- Maladies qui engendrent des hémorragies persistantes, affectant le tube digestif.
- Les maladies gastro-intestinales, la principale cause d'anémie chez les hommes.
- Certaines formes de chirurgie. Maladie coeliaque, d'un trouble digestif ou de l'intestin grêle, l'ablation chirurgicale d'une partie ou de tout l'estomac peut nuire à l'absorption du fer.

3.2 Simulation de l'anémie chez les souris [4]

3.2.1 Simulation du premier modèle

-Définition des paramètres

fonction	type de fonction	b	θ	n
$f_{laepo}(Epo)$	Hill	1.2	6.3 ($U.ml^{-1}$)	3
$f_E(Epo)$	Michaelis	0.04 (d^{-1})	100 ($U.ml^{-1}$)	6
$f_G(GC)$	Michaelis	0.03 (d^{-1})	250 ($U.ml^{-1}$)	10
$f_F(Pn)$	Michaelis	1 (d^{-1})	20 (cells. $\mu l.1$)	1
$f_{Epo}(M)$	Hill	7130 ($U.ml^{-1}.d^{-1}$)	225 (cells. μl^{-1})	7
$f_{GC}(M)$	Hill	2930 ($U.ml^{-1}.d^{-1}$)	320 (cells. μl^{-1})	6

une fonction de type michaelis est définie par $f(x) = \frac{b x^n}{\theta^n + x^n}$

une fonction de type Hill est définie par $f(x) = \frac{b \theta^n}{\theta^n + x^n}$

$$\alpha(EPO, GC) = 0.1 + f_E(Epo) + f_G(GC)$$

$$f_{aepo}(EPO) = 0.2 + f_{laepo}(EPO)$$

$$\gamma_i(pn) = u(i)f_F(Pn)$$

$$a = 0.1, b = 0.6, c = 2.7, u(1) = 0.04, u(i) = 3u(i-1)/4, i = 2, \dots, n$$

$$k_{Epo} = 7.1295d^{-1}, \quad k_{GC} = 5.8714d^{-1}$$

Problème de cauchy

$$y = (E1, \dots, E8, F1, \dots, F8, P1, \dots, P8, M, EPO, GC)$$

$$y_0 = (E1(0), \dots, E8(0), F1(0), \dots, F8(0), P1(0), \dots, P8(0), M(0), EPO(0), GC(0))$$

avec

$$E1(0) = 0.68, E2(0) = 0.66, E3(0) = 0.62, E4(0) = 0.52, E5(0) = 0.25$$

$$E6(0) = 0.21, E7(0) = 0.19, E8(0) = 0.18, F1(0) = 0.12, F2(0) = 0.13$$

$$F3(0) = 0.15, F4(0) = 0.15, F5(0) = 0.52, F6(0) = 0.62, F7(0) = 0.71$$

$$F8(0) = 0.81, P1(0) = 5.5.10^3, P2(0) = 2.1.10^4, P3(0) = 1.9.10^5$$

$$P4(0) = 3.4.10^6, P5(0) = 3.56.10^6, P6(0) = 3.65.10^6, P7(0) = 3.7.10^6$$

$$P8(0) = 3.75.10^6, M(0) = 1.14.10^7, EPO(0) = 4.88, GC(0) = 40.2$$



$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dEi}{dt} = (Ei - 0.1)(0.6 - Ei - 2.7(Fi - 0.1)) + \alpha(EPO, GC) \\
\frac{dFi}{dt} = (Fi - 0.1)(0.6 - Fi - 2.7(Ei - 0.1)) + \alpha(P8, u(i)) \\
i = 1, \dots, 8 \\
\frac{dP1}{dt} = HSC + (2s(E1, F1) - 1)P1 \\
\frac{dPi}{dt} = 2d(E1, F1)P_{i-1} + (2s(E2, F2) - 1)P_i \\
i = 2, \dots, 8 \\
\frac{dM}{dt} = d(E8, F8)P8 - (1/40)M \\
\frac{dEPO}{dt} = f_{Epo}(M) - 7.1295EPO \\
\frac{dGC}{dt} = f_{Gc}(M) - 5.8714GC \\
y_0 = (E1(0), \dots, E8(0), F1(0), \dots, F8(0), P1(0), \dots, P8(0), M(0), EPO(0), GC(0))
\end{array} \right.$$

-Unicité et existence

$$f : [0, 45] \times (R^{*+})^{27} \rightarrow R \\
(E1, \dots, E8, F1, \dots, F8, P1, \dots, P8, M, EPO, GC) \rightarrow (f1, f2, f3, \dots, f27)$$

tel que :

$$\begin{aligned}
f1 &= (E1 - 0.1)(0.6 - E1 - 2.7(F1 - 0.1)) + \alpha(EPO, GC) \\
f2 &= (E2 - 0.1)(0.6 - E2 - 2.7(F2 - 0.1)) + \alpha(EPO, GC) \\
f3 &= (E3 - 0.1)(0.6 - E3 - 2.7(F3 - 0.1)) + \alpha(EPO, GC) \\
f4 &= (E4 - 0.1)(0.6 - E4 - 2.7(F4 - 0.1)) + \alpha(EPO, GC) \\
f5 &= (E5 - 0.1)(0.6 - E5 - 2.7(F5 - 0.1)) + \alpha(EPO, GC) \\
f6 &= (E6 - 0.1)(0.6 - E6 - 2.7(F6 - 0.1)) + \alpha(EPO, GC) \\
f7 &= (E7 - 0.1)(0.6 - E7 - 2.7(F7 - 0.1)) + \alpha(EPO, GC) \\
f8 &= (E8 - 0.1)(0.6 - E8 - 2.7(F8 - 0.1)) + \alpha(EPO, GC) \\
f9 &= (F1 - 0.1)(0.6 - F1 - 2.7(E1 - 0.1)) + \alpha(P8, u(1)) \\
f10 &= (F2 - 0.1)(0.6 - F2 - 2.7(E2 - 0.1)) + \gamma_i(P8) \\
f11 &= (F3 - 0.1)(0.6 - F3 - 2.7(E3 - 0.1)) + \gamma_i(P8) \\
f12 &= (F4 - 0.1)(0.6 - F4 - 2.7(E4 - 0.1)) + \gamma_i(P8) \\
f13 &= (F5 - 0.1)(0.6 - F5 - 2.7(E5 - 0.1)) + \gamma_i(P8)
\end{aligned}$$

$$f14 = (F6 - 0.1)(0.6 - F6 - 2.7(E6 - 0.1)) + \gamma_i(P8)$$

$$f15 = (F7 - 0.1)(0.6 - F7 - 2.7(E7 - 0.1)) + \gamma_i(P8)$$

$$f16 = (F8 - 0.1)(0.6 - F8 - 2.7(E8 - 0.1)) + \gamma_i(P8)$$

$$f17 = HSC + (2s(E1, F1) - 1)P1$$

$$f18 = 2d(E1, F1)P1 + (2s(E2, F2) - 1)P2$$

$$f19 = 2d(E2, F2)P2 + (2s(E3, F3) - 1)P3$$

$$f20 = 2d(E3, F3)P3 + (2s(E4, F4) - 1)P4$$

$$f21 = 2d(E4, F4)P4 + (2s(E5, F5) - 1)P5$$

$$f22 = 2d(E5, F5)P5 + (2s(E6, F6) - 1)P6$$

$$f23 = 2d(E6, F6)P6 + (2s(E7, F7) - 1)P7$$

$$f24 = 2d(E7, F7)P7 + (2s(E8, F8) - 1)P8$$

$$f25 = d(E8, F8)P8 - (1/40)M$$

$$f26 = f_{Epo}(M) - 7.1295EPO$$

$$f27 = f_{GC}(M) - 5.8714GC$$

$$f1 = (b + a + ca)E + acF1 - cE1F1 - a^2c - ab + \frac{0.04.100^6}{100^6 + EPO^6} + \frac{0.03.250^{10}}{250^{10} + GC^{10}} + 0.1$$

$$f9 = (b + a + ca)F + acE1 - cE1F1 - a^2c - ab + \frac{u(1) * 20 * 10^3}{20 * 10^3 + P8}$$

$$s(Ei, Fi) = (0.1 + \frac{0.47}{1 + (F - E + 1)^5})(1 - a(F - E) * faepo(EPO))$$

$$d(Ei, Fi) = (1 - ps(Fi - Ei))((1 - a(F - E) * faepo(EPO))$$

Ces expression permet de déduire que les composantes de f sont de classe $C^1((R^{*+})^{27}, R)$. alors f est de classe $C^1((R^{*+})^{27}, R)$.

f de classe $C^1((R^{*+})^{27}, R) \Rightarrow$ f est localement lipshitzienne en x $\Rightarrow$ l'existence d'une solution maximale et une seule du problème de cauchy considéré.

-Traitement numérique par RK-4

-La caractéristique des méthodes de Runge-Kutta est que le pas est assez facile à adapter, la mise en oeuvre informatique plus aisée. Mais pour des méthodes du même ordre de consistance, les méthodes de Runge-Kutta exigent plus d'évaluations de fonctions déduisent du développement de taylor.

