Étude d'équations à retard appliquées à la régulation de la production de plaquettes sanguines

Lois Boullu

▶ **To cite this version:**

Lois Boullu. Étude d'équations à retard appliquées à la régulation de la production de plaquettes sanguines. Systèmes dynamiques [math.DS]. Université de Lyon; Université de Montréal (1978-..), 2018. Français. NNT : 2018LYSE1239 . tel-01948726v2

HAL Id: tel-01948726

https://inria.hal.science/tel-01948726v2

Submitted on 17 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'ordre NNT : 2018LYSE1239

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

opérée au sein de

l'Université Claude Bernard Lyon 1

en co-tutelle internationale avec

l'Université de Montréal

École Doctorale ED502

Infomaths

Spécialité de doctorat : Mathématiques appliquées

Discipline : Mathématiques

Soutenue publiquement le 21/11/2018, par :

Loïs Boullu

Étude d'équations à retard appliquées à la régulation de la production de plaquettes sanguines

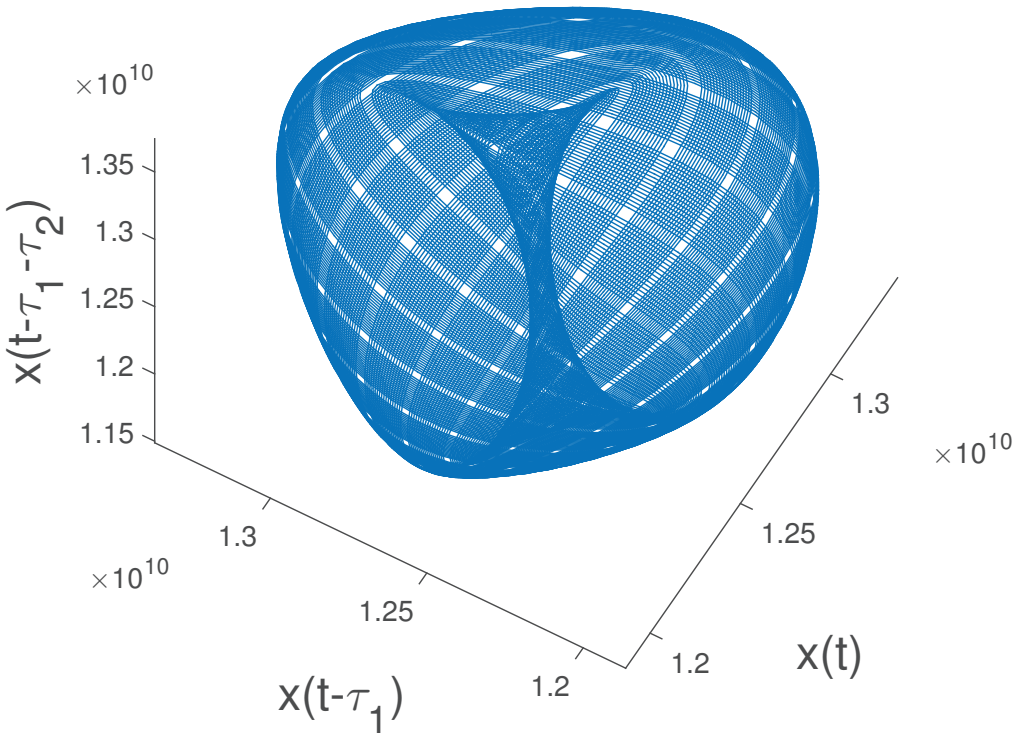
---

Devant le jury composé de :

Campbell Sue Ann, Professeure, University of Waterloo	Rapporteure
Webb Glenn, Professeur, Université Vanderbilt (Tennessee)	Rapporteur
Craig Morgan, Professeure Adjointe, Université de Montréal	Examinatrice
Crauste Fabien, Chargé de Recherche, Université de Bordeaux	Examinateur
Fougères Anne-Laure, Professeure, Université de Lyon	Examinatrice
Marquet Catherine, Maître de Conférences, Université de Pau et des Pays de l'Adour	Examinatrice
Bélair Jacques, Professeur, Université de Montréal	Directeur de thèse
Pujo-Menjouet Laurent, Maître de Conférences, Université de Lyon	Directeur de thèse

Institut Camille Jordan
UMR 5208 du CNRS

Étude d'équations à retard appliquées à la régulation de la production de plaquettes sanguines



Loïs Boullu

Thèse de doctorat

Université Claude Bernard Lyon 1

Université de Montréal

RÉSUMÉ

L'objectif de cette thèse est d'étudier, à l'aide de modèles mathématiques, le mécanisme de régulation qui permet au corps de maintenir une quantité optimale de plaquettes sanguines. La dangerosité d'un nombre trop faible ou trop important de plaquettes implique la nécessité pour la mégacaryopoïèse, le processus de production associé, de s'ajuster en fonction du nombre de plaquettes. Bien que les acteurs de ce mécanisme de régulation soient précisément identifiés depuis le milieu des années 90, des questions restent ouvertes quant à la répartition des rôles. À travers trois travaux, cette thèse explore les questions mathématiques qui émergent des hypothèses formulées par les biologistes, ainsi que la manière dont leur résolution permet de renforcer de potentielles pistes d'étude biologique.

Dans un premier temps, nous présentons une introduction succincte sur le contexte biologique, l'état de l'art de la modélisation et quelques outils mathématiques. Dans la seconde partie, un modèle pour la mégacaryopoïèse est introduit qui suppose une régulation ponctuelle par le nombre de plaquettes du taux de différentiation des cellules souches vers la lignée mégacaryocytaire et du nombre de plaquettes produites par mégacaryocyte. Nous montrons que la dynamique de ce modèle est régie par une équation différentielle à retard $x'(t) = -\gamma x(t) + f(x(t))g(x(t-\tau))$, une généralisation d'équations à retard que l'on retrouve entre autres dans la littérature consacrée à la modélisation de la production de cellules sanguines. Nous obtenons ensuite de nouvelles conditions suffisantes pour la stabilité et l'oscillation des solutions de cette équation ainsi qu'un résultat sur l'influence des conditions à $t = 0$ sur ces propriétés. En fournissant des résultats testables expérimentalement (tel qu'une relation entre la vitesse de maturation des mégacaryocytes et l'apparition d'oscillations), la transposition de ces résultats mathématiques en des termes biologiques souligne le rôle de l'augmentation du taux de mort des plaquettes dans l'apparition d'oscillations tout en proposant également d'autres acteurs possibles.

La nécessité d'une régulation *via* une action sur les mégacaryocytes a été remise en question par des résultats biologiques récents. Ainsi, la troisième partie s'attache à l'analyse d'un second modèle pour la mégacaryopoïèse qui considère cette fois-ci une régulation opérée en continu uniquement *via* la vitesse de maturation des mégacaryoblastes. Nous montrons que cette hypothèse peut se traduire par un système d'équations à retard dépendant de l'état. Pour évaluer la pertinence de cette hypothèse, nous testons la capacité

du modèle à produire des dynamiques convergentes et oscillatoires dans les espaces des paramètres indiqués par les observations cliniques. Pour cela, nous procédons à l'analyse de stabilité. Cette analyse repose sur une équation caractéristique du 3ème degré avec un autre paramètre de bifurcation que le retard, il est donc nécessaire d'adapter un cadre pré-existant aux problèmes avec un retard fixe. L'application de ce cadre d'analyse à notre modèle pour la mégacaryopoïèse permet de montrer que l'augmentation du taux de mort des mégacaryoblastes conduit à l'apparition de solutions périodiques, en accord avec les observations cliniques de la thrombopénie cyclique amégacaryocytaire. Cela renforce l'hypothèse selon laquelle l'impact du nombre de plaquettes sur les mégacaryocytes n'est pas essentiel dans le mécanisme de régulation de la mégacaryopoïèse.

La dernière partie est consacrée à l'étude de de la stabilité d'une équation différentielle à deux retards. Le cas particulier d'une équation linéaire $y'(t) = -Ay(t) + B(y(t-1) - e^{-\tau A}y(t-1-\tau))$ est étudié et la méthode de D-décomposition est utilisée pour tracer les régions de stabilité dans les plans (A, B) et (τ, B). L'étude de la condition de transversalité révèle que la stabilité peut être perdue en augmentant A, en diminuant τ ou en augmentant $|B|$, et que lorsque A est petit des intersections d'une courbe de stabilité avec elle-même ont lieu. Nous analysons la variété centre associée à la bifurcation "steady-state". Puis l'analyse de la variété centre associée aux bifurcations de Hopf permet de vérifier si celles-ci coïncident ou non avec l'apparition d'une solution périodique. De plus, l'analyse de la variété centre associée aux doubles bifurcations de Hopf permet de montrer l'existence de solutions prenant la forme de tores dans l'espace de pseudo-phase. Enfin, les résultats pour la bifurcation de Hopf simple sont appliqués à une version simplifiée du modèle présenté dans le chapitre 3 dans lequel les plaquettes ont une durée de vie limité τ_2. Cela permet d'évaluer le rôle que jouent cette durée de vie et le taux de mort des plaquettes γ dans l'apparition d'oscillations, dans le cadre de l'étude de la thrombopénie cyclique auto-immune. En particulier, on observe que la stabilité peut être perdue à la suite d'une diminution légère du temps de survie (de 8.4 jours à 7 jours), ou par une forte augmentation du taux de mort (de 0.05 à 0.625 jour^{-1}).

Mots-clés : mégacaryopoïèse, plaquettes, thrombopénie cyclique, analyse de stabilité, oscillations, retard, équation transcendante, bifurcation de Hopf, deux retards.

SUMMARY

The object of this thesis is the study, using mathematical models, of the regulation mechanism maintaining an optimal quantity of blood platelets. The danger of platelet count too low or too high implies the necessity for megakaryopoiesis, the corresponding production process, to adjust in reaction to the amount of platelets. Although the components of this mechanism are precisely identified since the 90s, there are still open questions about the exact role of each component. In the three chapters of this thesis, we explore the mathematical questions raised by different biological hypothesis regarding megakaryopoiesis, as well the way answering these questions allows to give weight to certain biological and therapeutic approaches.

First, we present a short introduction regarding the biological context, the state of the art regarding modelling of megakaryopoiesis and mathematical tools to study long term dynamics. In the second chapter, we introduce a model for megakaryopoiesis assuming a regulation by the platelet quantity of both the differentiation rate of stem cells to the platelet cell line and the amount of platelets produced by each megakaryocyte. We show that the dynamic of this model corresponds to a delay differential equation $x'(t) = -\gamma x(t) + f(x(t))g(x(t-\tau))$, a form including existing models for modelling blood cells production. We obtain for this equation new sufficient conditions for stability and for the oscillation of solutions, and we study the influence of the conditions at $t = 0$ on these properties. The transposition of these mathematical results in biological terms provides results that can be tested experimentally (such as a relation between the maturation speed of megakaryocytes and the onset of oscillations), emphasizing the role of the death rate of platelets in the onset of oscillations while suggesting other possible drivers for this onset.

The necessity of a regulation *via* an action on megakaryocytes have been questioned by recent biological results. Therefore, the third chapter presents the analysis of a second model for megakaryopoiesis in which the regulation is continuous *via* the maturation speed of megakaryocyte progenitors. We show that this hypothesis leads to a system of two delay differential equation with a state-dependent delay. To assess the relevance of this hypothesis, we study the ability of the model to produce both stable and periodic dynamics for parameters consistent with clinical observations, through stability analysis. This analysis is based upon a transcendental characteristic equation of third degree with

a bifurcation parameter which is not the delay. It is therefore necessary to adapt a pre-existing framework to problems with fixed delay. Applying this new framework to our model, we show that increasing the death rate of megakaryocyte progenitors leads to the onset of periodic solutions, in agreement with clinical observation of amegakaryocytic cyclic thrombocytopenia. This reinforces the hypothesis according to which the regulation mechanism of megakaryopoiesis relies mostly on the impact of the platelet quantity on progenitors rather than on megakaryocytes.

In the fourth chapter, we study the stability of a differential equation with two delays. The linear equation $y'(t) = -Ay(t) + B(y(t-1) - e^{-\tau A}y(t-1-\tau))$ is studied and the D-decomposition method is used to obtain the regions of stability in the planes (A, B) and (τ, B). Studying the transversality condition, we show that stability can be lost through an increase in A, a decrease in τ or an increase in $|B|$, and when A is small we observe that a stability curve intersects itself. Using analysis of centre manifold, we study first the steady-state bifurcation. Then the centre manifold analysis is applied on the simple Hopf bifurcations so as to evaluate whether these bifurcations imply the onset of periodic solutions. Then, we perform a centre manifold analysis on the double Hopf bifurcation existing for small A, and we identify a subspace of parameters associated with stable tori in the pseudo-phase plane. Finally, the results for the simple Hopf are applied on a modified version of the model presented in Chapter 3, as the regulation of megakaryocyte production is simplified and the platelets have a limited survival time τ_2. This last modification gives the possibility to evaluate the role played by both this survival time and the death rate γ of platelets in the onset of oscillations, in the context of auto-immune cyclic thrombocytopenia. In particular, we show that the stability can be lost through a small decrease of survival time (from 8.4 to 7 days), or through an important increase of the death rate (from 0.05 to 0.625 days^{-1}). Finally,

Keywords: Megakaryopoiesis, platelet, cyclic thrombocytopenia, stability analysis, oscillations, delay, transcendental equation, Hopf bifurcation, two delays.

For all those ploughing through a finite game.

Que sais-tu de mes rêves et de quoi ils sont faits
Si tu les connaissais tu serais stupéfait

– Jacques Demy et Michel Legrand,
De Delphine à Lancien

REMERCIEMENTS

Bien que cette thèse en tant qu'entreprise scientifique ait été une aventure plutôt solitaire, j'ai malgré tout bénéficié de l'aide et du soutien de nombreuses personnes que je voudrais remercier ici.

Tout d'abord, je voudrais remercier Laurent Pujo-Menjouet, pour avoir imaginer ce projet de thèse en été 2014, et pour m'avoir accordé sa confiance en décidant de m'encadrer sur ce projet. Je te remercie d'avoir été aussi présent, autant lorsque j'étais à Lyon que lors de mes séjours à Montréal, et de m'avoir laissé une telle liberté de travail. Merci aussi pour les nombreuses fois où tu m'as aidé et soutenu face aux défis administratifs auxquels j'ai dû faire face. Je tiens aussi à noter que ta participation s'étend au-delà de ton rôle d'encadrant, puisque c'est en tant qu'élève de licence dans ton cours que j'ai eu connaissance dès 2012 du Master 2 Mathématiques appliquées à la biologie que tu projetais de mettre en place. Deux ans plus tard, tu m'as accueilli dans ce Master aux côtés d'enseignants dont certains sont ensuite devenus des collègues, tout comme certains élèves.

Je remercie également Jacques Bélair d'avoir accepter de diriger cette thèse avec Laurent, d'avoir pris la peine de m'apporter son aide face aux subtilités administratives de l'Université de Montréal, et pour les échanges toujours intéressants lors de nos rendez-vous à l'UdeM. De plus, ton aide sur l'initiation et la finalisation de l'étude du problème qui constitue le quatrième chapitre de cette thèse a été précieuse.

Je tiens à remercier deux collaborateurs impliqués dans ce manuscrit, Mostafa Adimy et Fabien Crauste, qui m'ont proposé de compléter et de finaliser avec leur aide le travail qui constitue le deuxième chapitre. Je dois également vous remercier d'avoir de nombreuses fois pris le temps de m'écouter lorsque je bloquais sur des questions mathématiques. J'ai également bénéficié pendant ma première année de thèse de l'aide de Jianhong Wu et Nemanja Kosovalic, qui m'ont ensuite permis de participer à des conférences à Toronto en 2016 et à Orlando en 2017. Je les en remercie.

J'aimerais également remercier Sue Ann Campbell et Glenn Webbn qui m'ont fait l'honneur d'accepter de rapporter cette thèse, et pour l'intérêt qu'ils ont porté à mes travaux. Merci également à Morgan Craig d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Sa présence est particulièrement appréciée compte tenu de la fréquence à laquelle je fais mention de ses travaux lorsqu'il s'agit de donner un exemple de travail mathématique dont l'application à la biologie est d'une grande rigueur. Je remercie enfin Anne-Laure Fougères pour sa participation à mon jury, ainsi que pour l'écoute qu'elle a accordé au printemps 2017 à mes interrogations sur mon avenir professionnel. Tes propos rassurants m'ont aidé à vivre la dernière année de thèse avec un regain de sérénité, je suis ravi que tu puisses jouer un rôle dans la conclusion de cette thèse.

Je voudrais remercier Olivier Gandrillon, Thomas Lepoutre et Ulysse Herbach, pour l'exemple qu'ils donnent chacun à leur façon de la passion pour la recherche.

Je remercie les personnes qui apportent ou ont apporté de la vie au 4e étage et à la cafétéria de l'antenne de la Doua, Ronan, Nicolas, David, Audrey, Kyriaki, Hugues, Caroline, Sophie, Claire, Florence, Apollos, Loïc, Mathieu, Abdennasser, Flavien. Je remercie particulièrement Aurélien, dont la fougue n'a jamais failli à nous réveiller Simon et moi de la torpeur dans laquelle les maths et la rédaction nous plongent parfois ; Victor, pour notre partenariat caféiné (sans costume de cérémonie malheureusement) et nos discussions ; et Chloé, pour nos échanges sous le signe d'un rare compromis entre écoute et conviction (et aussi pour être parvenue à me faire faire du sport). Et tout particulièrement Simon, surtout pour les derniers mois de la thèse : j'ai pu partager avec toi mes blocages mathématiques, ma lassitude de rédaction, mes questionnements épistomologiques et bien d'autres choses, et je t'en remercie. J'espère avoir été un aussi bon compagnon de fin de thèse que tu l'as été pour moi.

Enfin, je voudrais remercier mes parents, ma sœur Estelle, mon frère Joseph, ma tante Géraldine, mes amis Noémie, Charlotte et Noémie. Cette thèse a eu un impact profond sur mon état d'esprit, mes envies, mon enthousiasme, et vous avez su m'offrir un espace pour m'épanouir à travers des moments agréables qui ont été indispensables. Pour ça aussi, je vous suis reconnaissant.

Table des matières

Résumé v

Summary vii

Remerciements xiii

Table des figures xix

Liste des tableaux xxi

Liste des sigles et des abréviations xxiii

Chapitre 1. Introduction 1

1.1. Introduction à la mégacaryopoïèse 1

1.2. La modélisation de la mégacaryopoïèse jusqu'à aujourd'hui 9

1.2.1. Modèles d'EDO à compartiments subdivisés et perturbations externes 11

1.2.2. Modèles d'EDR/EDP et dynamiques à long terme 14

1.3. L'étude de la stabilité, de l'existence de solutions oscillantes ou périodiques pour les EDR autonomes 18

1.3.1. Stabilités locale et globale pour les EDR autonomes 18

1.3.1.1. Cadre théorique pour l'analyse de stabilité d'équations différentielles à retard autonomes 18

1.3.1.2. Équations caractéristiques et stabilité globale d'EDR linéaires .. 21

1.3.1.3. Stabilité globale pour les EDR non-linéaires 23

1.3.1.4. Conclusion 25

1.3.2. Oscillations 25

1.3.3. Solutions périodiques 27

1.3.3.1. Méthodes de calcul direct 29

1.3.3.2. Méthodes géométriques 31

1.3.3.3. Conclusion 34

1.4. Plan détaillé de la thèse 34

1.4.1. Oscillations et stabilité d'une équation à retard pour la mégacaryopoïèse 35

1.4.2. Étude de stabilité pour un modèle de la mégacaryopoïèse avec vitesse de maturation variable 38

1.4.3. Étude d'un modèle à deux retards correspondant à une hypothèse alternative pour la mort des plaquettes 40

Chapitre 2. Oscillations and Asymptotic Convergence for a Delay Differential Equation Modeling Platelet Production ... 43

2.1. Introduction 45
2.2. An Age-Structured Model of Megakaryopoiesis 49
2.2.1. Megakaryocytic progenitor dynamics 51
2.2.2. Megakaryocyte dynamics 52
2.2.3. Platelet dynamics 53
2.2.4. Circulating TPO regulation 54
2.3. A delay differential equation describing platelet dynamics 55
2.4. Oscillating Solutions 57
2.5. Asymptotic convergence 65
2.6. Influence of conditions at $t = 0$ on the sign of the solution for $t \in [0, r]$ 71
2.6.1. A simplified model to study P for $t \in [0, r]$ 71
2.6.2. Sufficient conditions for constant initial sign 72
2.7. Conclusion 73
2.8. Appendix 77
2.8.1. Comment on the role of the constant initial sign condition 77
2.8.2. Using the results from Ivanov *et al.* [65] on our problem 77
2.8.2.1. Delay-independent condition for stability 78
2.8.2.2. Delay-dependent condition for stability 78
2.8.3. Using Yorke's functional results from Oliveira [109] on our problem 80

Chapitre 3. A model for megakaryopoiesis with state-dependent delay 83

3.1. Introduction 85
3.1.1. Objectives 85
3.1.2. Biological background 86
3.1.2.1. Platelets, megakaryocytes and disorders 86
3.1.2.2. Platelet regulation: role of the thrombopoietin 87
3.1.3. Previous mathematical modeling approaches 88
3.2. A maturity-structured model for megakaryopoiesis 89
3.2.1. Megakaryocytic progenitor dynamics 90
3.2.1.1. Progenitors as a maturity-structured population 90
3.2.1.2. A differential equation for progenitors count: method of characteristics 91
3.2.2. An age-structured population of platelets 91
3.2.3. The cytokine TPO up-regulates the maturation process 92
3.3. A system of threshold-defined DDEs for megakaryopoiesis 93
3.4. A change of variable transforms the TD-DDE model into a system of functional differential equations 95
3.5. Stability analysis for the delay-differential system 98
3.5.1. Equilibrium 99
3.5.2. Linearization about $(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$ 99
3.5.3. Characteristic equation 100
3.5.4. A framework for stability analysis 101

3.5.5. Application to a system with a third-degree transcendental equation 105

3.6. Application of the framework for stability analysis on the megakaryopoiesis model 108
3.6.1. Choice of parameters 108
3.6.2. An increase in progenitors death rate δ leads to oscillations then a return to stability 110

3.7. Conclusion 112

3.8. Appendix 115
3.8.1. Details on the initial condition of the PDE for progenitors 115
3.8.2. Details on the method of characteristics 116

Chapitre 4. Stability analysis of an equation with two delays and application to the production of platelets 119

4.1. Introduction 122

4.2. Linear stability analysis 124
4.2.1. Curves associated with purely imaginary eigenvalues 124
4.2.2. Transversality conditions 126
4.2.2.1. With respect to A 126
4.2.2.2. With respect to τ 127

4.3. Centre manifold analysis for simple bifurcations 129
4.3.1. Theoretical basis for centre manifold analysis (from [24]) 130
4.3.2. Steady-state bifurcation 132
4.3.3. Single Hopf 134

4.4. Centre manifold analysis for double Hopf bifurcation 135
4.4.1. Computing $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ using Maple 135
4.4.2. Calculating the centre manifold of the double Hopf bifurcation 137
4.4.3. From the values of $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ to the descriptions of the flows near the double Hopf 138
4.4.4. Application to the equation $x'(t) = -\gamma x(t) + g(x(t-\tau_1)) + g(x(t-\tau_1-\tau_2))e^{-\gamma\tau_2}$ 139
4.4.5. Simulations 139

4.5. Application to the production of platelets 140
4.5.1. Parameter estimates 141
4.5.2. Stability analysis 143

4.6. Conclusion 144

Chapitre 5. Conclusion 149

5.1. Résumé des chapitres 149

5.2. Limites et perspectives mathématiques 153

5.3. Limites et perspectives biologiques 156

Bibliographie 161

Annexe A. Calcul du type de bifurcation pour la bifurcation de Hopf simple (Chapitre 4) ..... A-i

Annexe B. Calcul du type de bifurcation pour la bifurcation de Hopf double (Chapitre 4) ..... B-i

Table des figures

1.1 Schéma de la phase d'aggrégation de l'hémostase primaire 2
1.2 Image d'un mégacaryocyte en cours de fragmentation 4
1.3 Relevé d'oscillations de la quantité de plaquettes rapporté par Rocha *et al.* [117], et périodigramme associé 6
1.4 Schéma de la captation de la TPO par les cellules mégacaryocytaires 8
1.5 Schéma du modèle de la mégacaryopoïèse proposé par Wichmann *et al.* [149] en 1979 10
1.6 Tracé de l'évolution de la distribution de la durée de passage en fonction du nombre de sous-compartiments concaténés 11
1.7 Schéma du modèle de la mégacaryopoïèse proposé par Bélair *et al.* [10] en 1987 14
1.8 Schéma du modèle de la mégacaryopoïèse proposé par Apostu *et al.* [5] en 2007 17

2.1 Model of Megakaryopoiesis 50
2.2 Onset of oscillations as α_A increases 61
2.3 Different cases of initial sign 67
2.4 An example of two converging sequences 69
2.5 Simplified model of megakaryopoiesis 72
2.6 Constant initial sign and conditions at $t = 0$ 74

3.1 Cyclic oscillations of platelet counts and associated periodigram 87
3.2 The maturity-structured model for megakaryocytic progenitors 90
3.3 Model for progenitors and platelets 92
3.4 Full model for progenitors, platelets and TPO 94
3.5 Evolution of $S_n(\delta)$ as δ the death rate of progenitors increases 111
3.6 Long term behavior of platelet count: periodic solution 112

4.1 Region of stability for the null solution of (4.4) with $\tau = 1$ 127
4.2 Region of stability for the null solution of (4.4) with $A = 0.2$ 129
4.3 Region of stability for the null solution of (4.4) with $A = 0.55$ 130
4.4 Region of stability for the null solution of (4.4) with $A = 1$ 131
4.5 Region of stability for the null solution of (4.4) with $A = 2$ 132
4.6 Parametric portraits for the phase portraits near the double Hopf bifurcation 140

4.7 Numerical simulation of (4.1) for $\tau_2 = 4.75 \times \tau_1$ in the pseudo-phase plane $(x(t), x(t - \tau_1 - \tau_2))$ 141
4.8 Numerical simulation of (4.1) for $\tau_2 = 4.15 \times \tau_1$ in the pseudo-phase space $(x(t), x(t - \tau_1), x(t - \tau_1 - \tau_2))$ 142
4.9 Stability as τ_2 or γ are varied and other parameters are fixed 143
4.10 The evolution of the platelet count with time for different values of τ_2 and γ 145

Liste des tableaux

1. I Récapitulatif des résultats de bifurcation de Hopf existants en fonction de l'équation 35

3. I Parameters obtained independently from our model. 110

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

Biologie		
	c-Mpl	proto-oncogène cellulaire du virus de la leucémie myéloproliférative murine / cellular murine myeloproliferative leukemia virus oncogene
	TPO	thrombopoïétine/thrombopoietin
	VWF	facteur de Von Willebrand/Von Willebrand factor
	Français	
	CSH	cellules souches hématopoïétiques
	TC	thrombopénie cyclique
	Anglais	
	CT	cyclical thrombocytopenia
	HSC	hematopoietic stem cells
	MkP	Megakaryocytic progenitors
Mathématiques		
	GAS	globalement asymptotiquement stable/globally asymptotically stable
	Français	
	SAG	stabilité asymptotique globale
	EDO	équations différentielles ordinaires
	EDP	équations aux dérivées partielles
	EDR	équations différentielles à retard
	Anglais	
	DDE	Delay-differential equation
	HB	Hopf Bifurcation
	TD-DDE	Threshold-defined delay-differential equation

Chapitre 1

INTRODUCTION

1.1. Introduction à la mégacaryopoïèse

Les plaquettes sont de petites cellules (environ 3 µm de diamètre) dépourvues de noyau, et qui constituent moins de 1% du contenu du sang chez les mammifères, au côté des cellules plus grosses que sont les globules rouges et les globules blancs (qui respectivement représentent 45% et moins de 1% du contenu sang, et mesurent 6 µm et 15 µm) [99]. Les plaquettes sont un acteur principal de l'hémostase primaire, le processus grâce auquel un saignement est interrompu par la formation d'un agrégat de plaquettes nommé "clou hémostatique".

Le déroulement de l'hémostase primaire

En temps normal, l'agrégation des plaquettes aux parois sanguines est limitée par des inhibiteurs situés sur la couche superficielle des vaisseaux sanguins (l'endothélium). Cette couche se charge aussi de dissimuler deux protéines adhésives, le collagène et le facteur de Von Willebrand (VWF). Lorsque l'endothélium est endommagé (saignement), ces deux protéines sont exposées au flux sanguin, ce qui déclenche la première phase de l'hémostase primaire, *l'adhésion*. En effet, une plaquette passant à proximité peut maintenant adhérer à la paroi sanguine grâce à des récepteurs sur sa surface qui se lient à ces protéines adhésives (les récepteurs GPIb se lient avec le VWF, et les récepteurs $\alpha_2\beta_1$ et GPVI se lient avec le collagène). Cette liaison déclenche la seconde phase, *l'activation*. Elle se manifeste par la production de signaux à l'intérieur de la plaquette qui activent les récepteurs GPIIb/IIIa, récepteurs qui acquièrent alors une forme à forte affinité avec la fibrinogène, le VWF et d'autres protéines adhésives. Simultanément, la plaquette activée libère deux protéines (ADP and TXA_2) qui à leur tour déclenchent l'activation d'autres plaquettes à proximité. Partant de là, une protéine adhésive peut se lier simultanément à la plaquette en adhésion et à une plaquette activée voisine, de telle sorte que la seconde est recrutée pour

l'hémostase. La répétition de cette séquence d'activation suivie de recrutement constitue la troisième phase de l'hémostase, *l'agrégation* (voir Figure 1.1), qui mène à la formation d'un clou hémostatique. Le saignement est alors interrompu, et la prochaine phase de la cicatrisation peut commencer [132].

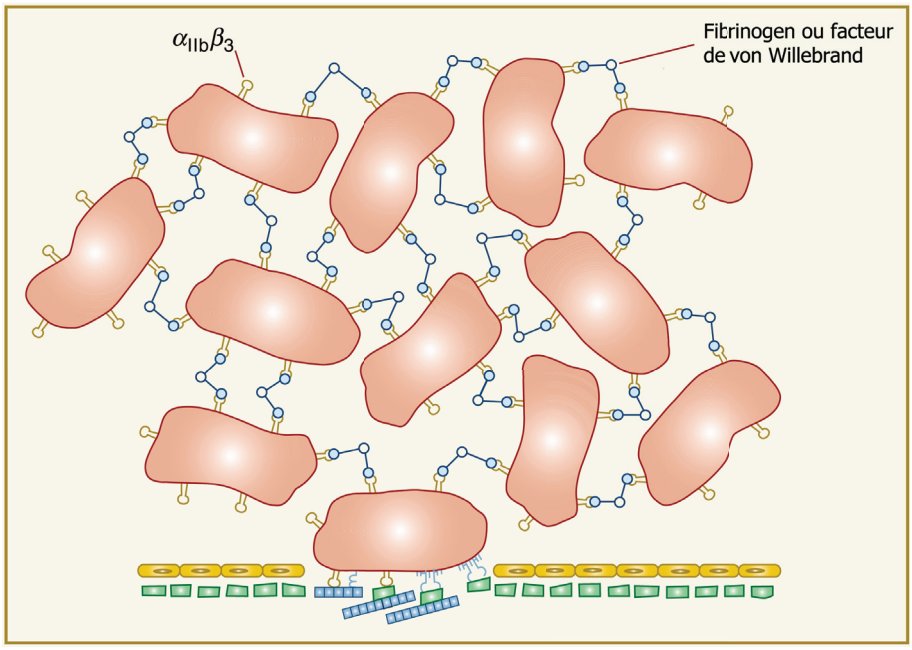


Figure 1.1. Une première plaquette a été recrutée au niveau d'une rupture dans l'endothélium par les protéines adhésives se trouvant sous la surface de celui-ci. Une fois activée, elle a libéré des protéines qui sont allées activer d'autres plaquettes. Les récepteurs des plaquettes activées ont une structure qui leur permettent de se lier avec le VWF et la fibrinogène, permettant de former un agrégat de plaquettes (adapté de Smyth *et al.* [132] avec la permission de l'auteur).

L'hémostase repose sur les mécanismes cellulaires de recrutement, mais aussi sur la constante disponibilité dans l'ensemble du système sanguin d'un nombre de plaquettes suffisant pour former un clou hémostatique efficace. Le système de production des plaquettes se charge de cette disponibilité.

Comment sont produites les plaquettes ? Explication de la mégacaryopoïèse

Tout comme les globules blancs et rouges, les plaquettes sont issues des cellules souches hématopoïétiques (CSH) situées dans la moelle osseuse. Bien que, tout comme les globules rouges, les plaquettes soient dépourvues de noyau, cette absence ne fait pas suite à l'exclusion de ce noyau comme c'est le cas pour les globules rouges. En effet, les plaquettes sont des fragments de cellules hématopoïétiques dont le cytoplasme s'est fragmenté dans le sang après avoir subi d'importants changements structurels, un processus connu sous le nom de "mégacaryopoïèse". À leur naissance, les CSH sont pluripotentes, dans le sens qu'elles peuvent à l'issue de divisions donner naissance à n'importe quelle

cellule sanguine (globule rouge, blanc ou plaquettes). Au fur et à mesure des divisions, il est possible qu'elles perdent leur capacité à s'auto-renouveler et qu'elles se différencient en s'engageant dans la lignée mégacaryocytaire (voir Woolthuis *et al.* [150] pour une revue des trajets possibles de différentiation). Une fois différenciées ces cellules deviennent des progéniteurs mégacaryocytaires ou *mégacaryoblastes* (qui forment des groupes de cellules portant le nom de CFU-MK pour *Colony Forming Unit-MegaKaryocytic*, ou *Meg-CFC*). Les mégacaryoblastes continuent à proliférer en se divisant, jusqu'à finalement rentrer en phase d'endomitose. Au cours de cette variante de la mitose cellulaire, le noyau dédouble sa double copie d'ADN pour obtenir quatre copies, mais sans division du cytoplasme. On conserve donc une seule cellule, mais contenant deux fois plus d'ADN, un état nommée "polyploïdie 4N" (voir [116, 156] pour une revue des connaissances sur la ploïdie et l'endomitose). La répétition de ce processus aboutit à la création d'un mégacaryocyte de ploïdie jusqu'à 128N, d'un diamètre de 50 à 100µm, *i.e.* 10 à 15 fois plus grand qu'un globule rouge [139, 140]. Cette grande taille s'explique par le fait que les endomitoses répétées s'accompagnent d'une augmentation de la taille du cytoplasme. Simultanément, le cytoplasme acquière un riche réseau de microfilaments et de microtubules qui joueront un rôle vitale dans les dernières étapes de la formation des plaquettes [69]. En effet, une fois que le mégacaryocyte est complètement mature, il se rapproche des parois de la moelle osseuse de manière à procéder à la fragmentation du cytoplasme [87] : aidée par la force de cisaillement du flot sanguin [68], la masse cytoplasmique s'étend dans les vaisseaux sanguins et libère des ramifications nommées proplaquettes (voir Figure 1.2), qui se divisent ensuite pour devenir des plaquettes (voir [38, 39, 137] pour une revue sur le processus de fragmentation).

Les maladies liées au nombre de plaquettes

Le taux de production des plaquettes est d'environ 10^{11} par jour, et peut être multiplié 10 à 20 fois si nécessaire pour garder la concentration de plaquettes à un niveau sain (entre 150 et 400×10^9/L chez les humains). Lorsque la concentration de plaquettes est en dehors de cet intervalle, on distingue deux types d'anomalie. La thrombocytose correspond à une concentration de plaquettes dépassant 600×10^9/L [111]. La plupart des cas peuvent être classés dans une des deux catégories suivantes. Les thrombocytoses de type clonal sont dues à des syndromes myéloproliferatives, un groupe de maladies caractérisées par une production excessive de cellules dans la moelle osseuse. La thrombocytémie essentielle est une maladie de ce type-là, habituellement associée à une mutation acquise

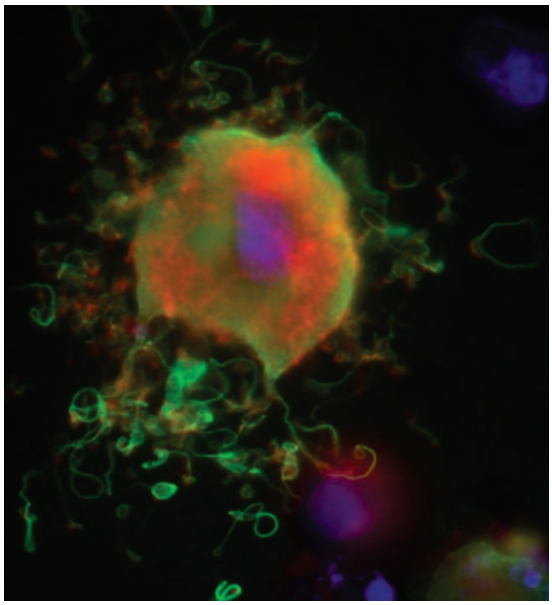


Figure 1.2. Un mégacaryocyte de souris *in vitro* sur lequel on peut observer la formation de proplaquettes. Coloration artificielle, vert pour la tubuline, rouge pour l'actine et bleue pour l'ADN (Image de Geddis *et al.* [45] reproduite avec la permission de l'auteur).

parmi les gènes CALR, JAK2 ou MPL : la stimulation hormonale de la mégacaryopoïèse est exacerbée, et le surplus de plaquettes peut entraîner des complications vasculaires (thrombose), et aussi, étonnamment, des saignements gastro-intestinaux dus à une agrégation anormale des plaquettes. Une deuxième catégorie, la thrombocytose secondaire, correspond à une élévation anormale de la concentration de plaquettes à la suite d'une maladie ou d'une opération. Par exemple, il a été observé que 80% des cas de thrombocytoses sont secondaires à une maladie inflammatoire : la production des cytokines IL-6 et IFN-γ augmente au cours de la réponse inflammatoire, provoquant au final une augmentation dangereuse du nombre de plaquettes, respectivement *via* l'augmentation de la production d'une hormone stimulant la mégacaryopoïèse par le foie, et en stimulant la croissance et la maturation des mégacaryocytes [69].

La thrombopénie correspond à une concentration de plaquettes en dessous de 150×10^9/L, bien qu'elle soit considérée comme légère pour des concentrations au-dessus de 70×10^9/L. Les cas préoccupants sont principalement associés à d'autres maladies : une thrombopénie aiguë (moins de 30×10^9 plaquettes/L) associée à des maladies telles que le cancer, la cirrhose ou l'hépatite C peut compliquer les traitements médicaux et aggraver les symptômes [4]. La diminution du nombre de plaquettes sans autre symptôme peut être due à une thrombopénie immune, caractérisée par une production réduite des plaquettes et par une destruction auto-immune des plaquettes, et qui peut présenter un risque vital pour les patients atteints de thrombopénie aiguë et qui ne répondent pas aux

traitements. Dans les cas bénins, une thrombopénie peut tout de même être le signe d'une déficience nutritionnelle (vitamine B12, fer, *etc.*) ou d'une intoxication à l'alcool [41].

