

Chapitre 6 - Annexe A : Solution analytique

Gurvan Hermange

1 Contenu de l'annexe

Au chapitre 6, nous introduisons un modèle à quatre compartiment pour décrire la dynamique de populations de cellules hématopoïétiques, dont le système d'ODE était le suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1(t)}{dt} = -\gamma N_1(t) + \beta N_2(t) \\ \frac{dN_2(t)}{dt} = \gamma N_1(t) + (\alpha\Delta - \beta)N_2(t) \\ \frac{dN_i(t)}{dt} = \alpha(1 - \Delta)\kappa_i N_2(t) - \delta_i N_i(t) \\ \frac{dN_m(t)}{dt} = \delta_i \kappa_m N_i(t) - \delta_m N_m(t) \end{array} \right. \quad (1)$$

Dans cette annexe, nous explicitons la résolution de ce système d'équations.

2 Solution pour les HSC

Les deux premières lignes du système (1) peuvent être écrites sous forme matricielle :

$$\frac{d\mathbf{N}(t)}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{N}(t) \quad (2)$$

avec $\mathbf{N}(t) := (N_1(t), N_2(t))^t$ et :

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} -\gamma & \beta \\ \gamma & -\beta + \alpha\Delta \end{pmatrix}$$

Le polynôme caractéristique de \mathbf{A} est :

$$\begin{aligned} p_{\mathbf{A}}(X) &= X^2 - \text{tr}(\mathbf{A})X + \det(\mathbf{A}) \\ &= X^2 + (\gamma + \beta - \alpha\Delta)X - \gamma\alpha\Delta \end{aligned}$$

Les vecteurs propres de \mathbf{A} sont les racines du polynôme $p_{\mathbf{A}}(X)$, dont le discriminant est :

$$D = (\gamma + \beta - \alpha\Delta)^2 + 4\gamma\alpha\Delta \quad (3)$$

Potentiellement, nous devrions faire une distinction de cas suivant le signe de D . Néanmoins, nous montrons au § 3) que $D > 0$. Ainsi, les deux valeurs propres sont des réels distincts :

$$\lambda_{\pm} = \frac{-(\gamma + \beta - \alpha\Delta) \pm \sqrt{D}}{2}$$

dont les vecteurs propres associés \mathbf{P}_{\pm} sont :

$$\mathbf{P}_{\pm} = \left(1, \frac{\lambda_{\pm} + \gamma}{\beta}\right)^t$$

Soit $\mathbf{P} = (\mathbf{P}_+ | \mathbf{P}_-)$ et \mathbf{D} la matrice diagonale, nous avons :

$$\begin{aligned} \mathbf{D} &= \begin{pmatrix} \lambda_+ & 0 \\ 0 & \lambda_- \end{pmatrix} \\ \mathbf{P} &= \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ \frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} & \frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} \end{pmatrix} \\ \mathbf{P}^{-1} &= \frac{-\beta}{\sqrt{D}} \begin{pmatrix} \frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} & -1 \\ -\frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} & 1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Nous avons $\mathbf{A} = \mathbf{P}\mathbf{D}\mathbf{P}^{-1}$. Ainsi, le système (2) est équivalent à :

$$\begin{aligned} \mathbf{N}(t) &= \mathbf{P}e^{\mathbf{D}t}\mathbf{P}^{-1}\mathbf{N}(0) \\ &= \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ \frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} & \frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e^{\lambda_+ t} & 0 \\ 0 & e^{\lambda_- t} \end{pmatrix} \frac{-\beta}{\sqrt{D}} \begin{pmatrix} \frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} & -1 \\ -\frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} & 1 \end{pmatrix} \mathbf{N}(0) \\ &= \frac{-\beta}{\sqrt{D}} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ \frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} & \frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} e^{\lambda_+ t} & -e^{\lambda_+ t} \\ -\frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} e^{\lambda_- t} & e^{\lambda_- t} \end{pmatrix} \mathbf{N}(0) \\ &= \frac{-\beta}{\sqrt{D}} \begin{pmatrix} \frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} e^{\lambda_+ t} - \frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} e^{\lambda_- t} & e^{\lambda_- t} - e^{\lambda_+ t} \\ \frac{(\lambda_- + \gamma)(\lambda_+ + \gamma)}{\beta^2} (e^{\lambda_+ t} - e^{\lambda_- t}) & \frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} e^{\lambda_- t} - \frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} e^{\lambda_+ t} \end{pmatrix} \mathbf{N}(0) \end{aligned}$$