Méthode de runge kutta explicite à l'ordre 4

Etant donné un pas h et une condition initiale (t_0, y_0)

$$k_1 = h f(t_n, y_n)$$

$$k_2 = h f(t_n + h/2, y_n + k_1/2)$$

$$k_3 = h f(t_n + h/2, y_n + k_2/2)$$

$$k_4 = h f(t_n + h, y_n + k_3)$$

$$y_{n+1} = y_n + 1/6(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

$$t_{n+1} = t_n + h$$

dans notre cas :

$$y = (E1, \dots, E8, F1, \dots, F8, P1, \dots, P8, M, EPO, GC)$$

$$y_0 = (E1(0), \dots, E8(0), F1(0), \dots, F8(0), P1(0), \dots, P8(0), M(0), EPO(0), GC(0))$$

$$E1(0) = 0.68, E2(0) = 0.66, E3(0) = 0.62, E4(0) = 0.52, E5(0) = 0.25$$

$$E6(0) = 0.21, E7(0) = 0.19, E8(0) = 0.18, F1(0) = 0.12, F2(0) = 0.13$$

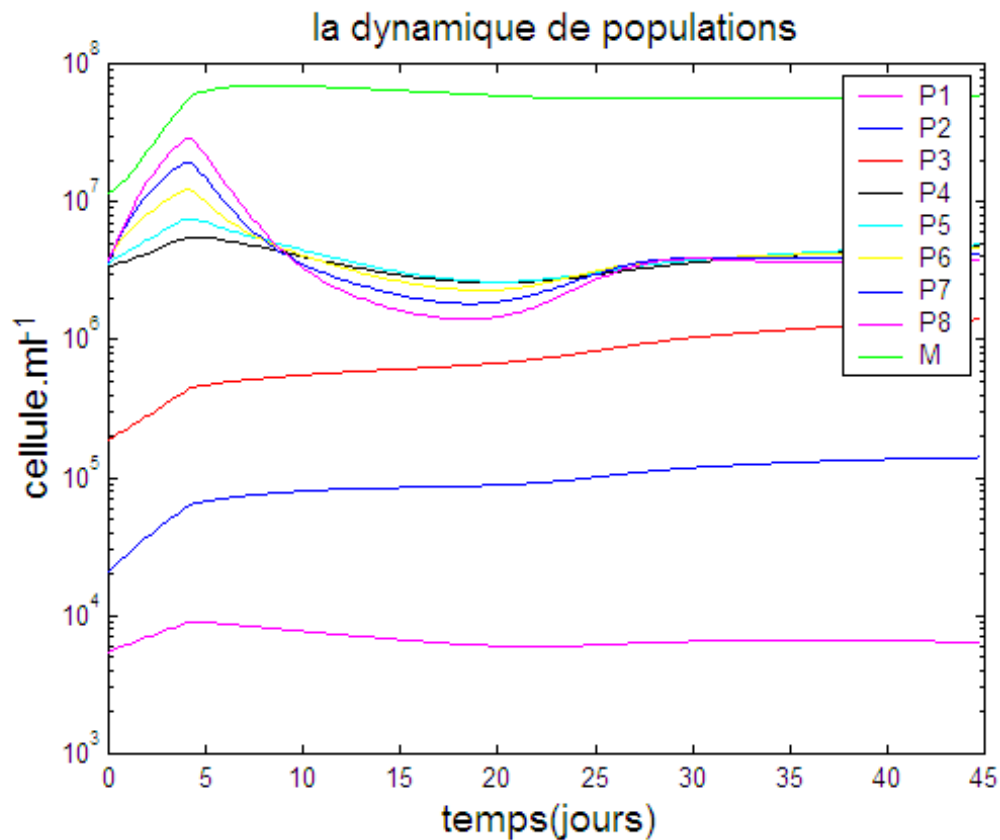
$$F3(0) = 0.15, F4(0) = 0.15, F5(0) = 0.52, F6(0) = 0.62, F7(0) = 0.71$$

$$F8(0) = 0.81, P1(0) = 5.5.10^3, P2(0) = 2.1.10^4, P3(0) = 1.9.10^5$$

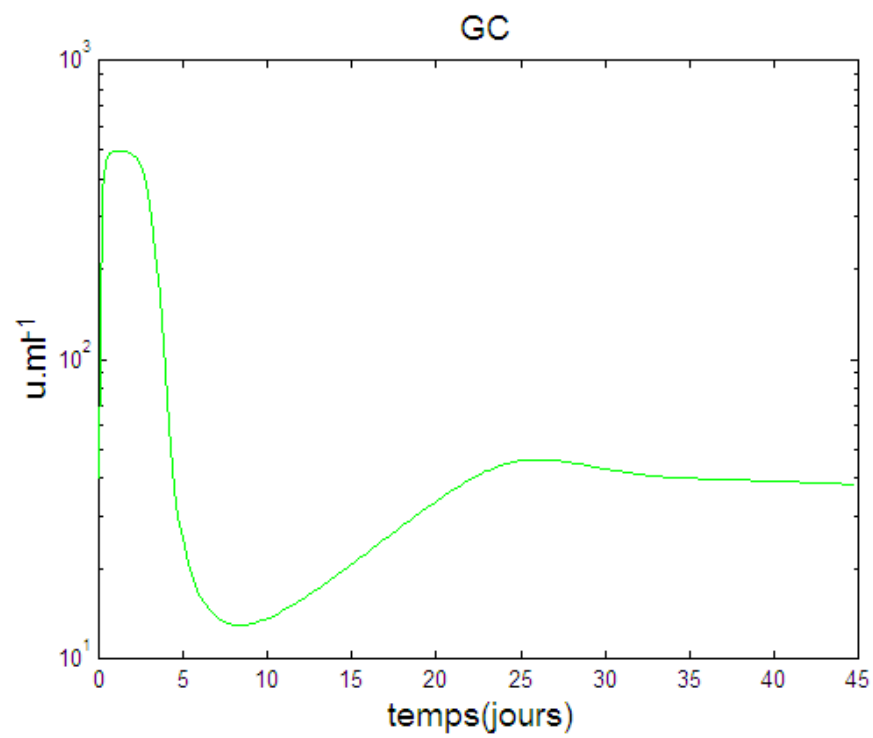
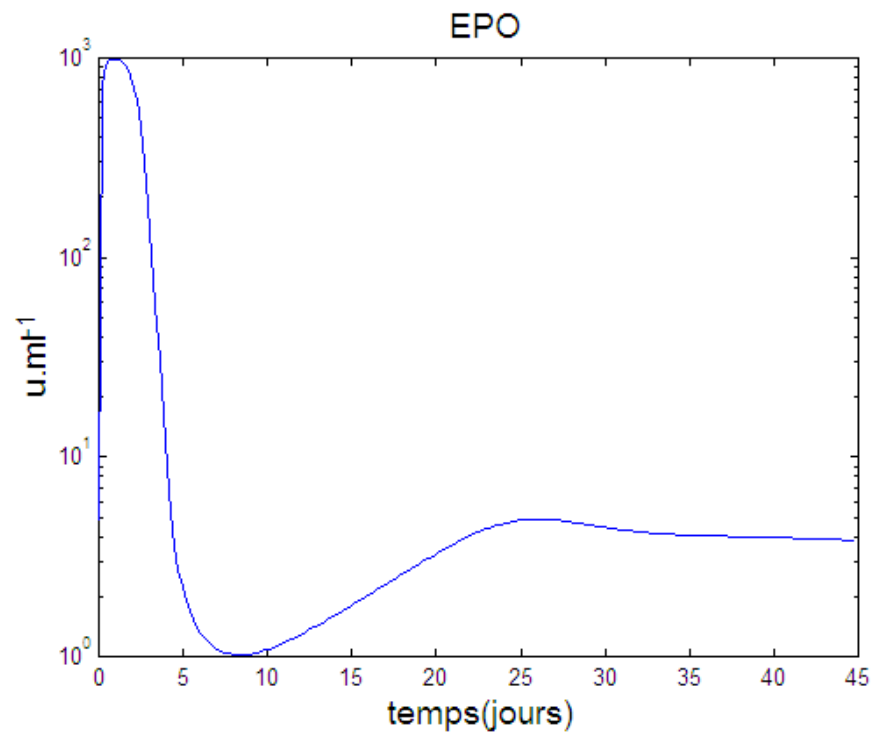
$$P4(0) = 3.4.10^6, P5(0) = 3.56.10^6, P6(0) = 3.65.10^6, P7(0) = 3.7.10^6$$