Une forme très rare de thrombopénie, la thrombopénie cyclique (TC), est caractérisée par une diminution périodique du nombre de plaquettes entraînant une concentration en dessous du seuil sain. Une revue récente rapportait des événements hémorragiques chez 13 patients parmi 48 diagnostiqués de TC [47]. Ces cycles durent entre 15 et 45 jours, et sont parfois suivis d'une période de thrombocytose réactive (*i.e.* n'étant due à aucune intervention médicale), de telle sorte que les traitements classiques destinés à prévenir la thrombopénie risquent d'aggraver l'éventuelle thrombocytose à venir. Il n'existe pas de certitudes quant à l'origine de la TC, mais les cliniciens ont déterminé deux phénomènes sous-jacents qui répartissent les cas dans deux catégories. La thrombopénie cyclique auto-immune est caractérisée par la présence dans le sang d'une quantité importante d'anticorps anti-plaquettes, impliquant une destruction des plaquettes plus importante, et la quantité de mégacaryocytes observée est habituel [102]. À notre connaissance, la présence d'anticorps anti-plaquettes peut affecter la mégacaryopoïèse de deux manières différentes. Une première *via* les récepteurs Fcγ, présents sur les plaquettes, qui interagissent avec les anticorps de type Ab et entraînent une destruction des plaquettes par les macrophages [101]. Une seconde *via* le processus de désialylation qui se produit au fur et à mesure qu'une plaquette vieillit : les plaquettes "désialylées" sont détruites par les hépatocytes [54], et les anticorps de type anti-GPIbα sont capables d'accélérer la désialylation des plaquettes [86]. La thrombopénie cyclique de type "amégacaryocytaire" est caractérisée par l'absence d'anticorps anti-plaquettes et la présence d'anticorps ciblant les mégacaryoblastes et/ou les jeunes mégacaryocytes [34, 155]. En raison de la proximité des symptômes, la plupart des patients reçoivent d'abord un mauvais diagnostique de purpura thrombopénique immunologique, qui s'accompagne de traitements lourds et très rarement efficaces (tels qu'une splénectomie ou la prise de corticoïdes) [47]. La figure 1.3 présente un cas d'oscillations dans la quantité de plaquettes, dans lequel le patient a reçu une splénectomie inefficace, et a été déterminé comme étant positif aux anticorps anti-plaquettes [117].

Enfin, on notera que bien que l'on ait uniquement présenté des maladies n'impliquant que la quantité de plaquettes, il existe des maladies affectant simultanément les trois lignées hématopoïétiques, dont certaines entraînant des oscillations du nombre de plaquettes (par exemple, la leucémie myéloblastique).

Par quel mécanisme la mégacaryopoïèse est-elle régulée ?

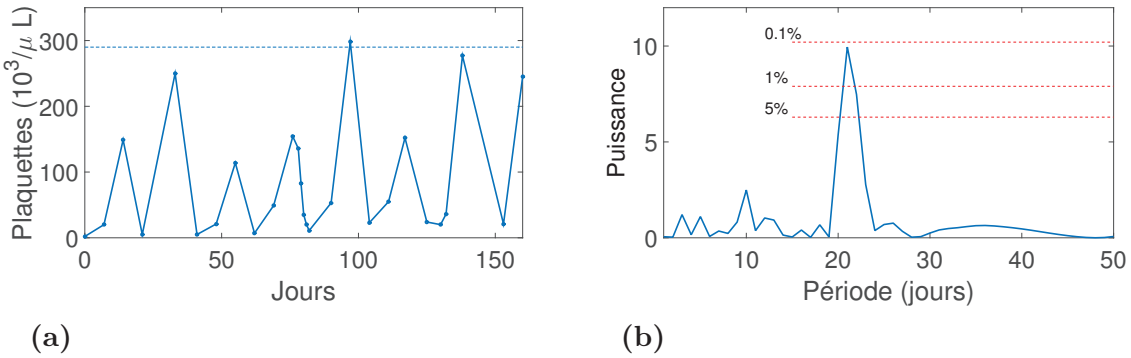


Figure 1.3. (a) Oscillations de la quantité de plaquettes sur 160 jours telles que rapportées par Rocha *et al.* [117]. La ligne en pointillés représente la concentration moyenne de plaquettes $284 \times 10^3/\mu$L. (b) Le périodogramme de Lomb normalisé correspondant associe des périodes potentielles à un score $P(t)$ (en bleue). En utilisant $p = Ne^{P(T)}$ (en rouge) où N est le nombre d'observations comme approximation du niveau de significativité [43], on voit que la période $T = 21$ jours est significative ($p \leq 0.01$, ligne en pointillés rouge).

De même qu'il maintient la quantité de plaquettes dans un intervalle sain en temps normal, le processus de production des plaquettes doit aussi être capable de réagir lors de pertes occasionnelles ou d'utilisation des plaquettes à la suite d'une blessure ou d'une prise de médicament, ce qui suggère un mécanisme de régulation fin. Inspiré par des travaux précédents sur l'érythropoïèse, Kelemen *et al.* sont parvenus en 1958 à montrer que le sang de patients avec une grande quantité de plaquettes contenait une substance augmentant l'activité mégacaryocytaire de souris saines, donnant à cette substance le nom de "thrombopoïétine" (TPO) [72]. Malgré cette découverte, peu de progrès furent accomplis pendant les 30 ans qui suivirent, puisque les tentatives pour franchir une étape cruciale pour étudier la régulation, la purification de la dite substance, se révélèrent infructueuses. Il fallut attendre la découverte du proto-oncogène cellulaire du virus de la leucémie myéloproliférative murine (*c-Mpl*), dans des travaux sans lien avec les plaquettes, et dont la description révéla des similarités avec les récepteurs des autres cytokines hématopoïétiques. Une fois que le ligand de ce récepteur fut cloné, des travaux montrèrent que le niveau de ce ligand suit à l'inverse les différences de quantité de plaquettes, et que sa transfusion entraine une forte augmentation de la production de plaquettes. Le ligand du récepteur c-Mpl reçut donc le nom de thrombopoïétine (pour une revue chronologique de la période descriptive de la recherche portant sur la mégacaryopoïèse, voir [79]).

À partir de la purification de la TPO, des expériences ont pu être menées pour étudier précisément son effet sur la lignée mégacaryocytaire. L'effet pro-quiescence ou pro-prolifération de la TPO sur les CSH en fonction de leur environnement fut rapidement remarqué et confirmé [35]. L'effet de la TPO sur la différenciation des CSH est

moins clairement établi. En s'appuyant sur l'observation d'une augmentation du nombre de jeunes mégacaryoblastes en réaction à une injection de TPO, Kaushanksy *et al.* ont suggéré que la TPO augmente la proportion de CSH qui s'engagent dans la lignée mégacaryocytaire [71]. Cependant, des travaux plus récents par Sitnicka *et al.* remettent en cause cette hypothèse, en montrant que cette augmentation dépend fortement de la présence d'autres protéines telles que IL-3 ou SCF [129]. La TPO augmente la prolifération des mégacaryoblastes : des cultures cellulaires de mégacaryoblastes ont montré une augmentation de la prolifération corrélée à la concentration en TPO [71]. En ce qui concerne les mégacaryocytes, l'une des premières études identifiant la TPO a montré qu'une population de cellules souches exposées à la cytokine génère des mégacaryocytes de ploïdie plus élevée qu'une population non exposée à la TPO [71]. De plus, les mégacaryocytes matures montrent une croissance de leur noyau plus importante s'ils sont exposés à la TPO [136]. Puisque le volume d'un mégacaryocyte augmente avec la ploïdie [138] et que les plaquettes sont issues du cytoplasme, une augmentation de la ploïdie en réaction à la TPO a été proposée comme un mécanisme essentiel de la régulation du nombre de plaquettes.

Cependant, des éléments cruciaux de cette hypothèse sont remis en cause par des travaux plus récents. Il a été observé que chez les souris de la souche C3H, les mégacaryocytes ont une ploïdie de valeur dominante 32N, au lieu de 16N chez les souris de type sauvage, mais un examen par Jackson *et al.* n'a pas pu montrer de différence au niveau du diamètre des mégacaryocytes [66]. Les mêmes travaux n'ont pas non plus pu montrer une différence entre les différentes ploïdies dans la quantité de plaquettes produite, un résultat corroboré par ceux de Zimmet *et al.* . Effectivement, bien que des souris transgènes chez qui la cycline D3 est sur-exprimée montrent une augmentation de la ploïdie, les auteurs n'ont pas observés dans la quantité de plaquettes de différence significative d'avec les souris de type sauvage : la membrane de démarcation dont sont issues les plaquettes n'était pas pleinement développée chez les souris transgènes [156]. De manière similaire, des cultures de mégacaryoblastes traitées à la nicotinamide produisent des mégacaryocytes de plus grande ploïdie mais produisant moins de proplaquettes [83]. On peut donc supposer que la différence observée au niveau de la production de plaquettes en fonction des différentes ploïdies [100] s'explique par des processus ayant lieu pendant la maturation plutôt que par la ploïdie en elle-même.

Enfin, deux études par Ng *et al.* [105] et Meyer *et al.* [103] furent menées pour évaluer la possibilité que la charge d'augmenter la production de plaquettes en cas de besoin reposent principalement sur les mégacaryoblastes. Après avoir empêché la TPO d'interagir avec les mégacaryocytes et les plaquettes (en affectant respectivement la production des récepteurs c-Mpl [105] et l'expression de la kinase Jak2 [103]), les deux équipes ont observé une augmentation significative du nombre de plaquettes. Cela indique que l'impact de la TPO sur l'endomitose n'est pas indispensable.

Les interactions entre TPO et cellules mégacaryocytaires

Pour qu'une régulation de la mégacaryopoïèse par la TPO soit effective, il est nécessaire que l'augmentation de la production de plaquettes en réaction à la TPO soit accompagnée d'une diminution de la concentration de TPO en réaction au taux de plaquettes élevées. À cause des points communs entre la TPO et l'érythropoïétine, il a d'abord été supposé que la concentration de TPO était régulé au niveau de l'ARN. Toutefois, Stoffel *et al.* ont montré que la TPO est produite de manière constante par le foie et les reins, sans qu'une concentration sous-optimale de plaquettes n'ait d'effet au niveau transcriptionnel [134]. Les mêmes auteurs ont observé une corrélation inverse entre la concentration de TPO et la quantité de plaquettes injectées à des souris, établissant ainsi la liaison avec les récepteurs (et la destruction qui s'en suit) comme le principal mécanisme de régulation de la concentration de TPO [134]. Le récepteur étant présent sur toute la lignée mégacaryocytaire [37], il a été conclu que la concentration de TPO dans le sang est régulée négativement par la quantité de mégacaryoblastes, de mégacaryocytes et de plaquettes (voir Figure 1.4).

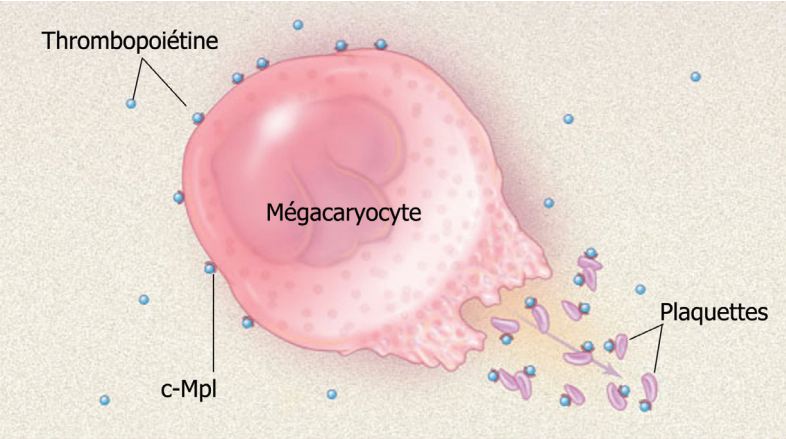


Figure 1.4. Lorsque le nombre de plaquettes chute, une plus grande partie de la TPO produite par le foie peut être captée par les mégacaryoblastes, les mégacaryocytes et les plaquettes, entraînant une augmentation de la production de plaquettes, puis un retour à la normale de la quantité de TPO libre (adapté de Schafer *et al.* [122] avec la permission de l'auteur).

En raison des obstacles techniques à l'étude de certaines caractéristiques de la mégacaryopoïèse, des modèles mathématiques ont été proposés dès 1980 pour explorer et tester différentes hypothèses, en tentant de reproduire qualitativement et/ou quantitativement les dynamiques observées par les biologiques.

1.2. La modélisation de la mégacaryopoïèse jusqu'à aujourd'hui

Une caractéristique importante de la régulation de la mégacaryopoïèse est sa temporalité : alors que la quantité d'intérêt du système est le nombre de plaquettes, la rétroaction *via* la TPO se joue au niveau des mégacaryoblastes et des mégacaryocytes. Une fois que l'environnement de ceux-ci est perturbé, les étapes intermédiaires (division, endomitose, fragmentation) doivent être franchies avant d'affecter le nombre de plaquettes : la transmission du signal de régulation n'est pas instantanée et dépend de la "durée de passage" (*transit time*).

En 1979, Wichmann *et al.* [149] proposent, à notre connaissance, le premier modèle pour la mégacaryopoïèse, qui est représentée à l'aide de cinq quantités : S le nombre de cellules souches hématopoïétiques, M la masse de mégacaryocytes et MN leur nombre, P le nombre de plaquettes et T la quantité de TPO. Elles sont représentées sur la Figure 1.5. Les auteurs associent deux outils pour prendre en compte la durée de passage des cellules. Pour les cellules souches et les mégacaryocytes, la durée de passage est considérée comme aléatoire et distribuée selon une loi exponentielle de moyenne τ, de telle sorte que le nombre de cellules S dans chacun de ces compartiments suit une équation de la forme

$$S'(t) = \text{ taux d'entrée au temps } t \ - S(t)/\tau.$$

Pour les plaquettes, la durée de passage (après laquelle les plaquettes sont détruites) est déterministe de valeur τ_P, de telle sorte que la dynamique est donnée par une équation de la forme

$$P'(t) = \text{ taux d'entrée au temps } t \ - \ \text{taux d'entrée au temps } (t - \tau_P).$$

Le modèle proposé par Wichmann *et al.* est donc composé d'une équation différentielle à retard et de quatre équations différentielles ordinaires (pour S, M, MN et T), et est capable de reproduire les dynamiques du nombre de plaquettes observées chez le rat à la suite d'une perturbation (transfusion ou destruction de plaquettes). Les auteurs n'évaluent

cependant pas la réaction du système à la destruction d'autres cellules mégacaryocytaires ni l'effet d'un changement de paramètre sur la dynamique.

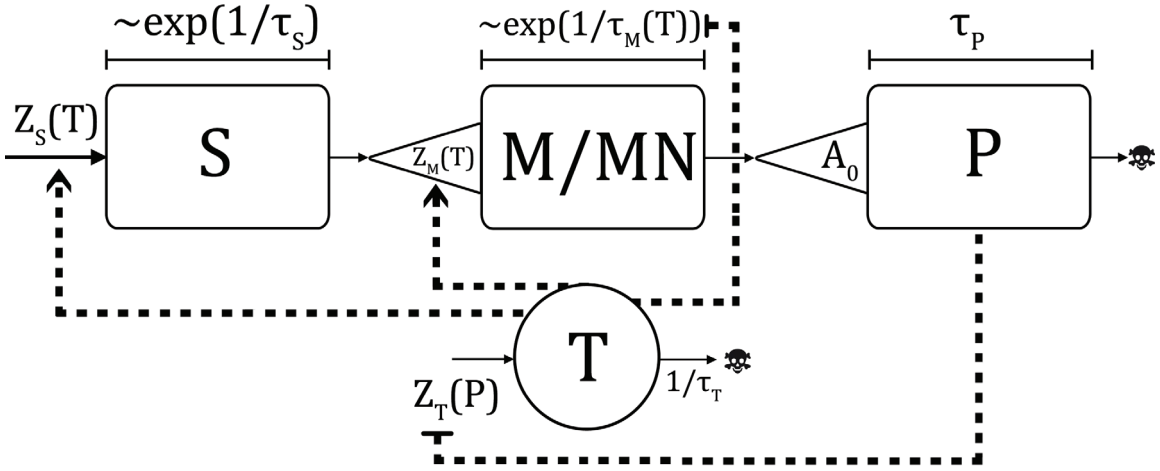


Figure 1.5. Le modèle de Wichmann *et al.* [149] est le premier modèle pour la mégacaryopoïèse, et considère deux durées de passage aléatoires (pour les cellules souches et les mégacaryocytes) et une durée de passage déterministe (pour les plaquettes).

De plus, cette combinaison de durées de passage aléatoires et fixes n'est pas réutilisée dans les modèles qui ont suivi. D'une part, Kodym introduit en 1994 des sous-compartiments, de manière à contrôler le coefficient de variation de la durée de passage [73]. D'autre part, von Schulthess et Gessner proposent en 1986 un modèle composé d'une équation différentielle à retard (avec deux durées de passage déterministes) [142], pour pouvoir étudier précisément les conséquences d'un changement de paramètre sur la dynamique du système. Cette distinction a été conservée jusqu'à aujourd'hui, avec une polarisation suivant le thème abordé :

- les équations différentielles ordinaires, ou *EDO*, simulant une distribution aléatoire des durées de passage sont utilisées pour l'étude des changements quantitatifs en réaction à des traitements médicaux (injections de TPO, chimiothérapie, ...) ainsi qu'à des radiations ;
- les équations différentielles à retard, ou *EDR* (et les équations aux dérivées partielles, ou *EDP*) sont utilisées pour l'étude des changements qualitatifs en réaction à des modifications internes au système, en particulier pour l'étude de la thrombopénie cyclique.

Les deux sections suivantes présentent pour chaque catégorie les caractéristiques principales des modèles et leur évolution.

1.2.1. Modèles d'EDO à compartiments subdivisés et perturbations externes

Comme expliqué au-dessus, Kodym [73] a étudié les variations de durées de passage observées expérimentalement, et a conclu que ni une distribution exponentielle négative ni un système d'EDR ne permettait de reproduire ces variations. Il a donc proposé de représenter chaque population de cellules par un enchaînement de compartiments successifs dont la durée de passage est donnée par une distribution exponentielle négative. Le nombre de sous-compartiments est alors choisi de manière à ce que le coefficient de variation de la distribution gamma résultant de la concaténation (voir Figure 1.6) corresponde aux valeurs expérimentales (jusqu'à 126 sous-compartiments pour les plaquettes). En plus de cela, Kodym *et al.* [73] se distingue de Wichmann *et al.* [149] par l'ajout de

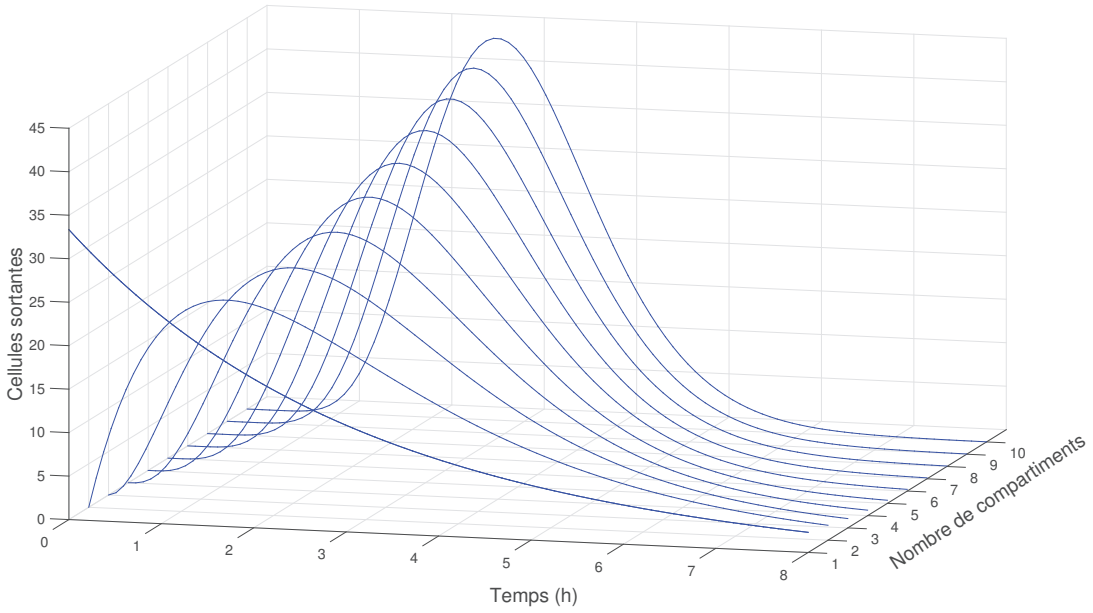


Figure 1.6. La concaténation de compartiments dont les durées de passage sont distribuées selon une loi exponentielle négative produit une durée de passage totale distribuée selon une loi gamma. Ce graphe représente la quantité de cellules sortantes au temps t en fonction du nombre n de compartiments (lorsque la moyenne de chaque compartiment est ajustée pour conserver la durée de passage moyenne globale de 3 heures).

deux populations de progéniteurs (BFU_{mk} et CFU_{mk}), une prise en compte du volume des mégacaryocytes de manière discrète à l'aide de classes de ploïdie, et une rétroaction ne dépendant pas explicitement de la TPO. Lorsque le modèle de Kodym *et al.* [73] est utilisé pour reproduire les données déjà utilisées par Wichmann *et al.* [149], les performances de deux modèles sont comparables. Mais la prise en considération des progéniteurs

permet à Kodym *et al.* d'étudier l'effet qu'auraient sur ces cellules les médicaments cytotoxiques (*i.e.* toxique pour les cellules), plutôt que de se restreindre à l'effet sur les CSH. Ainsi les auteurs reproduisent l'évolution du nombre de plaquettes après l'injection de 5-fluorouracile, un médicament utilisé dans le traitement de certains cancers.

Si la multiplication des compartiments (210 en tout) facilite la reproduction de données expérimentales, elle a pour inconvénient de rendre pratiquement impossible une analyse formelle de la dynamique du modèle, et notamment de l'influence des paramètres. Par conséquent, cette méthode n'est pas adaptée à l'exploration mathématique des conséquences long terme faisant suite à des changements internes (telle qu'une réduction de la prolifération ou une réaction auto-immune) ni à l'analyse de la sensibilité aux conditions initiales. Elle a en revanche été privilégiée pour l'étude de la réaction à court terme du système aux perturbations extérieurs.

Les modèles à sous-compartiments ont par exemple été choisis pour modéliser la réaction du système mégacaryocytaire à l'injection de substances stimulantes. Harker *et al.* [63] reproduisent l'effet du facteur de croissance *PEG-rHuMGDF* à l'aide d'un modèle à deux compartiments (mégacaryocytes et plaquettes) subdivisés en un total de 25 sous-compartiments (l'interpolation de relevés successifs de concentration de PEG-rHuMGDF chez le patient est employée comme une variable du modèle). Un modèle bien plus complexe est utilisé par Skomorovski *et al.* en 2003 [130], puisque qu'il contient un compartiment pour chacune des 7 classes de ploïdie, en plus d'un compartiment pour les mégacaryoblastes, un pour les CSH, un pour les plaquettes ainsi qu'une équation pour le niveau de TPO. Les auteurs se servent des équations aux différences à retard pour modéliser la dynamique de chacun des 77 sous-compartiments, et sont capables de reproduire la dynamique du nombre de plaquettes observée chez des singes rhésus recevant des injections répétées de TPO selon différents protocoles.

On trouve également des modèles destinés à reproduire la dynamique du nombre de plaquettes chez des patients irradiés. Dans ce but-là, D. H. Grassle propose dans sa thèse de 2000 [53] de prendre en compte la dynamique de renouvellement des cellules souches en rajoutant par rapport à Kodym [73] un compartiment pour celles-ci ainsi qu'une substance régulatrice distincte de celle régulant la maturation des mégacaryocytes. La division en sous-compartiments est conservée, de telle sorte que le modèle final se compose de 55 EDO. À partir de ce modèle, Grassle est capable de reproduire les dynamiques observées expérimentalement après exposition à des radiations (chez le rat, l'humain et le chien). La

subdivision du compartiment des cellules souches entre cellules saines et cellules irradiées permet de reproduire l'effet de fortes de doses de radiation, et l'ajout pour chaque compartiment d'un terme de dégradation aléatoire supplémentaire rend compte de la reproduction de l'effet de doses plus faibles mais répétées. En particulier, l'existence de quatre compartiments distincts pour représenter les cellules en prolifération autorise l'auteur à modéliser fidèlement l'effet des radiations en fonction de la maturité des cellules. Wentz *et al.* [147] ont aussi proposé en 2015 un modèle pour reproduire l'effet de fortes doses d'irradiation sur le nombre de plaquettes, avec cette fois-ci seulement quatre types de cellules (progéniteurs, mégacaryocytes immatures, mégacaryocytes matures et plaquettes). À nouveau, deux régulateurs sont considérés et chaque compartiment possède un double correspondant aux cellules irradiées. Avec un total de 23 sous-compartiments, les auteurs reproduisent de manière fidèle les données expérimentales issues du singe rhésus et de l'humain, de telle sorte que le modèle peut par exemple être utilisé pour prévoir les besoins en soin à la suite d'un accident nucléaire.

Enfin, Scholz *et al.* [126] ont proposé un modèle de la mégacaryopoïèse afin de prévenir les cas de thrombopénie dus aux chimiothérapies. Il est composé d'un compartiment pour les CSH, un pour les mégacaryoblastes, un pour les mégacaryocytes et deux pour les plaquettes (en circulation et retenues dans la rate). La concaténation de sous-compartiments est à nouveau utilisée pour reproduire la distribution du temps de survie des plaquettes proche d'une loi Gamma, et la durée de passage dans les autres compartiments est donnée par une loi exponentielle négative, pour un total de 18 compartiments et sous-compartiments. La méthode de l'amplification scindée (*amplification splitting*) est employée pour modéliser un taux d'amplification variable le long de la maturation des mégacaryocytes en dépit du fait que ceux-ci ne sont pas modélisés par une structure en âge. Les auteurs sont capables de reproduire quantitativement les fluctuations de la quantité de plaquettes observées chez les patients traités par chimiothérapie. Ce modèle constitue donc un outil permettant de prédire l'impact des nouveaux protocoles de traitement par chimiothérapie sur le système mégacaryocytaire, et notamment l'apparition de thrombopénie.

On peut donc voir que la multiplication de sous-compartiments est privilégiée pour modéliser la réaction du système mégacaryocytaire à des perturbations extérieures d'intensité variable et mesurable (concentration des produits injectés, niveau d'irradiation).

L'attention n'est portée ni sur la dynamique long terme ni sur une caractérisation qualitative de la dynamique sous-jacente.

1.2.2. Modèles d'EDR/EDP et dynamiques à long terme

Le premier modèle ne faisant appel qu'à des durées de passage déterministes, présenté par von Schulthess et Gessner en 1986 [142], est de façon caractéristique motivé par la reproduction de phénomènes d'oscillations à long terme à l'aide d'un modèle simple. Les auteurs justifient ce critère de simplicité par la clarté que cela confère aux mécanismes sous-jacents susceptibles d'expliquer les oscillations observées dans les cas de thrombopénie cyclique. Le modèle se base sur deux hypothèses : celle qu'un écart par rapport à la quantité normale de plaquettes implique un écart proportionnel inverse du taux de production des plaquettes après un temps de maturation des mégacaryocytes τ_M ; et celle d'une durée de vie τ_P des plaquettes fixe. Les auteurs aboutissent à une équation à retard pour la population de plaquettes $P(t)$ de la forme

$$P'(t) = -\beta_0[P(t-\tau_M) - P(t-\tau_M-\tau_P)], \quad t \geq \tau_M + \tau_P,$$

et parviennent à montrer qu'une augmentation de β_0, représentant l'intensité de la rétroaction, entraîne l'apparition d'oscillations de période proche de celles observées expérimentalement.

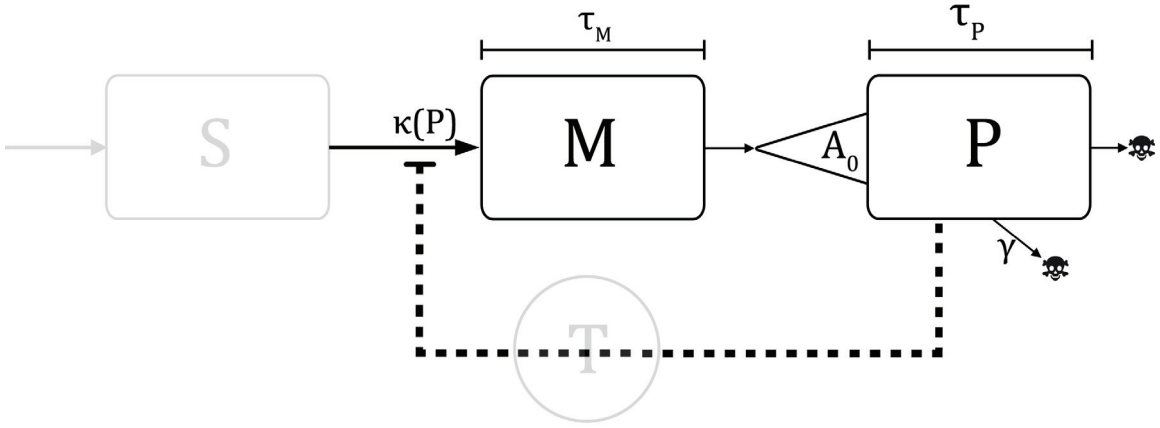


Figure 1.7. Dans le modèle que J. Bélair et M. C. Mackey proposent en 1987 [10], les plaquettes régulent le taux de création des mégacaryocytes (en gras), *via* l'action implicite de la TPO sur le taux d'engagement des cellules souches dans la lignée mégacaryocytaire (en transparence).

Un modèle légèrement plus complexe a été proposé parallèlement par Bélair et Mackey [10]. Comme on peut le voir sur la Figure 1.7, un taux de mort aléatoire γ est ajouté, et la production de plaquettes au temps t est donnée par $\beta(P) = \beta_0\sigma^n P/(\sigma^n + P^n)$,

aboutissant à une équation à retard de la forme

$$P'(t) = -\gamma P(t) + \beta(P(t-\tau_M)) - \beta(P(t-\tau_M-\tau_P))e^{-\gamma\tau_P}, \quad t \geq \tau_M + \tau_P.$$

Cette fois-ci, les auteurs montrent que c'est l'augmentation du paramètre de mort aléatoire γ qui entraîne l'apparition d'oscillations.

L'utilisation d'équations de la forme $x'(t) = f(x(t), x(t-\tau_1), \ldots, x(t-\tau_n))$ est pertinente lorsque l'on considère que la rétroaction a eu lieu à des étapes du système réparties de manière discrète. Mais si l'on veut modéliser une rétroaction en temps continu (par exemple, l'effet de la TPO tout le long de la maturation d'un mégacaryocyte), il est nécessaire de faire appel à un outil plus complexe : les équations aux dérivés partielles (EDP). Les EDP apparaissent très tôt dans les travaux de modélisation de la mégacaryopoïèse, lorsque Wichmann *et al.* [148] analysent en 1981 la dynamique de survie des plaquettes en représentant celles-ci comme une population structurée en âge, ce qui correspond à suivre non plus $P(t)$ le nombre de plaquettes au temps t, mais $p(t,a)$ le nombre de plaquettes d'âge a au temps t. L'équation de survie devient alors

$$\frac{\partial p(t,a)}{\partial t} + \frac{\partial p(t,a)}{\partial a} = -\gamma p(t,a), \quad 0 \leq a \leq \tau_P, t \geq 0. \tag{1.1}$$

Cependant, le coefficient γ étant constant, ce modèle reste proche de ceux proposés plus tard par von Schulthess *et al.* et Bélair *et al.*. Des coefficients variables ont été utilisés pour représenter deux hypothèses distinctes quant à l'influence de la TPO sur la mégacaryopoïèse : celle d'une influence sur la dynamique de transition des mégacaryocytes entre classes de ploïdie, et celle d'une influence sur la vitesse de prolifération et/ou croissance des mégacaryocytes.

Santillan *et al.* ont construit en 2000 un modèle basé sur la première hypothèse [121] : ils considèrent trois compartiments m_0, m_1, m_2 représentant respectivement les mégacaryocytes de ploïdie 1, 2 et 4, 8, 16 et 32, et 64 et 128, et dont les taux de transition de l'un à l'autre $k_0(T)$ et $k_1(T)$ augmentent avec T la concentration de TPO. Avec les hypothèses additionnelles d'une production de plaquettes par mégacaryocyte croissante avec la ploïdie, et une production de TPO régulée à la baisse par les plaquettes, les auteurs identifient un jeu de paramètres permettant de reproduire la réaction du système mégacaryocytaire à l'injection de TPO. De plus, ils sont capables de montrer numériquement que l'augmentation du taux de mort des plaquettes entraîne l'apparition d'oscillations dans la

concentration de plaquettes, conformément à la pathogenèse de la thrombopénie cyclique auto-immune.

La seconde hypothèse a été utilisée pour la première fois par Eller *et al.* dans un article de 1987 [42] : la population de mégacaryocytes est structurée en âge, et son taux de croissance varie en fonction de la TPO, ce qui correspond à l'équation

$$\frac{\partial m(t,a)}{\partial t} + \frac{\partial m(t,a)}{\partial a} = \mu(T(t))m(t,a), \quad 0 \leq a \leq \tau_M, t \geq 0.$$

Le modèle est complété par une équation similaire pour les cellules souches, ainsi qu'une équation similaire à (1.1) pour les plaquettes. Il est donc plus complet que le modèle proposé plus tôt par Wichmann *et al.* [149], mais ses auteurs ne proposent ni de reproduire quantitativement des données cliniques, ni une analyse mathématique approfondie du modèle. On y trouve cependant une esquisse de la méthode des caractéristiques, qui permet d'obtenir pour $m(t,\tau_M)$, *i.e.* la quantité de mégacaryocytes libérant des plaquettes au temps t, une expression explicite de la forme

$$m(t,\tau_M) = m(t-\tau_M,0)e^{\int_{t-\tau_M}^{t}\mu(T(s))\,\mathrm{d}s}, \quad t \geq \tau_M.$$

Cette méthode offre l'opportunité de comprendre que le modèle proposé en 2007 par Apostu *et al.* [6], représenté par la Figure 1.8, repose également sur l'hypothèse d'une rétroaction de la TPO sur la croissance des mégacaryocytes. En effet, la variation du nombre de plaquettes au temps t, $P(t) = \int_0^{\tau_P} p(t,a)\,\mathrm{d}a$, est donnée par

$$P'(t) = -\gamma P + A_0\kappa_P\Big(e^{\mu_0\int_{t-\tau_M}^{t}\mathrm{TPO}(s)\,\mathrm{d}s}Q(t-\tau_M) - e^{-\gamma_S\tau_P+\mu_0\int_{t-\tau_M-\tau_P}^{t-\tau_P}\mathrm{TPO}(s)\,\mathrm{d}s}Q(t-\tau_M-\tau_P)\Big),$$

pour $t \geq \tau_M + \tau_P$ où $Q(t)$ correspond à la population de cellules souches, ce qui est obtenu implicitement à partir du système suivant pour $t \geq 0$:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t}m(t,a) + \frac{\partial}{\partial a}m(t,a) &= \mu_0\,\mathrm{TPO}(t)m(t,a), & 0 \leq a \leq \tau_M, \\ m(t,0) &= \kappa_P Q(t), & \\ \frac{\partial p(t,a)}{\partial t} + \frac{\partial p(t,a)}{\partial a} &= -\gamma p(t,a), & 0 \leq a \leq \tau_P, \\ p(t,0) &= A_0 m(t,\tau_M). & \end{cases}$$

À partir de cette formulation qui s'intègre dans une modélisation de l'hématopoïèse dans son ensemble, Apostu *et al.* parviennent à établir que l'augmentation du taux de mort des plaquettes γ entraîne l'apparition d'oscillations et la durée de vie des plaquettes τ_P est déterminante pour la période des oscillations. De plus, les auteurs parviennent à reproduire qualitativement les variations dans la quantité de plaquettes observées chez des

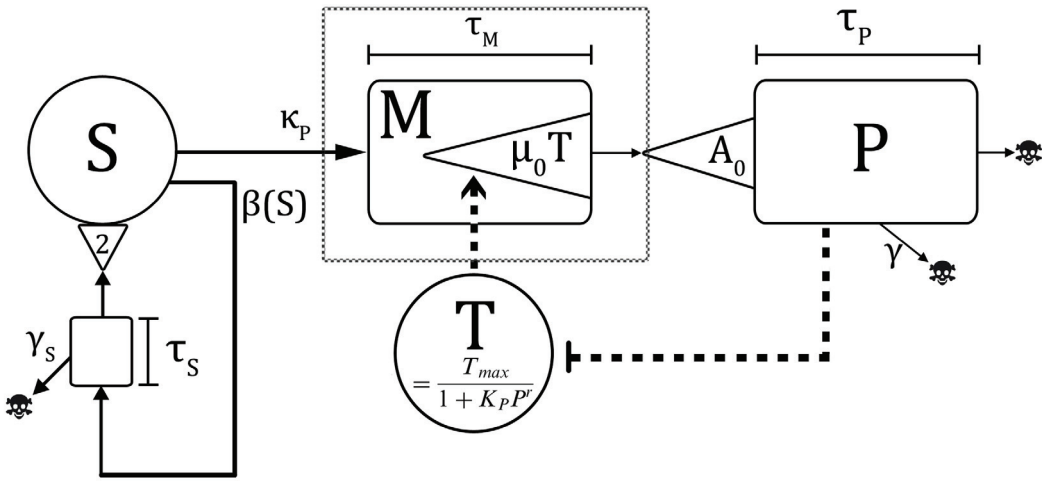


Figure 1.8. Le modèle proposé par Apostu *et al.* [5] prend en compte la dynamique de division cellulaire des cellules souches, et considère implicitement que le taux de croissance dynamique des mégacaryocytes augmente avec la concentration de TPO.

patients atteints de TC. Enfin, la première auteure a initié dans sa thèse de Master une analyse de stabilité du modèle complet [5]. Celle-ci repose sur l'analyse d'une équation transcendante du 4ème degré comportant neuf retards distincts, elle a donc été limitée à des résultats préliminaires.

Le modèle récemment présenté par Langlois *et al.* [82] résout partiellement ce problème en considérant la quantité de cellules souches comme fixée à Q^*, de telle sorte que la lignée mégacaryocytaire est indépendante des deux autres lignées hématopoïétiques. Les auteurs rajoutent un compartiment de mégacaryoblastes structuré en âge pour $a \in [0, \tau_{Mb}]$ dont le taux de prolifération dépend de la TPO, ce qui mène à une équation transcendante de degré 4 avec "seulement" trois retards. Toutefois, l'utilisation de cette équation transcendante se fait *a posteriori*. En effet, les auteurs obtiennent d'abord numériquement des estimations de paramètres permettant de reproduire les oscillations du nombre de plaquettes observées chez des patients atteints de TC, et s'appuient ensuite sur l'équation transcendante pour étudier la nature mathématique du changement de stabilité que l'on observe lorsque l'on translate les paramètres de valeurs correspondant à un patient sain aux valeurs associées à la TC (à l'aide de la théorie des bifurcations de Hopf). Une telle méthode complique une éventuelle étude précise de l'effet de chaque paramètre sur l'apparition des oscillations caractéristiques de la TC.

C'est dans ce contexte que nous proposons trois modèles plus simples de la mégacaryopoïèse, chacun basé sur différentes hypothèses biologiques prises pour expliquer les phénomènes étudiés.