Finalement, les solutions de (2) sont :

$$N_1(t) = -\frac{\beta}{\sqrt{D}} \left[\left(\frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} N_1(0) - N_2(0) \right) e^{\lambda_+ t} - \left(\frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} N_1(0) - N_2(0) \right) e^{\lambda_- t} \right] \quad (4)$$

$$\begin{aligned} N_2(t) &= -\frac{\beta}{\sqrt{D}} \left[\left(\frac{(\lambda_- + \gamma)(\lambda_+ + \gamma)}{\beta^2} N_1(0) - \frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} N_2(0) \right) e^{\lambda_+ t} \right. \\ &\quad \left. - \left(\frac{(\lambda_- + \gamma)(\lambda_+ + \gamma)}{\beta^2} N_1(0) - \frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} N_2(0) \right) e^{\lambda_- t} \right] \quad (5) \end{aligned}$$

3 Preuve que $D > 0$

Soit α, β , et $\gamma > 0$. Considérons D comme une fonction de Δ :

$$\begin{aligned} D: \mathbb{R} &\rightarrow \mathbb{R} \\ \Delta &\mapsto (\gamma + \beta - \alpha\Delta)^2 + 4\gamma\alpha\Delta \end{aligned}$$

D est continue et même C^∞ . Pour $\Delta \in \mathbb{R}$, nous avons :

$$\begin{aligned} D &= (\gamma + \beta - \alpha\Delta)^2 + 4\gamma\alpha\Delta \\ &= (\gamma + \beta)^2 + \alpha^2\Delta^2 - 2\alpha\Delta(\gamma + \beta) + 4\gamma\alpha\Delta \\ &= \alpha^2\Delta^2 + 2\alpha\Delta(\gamma - \beta) + (\gamma + \beta)^2 \end{aligned}$$

dont le discriminant s'exprime par :

$$\begin{aligned} \text{Discriminant} &= \frac{4\alpha^2(\gamma - \beta)^2 - 4\alpha^2(\gamma + \beta)^2}{2\alpha^2} \\ &= 2[(\gamma - \beta)^2 - (\gamma + \beta)^2] \\ &= 2[(\gamma - \beta - \gamma - \beta)(\gamma - \beta + \gamma + \beta)^2] \\ &= 2[-2\beta \times 2\gamma] \\ &= -8\beta\gamma < 0 \end{aligned}$$

Le discriminant est strictement négatif, ce qui signifie que D ne s'annule pas sur \mathbb{R} . Puisque $D(\Delta = 0) = (\gamma + \beta)^2 > 0$, D est strictement positive $\forall \alpha, \beta, \gamma > 0$ et $\forall \Delta \in \mathbb{R}$.

4 Solution pour les cellules immatures

Nous souhaitons obtenir la solution $N_i(t)$ de l'équation suivante :

$$\frac{dN_i(t)}{dt} = \alpha(1 - \Delta)\kappa_i N_2(t) - \delta_i N_i(t) \quad (6)$$

$N_2(t)$, exprimé dans (5), peut s'écrire de façon plus concise par :

$$N_2(t) = A_1 e^{\lambda_1 t} + A_2 e^{\lambda_2 t}$$

L'équation (6) peut être résolu simplement par la méthode de Duhammel, et nous obtenons :

$$N_i(t) = K_i e^{-\delta_i t} + \alpha(1 - \Delta)\kappa_i \sum_{k=1}^2 \left(A_k \frac{e^{\lambda_k t}}{\lambda_k + \delta_i} 1_{(\lambda_k + \delta_i \neq 0)} + 1_{(\lambda_k + \delta_i = 0)} \cdot A_k t e^{-\delta_i t} \right) \quad (7)$$

avec K_i trouvée à partir des conditions initiales, c'est-à-dire :

$$K_i = N_i(0) - \alpha(1 - \Delta)\kappa_i \sum_{k=1}^2 \left(\frac{A_k}{\lambda_k + \delta_i} 1_{(\lambda_k + \delta_i \neq 0)} \right)$$

5 Solution pour les cellules matures

Nous souhaitons obtenir la solution $N_m(t)$ de l'équation suivante :

$$\frac{dN_m(t)}{dt} = \delta_i \kappa_m N_i(t) - \delta_m N_m(t) \quad (8)$$

Pour simplifier, nous notons :

$$N_i(t) = B_1 e^{\lambda_1 t} + B_2 e^{\lambda_2 t} + B_3 e^{\lambda_3 t} + C t e^{-\delta_i t}$$

avec au moins l'une des constantes B_1, B_2, B_3, C égale à 0 (et C a de grandes chances d'être nul). Rappelons que $\lambda_+ \neq \lambda_-$ puisque $D > 0$.