$$P8(0) = 3.75.10^6, M(0) = 1.14.10^7, EPO(0) = 4.88, GC(0) = 40.2$$

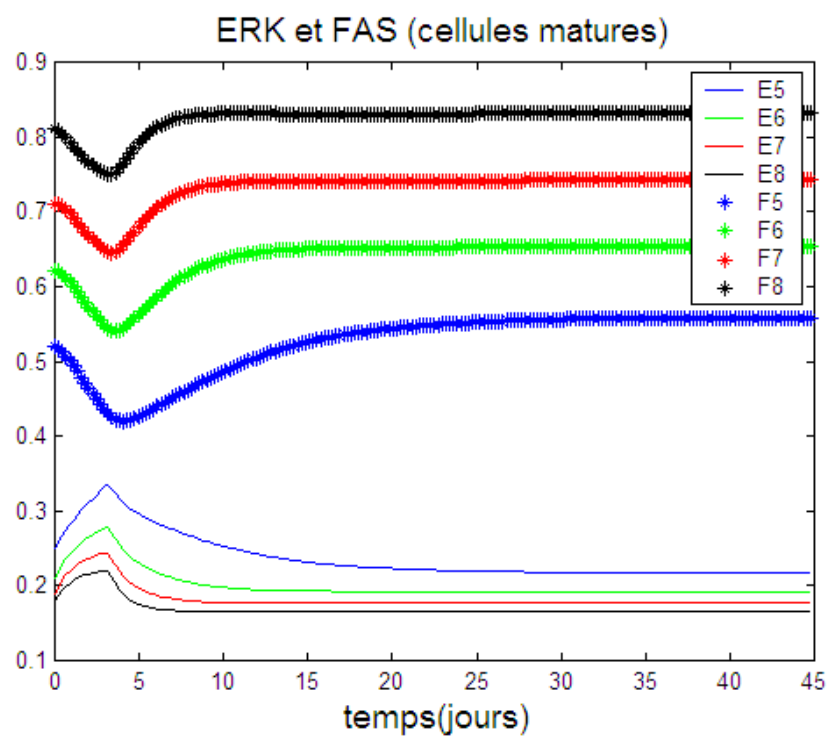
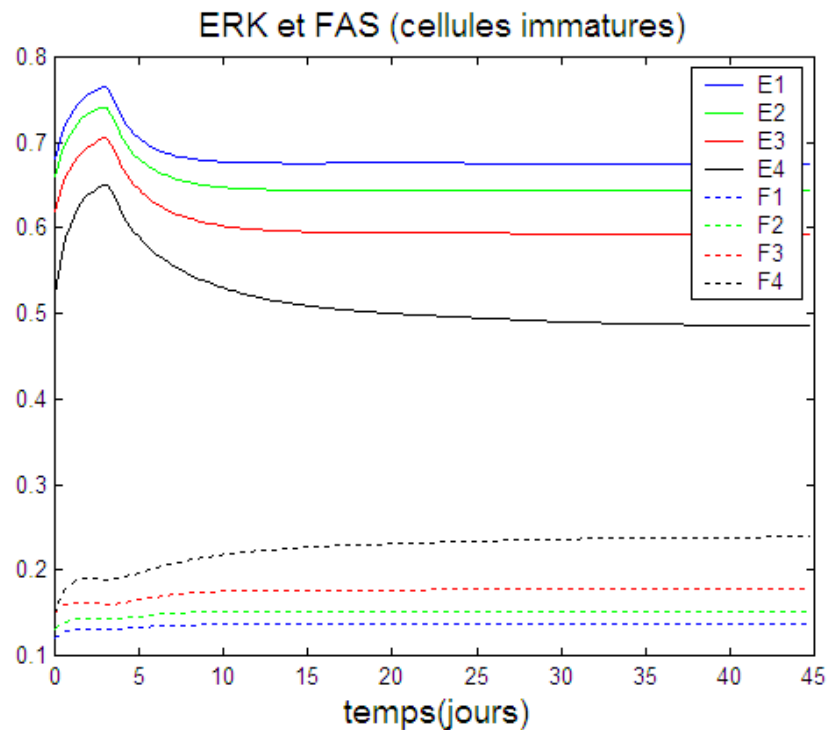
Résultats



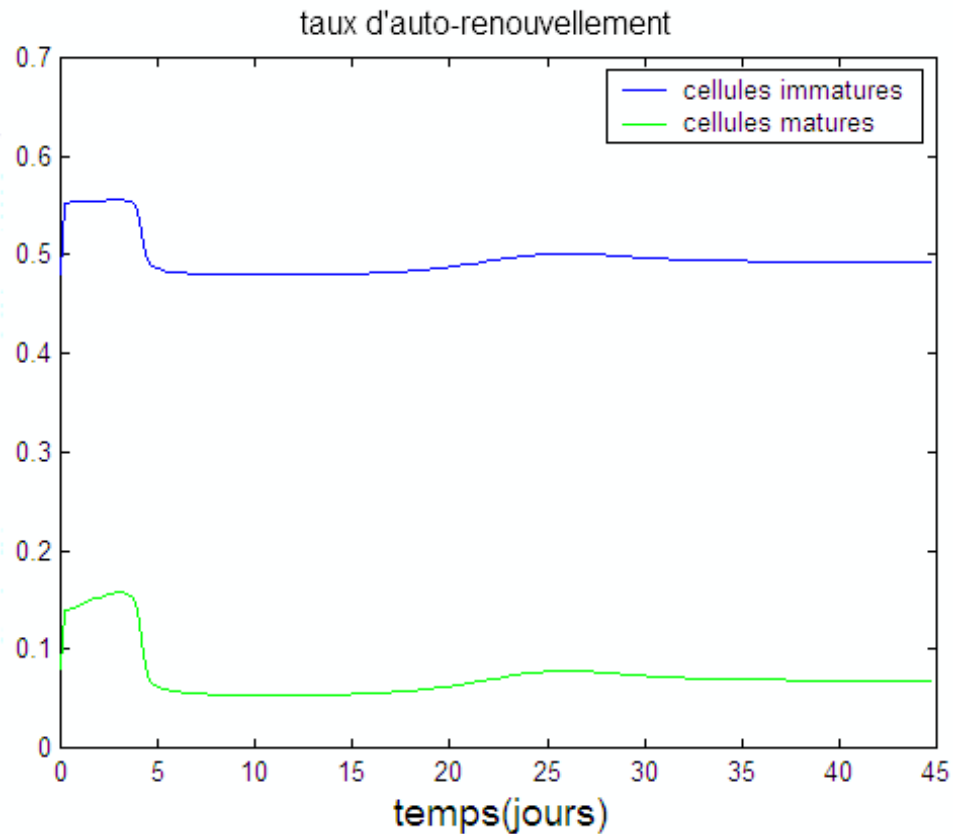
- L'anémie est une maladie associée à un manque de globules rouges , alors pour modéliser l'anémie on a pris comme conditions initiales les valeurs des variable à l'équilibre(situation normale) sauf le nombre de globules rouges pour lequel on a pris (30 % de la valeur d'équilibre [4]). Nous pouvons voir l'amplification d'environ un ordre d'une sous-population à l'autre pour les sous populations d'auto-renouvellement. Durant l'anémie on observe une augmentation dans toutes les populations avant qu'elles reviennent à leurs valeurs normales après environ 30 jours .



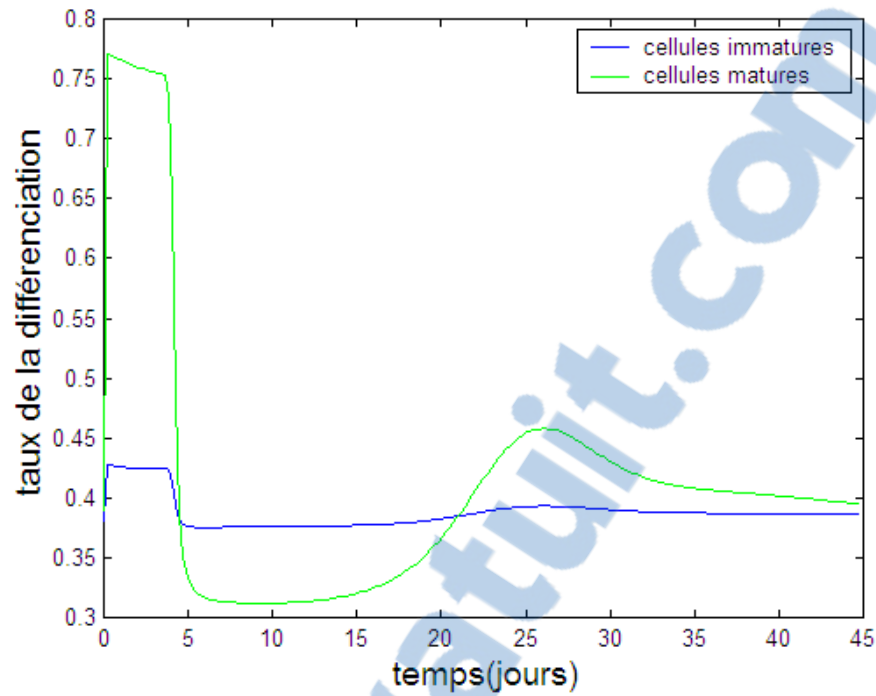
- Pour la dynamique de EPO et GC on observe que EPO augmente d'environ trois ordres de sa valeur normale(l'augmentation de EPO induit la diminuation du taux d'apoptose et l'augmentation du taux d'auto-renouvellement),les mêmes variations sont observées pour GC.



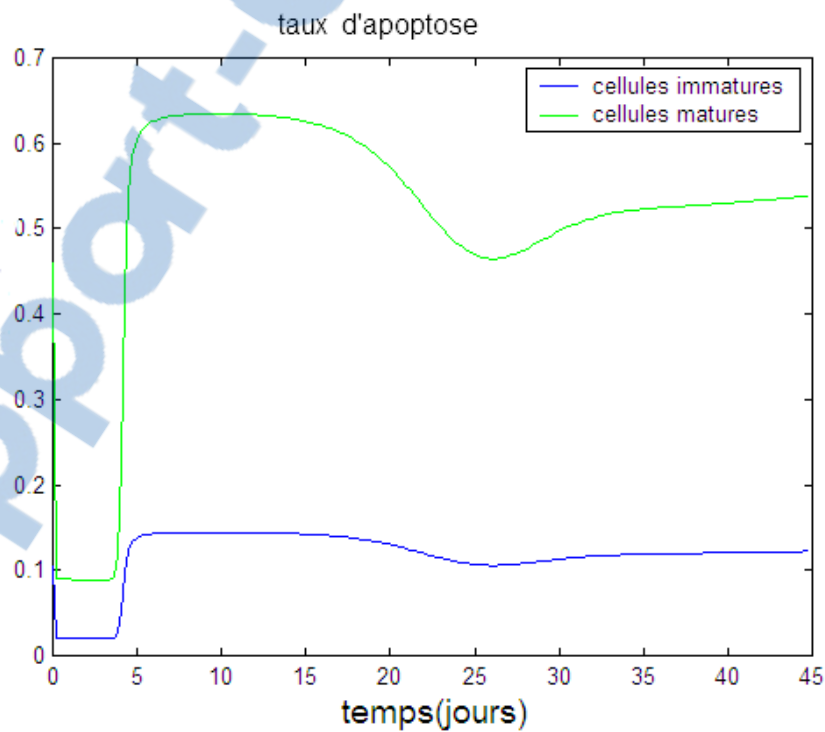
- Pour la dynamique de ERK et FAS on observe que ERK domine dans les cellules immatures ,il 'augmente durant l'anémie(augmentation du taux d'auto-renouvellement) avant de revenir à sa valeur d'équilibre. Tandis que FAS domine dans les cellules matures ,il diminué durant l'anémie (diminuation du taux d'apoptose) avant de revenir à sa valeur d'équilibre.