1.3. L'étude de la stabilité, de l'existence de solutions oscillantes ou périodiques pour les EDR autonomes

Comme expliqué ci-dessus, des modèles dédiés aux interventions médicales ont été construits dans l'objectif de simuler et comprendre la dynamique à court terme de la production des plaquettes en réaction à des perturbations ponctuelles (par exemple une intervention chirurgicale) ou chroniques (chimiothérapie et radiothérapie). La mission que se donnent les chercheurs est alors celle de calibrer les modèles de manière à pouvoir prédire fidèlement des données n'ayant pas servi à la calibration ; et dans ce cas-là, l'utilisation de compartiments ou de rétroactions complexes type intégro-différentielle n'est pas un problème. En revanche, la complexité et la dépendance vis-à-vis des outils numériques sont des obstacles à l'étude du comportement en temps long de la mégacaryopoïèse. Des caractéristiques du système telles qu'un retour systématique à un état d'équilibre, l'existence d'oscillations dans le nombre de plaquettes ou la présence de dynamiques périodiques (la deuxième étant compatible avec la première et la troisième) deviennent difficiles à déterminer quand la complexité du modèle augmente. Il est donc pertinent de faire appel à des modèles plus simples reposant sur les équations à retard, pour lesquels une gamme d'outils a été développée afin d'étudier chacun des trois comportements décrits ci-avant.

1.3.1. Stabilités locale et globale pour les EDR autonomes

Dans le chapitre 2, un modèle pour la mégacaryopoïèse est formulé dont la dynamique est régie par l'équation sur $t \geq \tau$ suivante :

$$x'(t) = -\gamma x(t) + f(x(t))g(x(t-\tau)). \tag{1.2}$$

Pour vérifier que le modèle reproduit la capacité du système hématopoïétique à maintenir la concentration de plaquettes dans un intervalle sain, nous étudions la stabilité locale et globale du point d'équilibre. Dans cette partie, nous introduisons le cadre théorique nécessaire à une telle étude (reprenant la formulation de Oliveira [109]), à la suite de quoi nous présentons les méthodes déjà existantes pour les cas linéaires et non-linéaires.

1.3.1.1. *Cadre théorique pour l'analyse de stabilité d'équations différentielles à retard autonomes*

Pour $n \in \mathbb{N}$, $\mathbb{R}^n$ est l'espace réel de dimension n avec la norme $|.|$, et pour $a, b \in \mathbb{R}, a < b$, $C([a,b];\mathbb{R}^n)$ est l'espace de Banach des fonctions continues de $[a,b]$ dans $\mathbb{R}^n$

avec la norme de $\phi \in C([a,b];\mathbb{R}^n)$ définie par $||\phi|| = \sup_{\theta\in[a,b]} |\phi(\theta)|$. Pour $\tau > 0$ fixé, on note $C_n := C([-\tau, 0];\mathbb{R}^n)$. Pour $t_0 \in \mathbb{R}, \alpha \geq 0, x \in C([t_0-\tau, t_0+\alpha];\mathbb{R}^n)$ et $t \in [t_0, t_0+\alpha]$, on définit $x_t \in C_n$ comme

$$x_t(\theta) = x(t+\theta), \quad \theta \in [-\tau, 0].$$

Si D est un sous-ensemble de C_n et $f : D \to \mathbb{R}^n$ une fonction, alors on définie une équation différentielle fonctionnelle avec retard (EDR) autonome comme la relation

$$x'(t) = f(x_t), \quad t \geq 0. \tag{1.3}$$

On a alors la définition suivante :

Définition 1.1. *Soit $t_0 \in \mathbb{R}$ et $\alpha > 0$. Une fonction $x \in C([t_0-\tau, t_0+\alpha);\mathbb{R}^n)$ est dite* solution de (1.3) sur $[t_0-\tau, t_0+\alpha)$ *si $x_t \in D$ et $x(t)$ satisfait* (1.3) *pour tout $t \in [t_0, t_0+\alpha)$.*

Pour un $t_0 \in \mathbb{R}$ donné et $\phi \in C_n$, on dit que $x(t)$ est une *solution de* (1.3) *de valeur initial ϕ en t_0*, ou simplement une solution passant par (t_0, ϕ), s'il existe un $\alpha > 0$ tel que $x(t)$ est solution de (1.3) sur $[t_0-\tau, t_0+\alpha)$ et $x_{t_0} = \phi$. Si la solution $x(t)$ de (1.3) passant par (t_0, ϕ) est unique, on écrit $x(t) = x(t, t_0, \phi)$ et $x_t = x_t(t_0, \phi)$. Quoi qu'il en soit, on supposera le plus souvent que (t_0, ϕ) est fixé et on écrira simplement $x(t)$ à la place de $x(t, t_0, \phi)$.

Enfin, un point $x_0 \in \mathbb{R}^n$ est appelé un *point d'équilibre*, ou une *solution stationnaire*, de (1.3) si $f(\overline{x}_0) = 0$, où $\overline{x}_0$ désigne la fonction constante sur C_n, $\overline{x}_0(\theta) = x_0, \theta \in [-\tau, 0]$.

À présent, on considère l'équation (1.3) avec $f : C_n \to \mathbb{R}^n, \alpha \in \mathbb{R}$, continue et suffisamment lisse pour garantir que la solution $x(t, t_0, \phi)$ passant par $(t_0, \phi) \in [\tau, +\infty) \times C_n$ soit unique et définie sur $[t_0, +\infty)$. On peut alors donner les définitions suivantes :

Définition 1.2. *Supposons que $f(0) = 0$. On dit que la solution $x \equiv 0$ de* (1.3) *est :*

1. stable *si pour tout $t_0 \geq \alpha, \varepsilon > 0$, il existe un $\delta = \delta(t_0, \varepsilon) > 0$ tel que pour tout $\phi \in C_n$,*
$$||\phi|| < \delta \Rightarrow ||x_t(t_0, \phi)|| < \varepsilon, \quad \textit{pour} \quad t \geq t_0;$$
2. uniformément stable *si pour tout $\varepsilon > 0$, il existe un $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$ tel que, pour tout $\phi \in C_n$,*
$$||\phi|| < \delta \Rightarrow ||x_t(t_0, \phi)|| < \varepsilon, \quad \textit{pour tout} \quad t \geq t_0 \geq \alpha;$$

3. localement asymptotiquement stable *si elle est stable et que pour tout* $t_0 \geq \alpha$, *il existe* $b = b(t_0) > 0$ *tel que, pour tout* $\phi \in C_n$,

$$||\phi|| < b \Rightarrow |x(t, t_0, \phi)| \to 0 \text{ quand } \quad t \to +\infty;$$

4. globalement attractive *si toutes les solutions de* (1.3) *tendent vers zéro quand* $t \to +\infty$;
5. globalement asymptotiquement stable *si elle est stable et globalement attractive ;*
6. instable *si elle n'est pas stable.*

Si $y(t)$ est une solution de (1.3), alors $y(t)$ est dite stable si la solution $z(t) = 0$ de l'équation

$$z'(t) = f(z_t + y_t) - f(y_t)$$

est stable. Les autres types de stabilité sont définies de la même manière.

Dans l'étude des systèmes à rétroaction, on s'intéresse aux conditions nécessaires pour que le système puisse revenir à un état "normal" après une perturbation, ce qui correspond à montrer qu'un des états d'équilibre est *globalement asymptotiquement stable* (GAS). Il est parfois possible d'obtenir une condition suffisante pour la stabilité asymptotique globale (SAG) simplement en étudiant les conséquences du contraire. C'est le cas de l'étude que Kuang [75] propose pour l'équation

$$x'(t) = f\Big(\int_{-\tau}^{-\sigma} x(t+s) d\mu(s) \Big) - g(x(t)),$$

avec $\tau > \sigma > 0$, μ croissant, f strictement décroissant et g strictement croissant. En effet, Kuang utilise le fait que si l'unique équilibre x^* n'est pas stable, alors la quantité $u = \limsup_{t \to +\infty} |x(t) - x^*|$ est strictement positive, pour aboutir à une contradiction. Cela permet à l'auteur d'obtenir deux conditions suffisantes pour la SAG, l'une indépendante du retard,

$$|g^{-1}(f(y)) - x^*| < |y - x^*|, \quad y > 0, y \neq x^*,$$

et l'autre dépendante du retard.

Plus généralement, Yorke [151] a étudié les conséquences de la non-stabilité des solutions de l'équation non-autonome

$$x'(t) = f(t, x_t), \quad f : \mathbb{R} \times C^0([-\tau, 0], \mathbb{R}),$$

dans les cas où il existe $\alpha, \beta > 0$ tels que pour tout $\phi \in C^0([-\tau, 0], \mathbb{R})$ tel que $||\phi|| < \beta$,

$$-\alpha \sup\{0, \sup_{s\in[-\tau,0]} \phi(s)\} \leq f(t, \phi) \leq \alpha \sup\{0, \sup_{s\in[-\tau,0]} -\phi(s)\}.$$

Il utilise ensuite ces conséquences nécessaires pour en faire (en les inversant) des conditions suffisantes pour la stabilité asymptotique de la solution nulle $x(t) \equiv 0$.

Pour explorer des intermédiaires entre l'équation relativement simple de Kuang [75] et les conditions complexes de Yorke [151], on peut faire appel à des outils déjà existants que nous présentons ici ainsi que quelques-unes de leurs applications. Nous présentons les outils pour les équations linéaires puis ceux pour les équations non-linéaires.

1.3.1.2. *Équations caractéristiques et stabilité globale d'EDR linéaires*

On donne le résultat fondamental suivant :

Théorème 1.1 ([12], Théorème 4.5)**.** *Une condition nécessaire et suffisante pour que la solution nulle de l'équation*

$$u'(t) + Au(t) + Bu(t - \tau) = 0 \tag{1.4}$$

soit globalement asymptotiquement stable est que toutes les racines de l'équation caractéristique

$$\lambda + A + Be^{-\tau\lambda} = 0 \tag{1.5}$$

soient à partie réelle négative.

Ce résultat est basé (voir [12], Théorème 4.3) sur le fait que si $\{\lambda_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ sont les racines de (1.5), alors il existe un coefficient $K > 0$ tel que pour tout $c \in \mathbb{R}\backslash\{\mathrm{Re}(\lambda_n)\}_{n\in\mathbb{N}}$ on ait

$$|u(t) - \sum_{\mathrm{Re}(\lambda_n>c)} e^{\lambda_n\tau t} p_n(t)| \leq Ke^{ct},$$

où $\{p_n\}_{n\in\mathbb{N}}$ est une famille de polynômes, de telle sorte que s'il existe $\varepsilon > 0$ tel que pour tout $n \in \mathbb{N}$, $\mathrm{Re}(\lambda_n) < -\varepsilon$, alors

$$\lim_{t\to+\infty} |u(t)| = \lim_{t\to+\infty} u(t)Ke^{-\varepsilon t} = 0.$$

La recherche de conditions pour la stabilité de la solution triviale de (1.4) est donc équivalente à la recherche de conditions pour que toutes les racines de (1.5) soient dans la moitié gauche du plan complexe. Ainsi, Crauste [32] reproduit le résultat suivant pour l'équation (1.4) :

Théorème 1.2 ([32], Théorème 8.6)**.** *La stabilité de la solution triviale de* (1.4) *est donnée comme suit :*

- *Si* $B \leq 0$*, la solution triviale de* (1.4) *est GAS pour tout* $\tau \geq 0$ *si* $A + B > 0$ *et instable pour tout* $\tau \geq 0$ *si* $A + B < 0$ *;*
- *Si* $B > 0$*, la solution triviale de* (1.4) *est GAS pour tout* $\tau \geq 0$ *si* $A > B$ *et instable pour tout* $\tau \geq 0$ *si* $A + B < 0$ *;*
- *Si* $B > 0$ *et* $B > |A|$*, la solution triviale de* (1.4) *est GAS pour* $\tau \in [0, \tau^*)$ *et instable pour* $\tau \geq \tau^*$ *avec*

$$\tau^* = \frac{\arccos(-A/B)}{\sqrt{B^2 - A^2}}.$$

De plus, le Théorème 1.1 se généralise à la relation entre l'EDR linéaire

$$x'(t) = L(x_t), \tag{1.6}$$

où $L : C \to \mathbb{R}^n$ est un opérateur linéaire et la position sur le plan complexe des racines de l'équation caractéristique

$$\det \Delta(\lambda) = 0, \text{ avec } \Delta(\lambda) := \lambda I - L^{\lambda \cdot I}. \tag{1.7}$$

Les racines de (1.7) sont alors appelées les *valeurs propres* de (1.6). Ainsi, Bellman & Cooke [12] utilisent un résultat sur les solutions de $H(z) := h(z, e^z) = 0$, avec $h : \mathbb{C}^2 \to \mathbb{C}$ un polynôme, pour obtenir des conditions nécessaires et suffisantes pour la stabilité globale des EDR linéaires associées aux équations caractéristiques suivantes :

$$\lambda^2 + p\lambda + q + r\lambda^n e^{-\lambda} = 0 \text{ pour } n = 0, 1, 2,$$

et

$$\lambda^2 + (p\lambda + q)e^{-\lambda} = 0.$$

Le même résultat sur $H(z) = 0$ est utilisé par Cahlon et Schmidt pour obtenir des tests algébriques dans le cas où l'équation caractéristique est donnée par

$$\lambda^3 - A\lambda^2 - B\lambda - C - (D\lambda^2 + E\lambda + M)e^{-\lambda} = 0, \tag{1.8}$$

pour $C = E = 0$ [22] et $C \neq 0$, $E \neq 0$ ([23], Théorème 3.8).

Enfin, notons qu'il est possible d'étendre les résultats sur les EDR linéaires aux EDR non-linéaires du type (1.3) à partir de l'idée de *linéarisation* :

Définition 1.3. *Considérons l'équation*

$$x'(t) = f(x_t), \tag{1.9}$$

avec 0 *comme point d'équilibre, et supposons que* f *s'écrit* $f(\phi) = L(\phi) + F(\phi)$ *avec* L *un opérateur linéaire continue et* F *tel que* $F(0) = \frac{\mathrm{d}F(\phi)}{\mathrm{d}\phi}|_{\phi\equiv 0} = 0$. *Le système*

$$x'(t) = L(x_t) \tag{1.10}$$

est appelé la linéarisation *de* (1.3) *autour de la solution triviale* $x = 0$.
On a alors le résultat suivant :

Théorème 1.3 (adapté de [75], théorème 4.2)**.** *Supposons que la solution triviale de* (1.10) *est uniformément asymptotiquement stable. Alors la solution triviale de* (1.9) *est aussi uniformément asymptotiquement stable.*

S'il existe une solution de $\det \Delta(\lambda) = 0$, Δ *défini par* (1.7), *telle que* $\mathrm{Re}(\lambda) > 0$, *alors la solution triviale de* (1.9) *est instable.*

Nous présentons à présent les outils existants pour étudier la stabilité globale des équations non-linéaires.

1.3.1.3. *Stabilité globale pour les EDR non-linéaires*

Une première méthode pour étudier la stabilité asymptotique globale d'EDR non-linéaires consiste à utiliser des transformations successives et le théorème des valeurs intermédiaires pour obtenir une EDR linéaire non-autonome, puis de traiter de la SAG de cette dernière. Par exemple, Gopalsamy, Kulenovic et Ladas [49, 50] montrent que la SAG des équations

$$x'(t) = a - b\frac{x^n(t-\tau)x(t)}{1+x^n(t-\tau)}, \quad \text{et } x'(t) = \frac{\beta}{1+x^n(t-\tau)} - \gamma x(t),$$

est équivalente pour l'une et pour l'autre à la SAG de deux EDR distinctes de la forme

$$z'(t) + P(t)z(t) + Q'(t)z(t-\tau) = 0,$$

qui elle-même est obtenue à l'aide du lemme de Barbalat ([48], Lemme 1.2.3). De la même manière, Saker [119] montre qu'il existe une fonction $F(t), t \geq 0$ telle que la SAG du point d'équilibre non-trivial de l'équation

$$x'(t) = \frac{\beta x^m(t-\tau)}{1+x^n(t-\tau)} - \gamma x(t),$$

est équivalente à celle de l'équation

$$y'(t) + F(t)y(t-\tau) = 0, t \geq 0,$$

et il utilise la théorie des équations différentielles non-autonomes pour obtenir une condition suffisante pour la SAG du point d'équilibre non-trivial. On note aussi la théorie des fonctions de Liapunov [74], utilisée par Mackey *et al.* [92] puis par Adimy *et al.* [2] pour étudier la stabilité globale d'un modèle pour la production de cellules sanguines avec une structure en maturité.

Pour étudier des équations de forme plus générale, la démarche la plus courante consiste à faire appel aux quantités $m = \liminf_{t\to+\infty} x(t)$ et $M = \limsup_{t\to+\infty} x(t)$, puisque la SAG est alors équivalente à $m = M = 0$. Plus généralement, on peut montrer la SAG en trouvant quatre suites $(t_n^1)_{n\in\mathbb{N}}$, $(t_n^2)_{n\in\mathbb{N}}$, $(y_n)_{n\in\mathbb{N}}$, $(z_n)_{n\in\mathbb{N}}$ dans $\mathbb{R}$ telles que $y_n \leq x(t_n^1)$, $x(t_n^2) \leq z_n$ pour tout $n \in \mathbb{N}$, et

$$\begin{cases} \lim_{n\to+\infty} t_n^1 &= \lim_{n\to+\infty} t_n^2 &= +\infty \\ \lim_{n\to+\infty} y_n &= \lim_{n\to+\infty} z_n &= 0. \end{cases}$$

Contrairement aux techniques présentées jusque-là, ce type de raisonnement permet d'étudier des équations plus générales, comme nous allons le montrer tout de suite à travers deux exemples.

Oliveira propose dans sa thèse [109] d'améliorer le résultat de Yorke présenté en section 1.3.1.1, en identifiant des conditions telles que si $m = \liminf_{t\to+\infty} x(t) < 0$, alors $u = \limsup_{t\to+\infty} x(t) < u$, ce qui par contradiction implique la SAG du point d'équilibre $x(t) \equiv 0$. Il l'applique entre autres à l'EDR non-autonome

$$N'(t) = \rho(t)N(t)\Big[\frac{K - aN(t-\tau)}{K + \lambda(t)N(t-\tau)}\Big]^{\alpha}, \quad t \geq 0,$$

où $\rho, \lambda : \mathbb{R}_+ \to R_+$ sont continus, $a, K, \tau > 0$ et $\alpha \geq 1$ est un quotient de deux entiers impairs.

Plus spécifiquement, Ivanov *et al.* [65] étudient la stabilité des solutions de l'équation

$$x'(t) = f_1(x(t-h))g_2(x(t)) - f_2(x(t-h))g_1(x(t))$$

pour des fonctions $f_i, g_i, i = 1, 2$ respectant des hypothèses que nous ne détaillerons pas ici, et montrent qu'il existe deux fonctions implicites $\boldsymbol{\phi}_+$ et $\boldsymbol{\phi}_-$ de $\mathbb{R}^2$ dans $\mathbb{R}$ de telle sorte

que si $\liminf_{t\to+\infty} x(t) = m < x^* < M = \limsup_{t\to+\infty} x(t)$, alors $\boldsymbol{\phi}_+(m, M) \geq M$ et $\boldsymbol{\phi}_-(m, M) \leq m$. Ainsi, une condition suffisante pour la stabilité globale est :

Il n'existe aucune pair (a, b) avec $0 < a < x^* < b$ telle que

$$\boldsymbol{\phi}_+(a, b) \geq b, \quad \boldsymbol{\phi}_-(a, b) \leq a,$$

et Ivanov *et al.* appliquent leur résultat à l'équation $x'(t) = 1 - x(t)\phi(x(t-\tau))$ avec $\phi : \mathbb{R}^+ \to \mathbb{R}^+$ croissante et $S\phi = \frac{\phi'''}{f'} - \frac{3}{2}\left(\frac{\phi''}{f'}\right)^2 < 0$, pour conclure que l'unique point d'équilibre de cette équation x^* est GAS si

$$x^{*2}(1 - e^{-\tau/x^*})\phi'(x^*) < 1.$$

1.3.1.4. *Conclusion*

Dans le chapitre 2, nous étudions d'abord la stabilité locale du point d'équilibre de l'équation (1.2) à l'aide du Théorème 1.2, puis la stabilité asymptotique globale à partir de la construction de deux suites convergentes comme mentionné dans la section 1.3.1.3.

De plus, bien que l'étude de stabilité présentée dans le chapitre 3 repose sur une équation caractéristique de même forme que (1.8), la complexité du test algébrique proposé par Cahlon & Schmidt nous amène à proposer un nouveau résultat pour cette équation.

1.3.2. Oscillations

Une partie du chapitre 2 est consacrée à la recherche de conditions suffisantes pour l'oscillation des solutions de (1.2). Nous présentons donc ici les outils et méthodes existantes pour l'étude de l'oscillation des solutions d'une EDR.

Rappelons qu'on dit qu'une solution x de (1.3) oscille autour de x^* si pour tout $T \geq 0$ il existe un $t \geq T$ tel que $x(t) = x^*$. Comme pour la partie précédente, l'étude de l'influence des paramètres sur l'apparition de solutions oscillantes repose sur un résultat fondamental à propos le lien entre l'EDR linéaire (1.6) et la position sur le plan complexe des racines de l'équation (1.7). Ce résultat est donné par le théorème suivant :

Théorème 1.4 ([58], Théorème 2.1.1)**.** *Les deux affirmations suivantes sont équivalents :*

1. *Toute solution de* (1.6) *oscille.*
2. *L'équation* (1.7) *n'a pas de racine réelle.*

Si λ_0 est une racine réelle, e^{λ_0} est une solution non-oscillante, *i.e.* $(i) \Rightarrow (ii)$. La preuve de $(ii) \Rightarrow (i)$ fait intervenir la transformée de Laplace $X(s) = \int_0^{+\infty} e^{-st}x(t)\,\mathrm{d}t$ et est donnée dans [58].

En dépit du caractère général du Théorème 1.4, la plupart des résultats sur les oscillations repose sur le cas particulier suivant :

Théorème 1.5 ([58], Théorème 2.2.3)**.** *On considère l'équation*

$$x'(t) + px(t-\tau) = 0, \tag{1.11}$$

pour $t \geq 0$ avec $p, \tau \in \mathbb{R}$. Alors les deux affirmations suivantes sont équivalentes :

1. *Toute solution de* (1.11) *oscille.*
2. *$p\tau > 1/e$.*

En effet, de nombreux résultats d'équivalence entre différentes équations différentielles, comme le fait que si $u(t) := e^{-p_0 t}v(t)$ où v est solution de (1.11) avec $p = p_1 e^{p_0\tau}$ alors u est solution de

$$u'(t) + p_0 u(t) + p_1 u(t-\tau) = 0, \quad t \geq 0, \tag{1.12}$$

permettent de ramener la plupart des recherches de solutions non-oscillantes à l'étude des solutions de l'équation (1.11). Par exemple, Kulenovic *et al.* [77] et Golpasamy *et al.* [51] proposent des conditions nécessaires et/ou suffisantes sur les $Q_j, f_j, j = 1, \ldots, n$, pour que l'existence ou non de solutions positives de l'équation

$$x'(t) + Q_0(t)f_0(x(t)) + Q_1(t)f_1(x(t-\tau)) = 0, \quad t \geq 0, \tag{1.13}$$

soit donnée par la même (non-)existence pour l'équation linéaire "limite" (1.12) avec $p_i = \lim\limits_{t\to+\infty} Q_i(t)$, $i = 0, 1$. La non-existence de solutions positives d'une équation peut alors être étudiée en utilisant des transformations menant à une formulation du type (1.13). Ainsi, des résultats ont été obtenus sur les équations suivantes :

- $x'(t) = -\beta x(t-1)[1 - x^2(t)]$ pour $\beta > 0$ [77] ;
- $N'(t) = -\mu N(t) + \rho e^{-\gamma N(t-\tau)}$, avec $\mu, \gamma, \tau \geq 0$ qui décrit la dynamique du nombre de globules rouges dans le sang [78] ;
- $N'(t) = -\delta N(t) + PN(t-\tau)e^{-aN(t-\tau)}$, avec $\delta, \tau, a \geq 0$, qui décrit la dynamique d'une population de mouches à viande [78] ;
- $N'(t) = rN(t)\left[\frac{K-N(t-\tau)}{K+crN(t-\tau)}\right]$ pour $r, K > 0$ et $\tau, c \geq 0$, qui décrit la dynamique d'une population dont la croissance dépend d'une ressource limitée [51] ;
- $x'(t) = r - \frac{\beta V_m x(t) x^n(t-\tau)}{\theta^n + x^n(t-\tau)}$, avec $r, \beta, \theta, V_m > 0$ et $\tau \geq 0$, qui décrit la dynamique de la concentration artérielle en CO_2 avec V_m le taux maximum de ventilation du CO_2 [50] ;

- $P'(t) = \frac{\beta_0\theta^n}{\theta^n+[P(t-\tau)]^n} - \gamma P(t)$ et $P'(t) = \frac{\beta_0\theta^n P(t-\tau)}{\theta^n+[P(t-\tau)]^n} - \gamma P(t)$, avec $\beta_0, \theta, \tau \geq 0$, deux modèles pour la production des cellules sanguines [49].

Enfin, on trouve dans Gyori ([58], Théorème 3.2.1 et Corollaire 3.2.2), des résultats de comparaison pour les solutions positives entre l'équation (1.12) et l'inéquation différentielle

$$u'(t) \pm (p_0 u(t) + p_1 u(t-\tau)) \geq 0, \quad t \geq 0.$$

Conclusion : dans le chapitre 2, l'oscillation des solutions de l'équation (1.2) est obtenue à l'aide de ces résultats de comparaison et du théorème 1.4.

1.3.3. Solutions périodiques

Dans les chapitres 3 et 4, la capacité d'un modèle pour la mégacaryopoïèse à reproduire le comportement périodique observé chez des patients atteints de thrombopénie cyclique est évaluée. Pour cela, le modèle du chapitre 3 est mis en équation, puis transformé d'abord en un système de deux EDR à retard dépendant de l'état, puis en un système de deux EDR à retard fixe. Le modèle du chapitre 4 correspond à une équation différentielle à deux retards. L'existence de solutions périodiques est étudiée à l'aide de la théorie des bifurcations de Hopf, que nous présentons ici.

Rappelons qu'une solution périodique de l'équation (1.3) est une fonction $p(t) = p(t+\omega)$, $t \geq 0$ qui satisfait l'équation (1.3) pour $t \geq 0$. Plusieurs méthodes existent pour étudier la présence de solutions périodiques, comme les théorèmes de points fixes, utilisés sur une EDR pour la première fois par Nussbaum [108] pour l'équation $y'(t) = -f(y(t-1))$ (voir aussi [7, 75, 93]). Nous nous concentrons dans cette introduction sur les méthodes faisant usage des bifurcations de Hopf, qui permettent d'étudier l'effet de la modification d'un paramètre ν sur la stabilité asymptotique locale d'un point d'équilibre.

Pour énoncer le théorème fondamentale sur les bifurcations de Hopf, nous reprenons la formulation de Crauste [32]. Considérons une équation différentielle à retard avec le paramètre de bifurcation ν :

$$x'(t) = f(x_t, \nu), t > 0, \tag{1.14}$$

avec $f : C_n \times \mathbb{R} \to \mathbb{R}^n$, $f(0, \nu) = 0$ pour tout $\nu \in \mathbb{R}$, et où les premières et deuxièmes dérivées de f en $\phi \in C_n$ et en $\nu \in \mathbb{R}$ sont continues. On écrit

$$y'(t) = L(y_t, \nu), \tag{1.15}$$

la linéarisation de (1.14) autour de 0 selon la définition 1.3. Si pour une valeur propre λ de (1.15), on note $\mathrm{Re}(\lambda)$ et $\mathrm{Im}(\lambda)$ les parties réelles et imaginaires, respectivement, de λ, on a alors le théorème suivant :

Théorème 1.6 (Bifurcation de Hopf pour les EDRs, Hale [60])**.** *Supposons que l'équation caractéristique* (1.15) *possède une racine non-nulle simple imaginaire pure* $\lambda_0 = i\omega_0$ *pour* $\nu = 0$*, et que toutes les autres valeurs propres ne sont pas des multiples entiers de* λ_0*. De plus, supposons que la branche de valeurs propres* $\lambda(\nu)$ *qui satisfait* $\lambda(0) = \lambda_0$ *est telle que* $\mathrm{Re}(\lambda'(0)) \neq 0$*.*

Alors, pour ν *proche de zero, l'équation* (1.14) *possède des solutions périodiques non-triviales, de période proche de* $2\pi/\,\omega_0$*.*

L'hypothèse selon laquelle $\mathrm{Re}(\lambda'(0)) \neq 0$ se nomme la *condition de transversalité*. Dans les cas où les conditions du Théorème 1.6 sont vérifiées, on dit que pour l'équation (1.14) une *bifurcation de Hopf* se produit pour $\nu = 0$. Ainsi, alors que l'étude de la stabilité locale repose sur la non-existence de valeurs propres à partie réelle positive (section 1.3.1.2) et l'étude des solutions oscillantes sur la non-existence de valeurs propres réelles, l'étude de l'apparition de solutions périodiques par modification d'un paramètre repose sur l'existence d'une valeur propre imaginaire pure.

Comme nous le présentons dans les sections qui suivent, la nature des méthodes pour évaluer cette existence dépend de la complexité de l'équation caractéristique (1.7) qui dans le cas à un retard s'écrit

$$D(\lambda, \nu) := P(\lambda, \nu) + Q(\lambda, \nu)e^{-\tau\lambda},$$

avec soit $\nu = \tau$ soit $\tau = 1$. On peut aussi écrire $h(\lambda, e^{-\tau\lambda}) = 0$, où h est un polynôme à deux variables éventuellement complexes donné par

$$h(z, w) = \sum_{m\in\mathbb{N}, n\in\{0,1\}} a_{mn} z^m w^n.$$

On dit que a_{rs} est le *terme principal* de h si $a_{rs} \neq 0$ et si pour tout autre terme $a_{mn} \neq 0$ on a soit $r > m, s \geq n$ ou $r = m, s > n$. Le résultat suivant limite alors le sous-ensemble des équations caractéristiques $h(\lambda, e^{-\tau\lambda}) = 0$ pour lesquelles il est pertinent de chercher une bifurcation de Hopf :

Théorème 1.7 (Bellman & Cooke [12])**.** *Si le polynôme* $h(z, w)$ *n'a pas de terme principal, la fonction* $H(z) = h(z, e^z)$ *possède un nombre infini de racines à partie réelle positive arbitrairement grandes.*

Ainsi, si $P(\cdot, \nu)$ est un polynôme de degré k, on se limite aux fonctions cas où $Q(\cdot, \nu)$ est de degré $k-1$.

1.3.3.1. *Méthodes de calcul direct*

Par "méthodes de calcul direct", nous entendons les méthodes qui proposent de calculer directement la valeur ν_0 à laquelle se produit la bifurcation de Hopf. On considère d'abord les cas où $P(\cdot, \nu)$ est de degré 1, avec deux résultats reproduits par Crauste [32]. Pour le cas $\lambda + \nu e^{-\lambda} = 0$ avec $\nu > 0$, il est facile de calculer que $\lambda = i\omega$ implique $\nu = \pi/2$, et en vérifiant que toutes les racines λ sont à partie réelle négative pour $0 < \nu < \pi/2$ et $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda(\nu))}{\mathrm{d}\nu}\Big|_{\nu=\pi/2} \neq 0$, on obtient qu'une bifurcation de Hopf se produit pour $\nu_0 = \pi/2$. Cela nous donne par exemple la stabilité de l'équilibre trivial de l'EDR

$$y'(t) = -\nu \frac{y(t-1)}{1+y(t-1)}, \quad t > 0.$$

L'équation caractéristique $\lambda + A + Be^{-\tau\lambda} = 0$ correspond à l'équation (1.4) donnée par $x'(t) = -Ax(t) - Bx(t-\tau)$, et il est possible de montrer que dans le cas donné par le Théorème 1.2 où la solution triviale de (1.4) est stable pour $\tau \in [0, \tau^*)$ et instable pour $\tau \geq \tau^*$ avec

$$\tau^* = \frac{\arccos(-A/B)}{\sqrt{B^2 - A^2}},$$

il se produit une bifurcation de Hopf lorsque $\tau = \tau^*$. On retrouve des applications de ce résultat pour les modèles pour l'hématopoïèse suivants :

- Bernard *et al.* [15] identifient des conditions pour que des solutions périodiques apparaissent dans un modèle pour la production des neutrophiles considérant en plus la population de cellules souches avec auto-renouvellement ;
- Pujo-Menjouet *et al.* [115] identifient des conditions pour que des solutions périodiques apparaissent dans un modèle pour la quantité de cellules souches hématopoïétiques réparties entre une population au repos et une population en prolifération ;
- Wei *et al.* [145] pour l'équation de Mackey-Glass qui décrit avec une seule équation la production de cellules sanguines.

Dans le cas où $P(\cdot, \nu)$ est un polynôme de degré 2, Cooke & Grossman [28] donnent des conditions pour que se produise une bifurcation de Hopf dans chacun des sous-cas

suivants. Pour l'équation caractéristique

$$\lambda^2 + a\lambda + b + c\lambda e^{-\tau\lambda} = 0,$$

dans le cas où $0 \leq a < b$, une première bifurcation de Hopf se produit pour

$$\tau_{0,1} = \frac{\arccos(-a/c)}{(b^2 - a^2)^{1/2}/2 + (c^2 - a^2 + 4b)^{1/2}/2}.$$

De plus, il existe un $k \in \mathbb{N}^*$ et des valeurs

$$\tau_{0,1} < \tau_{0,2} < \tau_{1,1} < \tau_{1,2} < \cdots < \tau_{k-1,1} < \tau_{k-1,2} < \tau_{k,1}$$

telles que $\tau_{i,1} < \tau < \tau_{i,2}, i = 1, \ldots, k-1$ implique l'instabilité, $\tau_{i,2} < \tau < \tau_{i+1,1}, i = 1, \ldots, k-1$ la stabilité, et $\tau > \tau_{k,1}$ l'instabilité.

Des résultats de nature similaire sont donnés dans [28] pour l'équation caractéristique

$$\lambda^2 + a\lambda + b + de^{-\tau\lambda} = 0,$$

selon le signe de $b^2 - d^2$ et celui de $2b - a^2$, ainsi que pour la forme générale

$$\lambda^2 + a\lambda + b + (c\lambda + d)e^{-\tau\lambda} = 0,$$

selon le signe de $b^2 - d^2$. On trouve également des résultats pour des cas particuliers, tels que celui proposé par Crauste *et al.* [33] pour l'équation

$$\lambda^2 + a\lambda + b - be^{-\lambda\tau} = 0,$$

dans le cadre de l'étude d'un modèle de production des globules rouges.

Enfin, Ruan & Wei [118] ont proposé un résultat pour l'existence d'une bifurcation de Hopf pour l'équation caractéristique

$$\lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c + de^{-\lambda\tau} = 0,$$

lorsque τ augmente. Les auteurs appliquent ce résultat à un modèle de production de la testostérone, en montrant que l'augmentation du temps nécessaire à l'hormone associée LH pour se diffuser dans le corps peut entraîner l'apparition de solutions périodiques pour le système.

Dans les cas où l'on considère un autre paramètre de bifurcation que le retard ou bien que les paramètres du modèle dépendent eux-aussi du paramètre de bifurcation, il est parfois compliqué d'obtenir une expression explicite de la valeur pour laquelle la

bifurcation de Hopf se produit. On peut alors essayer de trouver le point de bifurcation de manière implicite, comme nous allons le présenter maintenant.

1.3.3.2. *Méthodes géométriques*

Nous nommons "méthodes géométriques explicites" les résultats qui associent l'occurrence d'une bifurcation de Hopf au point $\nu = \nu_0$ à des propriétés d'une fonction $\mathcal{G} : \nu \mapsto \mathcal{G}(\nu)$ au point $\nu = \nu_0$. Un premier exemple concerne l'étude proposée par Smith [131] d'un modèle composé d'un groupe d'individus immatures structuré en maturité et d'un compartiment d'individus matures, avec une vitesse de maturation pour les immatures dépendant de la quantité d'individus matures. L'équation caractéristique correspondante est donnée par

$$\lambda^2 + a\lambda + b - (a\lambda + b)e^{-\lambda} = 0, \tag{1.16}$$

et l'auteur montre que si b_0 est une racine de $\mathcal{G}$, où $\mathcal{G}$ est définie sur $]0, \pi^2[$ par

$$\mathcal{G}(b) = a + \frac{\sqrt{2b}\sin\sqrt{2b}}{2(1-\cos\sqrt{2b})},$$

alors (i) pour $0 < b < b_0$, l'unique point d'équilibre est stable, (ii) pour $b > b_0$, l'unique point d'équilibre est instable et (iii) une bifurcation de Hopf se produit pour $b = b_0$.

Les autres exemples sont basés sur un article de Beretta & Kuang [13] qui proposent un cadre d'analyse lorsque le retard est choisi comme paramètre de bifurcation, *i.e.* dont l'équation caractéristique se formule

$$P(\lambda, \tau) + Q(\lambda, \tau)e^{-\tau\lambda} = 0, \tag{1.17}$$

avec la décomposition en partie réelle et partie imaginaire suivante :

$$P(\lambda, \tau) = P_R(\lambda, \tau) + iP_I(\lambda, \tau), \quad Q(\lambda, \tau) = Q_R(\lambda, \tau) + iQ_I(\lambda, \tau).$$

En particulier, les auteurs montrent que si on définit

- $F(\omega, \tau) = |P(i\omega, \tau)|^2 - |Q(i\omega, \tau)|^2$ et I l'ensemble tel que si $\tau \in I$ alors $F(\cdot, \tau)$ possède une racine positive $\omega(\tau)$;

- l'angle $\zeta(\tau) \in [0, 2\pi]$ comme la solution pour $\tau \in I$ de

$$\begin{cases} \sin(\zeta(\tau)) = \dfrac{-P_R(i\omega(\tau),\tau)Q_I(i\omega(\tau),\tau) + P_I(i\omega(\tau),\tau)Q_R(i\omega(\tau),\tau)}{|Q(i\omega(\tau),\tau)|^2}, \\ \cos(\zeta(\tau)) = \dfrac{-P_R(i\omega(\tau),\tau)Q_R(i\omega(\tau),\tau) + P_I(i\omega(\tau),\tau)Q_I(i\omega(\tau),\tau)}{|Q(i\omega(\tau),\tau)|^2}. \end{cases}$$

  (pour laquelle il existe une expression explicite par morceaux) ;

- et S_n la fonction qui pour tout $n \in N$ est définie par

$$S_n(\tau) := \tau - \frac{\zeta(\tau) + 2n\pi}{\omega(\tau)}, \quad n \in \mathbb{N}, \tau \in I,$$

alors on a le théorème suivant :

Théorème 1.8. *Supposons que $\omega(\tau)$ est une racine positive de $F(\cdot,\tau)$ définie pour $\tau \in I, I \subset \mathbb{R}_+$, et qu'il existe $\tau^* \in I$ et $n \in \mathbb{N}$ tels que*

$$S_n(\tau^*) = 0.$$

Alors il existe une paire de racines imaginaires pures $\lambda_\pm(\tau^*) = \pm i\omega(\tau^*)$ de (1.17) qui traverse l'axe des imaginaires de gauche à droite si $\sigma(\tau^*) > 0$ et de droite à gauche si $\sigma(\tau^*) < 0$, avec

$$\sigma(\nu^*) = \operatorname{sign}\left\{\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}\tau}\Big|_{\lambda=i\omega(\tau^*)}\right\} = \operatorname{sign}\left\{F'_\omega(\omega(\tau^*),\tau^*)\right\}\operatorname{sign}\left\{\frac{\mathrm{d}S_n(\tau)}{\mathrm{d}\tau}\Big|_{\tau=\tau^*}\right\}. \tag{1.18}$$

Les auteurs appliquent eux-même leur résultat dans le cas où

$$D(\lambda,\tau) := a(\tau)\lambda + b(\tau) + c(\tau)e^{-\lambda\tau},$$

et retrouvent cette équation caractéristique pour un modèle de population d'invertébrés immobiles répartis entre une population adulte qui meurt aléatoirement et une population de juvéniles dont l'apparition est régulée par l'espace laissé disponible par les adultes. Ils localisent une bifurcation de Hopf lorsque le temps entre l'apparition d'un juvénile et son passage à l'âge adulte.