Comme précédemment, nous utilisons la méthode de Duhammel et obtenons :

$$\begin{aligned} N_m(t) = & K_m e^{-\delta_m t} \\ & + \delta_i \kappa_m \sum_{k=1}^3 \left(B_k \frac{e^{\lambda_k t}}{\lambda_k + \delta_m} 1_{(\lambda_k + \delta_m \neq 0)} + 1_{(\lambda_k + \delta_m = 0)} \cdot B_k t e^{-\delta_m t} \right) \\ & + C \delta_i \kappa_m \left(\frac{1}{\delta_m - \delta_i} \left(t - \frac{1}{\delta_m - \delta_i} \right) 1_{(\delta_m \neq \delta_i)} + \frac{t^2}{2} 1_{(\delta_m = \delta_i)} \right) e^{-\delta_i t} \end{aligned} \quad (9)$$

avec K_m trouvé à partir des conditions initiales :

$$K_m = N_m(0) - \delta_i \kappa_m \sum_{k=1}^3 \left(\frac{B_k}{\lambda_k + \delta_m} 1_{(\lambda_k + \delta_m \neq 0)} \right) + C \delta_i \kappa_m \frac{1}{(\delta_m - \delta_i)^2} 1_{\delta_m \neq \delta_i}$$

6 Synthèse de la solution analytique

Pour un jeu de paramètres donné, la solution du système d'EDO (1) est ainsi donnée, pour les cellules souches par :

$$\begin{aligned} N_1(t) &= -\frac{\beta}{\sqrt{D}} \left[\left(\frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} N_1(0) - N_2(0) \right) e^{\lambda_+ t} - \left(\frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} N_1(0) - N_2(0) \right) e^{\lambda_- t} \right] \\ N_2(t) &= A_+ e^{\lambda_+ t} + A_- e^{\lambda_- t} \end{aligned}$$

avec :

$$\begin{aligned} A_+ &= -\frac{\beta}{\sqrt{D}} \left[\left(\frac{(\lambda_- + \gamma)(\lambda_+ + \gamma)}{\beta^2} N_1(0) - \frac{\lambda_+ + \gamma}{\beta} N_2(0) \right) \right] \\ A_- &= +\frac{\beta}{\sqrt{D}} \left[\left(\frac{(\lambda_- + \gamma)(\lambda_+ + \gamma)}{\beta^2} N_1(0) - \frac{\lambda_- + \gamma}{\beta} N_2(0) \right) \right] \end{aligned}$$

pour les cellules immatures par :

$$N_i(t) = K_i e^{-\delta_i t} + \alpha(1 - \Delta) \kappa_i \left(A_+ \frac{e^{\lambda_+ t}}{\lambda_+ + \delta_i} + A_- \frac{e^{\lambda_- t}}{\lambda_- + \delta_i} \right)$$

avec :

$$K_i = N_i(0) - \alpha(1 - \Delta) \kappa_i \left(\frac{A_+}{\lambda_+ + \delta_i} + \frac{A_-}{\lambda_- + \delta_i} \right)$$

et finalement pour les cellules matures par :

$$N_m(t) = K_m e^{-\delta_m t} + \delta_i \kappa_m \left[K_i \frac{e^{-\delta_i t}}{\delta_m - \delta_i} + \alpha(1 - \Delta) \kappa_i \left(\frac{A_+}{\lambda_+ + \delta_i} \frac{e^{\lambda_+ t}}{\lambda_+ + \delta_m} + \frac{A_-}{\lambda_- + \delta_i} \frac{e^{\lambda_- t}}{\lambda_- + \delta_m} \right) \right]$$

avec :

$$K_m = N_m(0) - \delta_i \kappa_m \left[\frac{K_i}{\delta_m - \delta_i} + \alpha(1 - \Delta) \kappa_i \left(\frac{A_+}{(\lambda_+ + \delta_i)(\lambda_+ + \delta_m)} + \frac{A_-}{(\lambda_- + \delta_i)(\lambda_- + \delta_m)} \right) \right]$$