- Le taux d'auto-renouvellement augmente deux fois durant l'anémie avant de revenir à sa valeur normale après 30 jours.



- Le taux de la différenciation augmente pour toutes les populations et surtout pour les cellules matures, il revient à sa valeur normale après 30 jours.



- Le taux d'apoptose est faible pendant l'anémie, il revient à sa valeur normale après 30 jours.

- Traitement numérique par une méthode de prédiction-correction

Une méthode de prédiction-correction procède en deux temps : on fournit explicitement une valeur approchée de la solution y_{n+1}^* , puis on calcule la valeur correspondante de f soit (f_{n+1}^*) et enfin, on substitue cette valeur dans un schéma implicite (on obtient alors une valeur corrigée). Pour démarrer l'algorithme, comme les premiers termes ne sont pas connus on utilise en générale une méthode de runge kutta.

pour notre traitement on a choisi le schéma d'adams-bashfort d'ordre 4 pour la prédiction, et le schéma d'adams-moulton d'ordre 4 pour la correction.

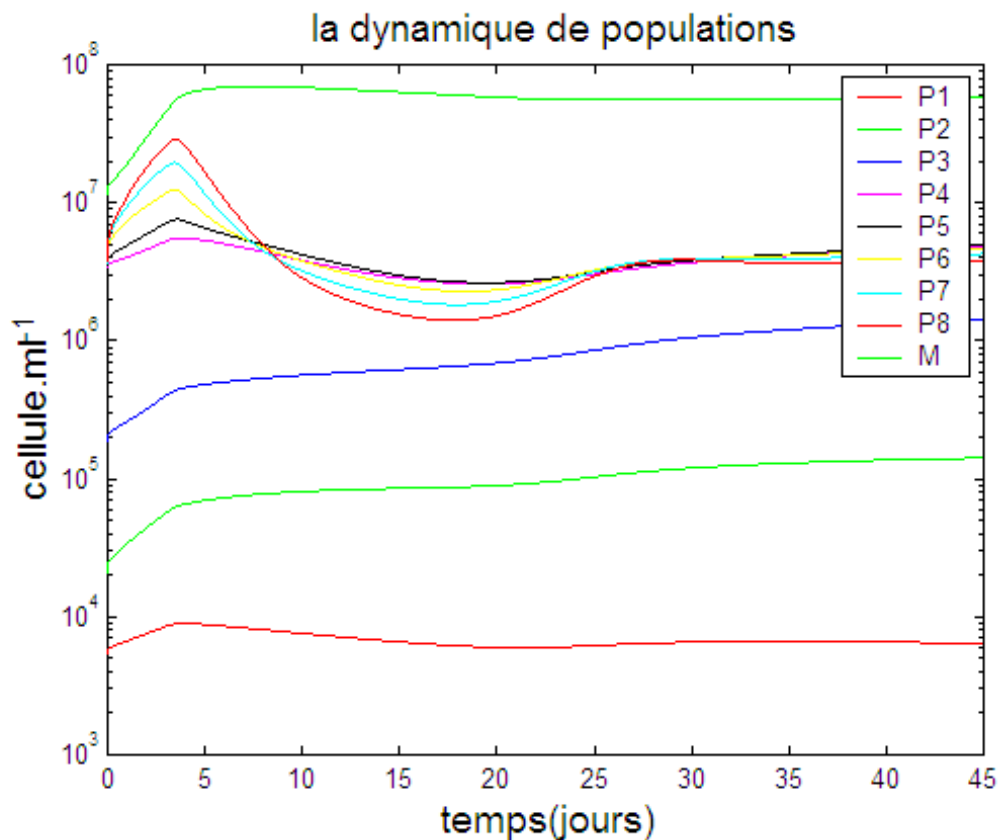
• Schémas d'adams-bashfort d'ordre 4

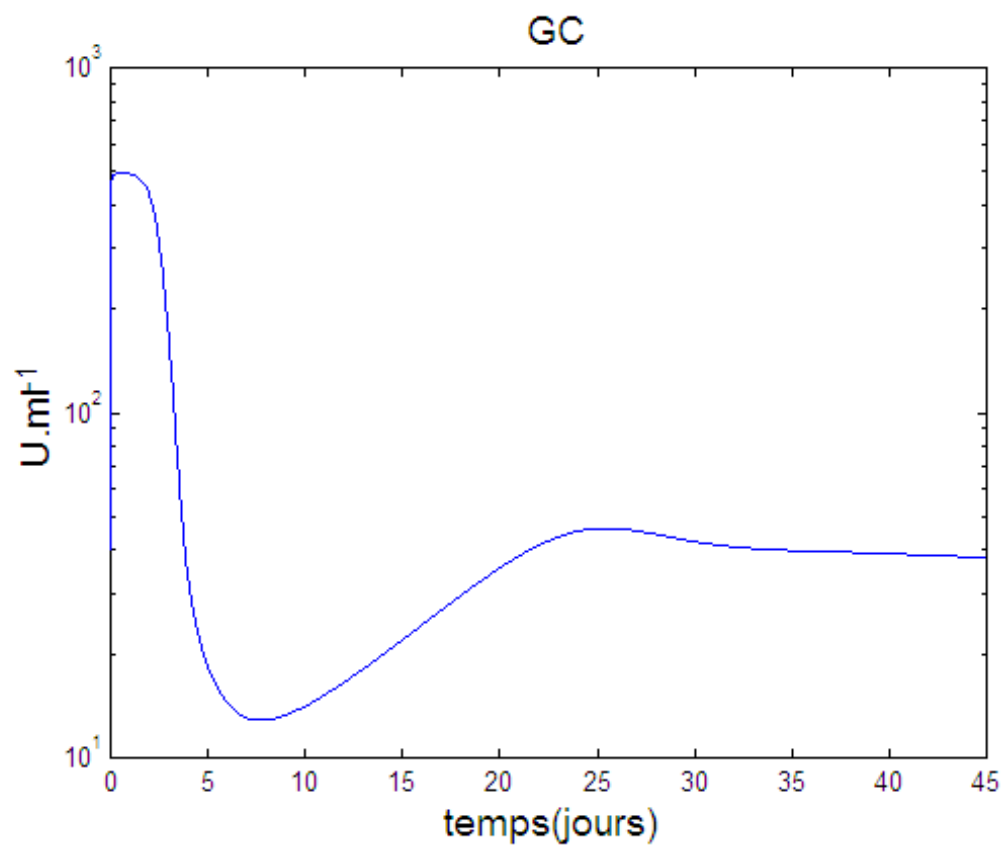
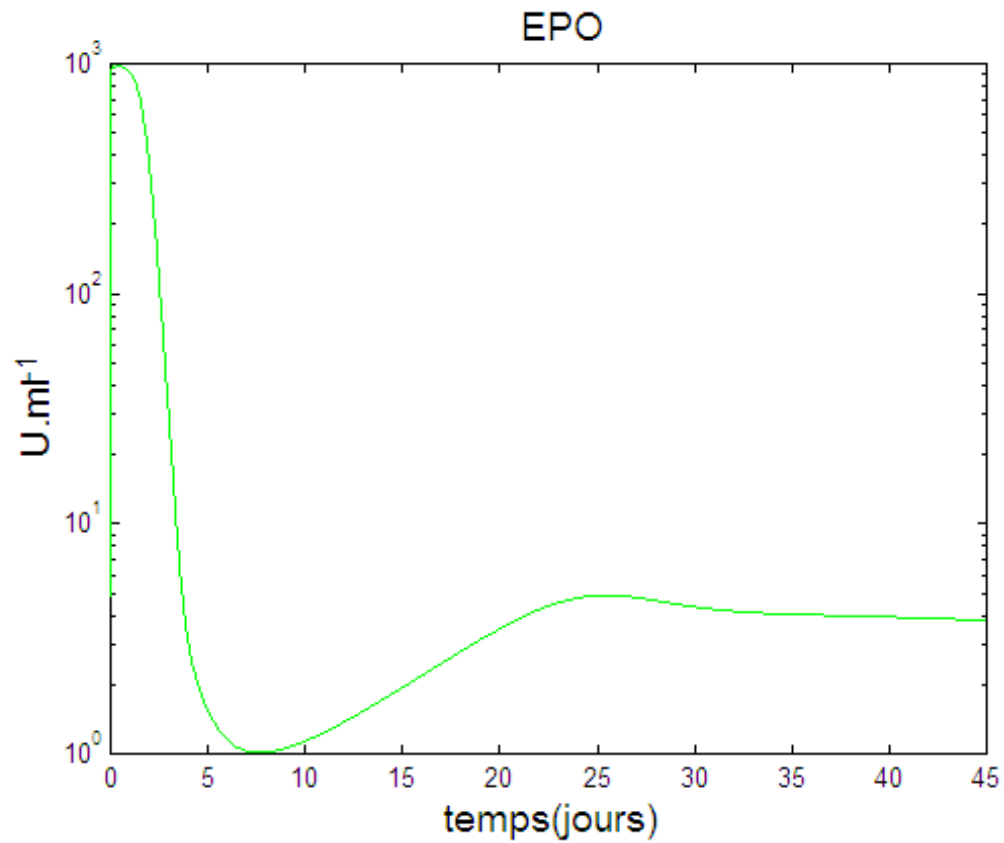
$$y_{n+1}^* = y_n + \frac{h}{24} (55f_n - 59f_{n-1} + 37f_{n-2} - 9f_{n-3})$$