Les auteurs proposent également une application du Théorème 1.8 dans le cas où

$$D(\lambda,\tau) := \lambda^2 + a(\tau)\lambda + b(\tau) + (\lambda c(\tau) + d(\tau))e^{-\lambda\tau},$$

et l'appliquent à un modèle de population d'invertébrés immobiles proche du précédent si ce n'est que dans l'espace occupé par les juvéniles est à présent pris en compte lors du calcul du taux d'apparition de nouveaux juvéniles.

Le cadre d'analyse proposé par Beretta & Kuang est utilisé par Crauste [31] pour un modèle de production des cellules sanguines associé à une équation caractéristique de la forme $\lambda + A(\tau) - B(\tau)e^{-\lambda\tau} = 0$. On retrouve une utilisation similaire du Théorème 1.8 par Adimy *et al.* [1] pour un modèle de prolifération de cellules souches avec cette fois-ci un nombre n de compartiments, et autant de retards. Enfin on retrouve, dans un article de Adimy *et al.* [3] consacré à nouveau à un modèle pour les cellules hématopoïétiques, un résultat géométrique pour l'analyse de stabilité d'un modèle à retard dépendant de l'état. En effet, les auteurs parviennent à montrer que si le retard dépendant de l'état est donné par $\tau(x) = \mu\tilde{\tau}(x)$, il existe une valeur μ_c telle que le point d'équilibre du système est stable pour $\mu \in [0, \mu_c)$ et une bifurcation de Hopf se produit pour $\mu = \mu_c$.

On présente enfin un résultat issu d'une "méthode géométrique implicite", dans le sens où la valeur ν_0 à laquelle une bifurcation se produit est obtenue à partir d'un critère géométrique sur des fonctions de ω dans le cas où les valeurs propres imaginaires pures s'écrivent $\lambda = i\omega$. Cette méthode porte le nom de "D-décomposition". Un exemple d'utilisation de cette méthode est donné par Mahaffy, Bélair et Mackey [96], qui proposent d'analyser les changements de stabilité d'un modèle de production des globules rouges en cas d'augmentation du taux de mort des globules rouges. Ils montrent que l'équation caractéristique correspondante est donnée par

$$(\lambda + \gamma)(\lambda + k) = -A(\gamma)e^{-\lambda T}.$$

Les auteurs observent que si $\lambda = i\omega$ est solution de $(\lambda + \gamma)(\lambda + k) = -\mathcal{A}e^{-\lambda T}$, alors γ et $\mathcal{A}$ sont donnés par

$$\mathcal{A}(\omega) = (\omega^2 + k^2)/D \quad \text{ et } \gamma(\omega) = (\omega \sin \omega T - k \cos \omega T)/D.$$

Les auteurs parviennent ensuite à montrer que si ω_0 est la valeur telle que $A(\gamma(\omega)) = \mathcal{A}(\omega)$ et $\gamma_0 = \gamma(\omega_0)$, alors le point d'équilibre du système est stable pour $\gamma \in [0, \gamma_0)$, une bifurcation de Hopf se produit pour $\gamma = \gamma_0$ et le point d'équilibre est instable pour $\gamma \geq \gamma_0$. Ils reproduisent ainsi les oscillations observées dans la quantité de globules rouges chez des lapins atteints de anémie hémolytique auto-immune. On notera que bien qu'un déplacement de gauche à droite dans le plan (γ, A) peut entrainer une entrée dans la région de stabilité, la dépendance de A en γ implique que l'augmentation de γ a une conséquence inverse, puisqu'elle entraine une sortie de la zone de stabilité.

1.3.3.3. *Conclusion*

Dans le chapitre 3, nous étudions la stabilité d'un système de deux équations à retard pour la production de plaquettes, et l'équation caractéristique correspondante est donnée par

$$\lambda^3 + a(\nu)\lambda^2 + b(\nu)\lambda + c(\nu) + (d(\nu)\lambda^2 + g(\nu)\lambda - c(\nu))e^{-\lambda} = 0. \tag{1.19}$$

L'équation caractéristique la plus proche pour laquelle il existe une méthode explicite est

$$\lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c + de^{-\lambda\tau} = 0,$$

étudiée par Ruan & Wei [118], mais cette méthode repose sur le degré 0 du polynôme $Q(\cdot, \nu)$. Il est cependant possible d'adapter le Théorème 1.8 aux cas dans lesquels $\tau = 1$ et le paramètre de bifurcation ν est différent du retard. C'est ce que nous proposons dans le chapitre 3 pour un cas particulier de (1.19), ainsi qu'une application à l'étude des maladies caractérisées par la présence d'oscillations du nombre de plaquettes.

Le tableau ci-dessous présente les différents résultats existants en fonction du type de méthode (explicite, géométrique explicite ou géométrique implicite), ainsi qu'en fonction du "degré" de l'équation caractéristique correspondante

$$P(\lambda, \nu) + Q(\lambda, \nu)e^{-\tau\lambda} = 0,$$

terme par lequel nous désignons le couple d'entiers (m, n) tels que $P(\cdot, \nu) : \mathbb{C} \to \mathbb{C}$ est un polynôme de degré m et $Q(\cdot, \nu) : \mathbb{C} \to \mathbb{C}$ est un polynôme de degré n.

Enfin, le chapitre 4 est dédié à l'analyse d'une équation différentielle à deux retards dont la linéarisation est de la forme $y'(t) = -A\gamma y(t) + B(y(t-1) + e^{-\tau A}y(t-1-\tau))$. L'analyse de stabilité se fait alors à l'aide de la méthode de "D-décomposition" présentée plus haut. On observe alors le même résultat contre-intuitif présenté au-dessus, avec une contradiction entre l'effet sur la stabilité d'un déplacement de gauche à droite et celui d'une augmentation du paramètre associé à l'axe des abscisses.

1.4. Plan détaillé de la thèse

Les modèles les plus récents, tels qu'on les trouve dans [5] et [82], ne font qu'un usage limité des outils mentionnés au-dessus en raison de leur complexité. Nous souhaitons dans ce manuscrit explorer des hypothèses biologiques menant à des modèles et des équations plus simples, afin d'obtenir des outils permettant d'analyser précisément le rôle

Degré	Équation	Paramètre	Source	Type de résultat
(1,0)	$\lambda + a + be^{-\lambda\tau} = 0$	τ	[32]	Explicite
	$a(\tau)\lambda + b(\tau)\lambda + c(\lambda)e^{-\lambda\tau} = 0$	τ	[13]	Géométrique explicite
	$\lambda + \nu e^{-\lambda} = 0$	ν	[32]	Explicite
(2,0)	$\lambda^2 + a\lambda + b + de^{-\lambda\tau} = 0$	τ	[28]	Explicite
	$\lambda^2 + a\lambda + b + be^{-\lambda\tau} = 0$	τ	[33]	Explicit
	$(\lambda + \gamma)(\lambda + k) + A(\gamma)e^{-\lambda T} = 0$	γ	[96]	D-décomposition
(2,1)	$\lambda^2 + a\lambda + b + (c\lambda + d)e^{-\lambda\tau} = 0$	τ	[28]	Explicite
	$\lambda^2 + a\lambda + b - (a\lambda + b)e^{-\lambda} = 0$	b	[131]	Géométrique explicite
	$\lambda^2 + a(\tau)\lambda + b(\tau) + (c(\tau)\lambda + d(\tau))e^{-\tau\lambda} = 0$	τ	[13]	Géométrique explicite
(3,0)	$\lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c + de^{-\lambda\tau} = 0$	τ	[118]	Explicite
(3,1)	$\emptyset$			
(3,2)	$\lambda^3 + a(\nu)\lambda^2 + b(\nu)\lambda + c(\nu) +$ $(d(\nu)\lambda^2 + g(\nu)\lambda - c(\nu))e^{-\lambda} = 0$	ν	Ch. 3	Géométrique explicite

Tableau 1. I. Récapitulatif des résultats de bifurcation de Hopf existants en fonction de l'équation. Pour rappel, "explicite" signifie que la valeur du paramètre pour laquelle une bifurcation se produit est exprimée explicitemement ; "géométrique explicite" signifie que l'occurrence d'une bifurcation de Hopf au point $\nu = \nu_0$ est associée à des propriétés d'une fonction $\mathcal{G}$ au point $\nu = \nu_0$; et "D-décomposition" signifie que la valeur de ν pour laquelle une bifurcation se produit est donnée par $\nu_0 = \nu(\omega_0)$ où ω_0 est exprimé implicitement comme la solution d'une équation.

de chaque paramètre dans les comportements en temps long. Toutefois, certaines propriétés des équations issues des modèles que nous proposons n'ont pas été étudiées, il est donc nécessaire de produire des nouveaux résultats mathématiques que nous détaillerons dans les chapitres 2, 3 et 4 de cette thèse.

1.4.1. Oscillations et stabilité d'une équation à retard pour la mégacaryopoïèse

Dans le chapitre 2, nous proposons un modèle pour la mégacaryopoïèse constitué de 4 compartiments :

— le compartiment des cellules souches (HSC), que l'on considère de quantité constante ;

— le compartiment des mégacaryoblastes, divisés en n sous-compartiments structurés en âge correspondant aux divisions successives nécessaires avant l'apparition de mégacaryocytes, le premier sous-compartiment étant alimenté par le compartiment HSC ;

— le compartiment des mégacaryocytes, structuré en âge et alimenté par le compartiment des mégacaryoblastes ;

— et le compartiment des plaquettes, structuré en âge et alimenté par le compartiment des mégacaryocytes avec un coefficient d'expansion A.

Le nombre de cellules $C(a,t)$ d'âge a au temps t de chaque compartiment structuré en âge est décrit à l'aide d'une équation aux dérivés partielles de la forme

$$\frac{\partial}{\partial t}C(t,a) + \frac{\partial}{\partial a}C(t,a) = -\delta_C C(t,a), \quad 0 \leq t, 0 \leq a \leq \tau_C. \tag{1.20}$$

δ_C correspond au taux de mort, et τ_C correspond au temps que chaque cellule passe dans le compartiment (éventuellement infini). La régulation est assurée par la TPO de façon ponctuelle de la manière suivante :

— au temps t, la proportion de HSC s'engageant dans la lignée mégacaryocytaire est donnée par $\kappa(TPO(t))$, *i.e.* $mp_1(t,0) = \kappa(TPO(t))\,\mathrm{HSC}$, où $mt(t,a)$ est le nombre de mégacaryoblastes d'âge a au temps t ;

— au temps t, le nombre de plaquettes produites par un mégacaryocyte qui sort de son compartiment est donné par $A(TPO(t))$, *i.e.* $p(t,0) = A(TPO(t))m(t,\tau_{Mk})$, où $p(t,a), m(t,a)$ sont respectivement le nombre de plaquettes et le nombre de mégacaryocytes d'âge a au temps t.

En utilisant la méthode des caractéristiques, il est possible d'obtenir une expression $m(t,\tau_{Mk})$ en fonction de $mp_1(t-\tau_{Mk}-n\tau,0)$, donc en fonction de $\kappa(\mathrm{TPO}(t-\tau_{Mk}-n\tau))$, ce qui mène à une équation différentielle à retard pour la population totale de plaquettes $P(t) = \int_0^{+\infty} p(t,a)\,\mathrm{d}a$ en fonction de $\mathrm{TPO}(t-\tau_{Mk}-n\tau)$ et $\mathrm{TPO}(t)$. Enfin, l'hypothèse selon laquelle au temps t la concentration de TPO dépend du nombre de plaquettes, *i.e.* $\mathrm{TPO}(t) = \overline{\mathrm{TPO}}(P(t))$ est introduite. La dynamique du nombre de plaquettes est alors décrite par l'EDR suivante pour $t \geq r$:

$$\frac{d}{dt}x(t) = -\gamma x(t) + f(x(t))g(x(t-r)), \tag{1.21}$$

avec $r := \tau_{Mk} + n\tau$, γ le taux de mort des plaquettes et

$$f := A \circ \overline{\mathrm{TPO}} \quad \text{and} \quad g := 2^n e^{-\delta n\tau} e^{-\delta_{Mk}\tau_{Mk}} HSC\kappa \circ \overline{\mathrm{TPO}}.$$

Après avoir montré l'existence d'un unique point fixe x^* pour (1.21), nous étudions la stabilité locale de ce point fixe à partir de l'équation caractéristique qui lui est associée :

$$\lambda + \gamma - g(x^*)f'(x^*) - g'(x^*)f(x^*)e^{-\lambda r} = 0.$$

Pour étudier le comportement global des solutions de (1.21), il est nécessaire de faire appel aux outils présentés plus haut. Ainsi, les résultats de transformation et de correspondance entre équations et inéquations différentielles présentées dans la partie 1.3.2 sont utilisés pour montrer que si

$$rqe^{(\gamma+p)r} > \frac{1}{e}, \tag{1.22}$$

avec

$$\begin{cases} p &= -f'(x^*)\,g(x^*) &> 0, \\ q &= -f(x^*)\,g'(x^*) &> 0, \end{cases}$$

alors toutes les solutions de (1.21) sont oscillantes. Une condition additionnelle est également donnée de manière à ce que la condition (1.22) soit nécessaire et suffisante. Nous montrons finalement que chacun de ces deux résultats est équivalent respectivement à une condition suffisante et à une condition nécessaire et suffisante chacune déjà établie dans la littérature pour des cas particuliers de (1.21).

Nous commençons l'étude de la stabilité globale des solutions de (1.21) en prouvant la convergence asymptotique des solutions non-oscillantes. Pour prouver la convergence asymptotique des solutions oscillantes de (1.21), nous introduisons la suite $(t_n^*)_{n\in\mathbb{N}}$ des temps $t > 0$ tels que $x'(t_i^*) = 0$ pour $i \in \mathbb{N}$. Comme mentionné dans la partie 1.3.1.3, nous construisons ensuite deux suites $(y_n)_{n\in\mathbb{N}}$ et $(z_n)_{n\in\mathbb{N}}$ de $\mathbb{R}$ telles que $y_n \leq x(t_{2n}^*)$ et $x(t_{2n+1}^*) \leq z_n$ pour tout $n \in \mathbb{N}$. Nous parvenons ensuite à montrer que si

$$x(t) \neq x^* \text{ pour } t \in [0, r), \quad \gamma r \leq 1, \text{ et } \quad rf(x^*) \sup_{x\in\mathbb{R}^+} |g'(x)| < 1,$$

alors $\lim_{n\to+\infty} y_n = x^*$ et $\lim_{n\to+\infty} z_n = x^*$. Ainsi, nous avons identifié des conditions suffisantes pour la convergence asymptotique de toutes les solutions de (1.21) vers le point fixe x^*. La dernière partie du chapitre 2 est consacrée à l'étude de l'impact des conditions initiales d'une version simplifiée de notre modèle pour la mégacaryopoïèse sur la première partie de la condition suffisante, $x(t) \neq x^*$ pour $t \in [0, r)$.

1.4.2. Étude de stabilité pour un modèle de la mégacaryopoïèse avec vitesse de maturation variable

Dans le chapitre 3, nous proposons d'évaluer la pertinence d'une hypothèse biologique pour la mégacaryopoïèse en étudiant sa capacité à reproduire les dynamiques saines et pathologiques observées dans le nombre de plaquettes. En effet, nous construisons un modèle basé sur les observations mentionnées plus haut [103, 105] qui remettent en question la nécessité d'une régulation *via* une action sur les mégacaryocytes. Le modèle est composé de deux populations, structurés différemment. La première, la population des mégacaryoblastes, est structurée en maturité, et sa vitesse de maturation $V(T(t))$ est une fonction croissante de $T(t)$ la concentration en TPO. La dynamique du nombre $m(t,x)$ de mégacaryoblastes de maturité x au temps t est donc décrite à l'aide de l'EDP suivante

$$\frac{\partial}{\partial t}m(t,x) + V(T(t))\frac{\partial}{\partial x}m(t,x) = -\delta m(t,x), \quad t \geq 0, 0 \geq x \geq 1. \tag{1.23}$$

La population de plaquettes est structurée en âge, et décrite par une équation similaire à (1.20). Nous considérons que lorsqu'un mégacaryoblaste arrive à maturité, celui-ci se divise en deux mégacaryocytes qui libèrent directement A plaquettes, *i.e.* $p(t,0) = 2Am(t,1)$. Une telle simplification permet d'explorer le potentiel d'une vitesse de maturité régulée par la TPO, de manière à adapter ensuite la complexification aux limites observées dans ce premier modèle.

La méthode des caractéristiques permet d'obtenir deux équations à retard pour les populations totales $M(t) = \int_0^1 m(t,x)\,\mathrm{d}x$ et $P(t) = \int_0^{+\infty} p(t,a)\,\mathrm{d}a$, dont le retard $\tau(t)$ au temps t est défini de manière implicite comme la solution de

$$\int_{t-\tau(t)}^{t} V(T(s))\,\mathrm{d}s = 1, \tag{1.24}$$

où V est la vitesse de maturation. Nous avons donc un retard dépendant de l'état. Enfin, nous introduisons une équation pour la dynamique de la concentration $T(t)$ de TPO en fonction de $M(t)$ et $P(t)$, qui à l'aide de l'approximation de quasi-état-d'équilibre (*quasi-steady-state*) permet d'exprimer la quantité de TPO en fonction de $M(t)$ et $P(t)$, *i.e.* $T(t) = \overline{T}(M(t), P(t))$. Nous obtenons alors un système de deux équations à retard dépendant de l'état pour la mégacaryopoïèse.

La première étape de l'analyse de ce système consiste à identifier des conditions pour que les solutions soient bornées et positives. Pour simplifier les étapes suivantes, nous introduisons une nouvelle variable temporelle ajustée par rapport à la vitesse de

maturation, de telle sorte que le système correspondant à cette variable est composée de deux équations à retard fixe. Ce système à retard fixe est utilisé pour montrer l'existence et l'unicité des solutions.

Ensuite, nous établissons des conditions de manière à ce que notre système ne possède qu'un seul point fixe non-trivial. La stabilité de ce point fixe est étudiée en linéarisant le système autour de celui-ci, et nous établissons que l'équation caractéristique associée est donnée par

$$\lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c + (d\lambda^2 + g\lambda - c)e^{-\lambda} = 0, \tag{1.25}$$

où les paramètres a, b, c, d et g dépendent des paramètres du modèle. Comme indiqué dans la partie 1.3.3, cette équation caractéristique n'est couverte par aucun résultat existant. Plus généralement les résultats pour des cas où le paramètre de bifurcation n'est pas le retard sont rares. Nous proposons donc une adaptation d'un résultat de Beretta *et al.* [13] aux équations caractéristiques de la forme :

$$P(\nu, \lambda) + Q(\nu, \lambda)e^{-\lambda} = 0.$$

Ce résultat appartient à la catégorie décrite précédemment des méthodes "géométriques explicites", puisqu'il relie l'apparition d'une valeur propre imaginaire pure au point $\nu = \nu_0$ à des propriétés d'une fonction $\mathcal{G} : \nu \mapsto \mathcal{G}(\nu)$ au point $\nu = \nu_0$. Ce résultat est ensuite appliqué à notre modèle *via* l'équation (1.25), de telle sorte que l'évolution de la stabilité du point fixe de notre système lorsqu'un paramètre est modifié peut être évaluée.

Enfin, nous présentons une application de ce résultat à l'effet de l'augmentation du taux de mort des mégacaryoblastes δ sur l'existence de solutions périodiques. Pour cela, les paramètres du modèle sont évalués à partir de la littérature lorsque cela est possible, et dans le cas contraire à partir de l'état d'équilibre du système (pour trois paramètres sur dix). Nous sommes alors capables de montrer que l'augmentation du taux de mort δ des mégacaryoblastes conduit à l'apparition de solutions périodiques, en accord avec les observations cliniques de la thrombopénie cyclique amégacaryocytaire. Cela renforce l'hypothèse selon laquelle l'impact du nombre de plaquettes sur les mégacaryocytes n'est pas essentiel dans le mécanisme de régulation de la mégacaryopoïèse.

1.4.3. Étude d'un modèle à deux retards correspondant à une hypothèse alternative pour la mort des plaquettes

Dans le but de reproduire le phénomène de la thrombopénie cyclique auto-immune, il est possible d'adapter le modèle présenté dans le chapitre 3 en considérant que les plaquettes ont un temps de vie τ_2 fini. Cela a pour conséquence d'introduire un nouveau retard fixe dans le modèle. Afin d'établir une étude préliminaire des rôles que peuvent respectivement avoir le taux de mort aléatoire γ et la durée de survie des plaquettes τ_2, nous introduisons un modèle dans lequel la dynamique du nombre de mégacaryocytes est simplifiée puisque le taux de création des nouveaux mégacaryocytes est donné par une fonction g du nombre de plaquettes. En considérant que les mégacaryocytes produisent des plaquettes un temps τ_1 après avoir été créés, la dynamique du nombre de plaquettes est décrite par une équation différentielle à deux retards de la forme

$$x'(t) = -\gamma x(t) + g(x(t-\tau_1)) - g(x(t-\tau_1-\tau_2))e^{-\gamma\tau_2}.$$

En linéarisant autour d'un point fixe donné x^*, nous obtenons une équation dont la stabilité dépend du nombre de racines à partie réelle positive de l'équation

$$\lambda = -A + B\Big[e^{-\lambda} - e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)}\Big], \tag{1.26}$$

où $A > 0$, $B \in \mathbb{R}$ et $\tau > 0$ dépendent des paramètres du modèle. Puisque pour $B = 0$ l'unique valeur propre $\lambda = -A$ est à partie réelle négative, le système peut être déstabilisé *via* une bifurcation de Hopf en augmentant B s'il existe un triplet (A_0, τ_0, B_0) tel que (1.26) possède une paire de racines imaginaires pures et que $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda)}{\mathrm{d}\tau}\Big|_{(A_0,\tau_0,B_0)} \neq 0$ ou $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda)}{\mathrm{d}A}\Big|_{(A_0,\tau_0,B_0)} \neq 0$ (la condition de transversalité). Pour établir l'existence de telles racines dans les plans (A, B) et (τ, B), nous faisons appel à la méthode de D-décomposition présentée dans la partie 1.3.3.2 : après avoir fixé A (resp. τ), on identifie numériquement pour $\omega \in [0, 3\pi]$ les paires de paramètres (τ, B) (resp. (A, B)) telles que $\lambda = i\omega$ est une racine de (1.26). Combiné à l'analyse de la condition de transversalité, cela nous permet de déterminer des zones des plans (τ, B) et (A, B) correspondant à différents nombres de valeurs propres à partie réelle positive. La zone pour laquelle il n'y en a aucune est la zone de stabilité, et les zones pour lesquelles ce nombre est supérieur à zéro constitue la zone d'instabilité. Enfin, la variété centre associée à la valeur propre nulle est analysée, et l'analyse de la variété centre associée aux bifurcations de Hopf permet de déterminer si cette perte de stabilité s'accompagne de l'apparition de solutions périodiques ou non.

De la même manière, les doubles bifurcations de Hopf présentes pour A petit sont étudiées à l'aide de l'analyse de la variété centre associée. Le déploiement associé à cette double bifurcation est obtenu, et permet d'identifier le sous-espace de paramètres dans lequel des comportements dynamiques complexes tels que des tores sont possibles. Nous procédons à des simulations dans ces espaces de paramètres pour confirmer la présence de dynamiques complexes.

Enfin, l'analyse de stabilité locale est appliquée au modèle pour la production des plaquettes présenté ci-dessus. Pour reproduire les observations selon lesquelles le système de rétroaction sature à partir d'un certain niveau de stimulation et maintient une production de plaquettes positive même en l'absence de stimulation, la fonction de rétroaction g est posée comme $g(P) := f_0 \frac{\sigma^n}{\sigma^n + P^n} + \beta_0$. Les valeurs observées à l'état d'équilibre pour différents états du système de rétroaction (normal, saturé et désactivé) permettent d'obtenir des valeurs pour les paramètres f_0, σ et β_0, et des valeurs pour τ_1 et τ_2 sont obtenues dans la littérature. Le paramètre γ est choisi à partir d'un ajustement effectué pour un autre modèle pour la mégacaryopoïèse [82], et le paramètre n est fixé de telle sorte que le système obtenu avec les paramètres observés chez les patients sains soit stable. La superposition de l'évolution du paramètre B alors que τ_2 diminue sur les régions de stabilité dans le plan (τ_2, B) permet d'établir que si τ_2 diminue de plus d'un jour en dessous de la valeur normale (de 8.4 jours à 7 jours), des oscillations apparaissent dans le nombre de plaquettes. Un résultat similaire est obtenue pour l'augmentation du taux de mort aléatoire γ des plaquettes, puisque la stabilité est perdue lorsqu'il augmente au-delà de 0.625 jour^{-1} (pour une valeur normale à 0.05 jour^{-1}). Au premier abord cela indique qu'il est plus probable la thrombopénie cyclique auto-immune s'explique par un fonctionnement accru du mécanisme responsable de la destruction des plaquettes en fin de vie, plutôt que par une destruction plus importante des plaquettes sans distinction d'âge, bien que cela doive être confirmé auprès de biologistes experts de la mégacaryopoïèse.

Chapitre 2

OSCILLATIONS AND ASYMPTOTIC CONVERGENCE FOR A DELAY DIFFERENTIAL EQUATION MODELING PLATELET PRODUCTION

Cet article a été accepté par la revue *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*.

Les principales contributions de *Loïs Boullu* à cet article sont présentées, à partir d'une version préliminaire du modèle et de quelques pistes de réflexion pour l'étude de sa stabilité proposé par les trois autres co-auteurs.

— État de l'art pour les résultats mathématiques

— Étude de stabilité locale

— Consolidation de l'étude de la stabilité globale

— Application des résultats pour les oscillations à des modèles pré-existants

— Simulations

— Étude de l'impact des conditions à $t = 0$ sur la position initiale par rapport au point d'équilibre

Oscillations and Asymptotic Convergence for a Delay Differential Equation Modeling Platelet Production

Loïs Boullu[1,2,3,4], Mostafa Adimy[4], Fabien Crauste[5], Laurent Pujo-Menjouet[1,2]

[1] *Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR 5208,* [2] *Institut Camille Jordan, 43 blvd. du 11 novembre 1918, F-69622 Villeurbanne cedex, France, and Inria, Villeurbanne, France,* [3] *Département de Mathématiques et de statistiques de l'Université de Montréal, Pavillon André-Aisenstadt, 2920, chemin de la Tour, Montréal (Québec) H3T 1J4 Canada,* [4] *Inria, Université de Lyon, Université Lyon 1,* [5] *Institut Mathématiques de Bordeaux, 351 cours de la Libération, Talence, France*

Résumé

L'existence de solutions oscillantes et la convergence asymptotique d'une équation différentielle non-linéaire à retard issue de la modélisation de la production des plaquettes sont analysées. Quatre différents types de compartiments sont considérés qui correspondent aux différentes niveaux de maturité : le compartiment des cellules souches, ceux des mégacaryoblastes, celui des mégacaryocytes et celui des plaquettes. Le modèle inclut aussi la quantité en circulation d'une cytokine régulatrice de la mégacaryopoïèse, la thrombopoïétine (TPO).

Le modèle initial consiste en un système d'équations différentielles partielles non-linéaires structurées en âge, dans lequel chaque équation décrit la dynamique d'un compartiment. Ce système est réduit à une unique équation différentielle non-linéaire à retard décrivant la dynamique de la quantité de plaquettes dans le sang, pour laquelle le retard correspond à la durée du processus de différentiation.

Une fois le modèle introduit, nous présentons la preuve de l'existence d'un unique état d'équilibre pour l'équation différentielle à retard. Puis nous déterminons des conditions nécessaires et suffisantes pour l'existence de solutions oscillantes. Ensuite, nous établissons des conditions suffisantes pour la stabilité asymptotique locale, ainsi que pour la

convergence asymptotique de cet état d'équilibre. Enfin, nous présentons une rapide analyse de l'influence des conditions initiales pour $t = 0$ sur la preuve de la convergence asymptotique.
Mots-clés : Mégacaryopoïèse, plaquettes, oscillations, stabilité, retard.

Abstract

We analyze the existence of oscillating solutions and the asymptotic convergence for a nonlinear delay differential equation arising from the modeling of platelet production. We consider four different cell compartments corresponding to different cell maturity levels: stem cells, megakaryocytic progenitors, megakaryocytes, and platelets compartments, and the quantity of circulating thrombopoietin (TPO), a platelet regulation cytokine.

Our initial model consists of a nonlinear age-structured partial differential equation system, where each equation describes the dynamics of a single compartment. This system is reduced to a single nonlinear delay differential equation describing the dynamics of the platelet population, in which the delay accounts for a differentiation time.

After introducing the model, we prove the existence of a unique steady state for the delay differential equation. Then we determine necessary and sufficient conditions for the existence of oscillating solutions. Next we set up conditions to get local asymptotic stability and asymptotic convergence of this steady state. Finally we present a short analysis of the influence of the conditions at $t = 0$ on the proof for asymptotic convergence.

Keywords: Megakaryopoiesis, platelet, oscillations, stability, delay.

2.1. Introduction

Megakaryopoiesis, also known as thrombopoiesis or thrombocytopoiesis, is the process of production and regulation of platelets, the blood elements in charge of hemostasis [146]. Like other blood cells (white blood cells, red blood cells), platelets originate from hematopoietic stem cells (HSC). HSCs that commit to the megakaryocytic lineage become megakaryocytic progenitors, which then differentiate through successive divisions into megakaryocytic precursors, called megakaryocytes. They are considered as the last stage of differentiation before producing mature differentiated cells. Megakaryocytes are very large cells of about 40 to 100 μm of diameter, which corresponds to approximately 10 to 15 times the size of an average red blood cell. This large size is due to the fact that

they perform endomitosis (division of the nucleus *without* cell division) and become polyploid (with a nucleus containing multiple pairs of DNA), before finally producing platelets through a fragmentation process [38]. Each megakaryocyte produces, in average, between 2,000 and 3,000 platelets [63].

Platelets, which are enucleated cells, enter the bloodstream after production. The platelet lifespan in circulating blood is about 7 to 10 days in humans, and 4 days in mice [124]. The density of platelets is stable in every individual (150–400$\times 10^9$ cells.L^{-1} in the healthy human adult, compared to 1,000-1,500$\times 10^9$ cells.L^{-1} in normal mice), but it may vary between individuals [70], in particular in clinically significant disorders. The two main ones are thrombocytopenia and thrombocytosis. Thrombocytosis, characterized in humans by platelet counts greater than 600×10^9 cells.L^{-1}, can increase the risk for thrombotic events, including stroke, peripheral ischemia, and myocardial infarction [111]. Thrombocytopenia, also known as thrombopenia, corresponds to platelet counts less than 150×10^9 cells.L^{-1}, and can lead to inadequate clot formation and increased risk of bleeding. Cyclical thrombocytopenia (CT), a rare form of thrombocytopenia, is a disease characterized by oscillations of platelet counts with periods between 20 and 40 days [135] in humans, whose origin is currently unknown.

Several cytokines regulate platelet production, at various stages of differentiation [35, 152]. The main cytokine involved in megakaryopoiesis is thrombopoietin, or TPO: it has been shown to stimulate HSC differentiation [35], megakaryocytic progenitor proliferation and differentiation into megakaryocytes [110], and megakaryocyte production [110], and to induce megakaryocyte endomitosis, cytoplasmic expansion, membrane maturation and platelet release [71, 111].

TPO is constitutively produced by the liver [134] (and partially by kidneys and bone marrow). This means that production of TPO is not directly controlled by the platelet count. Nevertheless, the level of circulating TPO depends on the platelet count: these latter fix TPO on their surface through the protein c-Mpl. Consequently, the more circulating platelets the less circulating TPO [70], implying a decrease in platelet production, resulting in less in circulating platelets.

Mathematical modeling of thrombopoiesis has not attracted so much attention so far. Over the past thirty years, to our knowledge, five attempts to model platelet dynamics can be found, mostly focused on the description of CT.

Following early works by Wichmann *et al.* [149] and Eller *et al.* [42], in 2000 Santillan *et al.* [121] proposed an age-structured model for the regulation of platelet production, which is compared to both normal and pathological platelet production. The model is based on previous works by Bélair *et al.* [11] on erythropoiesis, and considers explicitly ploidy classes for megakaryocytes: three different classes (low, average and high ploidy) are described, and the recruitment of megakaryocytes depends linearly on the TPO concentration. Santillan *et al.* [121] investigated the existence of steady states and estimated parameters from data on thrombocytopenic sheep, healthy human adults, and mice. They studied, in particular, numerical description of CT, and showed that data can be reproduced for large platelet destruction rates.

In 2008, Apostu and Mackey [6], inspired by a model of hematopoiesis dynamics describing the three main hematopoietic lineages [25, 26], focused on the causes of CT. Parameters were estimated and comparison to data indicated that the platelet destruction rate, the effective growth rate of megakaryocytes, the minimal number of platelets released per megakaryocyte, and the megakaryocyte maturation time played key roles in the appearance of oscillations in platelet production.

Most recently, Langlois *et al.* [82] investigated the normal and pathological dynamics of platelets in humans, observing the dynamics in the amounts of megakaryocytes, of platelets and of TPO, with an up-regulation by TPO of the proliferation rate of progenitors and of the growth rate of megakaryocytes. The result is a system of two differential equations with a distributed delay, for which they estimated parameter values using clinical data and model fits.

Similarly to Santillan *et al.* [121] and Apostu and Mackey [6], Langlois *et al.* [82] used numerical tools to find parameters associated with oscillatory behaviors, and generated simulations matching the oscillating platelet counts observed in CT patients. However, powerful analytical results can be found in the mathematical literature concerning the long term behavior of delay differential equations like the ones describing megakaryopoiesis. For example, results regarding oscillation properties of hematopoiesis models have been obtained. Gopalsamy *et al.* [49] found a sufficient condition for oscillating solutions for the Mackey-Glass equation [94]

$$\dot{x}(t) = -\gamma x(t) + \frac{B}{1 + [x(t-r)]^n}, \tag{2.1}$$

where $\gamma, B, r, n > 0$, as well as a criterion that makes it a necessary condition ; and Kulenovic and Ladas [78] found a necessary and sufficient condition for oscillating solutions for the Lasota-Wazewska model of the red blood cell supply in an animal [144]

$$x'(t) = -\gamma x(t) + \rho e^{-\mu x(t-r)}, \tag{2.2}$$

where $\mu, \rho, \gamma, r > 0$.

Results can also be found regarding global stability for the general case

$$x'(t) = F(t, x_t), \tag{2.3}$$

using so-called "Yorke functional" (see [109] for a review). A framework has also been built for a more restricted family of equations

$$x'(t) = f_1(x(t-r))g_2(x(t)) - f_2(x(t-r))g_1(x(t)). \tag{2.4}$$

In particular, Ivanov *et al.* [65] obtained two results on global stability, one delay-independent and the other delay-dependent. They successfully applied the second one to the two equations

$$x'(t) = -x(t)\phi(x(t-h)) + 1,$$

with ϕ increasing positive, and

$$x'(t) = -g(x(t)) + f(x(t-h)),$$

with g positive increasing and f positive.

In this paper, we explore the potential of such analytical tools by proposing a new age-structured model of megakaryopoiesis, focusing on the differentiation pathway (from HSC to progenitors to megakaryocytes) and including the role of TPO. Despite the various influences of TPO on the differentiation process, we will only consider in this work its influence on the initiation of the differentiation process (stimulation of HSC differentiation) and its termination (up-regulation of the amount of platelets obtained through fragmentation) in order to retain most of TPO influence on platelet production and to facilitate the model's analysis. Extensions of the current model could be considered in further analyses. Under these assumptions the age-structured model reduces to a scalar nonlinear delay differential equation on the platelet count which can be expressed as

$$x'(t) = -\gamma x(t) + f(x(t))g(x(t-r)), t \geq r, \tag{2.5}$$

with $\gamma, r > 0$ and f, g two decreasing positive functions. We notice that (2.5) is a generalization of (2.1) and (2.2), which motivates the search for a new criterion for the existence of oscillating solutions that would encompass the pre-existing results on these two subcases. We also notice that (2.5) is a subcase of both (2.3) and (2.4), but neither the "Yorke functional" nor the condition given in the result from Ivanov *et al.* [65] can be applied to (2.5).

Unlike Ivanov *et al.* [65], we decided to study the equilibrium as an attractor for solutions on $\mathbb{R}_+$ rather than on $\mathbb{R}$: in our case this requires to introduce a limitation on the initial behavior of the solution that we named the *constant initial sign* condition, which depends heavily on the conditions at $t = 0$. Therefore we focus on asymptotic convergence rather than on global asymptotic stability. Finally, while the existence of periodic solutions have been addressed both for generalizations [98] and subcases [14, 143] of (2.5), these questions are out of the scope of this paper.

The paper goes as follows. In Section 2.2, we present the new age-structured model. In Section 2.3 we reduce this model to a delay differential equation on the platelet count and prove that it has a unique steady state, which is locally asymptotically stable. We also give a result on the boundedness of the solutions. Section 2.4 is dedicated to determining a sufficient and necessary condition for the existence of oscillating solutions. We show that this condition is equivalent to those given in [49] and in [78]. In Section 2.5 we define what we mean by low initial slope and we give the proof for a new delay-dependent condition for asymptotic convergence. Finally, in Section 2.6, we return to the biological premises of our model used to obtain (2.5): using a simplified version of the age-structured model, we give sufficient conditions on the initial conditions implying the constant initial sign needed for asymptotic convergence.

2.2. An Age-Structured Model of Megakaryopoiesis

In order to model megakaryopoiesis, we consider 4 different cell populations: hematopoietic stem cells (HSC), megakaryocytic progenitors, megakaryocytes, and platelets, and the quantity of circulating thrombopoietin (TPO). They are represented in Figure 2.1.

Hematopoietic stem cells partly differentiate in megakaryocytic progenitors under the action of TPO [35]. Megakaryocytic progenitors differentiate through successive divisions, and produce megakaryocytes. Megakaryocytes no longer differentiate, they only mature,

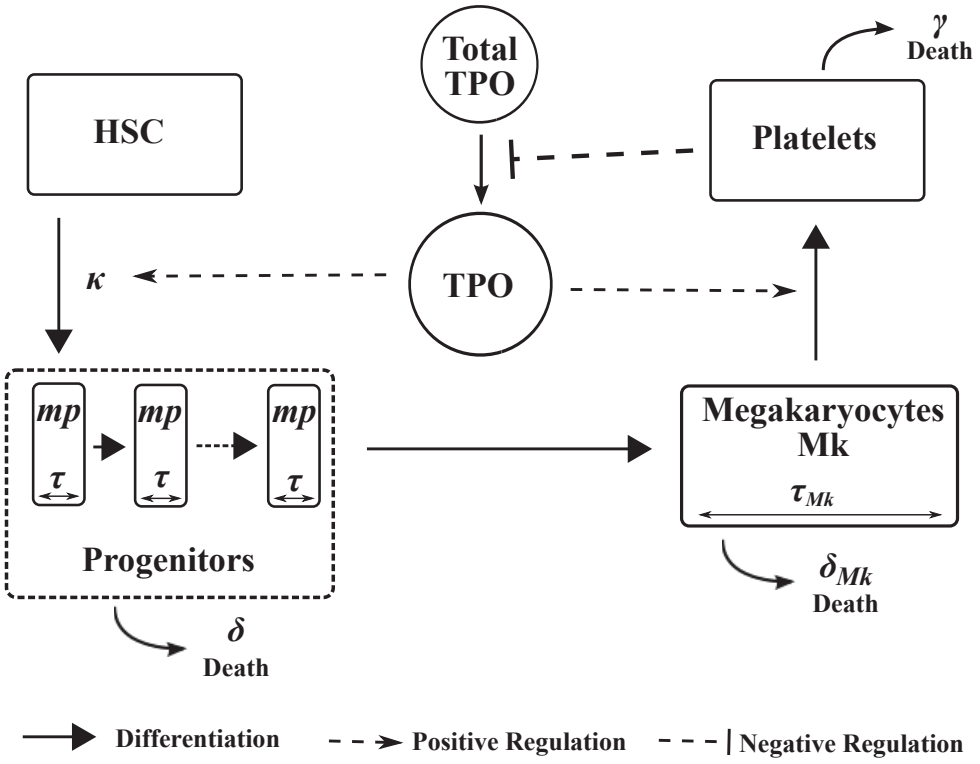


Figure 2.1. Model of Megakaryopoiesis. The linear differentiation process, starting from HSC and ending with platelets, is positively regulated by TPO. The quantity of TPO is in turn modulated by the number of platelets: the more platelets, the less circulating TPO.

without dividing. They perform endomitosis, increase their size (the size of their nucleus as well as the size of their cytoplasm), and finally produce platelets through a particular process of fragmentation [38]. The production of platelets, through the fragmentation of megakaryocytes, is also positively mediated by TPO [152].

TPO is constitutively produced by the liver [134]. However, the quantity of circulating TPO depends on the number of platelets which fix TPO on their surface and then negatively control the quantity of circulating TPO [70].

In order to model megakaryopoiesis and to analyze the resulting model, we give some biological assumptions, based on the above-mentioned remarks:

(H1) The number of HSC is constant over time, denoted by HSC;

(H2) The megakaryocytic progenitor cell cycle duration is assumed to be constant, equal to τ days;

(H3) The total quantity of TPO is constant, denoted by $TTPO$;

(H4) Circulating TPO positively mediates HSC differentiation in megakaryocytic progenitors, and fragmentation of megakaryocytes in platelets.

Assumption (H1) implies that we do not focus on HSC dynamics and regulation, we only consider that the platelet production process originates from the HSC compartment. Assumption (H4) allows us to focus on some specific roles of TPO in megakaryopoiesis.

In the following, we denote by MP(t) the number of megakaryocytic progenitors, by Mk(t) the number of megakaryocytes, by $P(t)$ the number of platelets in blood, and by TPO(t) the quantity of circulating TPO, at time t.

2.2.1. Megakaryocytic progenitor dynamics

Let us focus on the progenitor cell population behavior. We suppose that megakaryocytic progenitors differentiate throughout n divisions, where $n \geq 1$ is fixed. We also assume that in each generation, progenitor cells either die with the same apoptosis rate $\delta > 0$, or divide after a given fixed time $\tau > 0$. After division, progenitor cells immediately enter the next generation.

We denote by $mp_i(t, a)$ the number of megakaryocytic progenitors in the i-th generation, $1 \leq i \leq n$, with age $a \in [0, \tau]$ at time $t > 0$. Then, we assume that a TPO-dependent proportion $\kappa(\text{TPO})$ of HSC differentiate in megakaryocytic progenitors and can be formulated as a standard feedback function as explained in [91]:

$$\kappa(\text{TPO}) = \frac{\alpha_\kappa \, \text{TPO}^{Q_\kappa}}{\theta_\kappa^{Q_\kappa} + \text{TPO}^{Q_\kappa}}, \tag{2.6}$$

such that $0 < \alpha_\kappa < 1$ is the maximum proportion of HSC differentiating in megakaryocytes, θ_κ the quantity of TPO needed to bring this proportion to $\alpha_\kappa/2$ and Q_κ a parameter controlling the sharpness of the change from low state to high state.

Hence, the following equations describe the megakaryocytic progenitor population dynamics:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial}{\partial t} mp_i(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a} mp_i(t,a) &= -\delta mp_i(t,a), \\ mp_1(t,0) &= \kappa(\text{TPO}(t)) HSC, \\ mp_i(t,0) &= 2mp_{i-1}(t,\tau), \qquad 2 \leq i \leq n, \\ mp_i(0,a) &= I_{mp_i}(a), \qquad 1 \leq i \leq n. \end{cases} \tag{2.7}$$

$I_{mp_i} : \mathbb{R}_+ \to \mathbb{R}_+$ is a continuous function representing the initial amount of progenitors of age a in the i-th generation. Denoting by $\text{MP}_i(t)$ the total number of megakaryocytic

progenitors in the i-th generation, then

$$\mathrm{MP}_i(t) := \int_0^\tau mp_i(t,a)da.$$

Integrating the age structured partial differential equations in (2.7) with respect to age, and using the method of characteristics (given here by the lines $a(t) = t + a_0$), one can easily obtain, for $1 \leq i \leq n$ and $t \geq n\tau$,

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}\,\mathrm{MP}_i(t) = &-\delta\,\mathrm{MP}_i(t)+\\ &2^{i-1}e^{-\delta(i-1)\tau}\left[\kappa(\mathrm{TPO}(t-(i-1)\tau)) - e^{-\delta\tau}\kappa(\mathrm{TPO}(t-i\tau))\right]\mathrm{HSC},\end{aligned} \tag{2.8}$$

and $mp_i(t,\tau) = 2^{i-1}e^{-\delta i\tau}\kappa(\mathrm{TPO}(t-i\tau))\,\mathrm{HSC}$. In particular, the population of the last generation of progenitors at the end of its cycle is given by

$$mp_n(t,\tau) = 2^{n-1}e^{-\delta n\tau}\kappa(\mathrm{TPO}(t-n\tau))\,\mathrm{HSC}, \qquad t \geq n\tau. \tag{2.9}$$

This quantity is the cell population that leaves the progenitor compartment and reaches the megakaryocyte one. This population corresponds then to the boundary condition of the equation in the next section when age is equal to 0.

2.2.2. Megakaryocyte dynamics

Let us now focus on the dynamics of megakaryocytes. Contrary to progenitor cells, megakaryocytes only mature without dividing. We assume that this population dies with a rate δ_{Mk}. The maturation time is denoted by τ_{Mk} (days). The megakaryocyte population is supplied with progenitor cells from the n-th generation (see the previous section), that has differentiated in megakaryocytes.

Denote by $mk(t,a)$ the number of megakaryocytes with age $a \in [0,\tau_{Mk}]$ at time t. Then $mk(t,a)$ satisfies the following age-structured system,

$$\left\{\begin{array}{rcl}\dfrac{\partial}{\partial t}mk(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a}mk(t,a) &=& -\delta_{Mk}mk(t,a),\\ mk(t,0) &=& 2mp_n(t,\tau),\\ mk(0,a) &=& I_{mk}(a).\end{array}\right. \tag{2.10}$$

$I_{mk} : \mathbb{R}_+ \to \mathbb{R}_+$ is a continuous function representing the initial amount of megakaryocytes of age a at $t = 0$. With the total number of megakaryocytes given by

$$Mk(t) := \int_0^{\tau_{Mk}} mk(t,a)da,$$

then using (2.9) and integrating (2.10) over the age variable a and using the method of characteristics, it is straightforward to get, for $t \geq \tau_{Mk} + n\tau$,

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\,\mathrm{Mk} = &-\delta_{Mk}\,\mathrm{Mk}(t) + 2^n e^{-\delta n\tau}\Big[\kappa(\mathrm{TPO}(t-n\tau)) \\ &- e^{-\delta_{Mk}\tau_{Mk}}\kappa(\mathrm{TPO}(t-r_{Mk}-n\tau))\Big]\,\mathrm{HSC}, \end{aligned} \tag{2.11}$$

and

$$mk(t,\tau_{Mk}) = 2^n e^{-\delta n\tau} e^{-\delta_{Mk}\tau_{Mk}}\kappa(\mathrm{TPO}(t-r_{Mk}-n\tau))\,\mathrm{HSC}, \quad t \geq \tau_{Mk} + n\tau. \tag{2.12}$$

This last equality is used as the boundary condition for the next equation.

2.2.3. Platelet dynamics

Let us now concentrate on the platelet population. We denote by $p(t,a)$ the number of platelets of age $a \geq 0$ at time t, with the total number of platelets at time t given by

$$P(t) = \int_0^{+\infty} p(t,a)da.$$

We denote by γ the mortality rate of platelets. Then we assume that the TPO-dependent amplification factor describing the average number of platelets obtained from the fragmentation of a single megakaryocyte $A(TPO)$ can be formulated as a standard feedback function as explained in [91],

$$A(\mathrm{TPO}) = \frac{\alpha_A\,\mathrm{TPO}^{Q_A}}{\theta_A^{Q_A} + \mathrm{TPO}^{Q_A}}, \tag{2.13}$$

such that α_A is the maximum amount of platelets that can be produced by a megakaryocyte, θ_A the quantity of TPO needed to bring this quantity to $\alpha_A/2$ and Q_A a sensitivity parameter.

Hence, we write the following system,

$$\begin{cases} \dfrac{\partial}{\partial t}p(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a}p(t,a) &= -\gamma p(t,a), \\ p(t,0) &= A(TPO(t))mk(t,\tau_{Mk}), \\ \lim_{a\to+\infty} p(t,a) &= 0, \\ p(0,a) &= I_p(a). \end{cases} \tag{2.14}$$

The function $I_p(a)$ represents the initial amount of platelets of age a. Using (2.12), this system reduces to an equation for $P(t)$, given for $t \geq \tau_{Mk} + n\tau$ by

$$\frac{d}{dt}P(t) = -\gamma P(t) + 2^n e^{-\delta n\tau} e^{-\delta_{Mk}\tau_{Mk}} \kappa(\mathrm{TPO}(t - r_{Mk} - n\tau)) A(\mathrm{TPO}(t))\,\mathrm{HSC}\,. \quad (2.15)$$

This platelet population is the one released in the blood stream that regulates the circulating TPO level. This is described in the next section.

2.2.4. Circulating TPO regulation

Finally, let us focus on the evolution of the quantity of TPO. The circulating TPO quantity, denoted by $TPO(t)$, is proportional to the total quantity of TPO, $TTPO$, and the proportionality coefficient depends on the total number of platelets $P(t)$: the more platelets, the less circulating TPO [70]. We define

$$\mathrm{TPO}(t) = \alpha(P(t))TTPO, \quad (2.16)$$

where α is a decreasing function, that could be chosen as a Hill function, as a standard feedback function as explained in [91],

$$\alpha(P) = \frac{\theta_T^{Q_T}}{\theta_T^{Q_T} + P^{Q_T}}, \qquad \theta_T, Q_T > 0. \quad (2.17)$$

The function TPO can then be seen as a function of $P(t)$, and we write $\mathrm{TPO}(t) = \mathrm{TPO}(P(t))$.

Remark 2.1. *In the following sections, we present simulations to illustrate analytical results. Hence, we use the formulations of* $\kappa(\mathrm{TPO}), A(\mathrm{TPO})$ *and* $\alpha(P)$ *respectively given in Equations* (2.6)*,* (2.13) *and* (2.17)*. However, determining the correct parameters for these functions is not the object of this paper. We use biologically relevant parameters and plan to perform an estimation of these parameters in a later work.*

The system formed with equations (2.7), (2.10), (2.14) and (2.16) is our age-structured system of thrombopoiesis dynamics. In the next section, we show that this system reduces to a delay differential equation describing evolution of the number of platelets $P(t)$, that it has a unique steady state. We also show that solutions are bounded.

2.3. A delay differential equation describing platelet dynamics

The age-structured system made of equations (2.7), (2.10), (2.14) and (2.16) is reduced to the nonlinear ordinary differential system of threshold-type made of equations (2.8), (2.11), (2.15) and (2.16), with initial conditions corresponding to the integration of the age-structured system on the corresponding time interval. Using (2.16) in Equation (2.15), the system of equations (2.8), (2.11), (2.15) and (2.16) is in turn equivalent, for $t \geq r := \tau_{Mk} + n\tau$, to the following delay differential equation,

$$\frac{d}{dt}x(t) = -\gamma x(t) + f(x(t))g(x(t-r)), \tag{2.18}$$

where

$$f := A \circ \mathrm{TPO} \quad \text{and} \quad g := 2^n e^{-\delta n\tau} e^{-\delta_{Mk}\tau_{Mk}}\, \mathrm{HSC}\, \kappa \circ \mathrm{TPO}\,. \tag{2.19}$$

Functions $\mathrm{TPO} \mapsto \kappa(\mathrm{TPO})$ and $\mathrm{TPO} \mapsto A(\mathrm{TPO})$ are supposed to be increasing, since a lack of TPO decreases the differentiation of HSC in megakaryocytic progenitors as well as the production of platelets by megakaryocyte fragmentation. The function TPO is supposed to be a decreasing function of the amount of platelets, see (2.16) and (2.17). Consequently, functions f and g are assumed to be positive decreasing functions.

Equation (2.18) is a nonlinear delay differential equation, existence and uniqueness of solutions are straightforwardly obtained from Hale and Verduyn Lunel [61] under classical smoothness assumptions on the functions f and g. In addition, for every nonnegative initial condition φ defined on $[0, r]$, the associated solution $x(\varphi, t)$ is nonnegative. Indeed, this result can be proven using the non-negativity of f and g.

We denote by x^* a steady state of (2.18), which is a solution satisfying $dx^*/dt = 0$. Then x^* satisfies

$$\chi(x^*) = 0, \quad \text{with } \chi(x) = g(x)f(x) - \gamma x. \tag{2.20}$$

Since f and g are non-negative and decreasing continuously differentiable functions, then χ is decreasing, with

$$\chi'(x) = g'(x)f(x) + g(x)f'(x) - \gamma < 0.$$

Moreover,

$$\chi(0) = g(0)f(0) > 0 \qquad \text{and} \qquad \lim_{x\to+\infty} \chi(x) = -\infty.$$

Consequently, there exists a unique $x^* > 0$ solution of (2.20) and we can claim the following result.

Proposition 2.1. *Equation (2.18) has a unique steady state, denoted by x^*, positive, and satisfying*

$$g(x^*)f(x^*) = \gamma x^*. \tag{2.21}$$

In order to study the local asymptotic stability of x^*, Equation (2.18) is linearized about its unique steady state x^*, leading to

$$\frac{dx}{dt}(t) = [g(x^*)f'(x^*) - \gamma]x(t) + g'(x^*)f(x^*)x(t-r).$$

Thus, the associated characteristic equation is

$$\lambda + \gamma - g(x^*)f'(x^*) - g'(x^*)f(x^*)e^{-\lambda r} = 0. \tag{2.22}$$

Proposition 2.2. *If*

$$r < \frac{1}{-g'(x^*)f(x^*)}, \tag{2.23}$$

then the steady state x^* of (2.18) is locally asymptotically stable.

Proof. Equation (2.22) can be written as

$$\lambda + A + Be^{-r\lambda} = 0,$$

where

$$\begin{cases} A = \gamma - g(x^*)f'(x^*) > 0, \\ B = -g'(x^*)f(x^*) > 0. \end{cases}$$

If $B > A$, (2.23) implies

$$r < \frac{1}{B} < \frac{\pi/2}{B} < \frac{\arccos(-A/B)}{\sqrt{B^2 - A^2}}.$$

Therefore, condition (2.23) implies that either $A > B$ or

$$B > A \text{ and } r < \frac{\arccos(-A/B)}{\sqrt{B^2 - A^2}},$$

We use Theorem 8.6 of [32] to conclude the local stability of x^*. □

Boundedness of the solutions of Equation (2.18) is straightforwardly obtained, we mention it in the next proposition.

Proposition 2.3. *The solutions of (2.18) are eventually bounded by $x_{\max} = f(0)g(0)/\gamma$.*

The result of Proposition 2.3, establishing the boundedness of solutions of (2.18), together with the local asymptotic stability of the unique steady state of (2.18) given by proposition 2.2, indicate that under reasonable assumptions on the parameters of (2.18), asymptotic convergence should be obtained. Before that, we investigate the existence of oscillating solutions.

2.4. Oscillating Solutions

Our aim in this part is to show that under appropriate hypotheses every positive solution of Equation (2.18) oscillates about its positive steady state x^*, with damped oscillations. Recall that a solution x of (2.18) is said to oscillate (or to be oscillatory) about x^* if $t \mapsto x(t) - x^*$ has arbitrarily large zeros. That is, for every $T > r$ there exists $s > T$ such that $x(s) = x^*$. Otherwise, x is called non-oscillatory about x^*. As mentioned in the introduction, oscillations of platelet counts can sometimes be associated to hematological diseases, such as cyclical thrombocytopenia, and therefore existence of oscillations in platelet numbers are biologically relevant. We establish a link between the oscillatory character of (2.18) and that of its associated linearized equation about the steady state x^*

$$\frac{d}{dt}u(t) + (\gamma + p)u(t) + qu(t - r) = 0, \tag{2.24}$$

where

$$\begin{cases} p &= -f'(x^*)\, g(x^*) &> 0, \\ q &= -f(x^*)\, g'(x^*) &> 0. \end{cases} \tag{2.25}$$

The characteristic equation associated to (2.24) is

$$\Delta(\lambda) := \lambda + (\gamma + p) + qe^{-\lambda r} = 0. \tag{2.26}$$

We begin with a basic result on the existence of oscillations of the linear delay differential equation (2.24).

Proposition 2.4. *Every solution of Equation (2.24) oscillates if and only if*

$$rqe^{(\gamma+p)r} > \frac{1}{e}. \tag{2.27}$$

Proof. In the theory of oscillations of linear delay differential equations with constant coefficients (see [58]), every solution of (2.24) oscillates if and only if the characteristic

equation (2.26) has no real root. Consider $\Delta : \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ as a real function. Then, we have

$$\frac{d}{d\lambda}\Delta(\lambda) = 1 - rqe^{-\lambda r} \quad \text{and} \quad \lim_{\lambda \to \pm\infty} \Delta(\lambda) = +\infty.$$

Then, the minimum of Δ is given by

$$\Delta\left(\frac{1}{r}\ln(rq)\right) = \frac{1}{r}\left(\ln(rq) + r(\gamma + p) + 1\right).$$

Hence

$$\frac{1}{r}\left(\ln(rq) + r(\gamma + p) + 1\right) > 0$$

is a necessary and sufficient condition for the oscillation of all solutions of Equation (2.24), and it is equivalent to (2.27).

□

Now we can state and prove the next result.

Theorem 2.1. *Assume that*

$$rqe^{(\gamma+p)r} > \frac{1}{e}. \tag{2.28}$$

Then, every positive solution of Equation (2.18) oscillates about the steady state x^*.

Proof. Suppose by contradiction that Equation (2.18) has a non-oscillatory solution x. Then, there exists $T > 0$ such that $x(t) > x^*$ (or $x(t) < x^*$), for all $t \geq T$. See in the proof of Theorem 2.2 that x is decreasing (or x is increasing) and $\lim_{t\to+\infty} x(t) = x^*$. We focus on the case $x(t) > x^*$. The proof in the case $x(t) < x^*$ is similar. We set

$$y(t) = x(t) - x^*.$$

Then, the function y is positive and decreasing on $[T, +\infty)$ with $\lim_{t\to+\infty} y(t) = 0$. On the other hand, y satisfies the delay differential equation

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}y(t) &= -\gamma(y(t) + x^*) + f(y(t) + x^*)\, g(y(t - r) + x^*), \\
&= -\gamma y(t) + [f(y(t) + x^*) - f(x^*)]\, g(y(t - r) + x^*) \\
&\quad + f(x^*)\,[g(y(t - r) + x^*) - g(x^*)].
\end{aligned}$$

Remark that

$$\lim_{t\to+\infty} \left[\frac{f(y(t) + x^*) - f(x^*)}{y(t)}\right] g(y(t - r) + x^*) = f'(x^*)\, g(x^*) < 0,$$

and

$$\lim_{t\to+\infty} \frac{g(y(t - r) + x^*) - g(x^*)}{y(t - r)} = g'(x^*) < 0.$$

Let $\varepsilon \in (0,1)$. We have

$$\begin{cases} f'(x^*)\, g(x^*) & < & (1-\varepsilon)\, f'(x^*)\, g(x^*) & < & 0, \\ g'(x^*) & < & (1-\varepsilon)\, g'(x^*) & < & 0. \end{cases}$$

The function y is positive, then there exists $t_\varepsilon > T + r$ such that, for $t \geq t_\varepsilon$,

$$\begin{cases} [f(y(t)+x^*) - f(x^*)]\, g(y(t-r)+x^*) & \leq & (1-\varepsilon)\, f'(x^*)\, g(x^*)\, y(t), \\ [g(y(t-r)+x^*) - g(x^*)] & \leq & (1-\varepsilon)\, g'(x^*)\, y(t-r). \end{cases}$$

Summing these inequalities we obtain for $t \geq t_\varepsilon$,

$$\begin{aligned} &[f(y(t)+x^*) - f(x^*)]\, g(y(t-r)+x^*) + f(x^*)\, [g(y(t-r)+x^*) - g(x^*)] \\ &\leq (1-\varepsilon)\, [f'(x^*)\, g(x^*)\, y(t) + f(x^*)\, g'(x^*)\, y(t-r)]. \end{aligned}$$

We conclude that y is a positive solution of the following delay differential inequality

$$y'(t) + (\gamma + (1-\varepsilon)\, p)\, y(t) + (1-\varepsilon)\, q y(t-r) \leq 0, \quad t \geq t_\varepsilon,$$

where p and q are given by (2.25).

We use the transformation

$$z(t) = e^{\gamma t} y(t),$$

to obtain

$$z'(t) + (1-\varepsilon)\, [p z(t) + e^{\gamma r} q z(t-r)] \leq 0, \quad t \geq t_\varepsilon. \tag{2.29}$$

From [58], we know that the delay differential inequality (2.29) has positive solution if and only if the delay differential equation

$$u'(t) + p u(t) + e^{\gamma r} q u(t-r) = 0, \quad t \geq t_\varepsilon, \tag{2.30}$$

has a positive solution.

We use the transformation

$$v(t) = e^{pt} u(t),$$

to write Equation (2.30) in the following form

$$v'(t) + e^{(\gamma+p)r} q v(t-r) = 0, \quad t \geq t_\varepsilon. \tag{2.31}$$

From [58] (Theorem 2.2.3), we know that there exists positive solutions of Equation (2.31) if and only if $r e^{(\gamma+p)r} q \leq 1/e$. Therefore if (2.28) is verified, none of the solutions

of (2.30), neither of (2.31), are positive, hence (2.29) has no positive solution: y is not positive. By contradiction, it implies that x oscillates around x^*. □

Using the formulations of f and g as given in Equation (2.19), we present in Figure 2.2 an example of the onset of oscillations as the value $rqe^{r(\gamma+p)} - \frac{1}{e}$ goes from negative to positive along with a change in parameters.

To prove that condition (2.28) is a necessary condition for the oscillation of every positive solution of (2.18), we add the following assumption: There exists $\eta > 0$ such that

$$\begin{cases} f(x^*+h) - f(x^*) \geq f'(x^*)h, & \text{for } 0 < h \leq \eta, \\ g(x^*+h) - g(x^*) \geq g'(x^*)h, & \text{for } 0 < h \leq \eta, \\ f(x^*+h) - f(x^*) \leq f'(x^*)h, & \text{for } -\eta \leq h < 0, \\ g(x^*+h) - g(x^*) \leq g'(x^*)h, & \text{for } -\eta \leq h < 0. \end{cases} \tag{2.32}$$

It is equivalent to require that there exists a neighborhood U of x^* such that f and g are convex on $\{x \in U, x > x^*\}$ and concave on $\{x \in U, x < x^*\}$. We need the following comparison results for positive solutions of delay differential inequalities.

Lemma 2.1. *[58] Let $a_i \geq 0,\ b_i \geq 0,\ c_i \geq 0,\ r_i \geq 0$ for $i = 1, ..., n$, and $0 \leq t_0 < T \leq +\infty$. Suppose that*

$$a_i \geq b_i \geq c_i, \quad i = 1, ..., n.$$

Assume that $x(t)$, $y(t)$, and $z(t)$ are solutions of

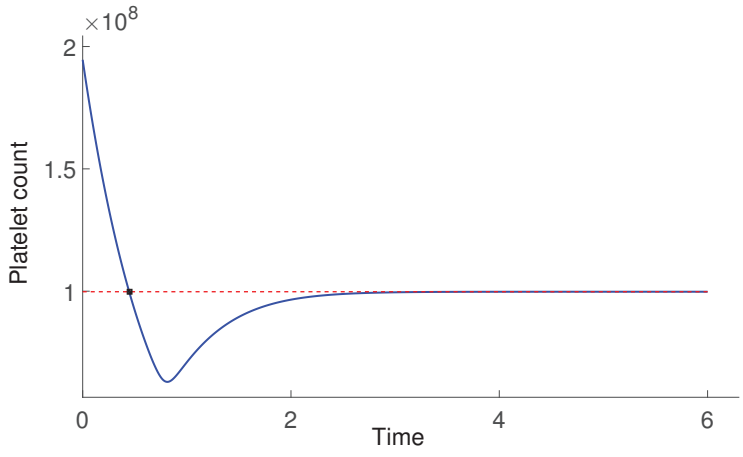
$$\begin{cases} x'(t) + \sum_{i=1}^{n} a_i x(t - r_i) \leq 0, & t_0 \leq t < T, \\ x(t) > 0, & t_0 \leq t < T, \\ y'(t) + \sum_{i=1}^{n} b_i y(t - r_i) = 0, & t_0 \leq t < T, \\ z'(t) + \sum_{i=1}^{n} c_i z(t - r_i) \geq 0, & t_0 \leq t < T, \end{cases}$$

with initial conditions on $[t_0 - r, t_0]$ such that

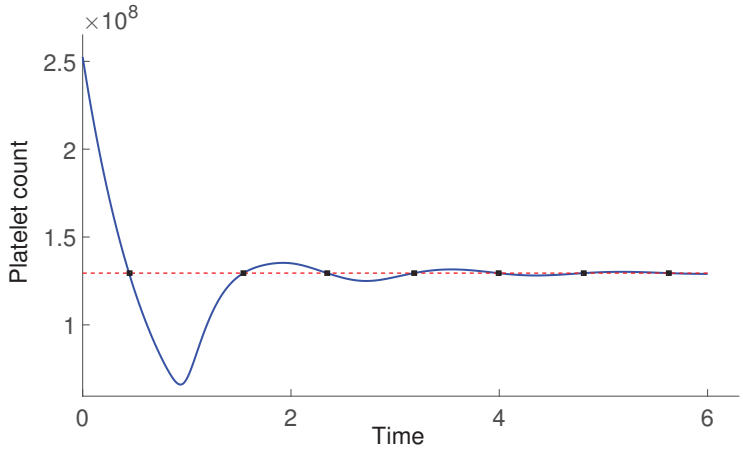
$$\begin{cases} z(t_0) \geq y(t_0) \geq x(t_0), \\ \dfrac{x(t)}{x(t_0)} \geq \dfrac{y(t)}{y(t_0)} \geq \dfrac{z(t)}{z(t_0)} \geq 0, & t_0 - r \leq t \leq t_0. \end{cases}$$

Then,

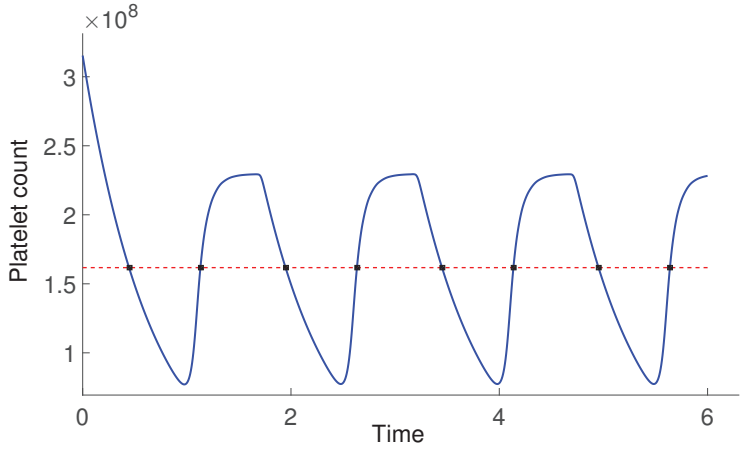
$$z(t) \geq y(t) \geq x(t), \quad t_0 \leq t < T.$$



(a)



(b)



(c)

Figure 2.2. Oscillations appear when α_A increases. As α_A (the maximum number of platelets that a megakaryocyte can shed, see Equation (2.13)) increases, $R = rqe^{r(\gamma+p)} - \frac{1}{e}$ becomes positive and x (blue) starts to oscillate around x^* (dashed red). Black marks are placed where $x(t)$ goes through x^*. (A) $\alpha_A = 5000, R = -0.0492$ and there are no oscillations. (C) $\alpha_A = 10000, R = 7.6863$ and there are oscillations. (B) $\alpha_A = 20000, R = 83$ and there are oscillations.

Proposition 2.5. *Assume that (2.32) is satisfied. Then, every positive solution of Equation (2.18) oscillates about the steady state x^* if and only if*

$$rqe^{r(\gamma+p)} > \frac{1}{e}.$$

PROOF. We need to prove that if $rqe^{r(\gamma+p)} \leq \frac{1}{e}$ then (2.18) has a non-oscillatory solution. Proposition 2.4 implies that if $rqe^{r(\gamma+p)} \leq \frac{1}{e}$ then the linearized Equation (2.24) has a non-oscillatory solution. It means that it is enough to prove that if (2.24) has a non-oscillatory solution then (2.18) has a non-oscillatory positive solution. Suppose that Equation (2.24) has a positive solution $t \mapsto u(t)$ for $t \geq T$ (the proof for a negative solution follows the same steps). Then, u is decreasing for $t \geq T$ and $\lim_{t\to+\infty} u(t) = 0$. This means that there exists $t_0 \geq T$ such that $0 < u(t) < \eta,\ t \geq t_0$. Let x be the solution of (2.18) with initial condition equal to $t \mapsto u(t) + x^*$ for $t_0 - r \leq t \leq t_0$. We introduce $t \mapsto y(t) := x(t) - x^*$, and we notice that for $t \geq t_0$ we have

$$\begin{aligned} 0 = y'(t) - x'(t) &= y'(t) + \gamma x(t) - f(x(t))g(x(t-r)) \\ &= y'(t) + \gamma(y(t) + x^*) - f(y(t) + x^*)g(y(t-r) + x^*) \\ &= y'(t) + \gamma y(t) + f(x^*)g(x^*) - f(y(t) + x^*)g(y(t-r) + x^*). \end{aligned}$$

Then, the function y is the solution of

$$\begin{cases} 0 &= y'(t) + \gamma y(t) + f(x^*)g(x^*) - f(y(t) + x^*)g(y(t-r) + x^*), \quad \text{for } t \geq t_0, \\ y(t) &= u(t), \quad t_0 - r \leq t \leq t_0, \end{cases}$$

with

$$0 < y(t) = u(t) < \eta,\ t_0 - r \leq t \leq t_0.$$

Assumption (2.32) implies

$$f\left(x^* + h\right) g\left(x^* + h\right) \geq \Big(f'\left(x^*\right) h + f\left(x^*\right)\Big)\Big(g'\left(x^*\right) + g\left(x^*\right)\Big), \quad \text{for } 0 < h \leq \eta,$$

such that

$$\begin{aligned} & f(x^*)g(x^*) - f(y(t) + x^*)f(y(t-r) + x^*) \\ \leq & f(x^*)g(x^*) - \Big[g'(x^*)y(t) + f(x^*)\Big]\Big[g'(x^*)y(t-r) + g(x^*)\Big] \\ \leq & - f'(x^*)g'(x^*)y(t-r)y(t) - f'(x^*)g(x^*)y(t) - f(x^*)g'(x^*)y(t-r) \\ \leq & e^{\delta r}\Big(py(t) + qy(t-r)\Big). \end{aligned}$$

It means that for $t < t_0 + \varepsilon$,

$$y'(t) + (\gamma + p)\, y(t) + qy(t-r) \geq y'(t) + \gamma y(t) + f(x^*)g(x^*) - f(y(t) + x^*)g(y(t-r) + x^*),$$

implying

$$y'(t) + (\gamma + p)\, y(t) + qy(t-r) \geq 0,$$

with

$$0 < y(t) = u(t) < \eta,\ t_0 - r \leq t \leq t_0.$$

Thanks to Lemma 2.1,

$$0 < u(t) \leq y(t) < \eta,\ \text{for } t_0 \leq t < t_0 + \varepsilon.$$

As f and g are decreasing, y is also decreasing on $[t_0, t_0 + \varepsilon)$. So,

$$0 < u(t + \varepsilon) \leq y(t_0 + \varepsilon) < \eta.$$

By steps, we conclude that

$$0 < y(t) < \eta,\ \text{for all } t \geq t_0.$$

It follows from Lemma 2.1, that

$$0 < u(t) \leq y(t) < \eta,\ \text{for } t \geq t_0.$$

Therefore, x is a non-oscillatory positive solution of Equation (2.18) and the proof is complete. □

Remark 2.2. *We apply Theorem 2.1 to the Mackey-Glass equation [49]*

$$\dot{x}(t) = -\gamma x(t) + \frac{B}{1 + [x(t-r)]^n}, \tag{2.33}$$

which is a specific case of (2.18) *with the functions* $x \mapsto f(x) = 1$ *and* $x \mapsto g(x) = B/(1 + x^n)$. *The fixed point* x^* *is the solution of* $B/(1 + x^{*n}) = \gamma x^*$, *and satisfies*

$$g'(x^*) = -(nBx^{*n-1})/((1 + x^{*n})^2) = -(\gamma^2 x^{*n+1} n)/B.$$

From (2.25),

$$p = 0 \quad \text{and} \quad q = \frac{\gamma^2 x^{*n+1} n}{B},$$

such that the sufficient condition for the oscillation of every positive solution of (2.33) *is*

$$\tau \frac{\gamma^2 x^{*n+1} n}{B} e^{\tau\gamma} > \frac{1}{e},$$

that is

$$x^* > \left(\frac{B}{e\gamma^2 n\tau e^{\gamma\tau}}\right)^{1/(n+1)}.$$

Furthermore, condition (2.32) *for* $h > 0$ *can be written*

$$\frac{B}{1+(x^*+h)^n} - \frac{B}{1+x^{*n}} \geq -h\frac{nBx^{*n-1}}{(1+x^{*n})^2}, \tag{2.34}$$

which is equivalent to

$$\sigma(h) := \Big((x^*+h)^n - x^{*n}\Big)\Big(1+x^{*n}\Big) - \Big(1+(x^*+h)^n\Big)\Big(nhx^{*n-1}\Big) \leq 0.$$

Notice that $\sigma(0) = 0$ *and*

$$\sigma'(h) = n(x^*+h)^{n-1} - [n(x^*+h)^{n-1}nhx^{*n-1} + (1+(x^*+h)^n)nx^{*n-1}],$$

hence $\sigma'(0) = nx^{*n-1}(1-x^{*n})$ *for* $h = 0$. *If* $x^* > 1$, $\sigma'(0)$ *is negative, which implies that there exists* $\eta > 0$ *such that* (2.34) *is satisfied for* $0 < h < \eta$. *The same result can be found for the condition* (2.32) *for* $h < 0$. *Therefore, from Theorem 2.1, if* $x^* > \Big(B/(e\gamma^2 n\tau e^{\gamma\tau})\Big)^{1/(n+1)}$ *then every solution of* (2.33) *oscillates about its positive equilibrium* x^*, *and* $x^* > 1$ *implies that this condition is necessary from Proposition 2.5.*

Consequently, in the case of the Mackey-Glass equation (2.33), *Theorem 2.1 and Proposition 2.5 are equivalent to Theorems 2.1 (a) and 2.1 (b) of Gopalsamy et al. [49].*

Remark 2.3. *We apply Theorem 2.1 to the Lasota-Wazewska equation [78]*

$$x'(t) = -\gamma x(t) + \rho e^{-\mu x(t-r)}, \tag{2.35}$$

which is a specific case of (2.18) *with* $x \mapsto f(x) = 1$ *and* $x \mapsto g(x) = \rho e^{-\mu x}$ *such that*

$$g'(N^*) = -\mu\rho e^{-\mu N^*} = -\gamma\mu N^*,$$

where $N^* = \frac{\rho}{\gamma}e^{-\mu N^*}$. *From* (2.25),

$$p = 0 \quad \text{and} \quad q = \gamma\mu N^*,$$

such that the sufficient condition for the oscillation of every positive solution of (2.35) *is*

$$rqe^{(\gamma+p)r} = \mu r\gamma N^* e^{\gamma r} > \frac{1}{e}.$$

Furthermore, condition (2.32) *for* $h > 0$ *can be written*

$$\rho e^{-\mu(N^*+h)} - \rho e^{-\mu N^*} \geq -\mu\rho e^{-\mu N^*}h, \tag{2.36}$$

which is equivalent to

$$e^{-\mu h} - 1 \geq -\mu h.$$

Using Taylor expansion of e^x for $x > 0$ near 0, we find that there exists η such that (2.36) *is satisfied for $0 < h < \eta$. The same way we can show that condition* (2.32) *for $h < 0$ is verified. Therefore, from Theorem 2.1 and Proposition 2.5, the solution N(t) of* (2.35) *oscillates about N^* if and only if $\mu r \gamma N^* e^{\gamma r} > \frac{1}{e}$.*

Consequently, in the case of the Lasota-Wazewska model, Theorem 2.1 and Proposition 2.5 are equivalent to Theorem 3 of Kulenovic and Ladas [78].

Condition (2.28) needed for solutions to oscillate holds for large values γ. This means that oscillating solutions are obtained for large immature cell mortality rates. Furthermore, tedious computations reveal that parameters from the function describing the interaction between TPO and platelets have an impact on this sufficient condition: sufficiently increasing q (representing the strength of the feedback on TPO from platelets), decreasing TTPO (the total amount of TPO in the blood) or decreasing θ (a sensitivity parameter) will lead to condition (2.28). Similarly, as shown in Figure 2.2, there exists a set of parameters for which the condition $rqe^{(\gamma+p)r} > 1/e$ can be reached simply by increasing α_A, a parameter from the fragmentation function A representing the maximum number of platelets that can be shed by one megakaryocyte.