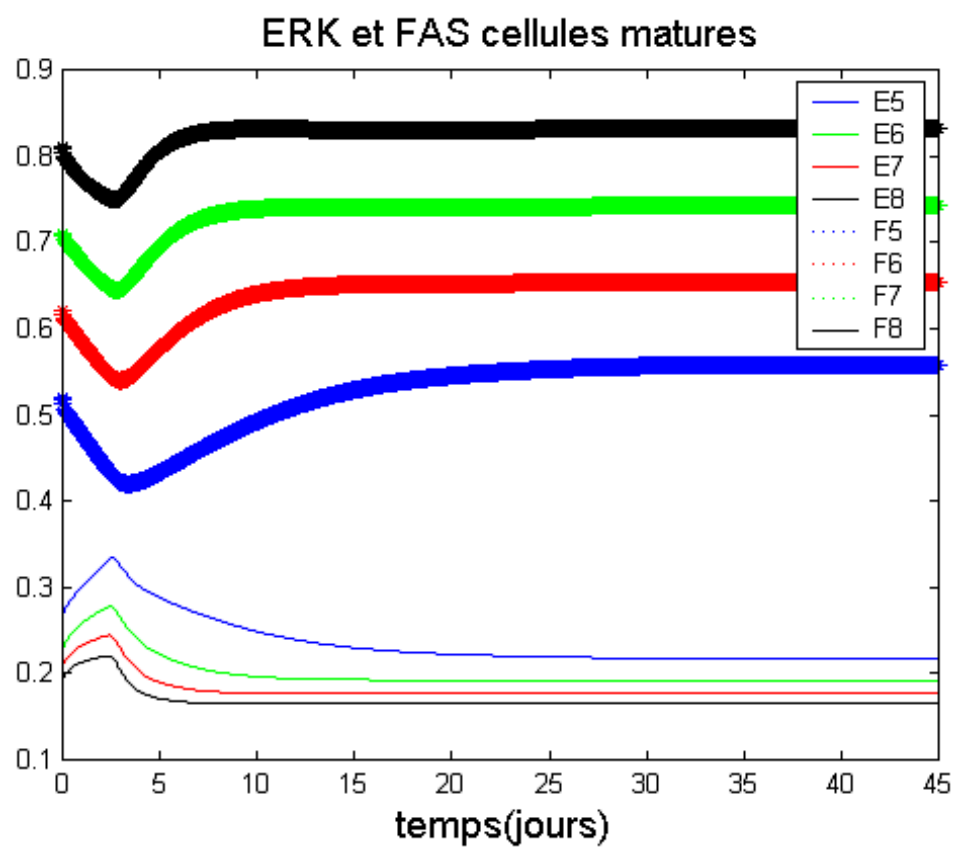
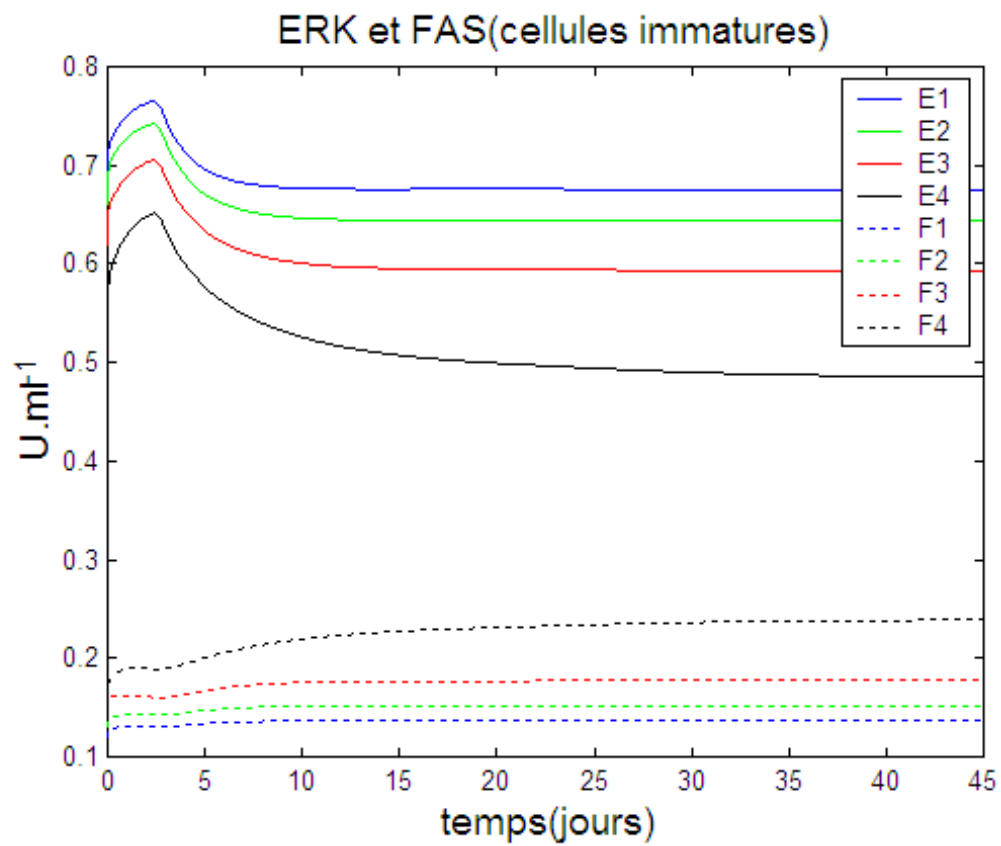
• Schémas d'adams-moulton d'ordre 4

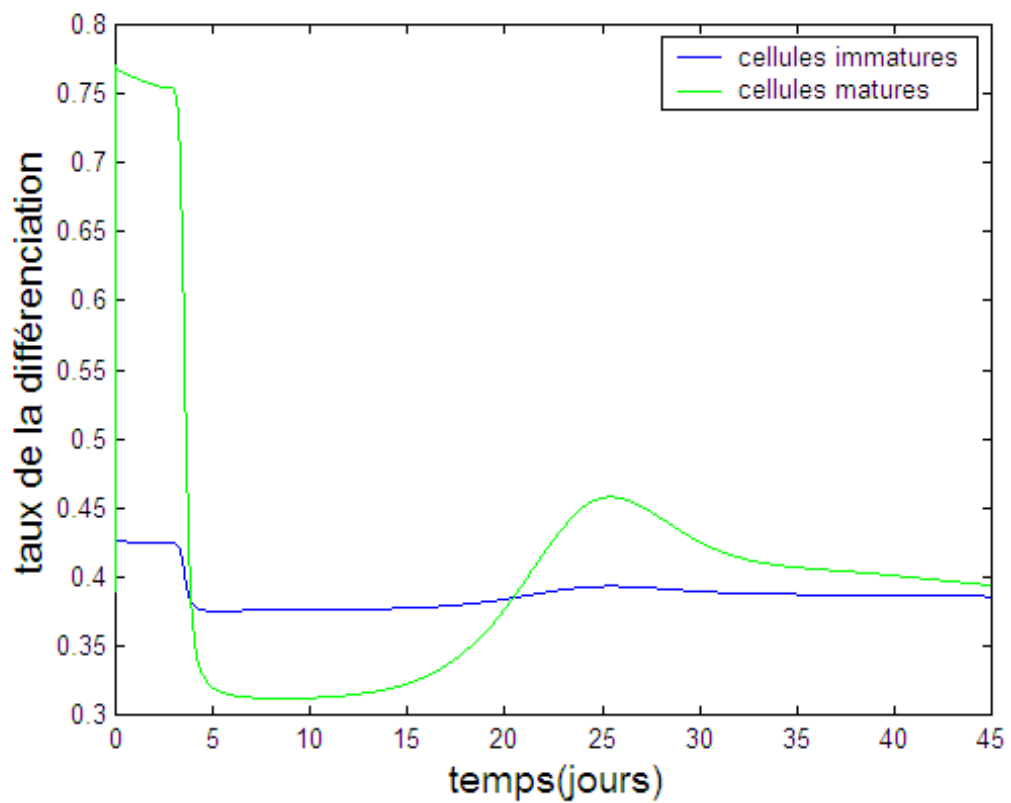
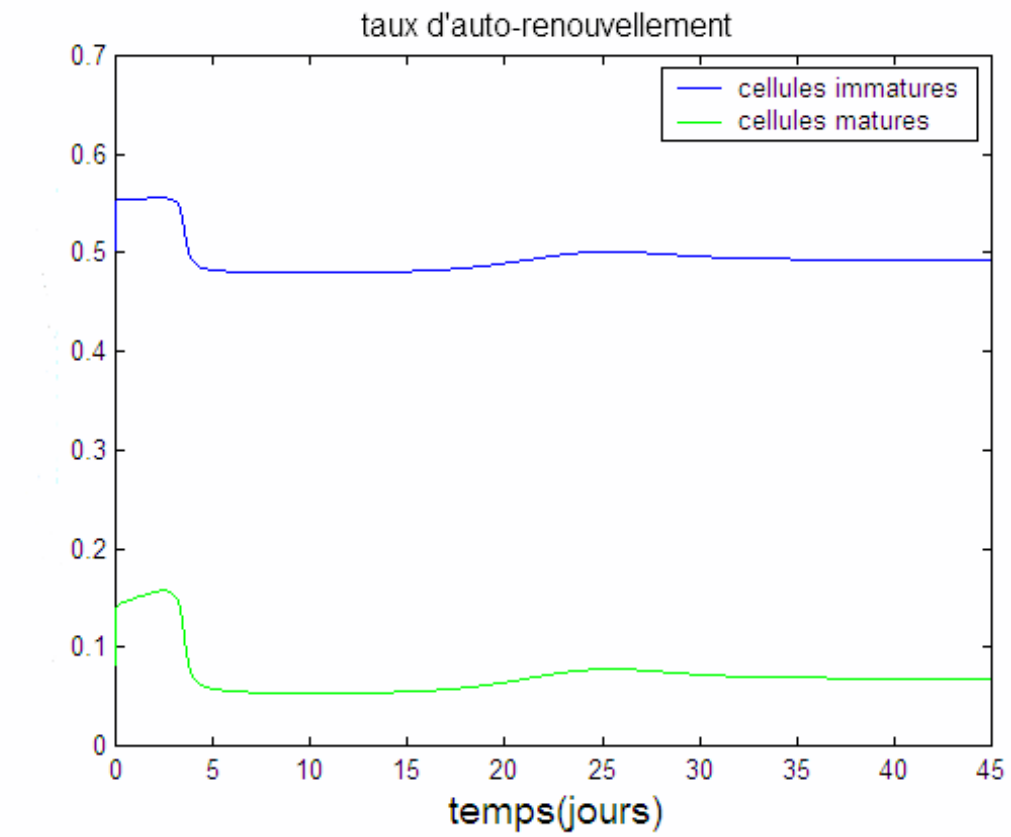
$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{24} (9f_{n+1}^* + 19f_n - 5f_{n-1} + f_{n-2})$$