In the next section we will obtain a sufficient condition for asymptotic convergence.

2.5. Asymptotic convergence

In order to study the asymptotic convergence of the unique steady state x^* of (2.18), it is worthwhile to discuss whether solutions of (2.18) are oscillatory or not.

Theorem 2.2. *If x is non-oscillatory about x^* then, $\lim_{t\to+\infty} x(t) = x^*$.*

Proof. Let x be a non-oscillatory solution of Equation (2.18). Then, there exists $t_0 \geq r$ such that $x(t) - x^*$ is either negative or positive for all $t \geq t_0$. These two cases can be treated in the same manner, then we study only one case.

Assume that there exists $t_0 \geq r$ such that $0 \leq x(t) \leq x^*$, for every $t \geq t_0$. Let $t \geq t_0 + r$. Then,

$$0 \leq x(t-r) \leq x^* \quad \text{and} \quad 0 \leq x(t) \leq x^*.$$

The functions f and g are decreasing, then for $t \geq t_0 + r$,

$$g(x^*) \leq g(x(t-r)), \quad f(x^*) \leq f(x(t)) \quad \text{and} \quad -\gamma x^* \leq -\gamma x(t).$$

So, from (2.21)

$$x'(t) \geq -\gamma x^* + f(x^*)\, g(x^*) = 0, \quad \text{for } t \geq t_0 + r.$$

Consequently, the solution x is increasing for $t \geq t_0 + r$. As x is bounded (Proposition 2.3), we get

$$\lim_{t \to +\infty} x(t) = x^*.$$

□

The next theorem deals with the asymptotic convergence of the unique steady state x^* of (2.18) in the case of oscillating initial conditions.

Definition 2.1. *Let $x(t), t > 0$, be a solution of Equation (2.18) on $t \geq r$. Then we will say that $x(t)$ has constant initial sign if $(x(t_1) - x^*)(x(t_2) - x^*) > 0$ for all $t_1, t_2 \in [0, r)$.*

Figure 2.3 represents solutions of the same equation with different initial values, one with constant initial sign, the other without constant initial sign.

Theorem 2.3. *Let assume that*

$$\gamma r \leq 1 \quad \text{and} \quad r f(x^*) \sup_{x \in \mathbb{R}_+} |g'(x)| < 1. \tag{2.37}$$

Let x be a solution of system (2.18) on $\mathbb{R}_+$. If x oscillates about x^* and has constant initial sign, then $\lim_{t \to +\infty} x(t) = x^*$.

Proof. Let x be an oscillatory solution of Equation (2.18) about x^*. Then, there exists a sequence $(t_n)_{n \in \mathbb{N}}$, $r \leq t_0 < t_1 < ... < t_n < ...$, $\lim_{n \to +\infty} t_n = +\infty$, such that $x(t_n) = x^*$ for all $n \in \mathbb{N}$. Suppose indeed that $t_0 \geq r$ is the first point such that $x(t_0) = x^*$ and $x(t) > x^*$, for $t \in (t_0, t_1)$. Then there exists $t_0^* \in (t_0, t_1)$ such that the function x reaches its maximum at $t = t_0^*$, *i.e.* $x'(t_0^*) = 0$.

$t_0 \geq r$ implies $t_0^* > r$, hence we can apply the differential equation (2.18):

$$-\gamma x(t_0^*) + f\left(x(t_0^*)\right) g\left(x(t_0^* - r)\right) = 0.$$

Consequently,

$$g\left(x(t_0^* - r)\right) = \frac{\gamma x(t_0^*)}{f\left(x(t_0^*)\right)}. \tag{2.38}$$

Note that, since f is decreasing, the function $x \mapsto \gamma x / f(x)$ is increasing. Moreover, $x(t_0^*) > x^*$. Then, from (2.21) and (2.38),

$$g\left(x(t_0^* - r)\right) > \frac{\gamma x^*}{f\left(x^*\right)} = g(x^*).$$

The function g being decreasing, this yields $x(t_0^* - r) < x^* = x(t_0)$, and consequently

$$t_0^* - r < t_0 < t_0^*.$$

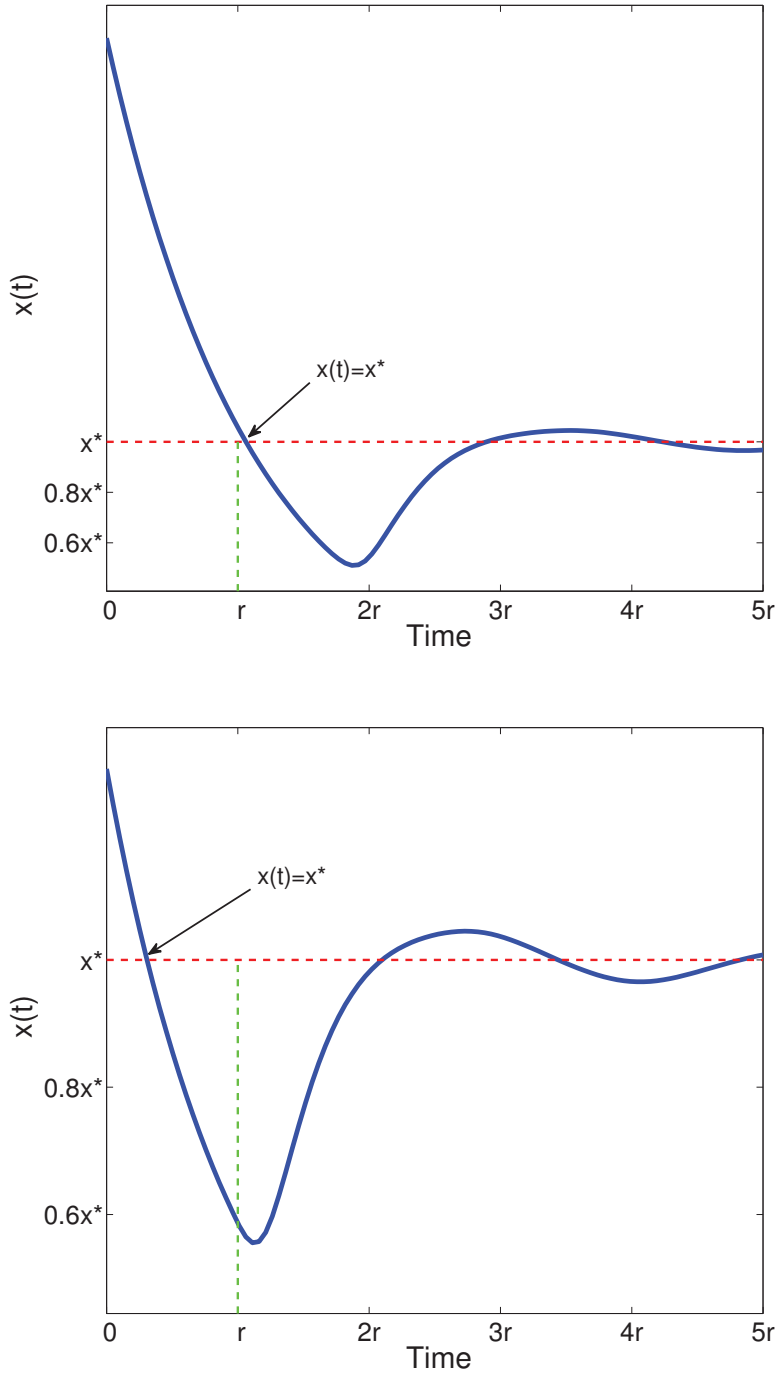


Figure 2.3. Solutions of (2.18) **with or without constant initial sign.** (Top) The solution goes through $x(t) = x^*$ after $t = r$, it meets the constant initial sign criterion. (Bottom) The solution goes through $x(t) = x^*$ before $t = r$, it does not meet the constant initial sign criterion.

On the other hand, $x(t_1) = x^*$ and $x'(t_1) \leq 0$, so from (2.18),

$$g\left(x(t_1 - r)\right) \leq \frac{\gamma x^*}{f\left(x^*\right)} = g(x^*).$$

The function g being decreasing, this yields $x(t_1 - r) \geq x^* = x(t_0)$, and combined with the constant initial sign condition, this implies

$$t_1 - r \geq t_0.$$

We then obtain

$$t_0^* - t_0 < r \leq t_1 - t_0.$$

Using the same arguments, we prove

$$t_n^* - t_n < r \leq t_{n+1} - t_n, \quad \text{for all } n \in \mathbb{N}, \tag{2.39}$$

with $t_n^* \in (t_n, t_{n+1})$ defined by $x'(t_n^*) = 0$.

Next, we build a sequence $(x_n)_{n\in\mathbb{N}}$ from which we extract two subsequences $(y_n)_{n\in\mathbb{N}}$ and $(z_n)_{n\in\mathbb{N}}$ converging towards x^* with

$$y_n \leq x(t_{2n+1}^*) < x^* < x(t_{2n}^*) \leq z_n, \quad \text{for } n \in \mathbb{N}.$$

We integrate Equation (2.18) from t_0 to t_0^*, such that we obtain

$$x(t_0^*) \leq x^* - \gamma \int_{t_0}^{t_0^*} x(s)ds + g(0) \int_{t_0}^{t_0^*} f(x(s))\, ds.$$

For $s \in (t_0, t_0^*]$, $x(s) > x^*$. Then, as the function f is decreasing and from (2.21) and the above inequality, we get

$$x^* < x(t_0^*) \leq x_1 := x^* + rf(x^*)\left[g(0) - g(x^*)\right]. \tag{2.40}$$

Let $s \in (t_1, t_1^*]$. Then $0 \leq x(s) < x^*$, and thanks to (2.39), we obtain $s - r \in (t_1 - r, t_1^* - r] \subseteq (t_0, t_1)$, so $x(s - r) \leq x(t_0^*) \leq x_1$. Therefore, by integrating (2.18) from t_1 to t_1^*, we get

$$x(t_1^*) \geq x^* - \gamma \int_{t_1}^{t_1^*} x(s)ds + g(x_1) \int_{t_1}^{t_1^*} f(x(s))\, ds.$$

It follows that

$$x^* > x(t_1^*) \geq x_2 := x^* + rf(x^*)\left[g(x_1) - g(x^*)\right]. \tag{2.41}$$

Then, we build a sequence $(x_n)_{n\in\mathbb{N}}$ defined by

$$\begin{cases} x_{n+1} &= x^* + rf(x^*)\left[g(x_n) - g(x^*)\right], \\ x_0 &= 0. \end{cases}$$

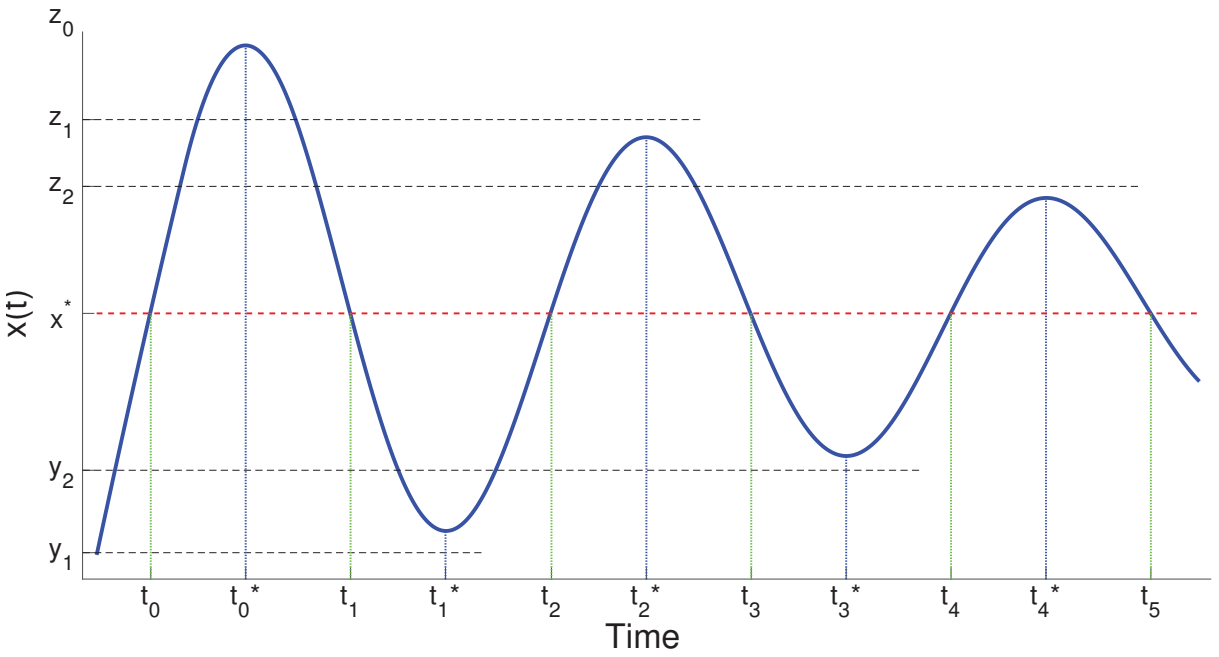


Figure 2.4. An example of sequences $(y_n)_{n\in\mathbb{N}}$ and $(z_n)_{n\in\mathbb{N}}$. The decreasing (resp. increasing) sequence $(z_n)_{n\in\mathbb{N}}$ (resp. $(y_n)_{n\in\mathbb{N}}$) bounds $x(t)$ for $t > t^*_{2n}$ (resp. for $t > t_{2n-1}$).

Consider the function K defined, for $x \geq 0$, by

$$K(x) = x^* + rf\left(x^*\right)\left[g\left(x\right) - g\left(x^*\right)\right].$$

We need to prove that $K([0,+\infty)) \subseteq [0,+\infty)$ in order to build a positive sequence $(x_n)_{n\in\mathbb{N}}$. From (2.21), it follows that, for $x \geq 0$

$$K(x) = \left(1 - r\gamma\right)x^* + rf\left(x^*\right)g\left(x\right).$$

Then, the positivity of $K(x)$, for $x \geq 0$, is equivalent to

$$rf\left(x^*\right)g\left(x\right) \geq \left(r\gamma - 1\right)x^*. \tag{2.42}$$

As we assumed $r\gamma \leq 1$, then (2.42) is satisfied. On the other hand, from (2.40), (2.41) and (2.42), one can prove by induction that

$$0 \leq x_{2n+2} \leq x(t^*_{2n+1}) < x^* < x(t^*_{2n}) \leq x_{2n+1}.$$

Let now define the following two subsequences of $(x_n)_{n\in\mathbb{N}}$,

$$\begin{cases} y_n &= x_{2n}, \\ y_0 &= 0, \end{cases} \quad \text{and} \quad \begin{cases} z_n &= x_{2n+1}, \\ z_0 &= K(0). \end{cases}$$

These sequences are illustrated in Figure 2.4. In fact, we have

$$y_{n+1} = H(y_n), \quad z_{n+1} = H(z_n) \quad \text{with} \quad y_0 = 0, \quad z_0 = K(0),$$

where H is the function defined for $x \geq 0$ by $H(x) = K^2(x) := K(K(x))$.

Now, using

$$K(x) = x^* + rf(x^*)[g(x) - g(x^*)],$$

the second inequality of (2.37) implies

$$|K'(x)| = rf(x^*)|g'(x)| < 1.$$

Then, $|H'(x)| = |K'(K(x))K'(x)| < 1$ so x^* is the unique fixed point of H: both y_n and z_n converge to x^*. Since y_n and z_n are respectively lower bound of x_{2n} and upper bound of x_{2n+1}, we proved that

$$\lim_{n\to+\infty} x(t^*_{2n}) = \lim_{n\to+\infty} x(t^*_{2n+1}) = x^*.$$

Then, $\lim_{t\to+\infty} x(t) = x^*$. □

While the condition (2.28) for oscillating solutions holds for large values of γ, condition (2.37) for asymptotic convergence holds for small values of $r\gamma$. This means that the first condition for asymptotic convergence is obtained for large (resp. small) immature cell mortality rates associated with short (resp. long) differentiation times, or, of course, for small mortality rates associated with short differentiation times.

If (2.37) is not satisfied, that is if r is too big in comparison with the average cell lifespan or if $rf(x^*)$ is to big in comparison to the inertia of the differentiation feedback $1/|g'(x)|$, our theorem can not guarantee asymptotic convergence, which in the case of an oscillatory solution could imply the existence of sustained oscillations or even periodic solution. The body of work currently existing on the existence of periodic solutions [14, 98, 143] could serve as a basis to complete our description with results on periodic behavior. On the other hand, in the case where there is a change of sign for $t \in [0, r]$, we would need to take into account the influence of the initial condition on the dynamics for $t > r$ which is out of the scope of this paper. However, we can study the influence of the conditions at $t = 0$ on the behavior of the solution for $0 < t < r$: in the next section, we study the effect of the initial conditions $I_{mp_i}(a), I_{mk}(a), a > 0$ and $P(0)$ from the model of megakaryopoiesis on the initial sign of the solution.

2.6. Influence of conditions at $t = 0$ on the sign of the solution for $t \in [0, r]$

As explained in Section 2.5, the result for asymptotic convergence is restricted to solutions that satisfy the constant initial sign criterion, given in Definition 2.1.

Because this feature concerns $P(t)$ for $0 < t < r$, it can not be assessed using only Equation (2.18): it depends heavily on the initial conditions given for $t = 0$, and we use the model for megakaryopoiesis presented in Section 2.2 as an example to give a description of this dependence.

2.6.1. A simplified model to study P for $t \in [0, r]$

If we use the original model with n compartments where $mp_i(t, a)$ describes the number of progenitors in the i-th generation and $I_{mp_i}(a) = mp_i(0, a)$ represents the initial amount of progenitors at age a in the i-th generation, the method of characteristics gives the following results for $t \in [0, r]$ and $i = 1, 2$:

$$
\begin{aligned}
mp_1(t,\tau) &= \begin{cases} e^{-\delta\tau}\kappa(\mathrm{TPO}(t-r))HSC, & t \geq \tau, \\ I_{mp_1}(\tau - t)e^{-\delta t}, & 0 < t < \tau, \end{cases} \\
mp_2(t,\tau) &= \begin{cases} 2e^{-\delta 2\tau}\kappa(\mathrm{TPO}(t-2\tau))HSC, & t \geq 2\tau, \\ e^{-\delta\tau} I_{mp_1}(2\tau - t)e^{-\delta(t-r)}, & \tau \leq t \leq 2\tau, \\ I_{mp_2}(\tau - t)e^{-\delta t}, & 0 < t < \tau. \end{cases}
\end{aligned}
\tag{2.43}
$$

From Equation (2.43) we can guess that the final expression of $P'(t), 0 < t < r$ is defined differently on each interval $[0, \tau]$, $[\tau, 2\tau]$, $\ldots$, $[(n-1)\tau, n\tau]$: for the sake of simplicity, in this section we then use a simplified version of the original model with only one equality for $t \in [0, n\tau]$. In this model, megakaryocytic progenitors are represented with a single compartment supplied by HSC, and release 2^{n-1} megakaryocytes after a time $n\tau$ (see Figure 2.5).

This hypothesis transforms the system (2.7) into the following one:

$$
\begin{cases}
\dfrac{\partial}{\partial t}mp(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a}mp(t,a) &= -\delta mp(t,a), & 0 < a < \tau n, t > 0, \\
mp(t,0) &= 2^{n-1}\kappa(\mathrm{TPO}(t))HSC, & t > 0, \\
mp(0,a) &= I_{mp}(a), & 0 < a < \tau n.
\end{cases}
\tag{2.44}
$$

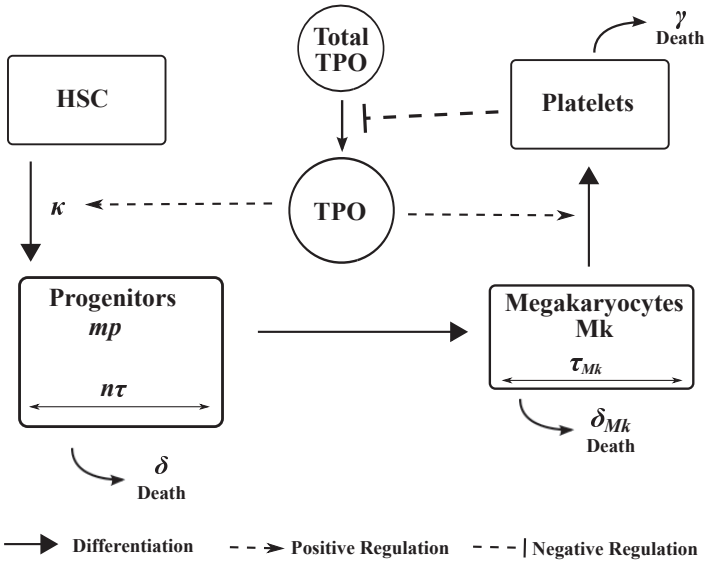


Figure 2.5. Simplified model of megakaryopoiesis.

Therefore, applying the method of characteristics on the new set of equations (2.44), (2.10), (2.14) allows us to obtain a differential equation for the total number of platelets $P'(t)$ when $t \leq r$, divided into two parts:

$$\begin{cases} P'(t) &= \begin{cases} -\gamma P(t) + 2^n e^{-\delta t} I_{mp}(r-t) f(P(t)), & \tau_{Mk} \leq t \leq r, \\ -\gamma P(t) + e^{-\delta t} I_{mk}(\tau_{mk} - t) f(P(t)), & 0 < t \leq \tau_{Mk}, \end{cases} \\ P(0) &= P_0, \end{cases} \tag{2.45}$$

with notations $r = n\tau + \tau_{Mk}$ and $f(.) = A \circ TPO(.)$ which is a decreasing function.

2.6.2. Sufficient conditions for constant initial sign

We want to monitor the sign of $P(t) - P^*$ for $t \in [0, r]$ with regards to the sign of $P(0) - P^*$. Using Equation (2.45) and a variation of constant formula, we obtain, for $t \in [0, \tau_{Mk}]$,

$$P(t) = e^{-\gamma t}\Big[\int_0^t e^{(\gamma-\delta)s} I_{mk}(\tau_{mk} - s) f(P(s))\,\mathrm{d}s + P(0)\Big],$$

and for $t \in [\tau_{Mk}, r]$,

$$\begin{aligned} P(t) =& e^{-\gamma t}\Big[\int_{\tau_{mk}}^t 2^n e^{(\gamma-\delta)s} I_{mp}(r-s) f(P(s))\,\mathrm{d}s \\ &+ \int_0^{\tau_{mk}} e^{(\gamma-\delta)s} I_{mk}(\tau_{mk} - s) f(P(s))\,\mathrm{d}s + P(0)\Big]. \end{aligned}$$

We write $\overline{I_{mk}} = \max I_{mk}, \underline{I_{mk}} = \min I_{mk}, \overline{I_{mp}} = \max I_{mp}$.

It implies that for $0 < t \leq \tau_{Mk}$,

$$e^{-\gamma\tau_{Mk}}P(0) < P(t) < \overline{I_{mk}}f(0)\frac{e^{(\gamma-\delta)\tau_{Mk}}-1}{\gamma-\delta} + P(0), \tag{2.46}$$

and for $\tau_{Mk} \leq t \leq r$,

$$\begin{aligned} & e^{-\gamma r}\Big(\underline{I_{mk}}f\big(\frac{\overline{I_{mk}}f(0)}{\gamma}\big)\frac{e^{(\gamma-\delta)\tau_{Mk}}-1}{\gamma-\delta} + P(0)\Big) \\ <& P(t) < f(0)\frac{2^n e^{(\gamma-\delta)\tau_{Mk}}\overline{I_{mp}}(e^{(\gamma-\delta)n\tau}-1) + \overline{I_{mk}}(e^{(\gamma-\delta)\tau_{Mk}}-1)}{\gamma-\delta} + P(0). \end{aligned} \tag{2.47}$$

Hence, we can deduce the following proposition:

Proposition 2.6. *If $P(0) > P^*$, then*

$$P(0) > \max(m_0, m_{mk}),$$

where $m_0 := e^{\gamma\tau_{Mk}}P^*$ and $m_{mk} := e^{\gamma r}P^* - \underline{I_{mk}}f(\frac{\overline{I_{mk}}f(0)}{\gamma})\frac{e^{(\gamma-\delta)\tau_{Mk}}-1}{\gamma-\delta}$, is a sufficient condition to obtain a constant initial sign.

If $P(0) < P^*$, then

$$P(0) < \min(M_0, M_{mk})$$

where $M_0 := P^* - \overline{I_{mk}}f(0)\frac{e^{(\gamma-\delta)\tau_{Mk}}-1}{\gamma-\delta}$ and

$$M_{mk} := P^* - \frac{f(0)}{\gamma-\delta}\Big(2^n e^{(\gamma-\delta)\tau_{Mk}}\overline{I_{mp}}(e^{(\gamma-\delta)n\tau}-1) + \overline{I_{mk}}(e^{(\gamma-\delta)\tau_{Mk}}-1)\Big),$$

is a sufficient condition to obtain a constant initial sign.

In Figure 2.6 we give an example of how to go from $t_0 < \tau$ (Figure 6 (a)) to $t_0 > \tau$ (Figure 6 (b-c)) and then to $t_0 > r$ (*i.e.*, constant initial sign, Figure 6 (d)) by increasing $P(0)$ respectively above m_0 and m_{mk}.

Such a result can have serious implications, because it tells us that if conditions (2.37) are satisfied and platelet count ever goes above a certain $m = \max(m_0, m_{mk})$, then oscillations always fade out: oscillations on platelet count might be treated by an injection of the appropriate amount of platelets (a common procedure).

2.7. Conclusion

In order to study its dynamics (short and long term), a model of megakaryopoiesis has been built using the framework of population dynamics. Considering the interactions between stem cells, progenitors cells, mature megakaryocytes, platelets and thrombopoietin, we combined age-structured modeling and the method of characteristic to obtain a

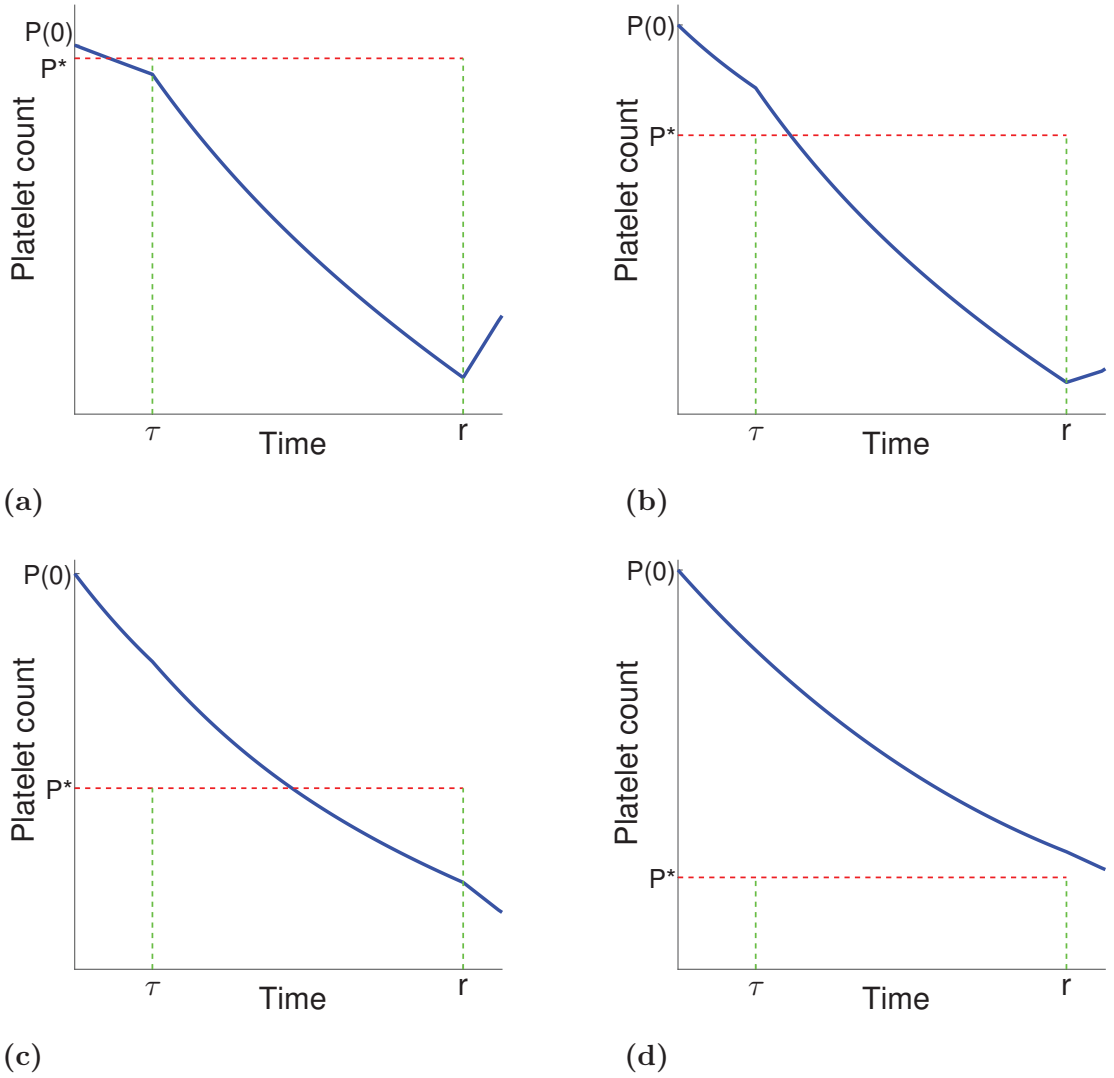


Figure 2.6. Constant initial sign and conditions at $t = 0$. Four solutions of the equation (2.45) (blue) where conditions at $t = 0$ lead to different relative position for τ, r (dashed green) and the time t_0 when $P(t)$ crosses P^* (dashed red).
(A) $P(0) = 0.95e^{\gamma\tau}P^*$ such that $P(t_0) = P^*$ for some $t_0 < \tau$. (B) $P(0) = 1.1e^{\gamma\tau}P^*$ such that $P(t) > P^*$ for all $t \in [0, \tau)$ (as implied by (2.46)). (C) $P(0) = 0.6M_{mk}$ such that $P(t_0) = P^*$ for some $t_0 < t$. (D) $P(0) = 1.1M_{mk}$ such that $P(t) > P^*$ for all $t \in [0, r)$ (as implied by (2.47)).

single delay differential equation. Particular features of this equation, like linear decay rate or a negative feedback with respect to current state, involve the development of new tools to study its dynamics.

We first obtained sufficient and necessary conditions for solutions to oscillate. Then we found that when solutions have a low initial slope, we can build two enclosing sequences converging toward the steady state given certain conditions on the feedback functions: this gives a sufficient condition for the asymptotic convergence of the steady state. We emphasize the influence of conditions at $t = 0$ as the behavior of the solution before $t = r$ is critical for the proof. The history of the system might be inconsequential in some

applications, but in medicine it is crucial as dynamics can change after a component is either removed, destroyed or injected. We provided such an example in Section 2.6.

From these two results we can extract preliminary insights regarding the biological system. On one hand, the stationary state can be made asymptotically stable by increasing the resistance of platelets ($1/\gamma$) and either decreasing the sensitivity of the differentiation feedback $|g'(x)|$ or the strength of the expansion feedback at the steady state $f(x^*)$. On the other hand, oscillations appear if γ is increased to a certain threshold, but also if parameters from the feedback functions like q (the strength of the feedback on TPO from platelets) or α_A (the maximum number of platelets that can be shed by one megakaryocyte) are modified. The role of r is more complex as it intervenes both as r and in the $e^{-\delta n \tau} e^{-\delta_{Mk} \tau_{Mk}}$ part of the function g.

It is straightforward to extend our results from megakaryopoiesis to any system presenting a linear decay term and a feedback expressed as the product of two decreasing functions of current state and delay state, like in populations with a constant death rate and a feedback assured by an input rate decreasing with current and/or past population. Indeed we have shown that classical physiology equations like the Mackey-Glass equation and the Lasota-Wazewska equation can be represented by the equation we are studying: the sufficient condition for oscillations that we obtained is a generalization of the previously existing results for these two equations [49, 78].

Finally, the analytic work on initial conditions that we presented in Section 2.6 could be replicated on other systems in order to obtain stability results: delay-dependent conditions for stability are likely to be relying on specific initial behavior, and we used a simplified version of our model to give an example of the dependency between this initial behavior and the conditions of the system at $t = 0$.

Note that the asymptotic stability of a general family of DDE on $\mathbb{R}$ has been explored by Ivanov *et al.* in 2003 [65], whose results can be adapted to our context of solutions on $\mathbb{R}_+$ by making restricting to solutions whose global maximum and global minimum occur for $t \geq r$ (see [65], Lemma 5). However, a simple computation (detailed in the annexe) proves that both delay-independent and delay-dependent results in [65] lead to more complex assumptions than those given in Theorem 2.3. With regard to the two equations on which Ivanov *et al.* successfully applied their results, it seems that the problem is caused by the remaining non-linearity $f(x(t))g(x(t-r))$ in the positive term of the equation, or at least by the fact that this non-linearity involves two decreasing

functions. A result on an even more general family of DDE also exists using the so-called York condition [109], which neither can be applied to our case due to the linear decay rate. Furthermore, it can be shown that this criterion can not be used for any equation of the form

$$x'(t) = f_1(x(t-r))g_2(x(t)) - f_2(x(t-r))g_1(x(t)) \tag{2.48}$$

with f_i, g_i positive, f_2, g_1 increasing and convex, and g_2, f_1 decreasing (see the annexe). Thus it is tempting to think that by a reasoning similar to ours, one could find a stability result for such equations, or at least for such equations with $f_2(x) = 1$. Also, successive improvements have been made regarding the condition for global asymptotic stability in more specific cases of (2.18) (for Mackey-Glass equation see [14, 52, 74, 85]), and future work will be dedicated to explore a potential extension of these works onto our equation.

Nevertheless, papers mentioning the oscillatory behaviors of specific cases [14, 59, 153] did not improve the results obtained in the aforementioned papers [49, 78]. The interest in the community has shifted towards other versions of the Mackey-Glass equation [76], equations with periodic coefficients or other types of equations (second- or third-order, neutral or impulsive). Similarly to the results on asymptotic convergence, we think that further work should be dedicated to the oscillatory behavior of equations of the general form (2.48), or at least for such equations with $f_2(x) = 1$.

Finally, in this work we linked these different dynamics (oscillations and asymptotic convergence) to mechanistic parameters of megakaryopoiesis, but to reach full potential these results would need to be tested against actual medical data. On one hand, we would assess the strength of our biological hypothesis. For example, this work is focused on the impact of TPO only on platelet regulation, while it is known that other cytokines, like SDF-1 for instance, play important roles in megakaryopoiesis. Although its action is mainly unknown [70], it has been shown that SDF-1 stimulates megakaryopoiesis via TPO-independent CXCR4 receptor pathways by enhancing the chemotactic activity of their progenitors [110]. Because of the lack of biological information about their role into megakaryocyte population dynamics, it is likely that they would have a limited role, and we restricted our study to the role played by TPO considered as the main stimulating factor in megakaryopoiesis lineage. Comparing our results with clinical data through parameter estimation will lead us to a clear idea of the different protagonists of this process in normal and pathological cases. On the other hand, once we are able to reproduce the dynamics that can be found both in normal and pathological cases, we

have the possibility to assess the strength of our mathematical results and possibly gain insights on possible therapeutic strategies.

2.8. Appendix

2.8.1. Comment on the role of the constant initial sign condition

We consider a solution x of (1.2) such that for $t \geq r$ we have

$$\frac{d}{dt}x(t) = -\gamma x(t) + f(x(t))g(x(t-r)).$$

We write t_0 the first time in $[r, +\infty)$ such that $x(t_0) = x^*$ and $x'(t_0) > 0$, t_0^* the first time in $[t_0^*, +\infty)$ such that $x'(t_0^*) = 0$ and t_1 the first time in $[t_0^*, +\infty)$ such that $x(t_1) = x^*$.

In the proof of Theorem 2.3, we need for $x(t_1 - r) \geq x^*$ to imply that $t_1 - r \geq t_0$. This can only be obtained by adding one of these two conditions:

- $t_1 > 2r$, therefore $t_1 - r \geq r$ and as $t \in [r, t_1]$ and $x(t) \geq x^*$ implies $t \geq t_0$, we get $t_1 - r \geq t_0$;
- or $x(t) \leq x^*$ for $t \in [0, t_0]$, such that if $t \in [0, t_1]$ and $x(t) \geq x^*$ then $t \geq t_0$.

The constant initial sign condition is equivalent to the second one.

Unlike in most results, the value of the solution x on $[0, r]$ is not given by a function $\phi : [0, r] \to \mathbb{R}$, but instead it is given as the solution of a system of delay differential involving the initial state of all compartments $mp_i(0, a)$, $i = 1, \ldots, n$, $a \in [0, \tau]$ and $mk(0, a)$ for $a \in [0, \tau_{Mk}]$. In Section 2.6, we show that if we summarize the n megakaryocytic progenitor compartments by one compartment, the solution on $[0, r]$ is given by

$$\left\{ \begin{array}{rcl} P'(t) & = & \left\{ \begin{array}{l} -\gamma P(t) + 2^n e^{-\delta t} I_{mp}(r-t) f(P(t)), \quad \tau_{Mk} \leq t \leq r, \\ -\gamma P(t) + e^{-\delta t} I_{mk}(\tau_{mk} - t) f(P(t)), \quad 0 < t \leq \tau_{Mk}, \end{array} \right. \\ P(0) & = & P_0, \end{array} \right. \tag{2.49}$$

2.8.2. Using the results from Ivanov *et al.* [65] on our problem

We recall that Ivanov *et al.* propose two results for the following DDE:

$$x'(t) = f_1(x(t-h))g_2(x(t)) - f_2(x(t-h))g_1(x(t)) \tag{2.50}$$

with hypothesis

— (H0) $g_1(0) = 0$, and $f_i(x) > 0, g_i(x) > 0$ for all $x > 0$, i=1, 2;

— (H1) $g(x) = g_1(x)/g_2(x)$ is strictly increasing for $x > 0$. Furthermore, $g(0+) = 0$, and $\lim_{x\to+\infty} g(x) = +\infty$.

— (H2) Let $f(x) = f_1(x)/f_2(x)$. There is exactly one point $\overline{x} > 0$ such that $f(\overline{x}) = g(\overline{x})$; moreover, $f(x) > g(x)$ in $(0, \overline{x})$ and $f(x) < g(x)$ in $(\overline{x}, \infty)$.

Equation (2.18) is equivalent to (2.50) with $f_1(x) = g(x)$, $f_2(x) := 1$, $g_1(x) = \gamma x$ and $g_2(x) = f(x)$, such that to avoid confusion we re-write g from (H1-H2) above as $G(x) := \gamma x/g(x)$.

2.8.2.1. *Delay-independent condition for stability*

Authors introduce a function F defined as $F(x) := g^{-1}(f(x))$, and state the following condition for global stability :

(C) The second iteration F^2 of the map $F : x \mapsto g^{-1}(f(x))$ does not have a fixed point in $\mathbb{R}_+\backslash\{0\}$ other than $\overline{x}$, and $\overline{x}$ is locally attracting.