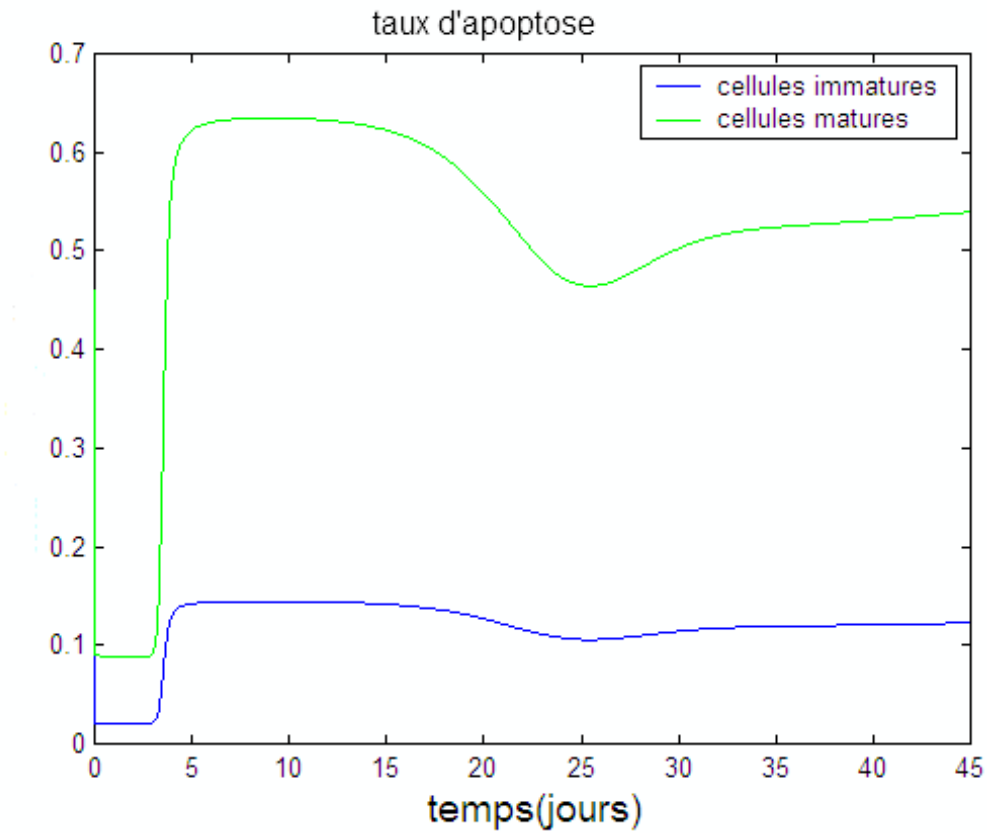
Résultats











3.2.2 Simulation du deuxième modèle

Définition des paramètres

fonction	type	b	θ	n
$f_{Epo}(M)$	Hill	$7130\text{ mU}.\mu\text{l}^{-1}$	$4.63.10^6\text{ cells}.\mu\text{l}^{-1}$	7
$f_{GC}(M)$	Hill	$2930\text{ mU}.\mu\text{l}^{-1}$	$7.69.10^6\text{ cells}.\mu\text{l}^{-1}$	6
f(EPO)	Michaelis	$0.25d^{-1}$	$100\text{mU}.\mu\text{l}^{-1}$	6
g(GC)	Michaelis	$0.25d^{-1}$	$49.9\text{ mU}.\mu\text{l}^{-1}$	2

une fonction de type michaelis est définie par $f(x) = \frac{b x^n}{\theta^n + x^n}$

une fonction de type Hill est définie par $f(x) = \frac{b \theta^n}{\theta^n + x^n}$

$$faEpo(EPO) = 0.2 + \frac{0.73 * 1.1^{9.2}}{1.1^{9.2} + (\log_{10}(EPO))^{9.2}}$$

$$ps(x) = 0.1 + 1.2 \frac{(x+1)^{40}}{1.7^{40} + (x+1)^{40}}$$

$$a(x) = 0.12 + 1.02 \frac{(x+1)^{40}}{1.5^{40} + (x+1)^{40}}$$

$$a(E, F) = a(F - E), s(E, F) = ps(F - E)/(1 - a)$$

$$\gamma(pn) = 0.5 + 0.7 \frac{pn^3}{pn^3 + (1.1410^6)^3}$$

$$\alpha(EPO, GC) = 0.1 + f(EPO) + f(GC)$$

$$k = 2, \beta = 40d^{-1}, a = 2d^{-1}, b = 40d^{-1}, c = 10d^{-1}, d = 2.5d^{-1}.$$

Problème de cauchy

$$y = (E1, \dots, E8, F1, \dots, F8, P1, \dots, P8, M, EPO, GC)$$

$$y_0 = (E1(0), \dots, E8(0), F1(0), \dots, F8(0), P1(0), \dots, P8(0), M(0), EPO(0), GC(0))$$

avec

$$E1(1) = 0.7, E2(1) = 0.66, E3(1) = 0.64, E4(1) = 0.65, E5(1) = 0.1$$

$$E6(1) = 0.12, E7(1) = 0.13, E8(1) = 0.15, F1(1) = 0.12, F2(1) = 0.13$$

$$F3(1) = 0.14, F4(1) = 0.16, F5(1) = 0.58, F6(1) = 0.57$$

$$F7(1) = 0.55, F8(1) = 0.53, P1(1) = 666.66, P2(1) = 5.10^3$$

$$P3(1) = 37500, P4(1) = 281250, P5(1) = 2.87.10^5, P6(1) = 3.46.10^5$$

$$P7(1) = 4.17.10^5, P8(1) = 4.75.10^5, M(1) = 0.3.10^7, EPO(1) = 5.7, GC(1) = 44.6$$

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dEI}{dt} = (\alpha(EPO, GC) + 40Ei^2)(1 - Ei) - 2E1 - 40EiFi \\
\frac{dFi}{dt} = \gamma(P8)(1 - Fi) - 10EiFi - 2.5Fi \\
i = 1, \dots, 8 \\
\frac{dP1}{dt} = HSC + (2s(E1, F1) - 1)P1 \\
\frac{dPi}{dt} = 2d(E1, F1)P_{i-1} + (2s(E2, F2) - 1)P_i \\
i = 2, \dots, 8 \\
\frac{dM}{dt} = d(E8, F8)P8 - (1/40)M \\
\frac{dEPO}{dt} = f_{Epo}(M) - 7.1295EPO \\
\frac{dGC}{dt} = f_{Gc}(M) - 5.8714GC \\
y_0 = (E1(0), \dots, E8(0), F1(0), \dots, F8(0), P1(0), \dots, P8(0), M(0), EPO(0), GC(0))
\end{array} \right.$$

Unicité et existence

$$f : [0, 30] \times \mathbb{R}^{*+27} \rightarrow \mathbb{R} \\
(E1, \dots, E8, F1, \dots, F8, P1, \dots, P8, M, EPO, GC) \rightarrow (f1, f2, f3, \dots, f27)$$

tel que :

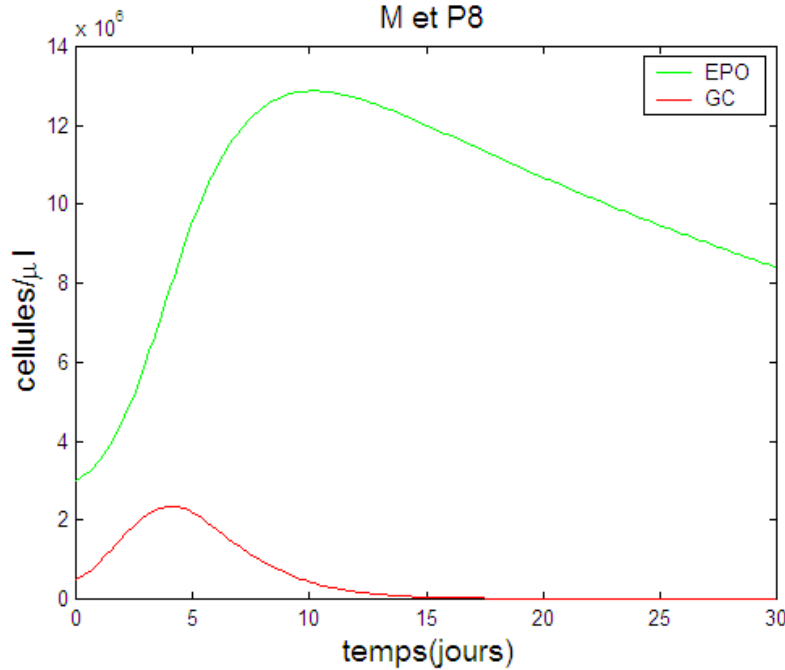
$$\begin{aligned}
f1 &= (\alpha(EPO, GC) + 40E1^2)(1 - E1) - 2E1 - 40E1F1 \\
f2 &= (\alpha(EPO, GC) + 40E2^2)(1 - E2) - 2E2 - 40E2F2 \\
f3 &= (\alpha(EPO, GC) + 40E3^2)(1 - E3) - 2E3 - 40E3F3 \\
f4 &= (\alpha(EPO, GC) + 40E4^2)(1 - E4) - 2E4 - 40E4F4 \\
f5 &= (\alpha(EPO, GC) + 40E5^2)(1 - E5) - 2E5 - 40E5F5 \\
f6 &= (\alpha(EPO, GC) + 40E6^2)(1 - E6) - 2E6 - 40E6F6 \\
f7 &= (\alpha(EPO, GC) + 40E7^2)(1 - E7) - 2E7 - 40E7F7 \\
f8 &= (\alpha(EPO, GC) + 40E8^2)(1 - E8) - 2E8 - 40E8F8 \\
f9 &= \gamma(P8)(1 - F1) - 10E1F1 - 2.5F1 \\
f10 &= \gamma(P8)(1 - F2) - 10E2F2 - 2.5F2 \\
f11 &= \gamma(P8)(1 - F3) - 10E3F3 - 2.5F3 \\
f12 &= \gamma(P8)(1 - F4) - 10E4F4 - 2.5F4 \\
f13 &= \gamma(P8)(1 - F5) - 10E5F5 - 2.5F5
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
f_{14} &= \gamma(P8)(1 - F6) - 10E6F6 - 2.5F6 \\
f_{15} &= \gamma(P8)(1 - F7) - 10E7F7 - 2.5F7 \\
f_{16} &= \gamma(P8)(1 - F8) - 10E8F8 - 2.5F8 \\
f_{17} &= HSC + (2S(E1, F1) - 1)P1 \\
f_{18} &= 2d(E1, F1)P1 + (2s(E2, F2) - 1)P2 \\
f_{19} &= 2d(E2, F2)P2 + (2s(E3, F3) - 1)P3 \\
f_{20} &= 2d(E3, F3)P3 + (2s(E4, F4) - 1)P4 \\
f_{21} &= 2d(E4, F4)P4 + (2s(E5, F5) - 1)P5 \\
f_{22} &= 2d(E5, F5)P5 + (2s(E6, F6) - 1)P6 \\
f_{23} &= 2d(E6, F6)P6 + (2s(E7, F7) - 1)P7 \\
f_{24} &= 2d(E7, F7)P7 + (2s(E8, F8) - 1)P8 \\
f_{25} &= d(E8, F8)P8 - (1/40)M \\
f_{26} &= f_{epo}(M) - 5.55EPO \\
f_{27} &= f_{gc}(M) - 11.1GC
\end{aligned}$$

les composantes de f sont de classe $C^1([0, 30] \times \mathbb{R}^{*+27}, \mathbb{R})$. alors f est de classe $C^1([0, 30] \times \mathbb{R}^{*+27}, \mathbb{R})$.

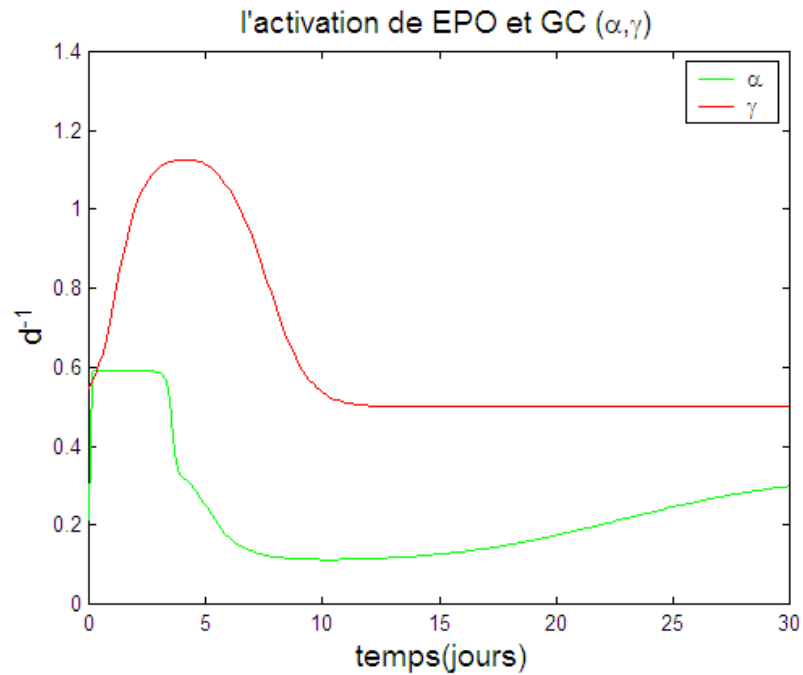
f de classe $C^1([0, 30] \times \mathbb{R}^{*+27}, \mathbb{R}) \Rightarrow f$ est localement lipschitzienne en $x \Rightarrow$ l'existence d'une solution maximale et une seule du problème de cauchy considéré.

Traitement numérique par RK-4

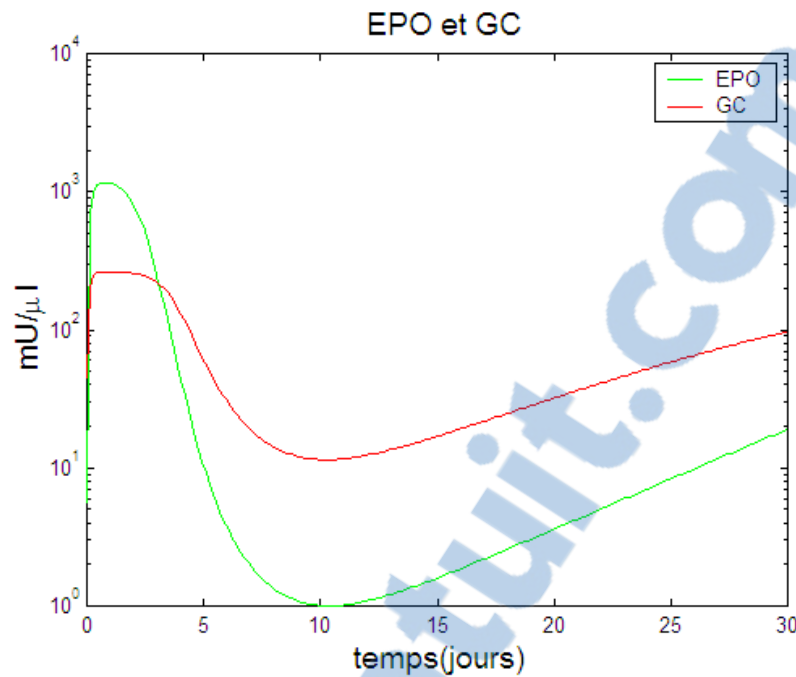


- Le nombre de globules rouges augmente rapidement et atteint une valeur maximale après 7 jours ,puis y reste jusqu'au 10 jours puis il revient à presque sa valeur d'équilibre.

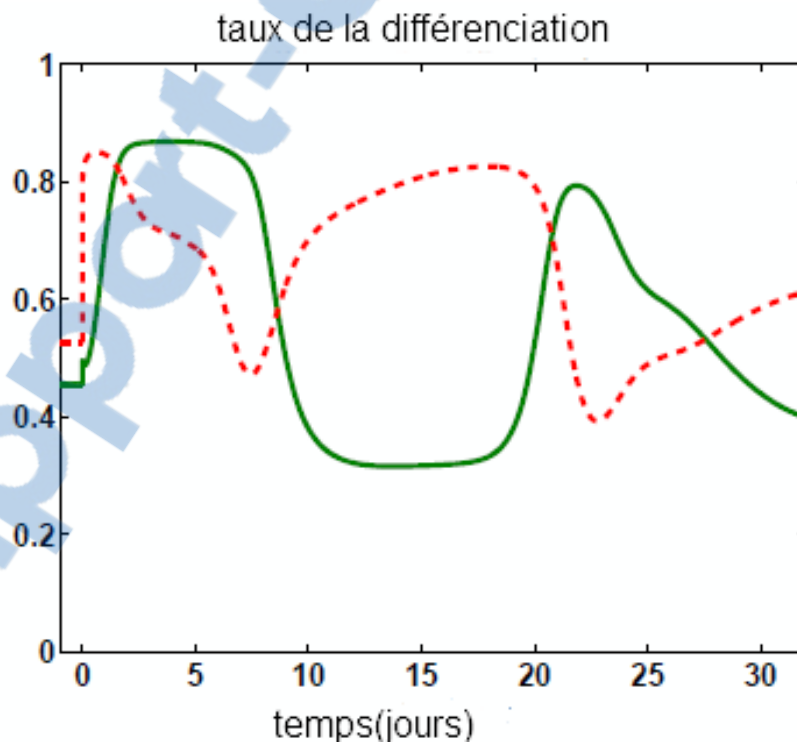
- Le nombre de réticulocytes augmente jusqu'à atteindre une valeur maximale égale à environ quatre fois sa valeur d'équilibre. Puis il revient presque à sa valeur d'équilibre .