To apply this result to our case, one needs to prove that if $G(x) = \gamma x/g(x)$, then x^* is the globally attracting fixed point of the map $F(x) := G^{-1}(f(x))$. A sufficient condition is $|F'(x)| < 1$, that is

$$\left|\frac{f'(x)g^2(G^{-1}(f(x)))}{\gamma - \gamma g'(G^{-1}(f(x)))}\right| < 1.$$

We think that the assumptions needed to prove this inequality are too complicated for this tool to be relevant in our case.

2.8.2.2. *Delay-dependent condition for stability*

For the delay-dependent condition for stability, the authors first assume that $-f'(x^*) > G'(x^*)$, that is

$$-f'(x^*) > \frac{\gamma g(x^*) - \gamma x^* g'(x^*)}{g(x^*)^2}. \tag{2.51}$$

They also introduce the functions $\boldsymbol{\phi}_+$ and $\boldsymbol{\phi}_-$ defined as the solutions for

$$\begin{cases} \int_{\overline{x}}^{\phi_+} \dfrac{\mathrm{d}z}{F_+(z,m,M)} = h, \quad \text{where } F_+(z,m,M) = \begin{vmatrix} \max_{u\in[m,M]} f_1(u) & g_1(z) \\ \min_{u\in[m,M]} f_2(u) & g_2(z) \end{vmatrix}, \\ \int_{\overline{x}}^{\phi_-} \dfrac{\mathrm{d}z}{F_-(z,m,M)} = h, \quad \text{where } F_-(z,m,M) = \begin{vmatrix} \min_{u\in[m,M]} f_1(u) & g_1(z) \\ \max_{u\in[m,M]} f_2(u) & g_2(z) \end{vmatrix} \end{cases} \tag{2.52}$$

such that $\boldsymbol{\phi}_+ \in [\overline{x}, \xi_*)$ where ξ_* is the smallest zero of $F_+(z,m,M)$ and $\boldsymbol{\phi}_- \in [\overline{x}, \eta_*)$ where η_* is the smallest zero of $F_-(z,m,M)$.

They then give the following theorem:

Theorem 2.4 ([65], Theorem 4)**.** *Suppose that the system of two inequalities*

$$\boldsymbol{\phi}_+(a,b) \geq b, \quad \boldsymbol{\phi}_-(a,b) \leq a \tag{2.53}$$

does not have a solution (a,b) *such that* $0 < a < x^* < b$*. Then the steady state* $x(t) \equiv x^*$ *of* (2.50) *is globally asymptotically stable.*

We attempt to apply to our equation (2.18) the method used by Ivanov *et al.* to apply Theorem 2.4 to two special cases (see [65] Corollary 3, p.11, and [65] Theorem 1, p.3). This method relies on giving upper and lower bounds respectively to $\boldsymbol{\Phi}_+(m,M)$ and $\boldsymbol{\Phi}_-(m,M)$, which in our case are defined as the solutions of

$$\int_{x^*}^{\phi_+} \frac{\mathrm{d}z}{f(m)g(z)-\gamma z} = r, \quad \int_{x^*}^{\phi_-} \frac{\mathrm{d}z}{f(M)g(z)-\gamma z} = r,$$

and give conditions such that the only way to have m and M within these bounds is to have $m = x^* = M$.

We define $\beta := -\max_{x\in\mathbb{R}+} g'(x) > 0$, such that for all $x \in \mathbb{R}+$, $g(x) < g(x^*) - \beta(x-x^*)$. Therefore we get

$$\begin{aligned} h = \int_{x^*}^{\phi_+} \frac{\mathrm{d}z}{f(m)g(z)-\gamma z} &\geq \int_{x^*}^{\phi_+} \frac{\mathrm{d}z}{f(m)(g(x^*)+\beta(x^*-z))-\gamma z}, \\ &\geq \int_{x^*}^{\phi_+} \frac{\mathrm{d}z}{-(f(m)\beta+\gamma)z + f(m)(g(x^*)+\beta x^*)}. \end{aligned}$$

Integrating the last expression, we obtain

$$h \geq \frac{-1}{f(m)\beta+\gamma} \ln \frac{-(f(m)\beta+\gamma)\boldsymbol{\Phi}_+ + f(m)(g(x^*)+\beta x^*)}{f(m)g(x^*)-\gamma x^*},$$

which, given that $f(m)\beta+\gamma > 0$, is equivalent to

$$-h(f(m)\beta+\gamma) \leq \ln \frac{-(f(m)\beta+\gamma)\boldsymbol{\Phi}_+ + f(m)(g(x^*)+\beta x^*)}{f(m)g(x^*)-\gamma x^*},$$

i.e.

$$e^{-h(f(m)\beta+\gamma)} \leq \frac{-(f(m)\beta+\gamma)\boldsymbol{\Phi}_+ + f(m)(g(x^*)+\beta x^*)}{f(m)g(x^*)-\gamma x^*}.$$

Given that $f(m)g(x^*) - \gamma x^* > f(x^*)g(x^*) - \gamma x^* = 0$, the above inequality is equivalent to

$$e^{-h(f(m)\beta+\gamma)}(f(m)g(x^*)-\gamma x^*) - f(m)(g(x^*)+\beta x^*) \leq -(f(m)\beta+\gamma)\boldsymbol{\Phi}_+,$$

that is,

$$\mathbf{\Phi}_+ \leq \frac{f(m)g(x^*)(1-e^{-h(f(m)\beta+\gamma)})+(f(m)\beta+e^{-h(f(m)\beta+\gamma)}\gamma)x^*}{f(m)\beta+\gamma}.$$

Similarly we can obtain the following inequality with $\mathbf{\Phi}_-$:

$$\mathbf{\Phi}_- \geq \frac{f(M)g(x^*)(1-e^{-h(f(M)\beta+\gamma)})+(f(M)\beta+e^{-h(f(M)\beta+\gamma)}\gamma)x^*}{f(M)\beta+\gamma}.$$

Therefore, for all $(m, M) \in \mathbb{R}^2_+$,

$$\boldsymbol{\phi}_+(m, M) \leq H(m), \text{ and } \boldsymbol{\phi}_-(m, M) \geq H(M), \tag{2.54}$$

where H is a function on $\mathbb{R}_+$ defined as

$$H(x) := \frac{f(x)g(x^*)(1-e^{-r(f(x)\beta+\gamma)})+(f(x)\beta+e^{-r(f(x)\beta+\gamma)}\gamma)x^*}{f(x)\beta+\gamma}.$$

Therefore, if there exists a condition such that for all $(m, M) \in \mathbb{R}^2_+$ with $x^* \in [m, M]$ we have $H([m, M]) \subset [mM]$, then

$$\boldsymbol{\phi}_+(m, M) \leq M, \text{ and } \boldsymbol{\phi}_-(m, M) \leq m, \tag{2.55}$$

and Theorem 2.4 applies. Once again, we think that if such a condition exists, it is more complicated than the one we gave in Theorem 2.3, that is

$$\gamma r < 1 \quad \text{and} \quad r f(x^*)\beta < 1.$$

2.8.3. Using Yorke's functional results from Oliveira [109] on our problem

Oliveira's result [109] applied on an autonomous equation of general form

$$x'(t) = F(x_t), \quad t \geq 0,$$

relies on the existence of two reals $\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{R}_+$ and a function h with either

1. $\exists b \geq 0$ such that $h(x) := \frac{-x}{1+bx}$ for $x > -1/b$,
2. $h(x)x < 0 \quad \text{and} \quad |h(x)| < |x|$ for $x \neq 0$,

such that

$$\lambda_1 h(\mathcal{M}(\phi)) \leq F(\phi) \leq \lambda_2 h(-\mathcal{M}(-\phi)), \quad \text{for } t \geq 0, \phi \in C \tag{2.56}$$

where $\mathcal{M}(\phi) := \max\{0, \sup_{\theta\in[-\tau,0]} \phi(\theta)\}$ is the **Yorke's functional**.

We will show that if one wants to apply Oliveira's result on the case

$$F(\phi) = f_1(\phi(-\tau))g_2(\phi(0)) - f_2(\phi(-\tau))g_1(\phi(0)) \tag{2.57}$$

where f_1 and g_2 are decreasing, g_1 and f_2 are increasing and convex near 0, and 0 is an equilibrium point, we find a function h verifying (2.56) which cannot verify condition (ii). Indeed, if we set $\lambda_1 = \lambda_2 = (g.f)'(0)$ and $h(x) = \frac{f_1(x)g_2(x) - f_2(x)g_1(x)}{(g_1.f_2)'(0)}$, we have

$$\begin{cases} \mathcal{M}(\phi) > \phi(0), \phi(-\tau) & \Rightarrow -f_2((\mathcal{M}(\phi)))g_1(\mathcal{M}(\phi)) < -f_2(\phi(-\tau))g_1(\phi(0)) \\ & \Rightarrow f_1(\mathcal{M}(\phi))g_2(\mathcal{M}(\phi)) < f_1(\phi(-\tau))g_2(\phi(0)) \\ -\mathcal{M}(-\phi) < \phi(0), \phi(-\tau) & \Rightarrow -f_2((-\mathcal{M}(-\phi)))g_1(-\mathcal{M}(-\phi)) > -f_2(\phi(-\tau))g_1(\phi(0)) \\ & \Rightarrow f_1(-\mathcal{M}(-\phi))g_2(-\mathcal{M}(-\phi)) > f_1(\phi(-\tau))g_2(\phi(0)) \end{cases} \tag{2.58}$$

implying (2.56). Now, g_1 and f_2 being convex near 0 implies that there exists $x > 0$ such that $\frac{f_2(x)g_1(x) - f_2(0)g_1(0)}{x} \geq (g_1.f_2)'(0)$, *i.e.* $\frac{f_2(0)g_1(0) - f_2(x)g_1(x)}{(g_1.f_2)'(0)} \leq -x$ for $x > 0$. Hence, we use the fact that by definition $f_2(0)g_1(0) = f_1(0)g_2(0)$ to deduce that, for $x > 0$,

$$\begin{aligned} h(x) &= \frac{f_1(x)g_2(x) - f_2(x)g_1(x)}{(g_1.f_2)'(0)} = \frac{f_1(0)g_2(0) - f_2(x)g_1(x)}{(g_1.f_2)'(0)} \\ &= \frac{f_2(0)g_1(0) - f_2(x)g_1(x)}{(g_1.f_2)'(0)} \leq -x. \end{aligned} \tag{2.59}$$

Chapitre 3

A MODEL FOR MEGAKARYOPOIESIS WITH STATE-DEPENDENT DELAY

Cet article est soumis à la revue *SIAM Journal on Applied Mathematics*.

Les principales contributions de Loïs Boullu à cet article sont présentées.

— Construction du modèle

— Mise en équations du modèle et analyse préliminaire

— Étude de stabilité

— Application

— Simulations

A model for megakaryopoiesis with state-dependent delay

Loïs Boullu[1,2,3], **Laurent Pujo-Menjouet**[1,2], **Jianhong Wu**[4]

[1] *Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR 5208,* [2] *Institut Camille Jordan, 43 blvd. du 11 novembre 1918, F-69622 Villeurbanne cedex, France, and Inria, Villeurbanne, France,* [3] *Département de Mathématiques et de statistiques de l'Université de Montréal, Pavillon André-Aisenstadt, 2920, chemin de la Tour, Montréal (Québec) H3T 1J4 Canada,* [4] *Laboratory for Industrial and Applied Mathematics, York University, North York, Ontario, Canada M3J 1P3*

Résumé

Nous analysons la stabilité d'un système d'équations différentielles avec un retard défini par seuil, issu d'un modèle pour la production des plaquettes. Nous considérons une population de mégacaryoblastes structurée en maturité et une population de plaquettes structurée en âge, avec une régulation croissante de la vitesse de maturation des mégacaryoblastes par la thrombopoïétine. En utilisant la méthode des caractéristiques et l'approximation de "quasi-état d'équilibre" (*quasi-steady-state approximation*) pour la variation de la TPO, les équations aux dérivées partielles sont réduites à un système de deux équations à retard dépendant de l'état issu de la variabilité du taux de maturation. Nous commençons par introduire le modèle et nous prouvons la positivité et le caractère borné des solutions. Puis nous introduisons un changement de variables qui nous permet d'obtenir un système équivalent de deux équations à retard fixe, que nous utilisons pour montrer l'existence et l'unicité des solutions. La linéarisation autour de l'unique équilibre engendre une équation caractéristique transcendante de degré 3, et nous introduisons le résultat principal, un nouveau cadre pour l'analyse de stabilité pour les modèles à retard fixe. Ce cadre d'analyse est ensuite utilisé pour étudier la stabilité de la production des plaquettes en fonction de ses paramètres. Enfin, à partir de paramètres obtenus et estimés *via* la littérature, nous donnons un exemple dans lequel des solutions périodiques apparaissent lorsque le taux de mort des mégacaryoblastes est multiplié par 10.

Mots-clés : Mégacaryopoïèse, plaquettes, thrombopénie cyclique, analyse de stabilité, équation transcendante, bifurcation de Hopf.

Abstract

We analyze the stability of a system of differential equations with a threshold defined delay arising from a model for platelet production. We consider a maturity-structured population of megakaryocytic progenitors and an age-structured population of platelets, where the cytokine thrombopoietin (TPO) increases the maturation rate of progenitors. Using the quasi-steady-state approximation for TPO dynamics and the method of characteristics, partial differential equations are reduced to a system of two differential equations with a state-dependent delay accounting for the variable maturation rate. We start by introducing the model and we prove the positivity and boundedness of the solutions. Then we use a change of variables to obtain an equivalent system of two differential equations with a constant delay, from which we prove existence and uniqueness of the solution. As linearization around the unique positive steady state yields a transcendental characteristic equation of third degree, we introduce the main result, a new framework for stability analysis on models with fixed delays. This framework is then used to describe the stability of the megakaryopoiesis with respect to its parameters. Finally, with parameters being obtained and estimated from data, we give an example in which oscillations appear when the death rate of progenitors is increased 10-fold.

Keywords: Megakaryopoiesis, platelet, cyclic thrombocytopenia, stability analysis, transcendental equation, Hopf bifurcation.

3.1. Introduction

3.1.1. Objectives

The aim of this work is to study the stability of a new system of two delay-differential equations with state-dependent delays. We use a change of variable introduced by Smith [131] to obtain an equivalent system of delay-differential equation with a distributed delay. Then we analyze the stability of this system using an adaptation of the framework proposed by Beretta *et al.* [13]. Meanwhile, a new model of platelet production is formulated relying solely on the regulation of the maturation process of progenitor cells. The stability analysis presented before is then applied to explore the potential sources of oscillations in platelet count.

3.1.2. Biological background

3.1.2.1. *Platelets, megakaryocytes and disorders*

Platelets are the blood cells in charge of preserving the structural integrity of the blood vessels. Among the smallest cells in the human body (2-3 μm), they originate from the hematopoietic stem cells (HSC) located in the bone marrow. It is well known that HSC generate also other blood cells like white blood cells (10-30 μm) and red blood cells (6-8 μm). Although lacking a nucleus like the latter, the generating process of platelets is different as it cannot be traced back to a cell which excluded its nucleus. Instead, large differentiated HSC called megakaryocytes undergo endomitosis, that is multiple divisions of the nucleus without division of the cytoplasm. This process increases the ploidy of the cell (the number of DNA copies it contains), modifies the structure of its cytoplasm, and platelets result from the fragmentation of this modified cytoplasm. Platelet counts are usually between $150,000/\mu$L and $450,000/\mu$L of blood, and platelet counts whose distance to this norm is clinically significant exhibit two kinds of pathologies: thrombocytopenia (below $150,000$ platelets per μL) and thrombocytosis (above $600,000/\mu$L) [111]. Both of these disorders may lead to severe complications. On one hand, aggravated thrombocytopenia ($< 50,000/\mu L$) may be associated with morbidity and complications in medical management of patients with conditions such as cancer, liver disease or chronic hepatitis C virus infection [4]. On the other hand, aggravated thrombocytosis may induce bleeding and thrombotic complications associated with illness and death [122]. These two disorders may also be involved in a condition known as cyclic thrombocytopenia (CT) [135], where platelet count oscillates between very low ($1,000/\mu$L) to normal or very high levels ($2,000,000/\mu$L) with a period usually between 20 and 40 days. Although the pathogenesis of CT is not clear, most cases are thought to belong to one of the following two categories. Autoimmune CT corresponds to patients with a high level of platelet-specific antibodies, such that the destruction rate of platelet is increased although megakaryocyte levels are normal; and amegakaryocytic CT corresponds to patients with the presence of specific antibodies targeting either mature megakaryocytes or megakaryocytic progenitors, *i.e.* with an increased megakaryocyte destruction rate. Both involve autoimmune antibodies, resembling immune thrombocytopenia purpura: it often implies misdiagnosis, leading patients with CT to receive risky medical treatments (corticosteroids and splenectomy, *i.e.* removal of the spleen) with no result [47].

Figure 3.1 depicts a clinical case of cyclic oscillations in platelet count, where the patient was found to be positive for antibodies targeting megakaryocytic progenitors and mature megakaryocytes [155].

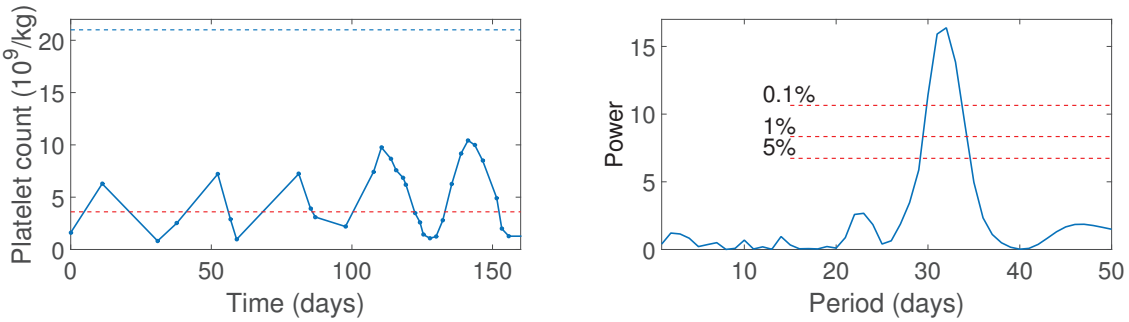


Figure 3.1. (a) Cyclic oscillations of platelet counts over 160 days, as they appear in the case report by Zent *et al.* [155]. The blue dashed line represents the average platelet level 20.3×10^9/kg (that is, $284 \times 10^3/\mu$L), and the red dashed line represents the limit for aggravated thrombocytopenia 3.8×10^9/kg (that is, $50 \times 10^3/\mu$L). (b) The corresponding normalized Lomb periodogram associates potential periods T with a score $P(T)$ (blue line). Using $p = Ne^{P(T)}$ (red dotted lines) where N is the number of data point as an approximation of the significance level [43], we see that a period $30 \leq T \leq 33$ days is significant ($p \leq 0.001$).

3.1.2.2. *Platelet regulation: role of the thrombopoietin*

Since the platelet discovery, megakaryopoiesis has been thought to be regulated by a similar mechanism as in erythropoiesis (production process of red blood cells). It has been believed indeed that low cell count was stimulating the release of a cytokine enhancing platelet production. But while such a cytokine, coined "thrombopoietin" (TPO), was identified with certainty in the 1990s [71], it was later found that TPO level regulation was carried out by receptors named c-Mpl on the surface of platelets and other megakaryocytic cells [27, 123]. Similarly, many attempts were carried out to pinpoint the exact phase point where TPO would act on the megakaryocytic cell line. Results ranged from stem cells expansion [129] and reduced apoptosis in megakaryocytes [154] to an amplification of the endomitosis phase, where a bigger nucleus would imply more platelets per megakaryocyte [20]. But regarding this last hypothesis, several studies raised the question of the potency for TPO levels to control platelet production through endomitosis enhancement. First, Zimmet *et al.* explored the *in vivo* effect of the over-expression of cyclin D3 [156]. Their measurements showed that despite the increasing ploidy of megakaryocytes of transgenic mice, the difference between platelet counts was not significant. Later, two studies by Ng *et al.* [105] and Meyer *et al.* [103] were conducted to assess the potency of megakaryocytic progenitors to be fully responsible for the increased production of platelets if needed.

Disabling TPO interaction with mature megakaryocytes and platelets (through altering respectively the production of c-Mpl receptors [105] and the expression of the kinase Jak2 [103]), both teams observed a significant increase in platelet production. Therefore, whether the action of TPO on endomitosis might be dispensable is an open question.

3.1.3. Previous mathematical modeling approaches

The progress made regarding biological knowledge is nicely paralleled with the evolution of mathematical models for thrombopoiesis, starting in 1979 with Wichmann *et al.* [149]. Using three compartments corresponding to HSC, megakaryocytes (whose proliferation is up-regulated by TPO) and assuming a platelet-regulated TPO production, authors successfully reproduced the overshoot that is observed following platelet depletion induced by exchange transfusion. The same authors later introduced an age-structure in their model *via* the McKendrick-Von Foerster partial differential equation, although they focused only on platelet survival [148]. This idea was extended six years later by Eller *et al.* [42] where the McKendrick-Von Foerster equation was also used to describe the dynamics of HSC and of megakaryocytes: authors proved existence and uniqueness of solutions, but stability results remained limited [57]. From 2000 onward two tendencies arose. The first was dedicated to obtaining results on the effect of chemotherapy and irradiations in medical treatment on megakaryopoiesis, a thesis by D. H. Grassle being an early example [53]. Building upon previous successes reproducing the dynamics of granulopoiesis under heavy and/or repetitive stress [125], Scholz *et al.* [126] developed a model of megakaryopoiesis under chemotherapy with successful simulations of both cell count and TPO levels [126]. Results of the same quality were obtained later by Wentz *et al.* [147] with a model of megakaryopoiesis under radiations. Unfortunately, these last models seem, to the best of our knowledge, unfit for an extensive analytical work due the tendency to use successive compartments. The second tendency focused on oscillatory dynamics once TPO was purified, allowing measurements of TPO level [63]. Indeed, preliminary works [10, 142] involving delay differential equations were updated by Santillan *et al.*, leading to a model where transition dynamics from different levels of ploidy are up-regulated by TPO [121]. Authors reproduced both stable and oscillating platelet counts, but no analytic account was given of this change of stability. Modeling of megakaryocyte growth was later changed from discrete ploidy classes to continuous megakaryocyte volume in an article by Apostu *et al.* integrating each of the three hematopoietic lineages [6]. Exploring the effect of changes of the accelerated peripheral destruction of platelets on

stability, the hypothesis of a Hopf bifurcation as the source of oscillations was formulated but not verified. This gap was filled nine years later when the same group managed to fit a refined model to both stable and oscillating platelets count from clinical data [82]: stability analysis revealed that there was indeed a Hopf bifurcation occurring along the parameter changes, inducing oscillations.

However, according to the experimental work presented above, these models might be more complicated than needed. In this paper, our aim is to answer the following question: is a TPO-induced increase in progenitor growth sufficient to produce a model with the ability to produce oscillatory behaviors consistent with CT pathogenesis? Considering this single feedback leads to a simpler model, implying that a more extensive stability analysis can be performed. We build a framework to explore the impact that different changes in parameters have on the onset of oscillations.

Our paper is organized as follows. We start with a description of the dynamics of progenitors, platelets and TPO with non-linear partial differential equations (section 3.2) that we reduce to a system of threshold-delay differential equations using the quasi-steady state approximation. We then prove the well-posedness of our model as well as the boundedness and positivity of the solution (section 3.3). Next, we transform this system into a standard functional differential equation system using the change of variable described by Smith [131], and use this new formulation to prove existence and uniqueness of solutions (section 3.4). It is followed by the main result, a new framework for stability analysis on models with a fixed delay, adapted from Beretta *et al.* [13], with more specific results for a special kind of third-order characteristic equation (section 3.5). Finally, we apply this framework to our model of megakaryopoiesis to show that an increase in the death rate of megakaryocytic progenitors induces oscillations in the amount of platelets (section 3.6).

3.2. A maturity-structured model for megakaryopoiesis

In our model we consider three quantities.

— The megakaryocytic progenitors count: upon commitment, HSCs are assumed to enter the progenitors compartment with a constant rate, and mature with a speed up-regulated by the TPO blood level, hence we use a maturity-structured model. The total amount of progenitors is written M (cells/kg).

— The platelets count: the platelets are only affected with a random decay, not by TPO level, hence we use an age-structured model. The total amount of platelets is written P (cells/kg).

— And finally, TPO blood level , which is considered quasi-stationary with regards to the two other quantities. The concentration of TPO in the blood is written T (pg/mL).

3.2.1. Megakaryocytic progenitor dynamics

3.2.1.1. *Progenitors as a maturity-structured population*

Megakaryocytic progenitors (MkPs) appear when the division of an HSC gives birth to two committed cells. We represent them with a maturity structure, assuming that they divide again once they reached maturity $x = 1$. The maturity increases with a speed $V(T(t))$, depending on the TPO level.

This maturity-structured population is described by the following equation:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial}{\partial t}m(t,x) + \dfrac{\partial}{\partial x}(V(T(t))m(t,x)) = -\delta m(t,x), & 0 < x \leq 1, t > 0 \\ m(t,0) = \kappa / V(T(t)), & t > 0, \\ m(0,x) = m_0(x), & 0 \leq x \leq 1. \end{cases} \tag{3.1}$$

Here, $\delta > 0$ is the constant death rate of progenitors, $\kappa > 0$ is the constant arrival rate of HSC into the progenitors compartment, $V : \mathbb{R}_+ \to \mathbb{R}_+^*$ is a strictly positive, continuous increasing function representing the TPO-dependent maturation speed of progenitors, and m_0 is the distribution of progenitors at time $t = 0$. This system is represented in Figure 3.2. For details on the derivation of the boundary condition, see section 3.8.1 of the annexe.

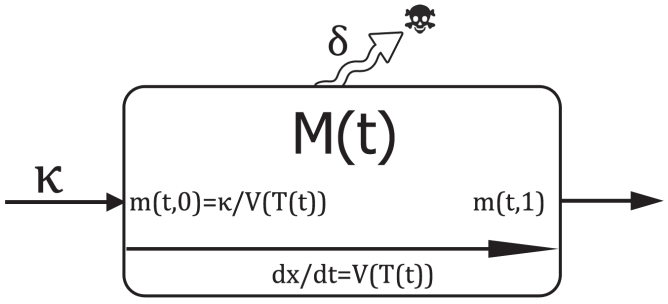


Figure 3.2. The maturity-structured model for megakaryopoiesis as presented in section 3.2.1.1: as detailed in System (3.1), progenitors arrive from the pool of HSC, they die randomly with a rate δ, they mature with a rate $V(T(t))$ until they reach maturity 1, where they divide in two megakaryocytes which release platelets and disappear.

3.2.1.2. *A differential equation for progenitors count: method of characteristics*

We introduce $t_1 > 0$ the solution of $\int_0^t V(T(y))\,\mathrm{d}y = 1$, and for all $t \geq t_1$ we define $\tau(t) > 0$ as the solution of

$$\int_{t-\tau(t)}^{t} V(T(y))dy = 1.$$

The method of characteristics on system (3.1) then implies that for $t \geq t_1$, we have

$$m(t,1) = m(t-\tau(t),0)e^{-\delta\tau(t)}. \tag{3.2}$$

The total number of progenitors is $\int_0^1 m(t,x)dx$ and denoted by $M(t)$. When we differentiate this integral, we combine the first two equations of system (3.1) with Equation (3.2) to obtain the following differential equation on $M(t)$ for $t \geq t_1$:

$$M'(t) = -\delta M(t) + \kappa\Big[1 - V(T(t))e^{-\delta\tau(t)}/V(T(t-\tau(t)))\Big]. \tag{3.3}$$

While the method of characteristics also yields an expression for $0 \leq t \leq t_1$ of $M'(t)$, it is out of the scope of this paper which focuses on long-term dynamics.

3.2.2. An age-structured population of platelets

Progenitors undergo successive divisions until they become megakaryocytes. But the number of these divisions is currently unknown, and we believe that one TPO-induced division might already capture detailed dynamics. Therefore, we consider that when it reaches maturity, the progenitor divides itself into two mature megakaryocytes which immediately shed a constant quantity of A platelets each. It implies that this quantity A needs to be increased above the standard interval 1000–3000 [62] for the platelet count to reach its real order of magnitude, accounting for the missing divisions.

Assuming the platelets are age-structured with decay $\gamma > 0$, we obtain the following equations for $t > t_1$:

$$\begin{cases} \dfrac{\partial}{\partial t}p(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a}p(t,a) = -\gamma p(t,a), a \geq 0, \\ p(t,0) = 2A\kappa\dfrac{V(T(t))}{V(T(t-\tau(t)))}e^{-\delta\tau(t)}, \\ \\ p(t,\infty) = 0 \text{ and } p(0,a) = p_0(a) \text{ for } a \geq 0. \end{cases}$$

This system is represented in Figure 3.3. Here the link between the incoming flux of

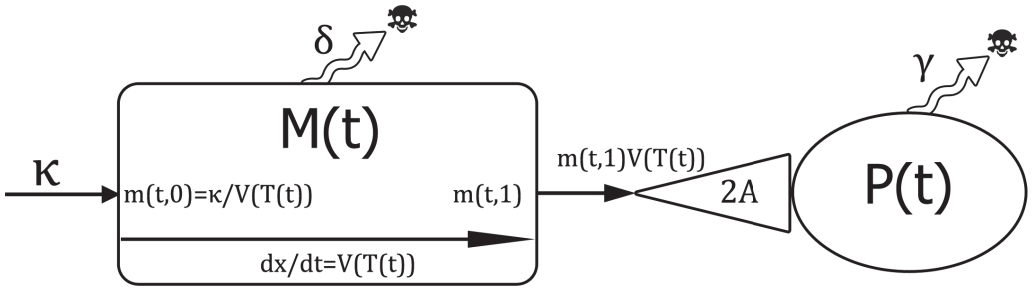


Figure 3.3. Model of megakaryopoiesis where $M(t)$ and $P(t)$ are the total amount of megakaryocytic progenitors and platelets respectively.

platelets and flux of maturing MkPs is straightforward, for $t \geq t_1$:

$$p(t,0) = 2A.m(t,1)V(T(t)) = 2A.e^{-\delta\tau(t)}m(t-\tau(t),0)V(T(t)) = 2A\kappa\frac{V(T(t))}{V(T(t-\tau(t)))}e^{-\delta\tau(t)}.$$

Now if we account for the total population of platelets $P(t) = \int_0^{+\infty} p(t,a)da$, we get the following differential equation for $t > t_1$:

$$\frac{d}{dt}P(t) = -\gamma P(t) + 2A\kappa\frac{V(T(t))}{V(T(t-\tau(t)))}e^{-\delta\tau(t)}. \tag{3.4}$$

3.2.3. The cytokine TPO up-regulates the maturation process

As stated previously, the platelet production increases with TPO, and it has been observed that the acceleration of the division dynamics is a sufficient mechanism to obtain a complete feedback mechanism [103, 105]. As $T(t)$ the quantity of TPO is "perceived" by progenitors through their c-Mpl receptors, we assume that maturation rate is a function of the TPO available through this mechanism, leading to the following for $t \geq 0$:

$$V(T(t)) = \alpha\frac{T^n(t)}{K_T^n + T^n(t)} + \beta. \tag{3.5}$$

We use a saturating function of $T(t)$, representing the binding dynamics of the c-MPL and TPO complex (see further). We add a fix coefficient β to account for the observations that megakaryopoiesis is still happening without an effective TPO feedback (10% of the normal count [36], possibly due to stimulation by other cytokines).

TPO itself is produced constitutively by the liver, stable in plasma [84], and cleared through binding to c-Mpl receptors on circulating platelets and progenitors [37, 84]. It is reasonable to assume that the speed of maturation is proportional to the rate of binding, therefore we formulate the binding dynamics using the same Hill function as above and

obtain the following differential equation for $t \geq 0$:

$$\frac{d}{dt}T(t) = T_{\text{prod}} - \alpha_T(\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t))\frac{T(t)^n}{K_T^n + T(t)^n}.$$

Similarly to Colijn *et al.* ([25], equation (10)) or earlier Bernard *et al.* ([15], Appendix A), we assume that the process of TPO binding to c-Mpl is much faster than changes in the number of progenitors and platelets, implying that dynamics equilibrium is reached at any time for TPO, *i.e.* $\frac{dT}{dt}(t) \approx 0$ for all t. This is called the "quasi-steady-state approximation", and it leads to:

$$0 = T_{\text{prod}} - \alpha_T(\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t))\frac{T(t)^n}{K_T^n + T(t)^n}, \tag{3.6}$$

such that if $\alpha_T(\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t)) > T_{\text{prod}}$ we have

$$\frac{T(t)^n}{K_T^n + T(t)^n} = \frac{T_{\text{prod}}/\alpha_T}{\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t)},$$

What we see here is that if $\alpha_T(\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t))$ is less than T_{prod}, there is no T such that $dT/dt = 0$. This implies that if $\alpha_T(\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t))$ get closer to T_{prod}, T virtually goes to infinity.

Using this expression, the equation (3.5) gives $\mathcal{V}$ the maturation rate as a function of $M(t)$ and $P(t)$, $t \geq 0$:

$$V(T(t)) = \mathcal{V}(\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t)) := \alpha\frac{T_{\text{prod}}/\alpha_T}{\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t)} + \beta. \tag{3.7}$$

The system formed with equations (3.3), (3.4) and (3.7) is our age and maturity-structured system of thrombopoiesis dynamics, as shown in Figure 3.4. In the next section, we formulate it as a system of threshold-defined delay differential equations. We also show that the solutions are positive and bounded.

3.3. A system of threshold-defined DDEs for megakaryopoiesis

Using Equation (3.7) in Equations (3.3) and (3.4), we obtain the following system for $t > t_1$:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt}M(t) &= -\delta M(t) &+ \kappa\Big[1 - \dfrac{\mathcal{V}(\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t))}{\mathcal{V}(\alpha_M M(t-\tau(t)) + \alpha_P P(t-\tau(t)))}e^{-\delta\tau(t)}\Big], \\ \frac{d}{dt}P(t) &= -\gamma P(t) &+ 2A\kappa\dfrac{\mathcal{V}(\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t))}{\mathcal{V}(\alpha_M M(t-\tau(t)) + \alpha_P P(t-\tau(t)))}e^{-\delta\tau(t)}. \end{cases} \tag{3.8}$$

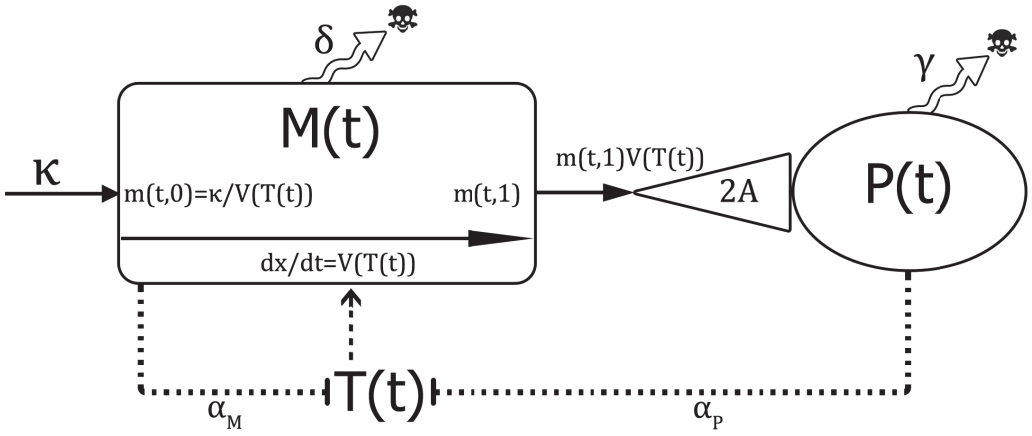


Figure 3.4. The quantities $M(t)$ and $P(t)$ down-regulate the total amount of TPO $T(t)$ which in turn up-regulates the speed of maturation of megakaryocytic progenitors.

where $\tau(t)$ is such that $\int_{t-\tau(t)}^{t} \mathcal{V}(\alpha_M M(s) + \alpha_P P(s))ds = 1$ from (3.2).

We introduce a new variable $W(t) = \alpha_M M(t) + \alpha_P P(t)$ for all $t \geq t_1$, which represents the total amount of c-Mpl receptors in the system. We prove the following basic properties:

Proposition 3.1. *Assume that initial conditions $M(s), P(s)$ are strictly positive and such that $W(s) \geq T_{prod}/\alpha_T$ for $s \in [0, t_1]$, $2A\alpha_P \geq \alpha_M$ and $\alpha_M \kappa > T_{prod}/\alpha_T \max(\delta, \gamma)$. Then solutions of System* (3.8) *are non-negative and eventually bounded, and $W(t)$ stays above T_{prod}/α_T for all $t \geq t_1$.*

Proof. We divide the proof into three steps.

1. Positivity of the solutions: assume that there exists a $\bar{t} \geq t_1$ such that $P(\bar{t}) = 0$, $P(t) > 0$ for $t \in [0, \bar{t})$ and $M(t) > 0$ for $t \in [0, \bar{t}]$. Therefore

$$\frac{d}{dt}P(\bar{t}) = 2A\kappa \frac{\mathcal{V}(\alpha_M M(\bar{t}))}{\mathcal{V}(\alpha_M M(\bar{t} - \tau(\bar{t})) + \alpha_P P(\bar{t} - \tau(\bar{t})))} e^{-\delta\tau(\bar{t})},$$

which is always positive. This implies that P is always positive.

In order to prove the positivity of M, we recall that it is defined as $M(t) = \int_0^1 m(t, x)\,\mathrm{d}x$. On the other hand, we know that for all $t > t_1$ and all $x \in [0, 1]$, there exists a $\sigma(t, x) \in \mathbb{R}_+^*$ such that $\int_{t-\sigma(t,x)}^{t} \mathcal{V}(\alpha_M M(y) + \alpha_P P(y))\,\mathrm{d}y = x$, and the method of characteristics implies $m(t, x) = m(t - \sigma(t, x), 0)e^{-\delta\sigma(t,x)}$. Therefore, if for some $\bar{t} \geq 1$ we have $P(t) > 0$ for $t \in [0, \bar{t}]$ and $M(t) > 0$ for $t \in [0, \bar{t})$, then $m(t, 0) = \kappa/\mathcal{V}(\alpha_P P(t) + \alpha_M M(t))$ is positive for $t \in [0, \bar{t}]$, implying the positivity of $m(t, x)$ for all $t \in [0, \bar{t}]$, $x \in [0, 1]$, which in turns implies the positivity of $M(\bar{t})$. This implies that M is always positive.

2. Eventual boundedness of the solutions: if t is such that $\gamma P(t) + 2A\delta M(t) \geq 2A\kappa$, then

$$\frac{dP}{dt} + 2A\frac{dM}{dt} = -\gamma P(t) - 2A\delta M(t) + 2A\kappa \leq 0.$$

This implies that if $P(t_1)$ and $M(t_1)$ are finite, $P(t)$ and $M(t)$ remain finite for all $t \geq t_1$, *i.e.* the system is bounded (as both variables are non-negative).