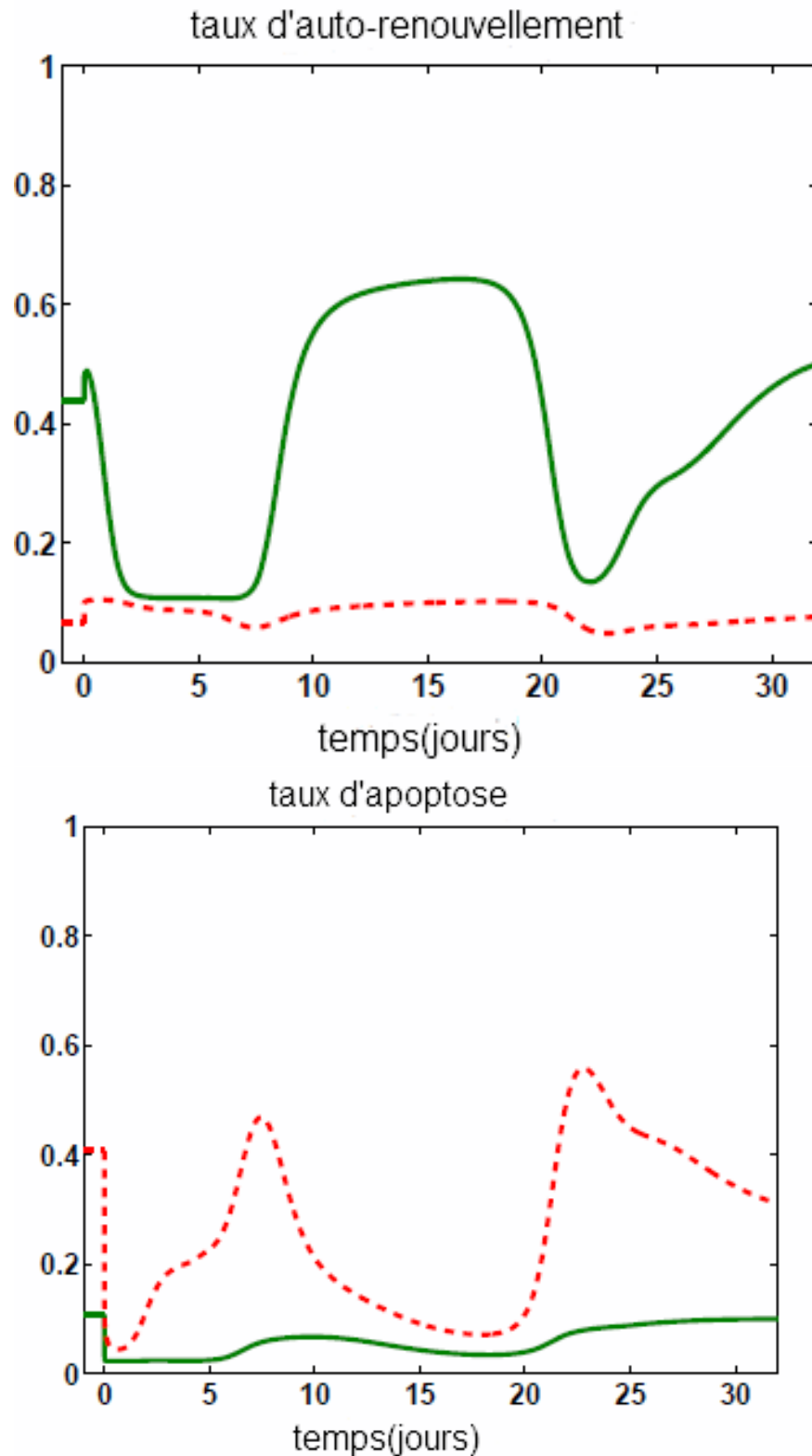


- α augmente et atteint sa valeur maximal(0.6)au cours des premiers quatre jours puis il diminue à presque sa valeur minimale ensuite il augmente et atteint sa valeur d'équilibre .
- γ augmente jusqu'à atteindre une valeur maximale au 4^{eme} jour puis il se diminue jusqu'à atteindre sa valeur d'équilibre.



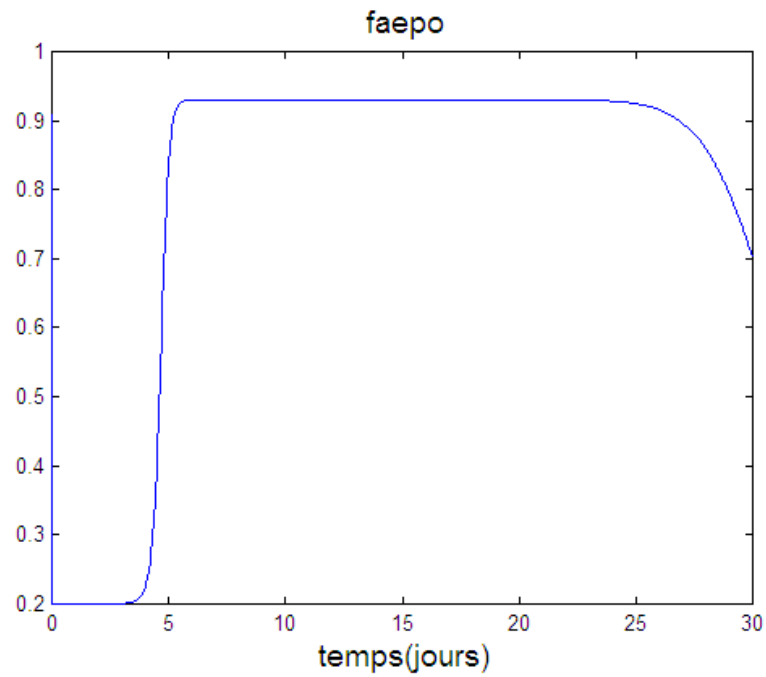
- Les valeurs de EPO et GC augmentent jusqu'à atteindre leurs valeurs maximales au 3^{eme} jour puis elles diminuent . Au 15^{eme} jour elles commencent à augmenter jusqu'à atteindre leurs valeurs d'équilibre.





- Le taux d'auto - renouvellement varie pour toutes les cellules . A première vue , il ne semble pas être le cas pour les cellules matures , mais la valeur d'auto-renouvellement à l'équilibre est faible et les variations représentent une double

augmentation de la valeur d'équilibre . De telles variations importantes sont également observées pour les deux autres taux .



3.3 Conclusion

Dans Ce travail on a réalisé une étude numérique sur l'érythropoïèse suivant ces axes :

-La présentation de deux modèles mathématiques qui décrivent la régulation de l'érythropoïèse en tenant compte de plusieurs aspects biologiques connus de nos jours. Erk et Fas ont été considérés comme des protéines clés qui déterminent le choix de sort des cellules , EPO et GC ont été considérés les principales sources d'activation de ERK , EPO était censé de mettre en oeuvre deux évaluations , il contrôle les niveaux de ERK dans les cellules et régleme l'apoptose, FASL a été considéré la principale source d'activation de FAS il se trouve à la membrane des rétycyocytes.

-La détermination des points d'équilibre des systèmes dynamiques et l'étude de stabilité de ces points.

-Le traitement numérique de deux systèmes par la méthode de Runge kutta et une méthode de prédiction-correction en prenant comme données expérimentales les données biologiques des souris en cas de l'anémie et comme conditions initiales pour le problème de cauchy les points d'équilibre stables.

L 'étude numérique a donné des résultats de validation de ces modèles et qui sont en conformité avec les données expérimentales.

Bibliographie

- [1] Sandrine CHARLES et Christelle LOPES. Biologie Mathématique et Modélisation. Université lyon 1 .
- [2] Le modèle proies-prédateurs de Lotka-Volterra. Université de Nice-sophia antipolis. (<http://math.unice.fr/diener/MAB06/LotVolt.pdf>)
- [3] :Modélisation et simulation, université libre de bruxelle.
- [4] Ivan.demin, modélisation mathématique de l'érythropoïèse et des maladies sanguines. thèse de doctorat 2009.
- [5] Pierre Savatier, De la particularité des cellules souches : autorenouvellement et différenciation. institut national français de la santé et de la recherche médicale (Inserm).
- [6] <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/facteurs-de-croissance>
- [7] Christine VOLA, LE CYCLE CELLULAIRE
REGULATION ET SURVEILLANCE, Aix Marseille Université Faculté des Sciences
Département de Biologie (<http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p100/cours1.pdf>)
- [8] <http://biologie.univ-mrs.fr/upload/p100/apoptose2011last.pdf>
- [9] :C. Rubiolo, D. Piazzolla, K. Meissl, H. Beug, J.C. Huber, A. Kolbus, and M. Baccarini, A balance between Raf-1 and Fas expression sets the pace of erythroid differentiation, Blood 108 (2006), 152–159.
- [10] André.bosly, recherche des causes d'anémie .
- [11] :Véronique-Kairava Bilodeau D.O., Anémie 2007.