3. $W(t)$ stays above T_{prod}/α_T for all $t \geq t_1$: we write

$$\frac{dW}{dt}(t) = \alpha_P(\delta - \gamma)P(t) - \delta W(t) + \kappa\Big[\alpha_M + (2A\alpha_P - \alpha_M)\frac{\mathcal{V}(W(t))e^{-\delta\tau(t)}}{\mathcal{V}(W(t-\tau(t)))}\Big].$$

We first notice that given $M(t) > 0$, $W(t) > \alpha_P P(t)$ such that

$$\alpha_P(\delta - \gamma)P(t) - \delta W(t) \geq -\max(\delta, \gamma)W(t).$$

Therefore if $W(t) = T_{\text{prod}}/\alpha_T$, we use $2A\alpha_P > \alpha_M$, $\kappa\alpha_M > \frac{T_{\text{prod}}}{\alpha_T}\max(\delta, \gamma)$ and the positivity of $\mathcal{V}$ to obtain $\frac{dW}{dt}(t) > 0$. Because $\frac{dW}{dt}(t) > 0$ when $W(t) = T_{\text{prod}}/\alpha_T$, then there exists $\underline{W} > T_{\text{prod}}/\alpha_T$ such that $W(t) = \underline{W}$ implies $\frac{dW}{dt}(t) \geq 0$: $W(t) > T_{\text{prod}}/\alpha_T$ for all $t > 0$.

□

Provided that initial conditions satisfy the conditions given in Proposition 3.1, System (3.8) is a closed system of differential equations with a delay defined by threshold (TD-DDE). But in order to study the stability of our system, in the next section we transform it into a system of functional differential equations using a change of variable. We also use this formulation to obtain a result on existence and uniqueness of the solutions.

3.4. A change of variable transforms the TD-DDE model into a system of functional differential equations

Following Smith's method [131], we introduce a new time variable θ. It is linked to the original time scale by the function $\bar{t}$, which for every solution $(M(t), P(t)), t \geq 0$ associates to every $\theta > 0$ the value $\bar{t}(\theta)$ such that

$$\int_0^{\bar{t}(\theta)} \mathcal{V}(\alpha_M M(s) + \alpha_P P(s))\,\mathrm{d}s = \theta. \tag{3.9}$$

θ represents the "physiological" time scale along which the maturation of progenitors is a linear process.

We see that by definition of the function τ, if θ is such that $\bar{t}(\theta) > t_1$, then

$$\begin{aligned}\int_0^{\bar{t}(\theta-1)} \mathcal{V}(\alpha_M M(s) + \alpha_P P(s))ds &= \theta - 1 \\ &= \int_0^{\bar{t}(\theta)} \mathcal{V}(\alpha_M M(s) + \alpha_P P(s))ds - \int_{\bar{t}(\theta)-\tau(\bar{t}(\theta))}^{\bar{t}(\theta)} \mathcal{V}(\alpha_M M(s) + \alpha_P P(s))ds, \\ &= \int_0^{\bar{t}(\theta)-\tau(\bar{t}(\theta))} \mathcal{V}(\alpha_M M(s) + \alpha_P P(s))ds.\end{aligned}$$

Because $\mathcal{V}$ is a positive function, the integral is always positive, which implies that $\bar{t}(\theta - 1) = \bar{t}(\theta) - \tau(\bar{t}(\theta))$. Next we notice that Equation (3.9) implies, for $\theta \geq 1$,

$$1 = \frac{d\theta}{d\theta} = \frac{d}{d\theta}\int_0^{\bar{t}(\theta)} \mathcal{V}(\alpha_M M(s) + \alpha_P P(s))ds = \frac{d\bar{t}(\theta)}{d\theta}\mathcal{V}(\alpha_M M(\bar{t}(\theta)) + \alpha_P P(\bar{t}(\theta))).$$

For all $\theta > 1$, we now define $\mathcal{M}(\theta) := M(\bar{t}(\theta))$, $\mathcal{P}(\theta) := P(\bar{t}(\theta))$, $\mathcal{W}(\theta) := W(\bar{t}(\theta))$. We then deduce from above

$$\tau(\bar{t}(\theta)) = \bar{t}(\theta) - (\bar{t}(\theta) - \tau(\bar{t}(\theta))) = \bar{t}(\theta) - \bar{t}(\theta - 1) = \int_{-1}^{0} \frac{1}{\mathcal{V}(\mathcal{W}_\theta(r))}\,\mathrm{d}r,$$

where $\mathcal{W}_\theta(.)$ is defined on $[-1, 0]$ by $\mathcal{W}_\theta(r) = \mathcal{W}(\theta + r)$.

We define $\tau_0 : C^0 \to \mathbb{R}$ as $\tau_0 : \phi \mapsto \int_{-1}^{0} 1/\mathcal{V}(\phi(r))\,\mathrm{d}r$ and we use (3.8) to obtain, for $\theta \geq 1$:

$$\frac{d\mathcal{P}}{d\theta}(\theta) = \frac{dP}{dt}(\bar{t}(\theta))\frac{d\bar{t}(\theta)}{d\theta} = \Big(-\gamma\mathcal{P}(\theta) + 2A\frac{\kappa e^{-\delta\tau_0(\mathcal{W}_\theta)}\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta))}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta-1))}\Big)\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta))^{-1}.$$

Reproducing the calculation for $\mathcal{M}$, Equation (3.8) becomes, for $\theta \geq 1$,

$$\begin{cases} \dfrac{d\mathcal{M}}{d\theta}(\theta) = -\delta\dfrac{\mathcal{M}(\theta)}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta))} + \kappa\Big[\dfrac{1}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta))} - \dfrac{e^{-\delta\tau_0(\mathcal{W}_\theta)}}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta-1))}\Big], \\ \dfrac{d\mathcal{P}}{d\theta}(\theta) = \dfrac{-\gamma\mathcal{P}(\theta)}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta))} + \dfrac{2A\kappa e^{-\delta\tau_0(\mathcal{W}_\theta)}}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta-1))}. \end{cases} \tag{3.10}$$

We notice that for $\theta \geq 1$,

$$\frac{d\mathcal{W}}{d\theta}(\theta) = \frac{\alpha_P(\delta-\gamma)\mathcal{P}(\theta) - \delta\mathcal{W}(\theta)}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta))} + \kappa\Big[\frac{\alpha_M}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta))} + (2A\alpha_P - \alpha_M)\frac{e^{-\delta\tau_0(\mathcal{W}_\theta)}}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta-1))}\Big],$$

allowing us to write (3.10) of the form:

$$\begin{cases} \dfrac{d\mathcal{W}}{d\theta}(\theta) = \dfrac{\alpha_P(\delta-\gamma)\mathcal{P}(\theta) - \delta\mathcal{W}(\theta)}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta))} + \kappa\Big[\dfrac{\alpha_M}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta))} + \dfrac{(2A\alpha_P - \alpha_M)e^{-\delta\tau_0(\mathcal{W}_\theta)}}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta-1))}\Big], \\ \dfrac{d\mathcal{P}}{d\theta}(\theta) = \dfrac{-\gamma\mathcal{P}(\theta)}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta))} + \dfrac{2A\kappa e^{-\delta\tau_0(\mathcal{W}_\theta)}}{\mathcal{V}(\mathcal{W}(\theta-1))}. \end{cases} \tag{3.11}$$

Now defining for all $w \in \mathbb{R}$, $f(w) := 1/\mathcal{V}(w) = \dfrac{w}{\alpha\, T_{\text{prod}}/\alpha_T + \beta w}$, Equation (3.11) becomes, for $\theta \geq 1$,

$$\begin{cases} \dfrac{d\mathcal{W}}{d\theta}(\theta) = (\alpha_P(\delta-\gamma)\mathcal{P}(\theta) - \delta\mathcal{W}(\theta))f(\mathcal{W}(\theta)) \\ \qquad\qquad + \kappa\Big[\alpha_M f(\mathcal{W}(\theta)) + (2A\alpha_P - \alpha_M)e^{-\delta\tau_0(\mathcal{W}_\theta)} f(\mathcal{W}(\theta-1))\Big], \\ \dfrac{d\mathcal{P}}{d\theta}(\theta) = -\gamma\mathcal{P}(\theta)f(\mathcal{W}(\theta)) + 2A\kappa e^{-\delta\tau_0(\mathcal{W}_\theta)} f(\mathcal{W}(\theta-1)), \end{cases} \tag{3.12}$$

where τ_0 is defined as $\tau_0(\phi) = \int_{-1}^{0} f(\phi(r))\,\mathrm{d}r$. We use this formulation to obtain existence and uniqueness of the solutions.

Proposition 3.2. *We assume that $\alpha_M \leq 2A\alpha_P$. For every positive initial data $\mathcal{M}(s), \mathcal{P}(s)$ for $\theta \in [0,1]$ such that $\mathcal{W}(\theta) \geq T_{prod}/\alpha_T$ for $\theta \in [0,1]$, there exists a unique solution of (3.12) on $\theta \geq 1$ which is non-negative and bounded.*

Proof. Boundedness and positivity are deduced from the previous section. To show that the solution exists and is unique, we introduce $\mathbf{x}(\theta) = (\mathcal{W}(\theta), \mathcal{P}(\theta))$, such that system (3.11) writes $\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathcal{G}(\mathbf{x}_t) = \mathbf{g}(\mathbf{x}_t(0)) + \mathbf{h}(\mathbf{x}_t)$ where $\mathbf{x}_t(.)$ is defined on $[-1,0]$ by $\mathbf{x}_t(r) = \mathbf{x}(t+r)$, and functions $\mathbf{g} \in C^1(\mathbb{R}^2)$, $h : C^1(\mathbb{R}^2) \to \mathbb{R}_+$ are defined as

$$\begin{cases} \mathbf{g}(\mathbf{x}) = f(x_1) \begin{pmatrix} \alpha_P(\delta-\gamma)x_2 - \delta x_1 + \alpha_M\kappa \\ -\gamma x_2 \end{pmatrix}, \\ \mathbf{h}(\boldsymbol{\phi}) = \kappa e^{-\delta\int_{-1}^{0} f(\phi_1(r))\,\mathrm{d}r} f(\phi_1(-1)) \begin{pmatrix} 2A\alpha_P - \alpha_M \\ 2A \end{pmatrix}. \end{cases}$$

We give the outline of the proof that $\mathcal{G}$ is Lipschitz continuous, which according to Diekmann *et al.* [40] (section VII.6), implies that for every continuous initial condition $\boldsymbol{\psi}(\theta), \theta \in [0,1]$, a unique solution exists.

We show that $\mathcal{G}$ is Lipschitz continuous by defining for all neighborhood $N \in C^1(\mathbb{R}^2)$ of $\boldsymbol{\psi}$, a constant L_N such that for all $\boldsymbol{\chi} \in N$,

$$\begin{aligned} &\mid g_1(\boldsymbol{\psi}(0)) - g_1(\boldsymbol{\chi}(0)) \mid + \mid g_2(\boldsymbol{\psi}(0)) - g_2(\boldsymbol{\chi}(0)) \mid \\ &\qquad + \mid h_1(\boldsymbol{\psi}) - h_1(\boldsymbol{\chi}) \mid + \mid h_2(\boldsymbol{\psi}) - h_2(\boldsymbol{\chi}) \mid \\ &\qquad \leq L_N \max\{ \sup_{t\in[-1,0]} \mid \psi_1(t) - \chi_1(t) \mid, \sup_{t\in[-1,0]} \mid \psi_2(t) - \chi_2(t)\}, \end{aligned} \tag{3.13}$$

where $\psi_i^0 = \psi_i(0), \Delta_i = \chi_i(0) - \psi_i^0, i = 1, 2$. We define

$$\begin{aligned} L_N =& F_1^0 \Big| \alpha_P(\delta - \gamma) - \delta \Big| + F_1^{'0} \Big| (\alpha_P(\delta - \gamma) M_2^0 + \alpha_M \delta M_2^0 + \alpha_M \kappa \Big| + |M_2^0 F_1^{'0} + F_1^0| \\ &+ |2A(1 + \alpha_P) - \alpha_M|\kappa| E_N F_1^1 + S_1 F_1^{'1}|, \end{aligned}$$

where $F_1 = \max_{\phi \in N}(\max_{t \in [-1,0]} |f(\phi_1(t))|)$, $F_1' = \max_{\phi \in N}(\max_{t \in [-1,0]} |f'(\phi_1(t))|)$, $M_2^0 = \max_{\phi \in N} |\phi_2(0)|$, $S_i = \sup_{t \in [-1,0]} |\psi_i(t) - \chi_i(t)|, i = 1, 2$, and E_N is a strictly positive value such that for all $\boldsymbol{\phi}, \boldsymbol{\chi} \in N$,

$$| \, e^{-\delta \int_{-1}^0 f(\chi_1(r)) \, \mathrm{d}r} - e^{-\delta \int_{-1}^0 f(\phi_1(r)) \, \mathrm{d}r} \, | < E_N,$$

which exists as the image of a bounded domain by f is bounded and the exponential function is locally Lipschitz continuous. Simple calculations then show that L_N satisfies (3.13): we prove existence and uniqueness of solutions. □

Finally, we introduce the function $\overline{\theta}_{(.,.)} : C_1^2(\mathbb{R}_+) \to C_0([0, +\infty])$, defined as $\overline{\theta}_{(.,.)} : (\mathcal{M}(\theta), \mathcal{P}(\theta))_{\theta \geq 0} \mapsto \overline{\theta}_{(\mathcal{M}(.), \mathcal{P}(.))}$, where $\overline{\theta}_{(\mathcal{M}(.), \mathcal{P}(.))}$ is a function which associates $t \in [0, +\infty]$ to a value $\overline{\theta}_{(\mathcal{M}(.), \mathcal{P}(.))}(t)$ such that

$$\int_0^{\overline{\theta}_{(\mathcal{M}(.), \mathcal{P}(.))}(t)} \frac{1}{\mathcal{V}(\alpha_M \mathcal{M}(s) + \alpha_P \mathcal{P}(s))} \, \mathrm{d}s = t.$$

Therefore, if $(\mathcal{M}(\theta), \mathcal{P}(\theta))_{\theta \geq 0}$ is a solution of System (3.10) for $\theta \geq 1$, then $(\mathcal{M}(\overline{\theta}(t)), \mathcal{P}(\overline{\theta}(t))_{t \geq 0}$ is solution of (3.8) for $t \geq \int_0^1 \frac{1}{\mathcal{V}(\alpha_M \mathcal{M}(s) + \alpha_P \mathcal{P}(s))} \, \mathrm{d}s$.

With this new formulation of our model, we study the stability of our system using a more general formulation of (3.12). In order to study the onset of oscillations, we focus our work more particularly on possible changes in stability due to Hopf bifurcations.

3.5. Stability analysis for the delay-differential system

Consider a generalized formulation of our system,

$$\begin{cases} \dfrac{d\mathcal{W}}{d\theta}(\theta) = (\alpha_P(\delta - \gamma)\mathcal{P}(\theta) - \delta \mathcal{W}(\theta)) f(\mathcal{W}(\theta)) \\ \qquad\qquad + \kappa \Big[\alpha_M f(\mathcal{W}(\theta)) + (2A\alpha_P - \alpha_M) e^{-\delta \tau_0(\mathcal{W}_\theta)} f(\mathcal{W}(\theta - 1)) \Big], \\ \dfrac{d\mathcal{P}}{d\theta}(\theta) = -\gamma \mathcal{P}(\theta) f(\mathcal{W}(\theta)) + 2A\kappa e^{-\delta \tau_0(\mathcal{W}_\theta)} f(\mathcal{W}(\theta - 1)), \end{cases} \tag{3.14}$$

where f is a continuous function on $\mathbb{R}_+$ such that $f(0) = 0$ and f is strictly increasing on $\mathbb{R}_+$. We assume that

$$2A\alpha_P \geq \alpha_M, \tag{3.15a}$$

$$\alpha_M \kappa / \max(\delta, \gamma) > x_0, \tag{3.15b}$$

for some value $x_0 > 0$. Therefore, according to Proposition 3.1, $\mathcal{W}(\theta) > x_0$ for $\theta \in [0, 1]$ implies $\mathcal{W}(\theta) > x_0$ for $\theta \geq 0$.

We start by identifying the steady states.

3.5.1. Equilibrium

We consider an equilibrium $(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$ of (3.14), such that

$$\begin{cases} 0 = [\alpha_P(\delta - \gamma)\mathcal{P}_0 - \delta\mathcal{W}_0]f(\mathcal{W}_0) + \kappa\Big[\alpha_M f(\mathcal{W}_0) + (2A\alpha_P - \alpha_M)e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)}f(\mathcal{W}_0)\Big], \\ 0 = -\gamma\mathcal{P}_0 f(\mathcal{W}_0) + 2A\kappa e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)}f(\mathcal{W}_0). \end{cases}$$

For every $\mathcal{P}_0 > 0$, the point $(0, \mathcal{P}_0)$ is a steady state. But as mentioned above, assumptions (3.15a) and (3.15b) implies that this steady state can be ignored if we assume that $\mathcal{W}(\theta) > x_0$ for $\theta \in [0, 1]$.

We introduce the function u defined for all $X \in I_{x_0} :=]x_0, +\infty)$ by

$$u(X) := X - \kappa\Big[\alpha_M/\delta + (\frac{2A\alpha_P}{\gamma} - \frac{\alpha_M}{\delta})e^{-\delta f(X)}\Big].$$

We have the following result:

Theorem 3.1. *If condition* (3.15b) *holds, then the system* (3.14) *has a steady state* $(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$ *such that* $\mathcal{W}_0 > x_0$ *defined as a solution of*

$$\begin{cases} \mathcal{W}_0 &= \kappa\Big[\alpha_M/\delta + (\frac{2A\alpha_P}{\gamma} - \frac{\alpha_M}{\delta})e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)}\Big], \\ \mathcal{P}_0 &= 2A\kappa e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)}/\gamma. \end{cases} \tag{3.16}$$

Furthermore, if (3.15b) *is verified and* $2A\alpha_p\delta - \gamma\alpha_M \geq 0$*, then this steady state is the only one such that* $\mathcal{W}_0 > x_0$*.*

Indeed, if $(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$ with $\mathcal{W}_0 > x_0$ is an equilibrium, then $\mathcal{W}_0$ is a root of u. The condition (3.15b) implies that 0 is contained in the image of I_{x_0} by u, and $2A\alpha_p\delta - \gamma\alpha_M \geq 0$ implies that u is strictly increasing on I_{x_0} (as f is an increasing function on I_{x_0}).

From this point on we assume that $2A\alpha_p\delta - \gamma\alpha_M \geq 0$*.*

3.5.2. Linearization about $(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$

Before linearizing about the equilibrium, we re-write (3.14) as

$$\begin{pmatrix} \dot{\mathcal{W}}(\theta) \\ \dot{P}(\theta) \end{pmatrix} = H\Big(\begin{pmatrix} \mathcal{W}(\theta) \\ \mathcal{P}(\theta) \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \mathcal{W}(\theta - 1) \\ \mathcal{P}(\theta - 1) \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \mathcal{W}_\theta \\ \mathcal{P}_\theta \end{pmatrix} \Big),$$

where for $\mathbf{X}, \mathbf{Y} \in \mathbb{R}^2$ and $\boldsymbol{\phi} \in C^0([-1,0])$, H denotes

$$H(\mathbf{X}, \mathbf{Y}, \boldsymbol{\phi}) =$$
$$\begin{pmatrix} (\alpha_P(\delta-\gamma)X_2 - \delta X_1 + \kappa\alpha_M)f(X_1) + \kappa(2A\alpha_P - \alpha_M)e^{-\delta\int_{-1}^{0} f(\phi_1(r))\,\mathrm{d}r} f(Y_1) \\ -\gamma X_2 f(X_1) + 2A\kappa e^{-\delta\int_{-1}^{0} f(\phi_1(r))\,\mathrm{d}r} f(Y_1) \end{pmatrix}.$$

Using (3.16), we compute $\overline{J_0}$, the Jacobian of H with respect to $\mathbf{X}$ applied at the point $(\mathcal{P}_0, \mathcal{W}_0)$:

$$\overline{J_0} = -\begin{pmatrix} (2A\alpha_P - \alpha_M)\kappa e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)} f'(\mathcal{W}_0) + \delta f(\mathcal{W}_0) & -\alpha_P(\delta-\gamma)f(\mathcal{W}_0) \\ 2A\kappa e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)} f'(\mathcal{W}_0) & \gamma f(\mathcal{W}_0) \end{pmatrix}.$$

We also compute $\overline{J_1}$ and $\overline{J_2}$, the Jacobian of H with respect to $\mathbf{Y}$ and $\boldsymbol{\phi}$ respectively, both applied at the point $(\mathcal{P}_0, \mathcal{W}_0)$:

$$\overline{J_1} = \begin{pmatrix} 2A\alpha_P - \alpha_M & 0 \\ 2A & 0 \end{pmatrix} \kappa f'(\mathcal{W}_0) e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)}, \quad \text{and} \quad \overline{J_2} = -\delta f(\mathcal{W}_0)\overline{J_1}.$$

We set $p(\theta) = \mathcal{P}(\theta) - \mathcal{P}_0$ and $w(\theta) = \mathcal{W}(\theta) - \mathcal{W}_0$. Then (3.11) linearized about $(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$ is

$$\begin{pmatrix} \dot{w}(\theta) \\ \dot{p}(\theta) \end{pmatrix} = \overline{J_0}\begin{pmatrix} w(\theta) \\ p(\theta) \end{pmatrix} + \overline{J_1}\begin{pmatrix} w(\theta-1) \\ p(\theta-1) \end{pmatrix} + \overline{J_2}\begin{pmatrix} \int_{-1}^{0} w(\theta+r)\,\mathrm{d}r \\ \int_{-1}^{0} p(\theta+r)\,\mathrm{d}r \end{pmatrix}.$$

3.5.3. Characteristic equation

We equate $p(\theta)$ and $w(\theta)$ to $e^{\lambda\theta}$, obtaining the following expression

$$\Delta(\lambda) = \lambda I + \begin{pmatrix} \delta f(\mathcal{W}_0) & -\alpha_P(\delta-\gamma)f(\mathcal{W}_0) \\ 0 & \gamma f(\mathcal{W}_0) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 2A\alpha_P - \alpha_M & 0 \\ 2A & 0 \end{pmatrix} \kappa e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)} f'(\mathcal{W}_0)(1 - e^{-\lambda} + \delta f(\mathcal{W}_0)\int_{-1}^{0} e^{\lambda r}\,\mathrm{d}r). \tag{3.17}$$

This gives the characteristic equation $\det(\Delta(\lambda)) = 0$. We verify easily that the assumption $2A\delta\alpha_P \geq \gamma\alpha_M$ implies $\det(\Delta(0)) > 0$, hence $\lambda \neq 0$. This means that the integral in (3.17) is computed so that

$$\delta f(\mathcal{W}_0)\int_{-1}^{0} e^{\lambda r}\,\mathrm{d}r = \frac{\delta f(\mathcal{W}_0)}{\lambda}(1 - e^{-\lambda}).$$

Therefore, if we multiply both sides of the equation $\det(\Delta(\lambda)) = 0$ by λ, we get $\det(\hat{\Delta}(\lambda)) = 0$, a new equation which has the same roots plus $\lambda = 0$ with:

$$\hat{\Delta}(\lambda) = \begin{pmatrix} \lambda^2 + \lambda\delta f(\mathcal{W}_0) & -\lambda\alpha_P(\delta - \gamma)f(\mathcal{W}_0) \\ 0 & \lambda^2 + \lambda\gamma f(\mathcal{W}_0) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 2A\alpha_P - \alpha_M & 0 \\ 2A & 0 \end{pmatrix} \kappa e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)} f'(\mathcal{W}_0)(\lambda + \delta f(\mathcal{W}_0))(1 - e^{-\lambda}).$$

Now, we compute $\det(\hat{\Delta}(\lambda))$:

$$\det(\hat{\Delta}(\lambda)) = \lambda^4 + \lambda^3(\gamma + \delta)f(\mathcal{W}_0) + \lambda^2\gamma\delta f(\mathcal{W}_0)^2 + \kappa e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)} f'(\mathcal{W}_0)(\lambda + \delta f(\mathcal{W}_0))$$
$$(1 - e^{-\lambda})\Big[\lambda^2(2A\alpha_P - \alpha_M) + \lambda f(\mathcal{W}_0)(2A\alpha_P\delta - \gamma\alpha_M)\Big].$$

For $\lambda \neq 0$, $\det(\hat{\Delta}(\lambda)) = 0$ is equivalent to

$$\lambda^3 + a\lambda^2 + b\lambda + c + (d\lambda^2 + g\lambda - c)e^{-\lambda} = 0, \tag{3.18}$$

where

$$a = a_1 + a_2, \quad b = b_1 + c_1 + \delta f(\mathcal{W}_0)a_2, \quad c = \delta f(\mathcal{W}_0)c_1,$$
$$d = -a_2, \quad g = -(c_1 + \delta f(\mathcal{W}_0)a_2),$$

with

$$a_1 = (\gamma + \delta)f(\mathcal{W}_0) > 0, \quad a_2 = K(2A\alpha_P - \alpha_M) > 0,$$
$$b_1 = \gamma\delta f(\mathcal{W}_0)^2 > 0, \quad c_1 = Kf(\mathcal{W}_0)(2A\alpha_P\delta - \gamma\alpha_M) > 0,$$

and $K = \kappa e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)} f'(\mathcal{W}_0)$.

3.5.4. A framework for stability analysis

Equation (3.18) is a third-order transcendental equation. In Beretta *et al.* [13], authors proposed a geometric method to assess whether or not a change in the delay τ affects the stability of a given system. That is for a characteristic equation of the form

$$D(\lambda, \tau) := P(\lambda, \tau) + Q(\lambda, \tau)e^{-\lambda\tau} = 0, \tag{3.19}$$

where P, Q are polynomials in λ with τ-dependent complex coefficients. This relies on detecting the appearance of purely imaginary eigenvalues, which corresponds to a Hopf bifurcation leading to a change in stability.

However, in our case, the delay is fixed at $\tau = 1$ by construction. Therefore, to study Hopf bifurcations, we need to adapt Beretta's framework: we study the changes in

eigenvalues of transcendental equations with respect to a variable $\nu \in \mathbb{R}_+$ which is not the delay. In such a case the characteristic equation is written:

$$D(\lambda, \nu) := P(\nu, \lambda) + Q(\nu, \lambda)e^{-\lambda} = 0, \tag{3.20}$$

where P, Q are polynomials in λ with ν-dependent complex coefficients, which we divide between real and imaginary part as

$$P(\lambda, \nu) = P_R(\lambda, \nu) + iP_I(\lambda, \nu), \quad Q(\lambda, \nu) = Q_R(\lambda, \nu) + iQ_I(\lambda, \nu). \tag{3.21}$$

Now, we define $\omega(\nu)$ as the solution of

$$F(\omega, \nu) := |P(i\omega, \nu)|^2 - |Q(i\omega, \nu)|^2 = 0, \tag{3.22}$$

and $I \subseteq \mathbb{R}_{+0}$ the subset such that there exists a solution $\omega(\nu)$ if and only if $\nu \in I$.

For every such ν, we define two functions

$$\begin{cases} \psi(\nu) &= -P_R(i\omega(\nu), \nu)Q_I(i\omega(\nu), \nu) &+ P_I(i\omega(\nu), \nu)Q_R(i\omega(\nu), \nu), \\ \phi(\nu) &= P_R(i\omega(\nu), \nu)Q_R(i\omega(\nu), \nu) &+ P_I(i\omega(\nu), \nu)Q_I(i\omega, \nu), \end{cases}$$

and then a third

$$\zeta(\nu) = \begin{cases} \arctan(-\psi(\nu)/\phi(\nu)), & \text{if} \quad \psi(\nu) > 0, \phi(\nu) < 0, \\ \pi/2, & \text{if} \quad \psi(\nu) = Q_R^2 + Q_I^2, \phi(\nu) = 0, \\ \pi/2 + \arctan(-\psi(\nu)/\phi(\nu)), & \text{if} \quad \phi(\nu) > 0, \\ 3\pi/2, & \text{if} \quad \psi(\nu) = -(Q_R^2 + Q_I^2), \phi(\nu) = 0, \\ 2\pi + \arctan(-\psi(\nu)/\phi(\nu)), & \text{if} \quad \psi(\nu) < 0, \phi(\nu) < 0. \end{cases} \tag{3.23}$$

Finally, for all $n \in \mathbb{N}$ we introduce a function $S_n(\nu)$ defined for $\nu \in I$ by

$$S_n(\nu) := \omega(\nu) - (\zeta(\nu) + 2n\pi). \tag{3.24}$$

Given these notations, we state the following result:

Lemma 3.1. *Assume that $\omega(\nu)$ is a positive real root of (3.22) defined for $\nu \in I$, and at some $\nu^* \in I$,*

$$S_n(\nu^*) = 0 \quad \textit{for some } n \in \mathbb{N}.$$

Then a pair of simple conjugate pure imaginary roots $\lambda_+(\nu^*) = i\omega(\nu^*)$, $\lambda_-(\nu^*) = -i\omega(\nu^*)$ of (3.20) exists at $\nu = \nu^*$ which crosses the imaginary axis from left to right if $\sigma(\nu^*) > 0$

and crosses the imaginary axis from right to left if $\sigma(\nu^*) < 0$*, where*

$$\sigma(\nu^*) = \operatorname{sign}\left\{\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}\nu}\Big|_{\lambda=i\omega(\nu^*)}\right\} = \operatorname{sign}\left\{F'_\omega(\omega(\nu^*),\nu^*)\right\}\operatorname{sign}\left\{\frac{\mathrm{d}S_n(\nu)}{\mathrm{d}\nu}\Big|_{\nu=\nu^*}\right\}. \tag{3.25}$$

Proof. First, we notice that if $\lambda = i\omega$ then the equation (3.20) is equivalent to

$$\begin{cases} \sin(\omega) = \dfrac{-P_R(i\omega,\nu)Q_I(i\omega,\nu) + P_I(i\omega,\nu)Q_R(i\omega,\nu)}{|Q(i\omega,\nu)|^2}, \\ \cos(\omega) = -\dfrac{P_R(i\omega,\nu)Q_R(i\omega,\nu) + P_I(i\omega,\nu)Q_I(i\omega,\nu)}{|Q(i\omega,\nu)|^2}. \end{cases}$$

Let $i\omega(\nu)$ be a root of (3.20): the above system implies that $F(\omega(\nu),\nu) = 0$. Moreover, as in [13], we easily prove that it also implies that if $\zeta(\nu)$ is given by (3.23), then $\zeta(\nu) \in [0, 2\pi]$ and

$$\begin{cases} \sin(\zeta(\nu)) = \dfrac{-P_R(i\omega(\nu),\nu)Q_I(i\omega(\nu),\nu) + P_I(i\omega(\nu),\nu)Q_R(i\omega(\nu),\nu)}{|Q(i\omega(\nu),\nu)|^2}, \\ \cos(\zeta(\nu)) = -\dfrac{P_R(i\omega(\nu),\nu)Q_R(i\omega(\nu),\nu) + P_I(i\omega(\nu),\nu)Q_I(i\omega(\nu),\nu)}{|Q(i\omega(\nu),\nu)|^2}. \end{cases}$$

This implies that $\lambda_+(\nu^*) = i\omega(\nu^*)$, $\lambda_-(\nu^*) = -i\omega(\nu^*)$ are a pair of pure imaginary roots of (3.20) if and only if $F(\omega(\nu^*),\nu^*) = 0$ and there exists $n \in \mathbb{N}$ such that $\omega(\nu^*) - (\zeta(\nu^*) + 2n\pi) = 0$.

The proof of the geometric criterion (3.25) is similar to that of Lemma 2.1 of Beretta *et al.* [13]. Differentiating both sides of (3.20) by ν gives

$$\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\nu} = -\frac{P'_\nu(\lambda,\nu) + Q'_\nu(\lambda,\nu)e^{-\lambda}}{P'_\lambda(\lambda,\nu) + (Q'_\lambda(\lambda,\nu) - Q(\lambda,\nu))e^{-\lambda}}.$$

The same (3.20) also gives $e^\lambda = -\frac{Q(\nu,\lambda)}{P(\nu,\lambda)}$, such that

$$\Big(\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\nu}\Big)^{-1} = \Big(-\frac{P'_\lambda(\lambda,\nu)}{P(\nu,\lambda)} + \frac{Q'_\lambda(\lambda,\nu)}{Q(\nu,\lambda)} - 1\Big)\Big/\Big(\frac{P'_\nu(\lambda,\nu)}{P(\nu,\lambda)} - \frac{Q'_\nu(\lambda,\nu)}{Q(\nu,\lambda)}\Big).$$

Assume that $\lambda = i\omega(\nu)$, where $\omega(\nu)$ is a solution of (3.22), then

$$\Big(\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\nu}\Big)^{-1} = \frac{-P'_\lambda(i\omega,\nu)\overline{P(i\omega,\nu)} + Q'_\lambda(i\omega,\nu)\overline{Q(i\omega,\nu)} - |P(i\omega,\nu)|^2}{P'_\nu(i\omega,\nu)\overline{P(i\omega,\nu)} - Q'_\nu(i\omega,\nu)\overline{Q(i\omega,\nu)}} \tag{3.26}$$

Now we remark that $iP'_\lambda(i\omega,\nu) = P'_\omega(i\omega,\nu)$ and $iQ'_\lambda(i\omega,\nu) = Q'_\omega(i\omega,\nu)$, hence:

$$\begin{aligned} &-P'_\lambda(i\omega,\nu)\overline{P(i\omega,\nu)} + Q'_\lambda(i\omega,\nu)\overline{Q(i\omega,\nu)} \\ &= i[(P'_{R_\omega}P_R + P'_{I_\omega}P_I) - (Q'_{R_\omega}Q_R + Q'_{I_\omega}QI)] \\ &\quad - [(P'_{I_\omega}P_R - P_IP'_{R_\omega}) - (Q'_{I_\omega}Q_R - Q_IQ'_{R_\omega})]. \end{aligned} \tag{3.27}$$

We notice that differentiating (3.22) with respect to ν gives

$$F'_\omega(\omega,\nu)\omega' + F'_\nu(\omega,\nu) = 0, \quad \nu \in I, \tag{3.28}$$

where

$$\begin{cases} F'_\omega &= 2[(P'_{R_\omega}P_R + P'_{I_\omega}P_I) - (Q'_{R_\omega}Q_R + Q'_{I_\omega}Q_I)], \\ F'_\nu &= 2[(P'_{R_\nu}P_R + P'_{I_\nu}P_I) - (Q'_{R_\nu}Q_R + Q'_{I_\nu}Q_I)]. \end{cases}$$

Therefore, (3.27) becomes

$$\begin{aligned} &-P'_\lambda(i\omega,\nu)\overline{P(i\omega,\nu)} + Q'_\lambda(i\omega,\nu)\overline{Q(i\omega,\nu)} \\ &\qquad = i\frac{F'_\omega(\omega,\nu)}{2} - [(P_{I_\omega}P_R - P_IP_{R_\omega}) - (Q_{I_\omega}Q_R - Q_IQ_{R_\omega})]. \end{aligned}$$

Similarly, we have

$$\begin{aligned} &P'_\nu(\lambda,\nu)\overline{P(i\omega,\nu)} - Q'_\nu(\lambda,\nu)\overline{Q(i\omega,\nu)} \\ &\qquad = \frac{F'_\nu(\omega,\nu)}{2} + i[(P'_{I_\omega}P_R - P_IP'_{R_\omega}) - (Q'_{I_\omega}Q_R - Q_IQ'_{R_\omega})]. \end{aligned}$$

Using these two equalities and (3.28), (3.26) becomes

$$\begin{aligned} \Big(\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\nu}\Big)^{-1} =& \frac{-2(U+|P(i\omega,\nu)|^2) + iF'_\omega(\omega,\nu)}{-\omega'F'_\omega(\omega,\nu) + 2iV} \\ =& \Big(2(U+|P(i\omega,\nu)|^2)\omega'F'_\omega(\omega,\nu) + 2VF'_\omega(\omega,\nu) + \\ & i(4(U+|P(i\omega,\nu)|^2)V - \omega'F'_\omega(\omega,\nu)^2)\Big) \Big/ \Big((\omega')^2F'_\omega(\omega,\nu)^2 + 4V^2\Big) \end{aligned}$$

where

$$\begin{aligned} U &:= (P_{I_\omega}P_R - P_IP_{R_\omega}) - (Q_{I_\omega}Q_R - Q_IQ_{R_\omega}), \\ V &:= (P'_{I_\omega}P_R - P_IP'_{R_\omega}) - (Q'_{I_\omega}Q_R - Q_IQ'_{R_\omega}). \end{aligned}$$

This implies that

$$\mathrm{Re}\left(\left(\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\nu}\right)^{-1}\right) = \Big((U+|P(i\omega,\nu)|^2)\omega' + V\Big)\frac{2F'_\omega(\omega,\nu)}{(\omega')^2F'_\omega(\omega,\nu)^2 + 4V^2}.$$

Therefore, we have

$$\mathrm{sign}\left\{\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}\nu}\Big|_{\lambda=i\omega}\right\} = \mathrm{sign}\left\{F'_\omega(\omega,\nu)\right\}\mathrm{sign}\left\{V + (U+|P(i\omega,\nu)|^2)\omega'\right\}$$

Finally we use $S_n(\nu) \equiv \omega(\nu) - (\zeta(\nu) + 2n\pi)$ to get

$$S'_n(\nu) = \omega'(\nu) - \theta'(\nu).$$

Since $\theta'(\nu) = -\frac{U\omega' + V}{|P(i\omega,\nu)|^2}$, we conclude:

$$\operatorname{sign}\left\{\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}\nu}\Big|_{\lambda=i\omega}\right\} = \operatorname{sign}\left\{F'_\omega(\omega,\nu)\right\}\operatorname{sign}\left\{S'_n(\nu)\right\}.$$

□

This lemma provides a tool to analyze any characteristic equation of the form (3.20). Because our model of platelet production induces Equation (3.18) which is of degree three, we now apply this lemma to a transcendental equation of degree three.

3.5.5. Application to a system with a third-degree transcendental equation

Using the framework presented above on System (3.14), we obtain the following result:

Proposition 3.3. *Let ν be a parameter of System* (3.14) *among $A, \delta, \gamma, \alpha_P, \alpha_M$ as defined in Section 3.2. Let $\rho(\nu) := 2A\alpha_P\delta - \gamma\alpha_M$.*

1. *Let $\nu = \nu_0$ the solution of $\rho(\nu) = 0$. Then*

$$(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0) = (\kappa\alpha_M/\delta, 2A\kappa e^{-\delta f(\kappa\alpha_M/\delta)}/\gamma)$$

   is a locally asymptotically stable equilibrium of (3.14).

2. *Suppose that ν takes a value ν^* such that $\rho(\nu^*) > 0$. Then if equation* (3.22) *has a positive solution, it is unique and given by*

$$\omega = \sqrt{4\kappa e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)} f'(\mathcal{W}_0) A\alpha_P(\delta - \gamma) f(\mathcal{W}_0) - \gamma^2 f(\mathcal{W}_0)^2},$$

   where ν^* replaces the appropriate parameter.

   In addition, suppose that for such a value ν^* of ν, $\rho'(\nu^*) > 0$ (respectively $\rho'(\nu^*) < 0$). We consider two possible cases.

   (a) *If for all $\overline{\nu} \in [0, \nu^*]$ (resp. $\overline{\nu} \in [\nu^*, +\infty]$) and all $n \in \mathbb{N}$ we have $S_n(\overline{\nu}) \neq 0$ (where S_n is given by* (3.24)*), then the equilibrium of the system for $\nu = \nu^*$ is locally asymptotically stable.*

   (b) *Suppose there exists a sequence of pairs $(n_i, \nu_i)_{i=0,\dots,I}$ with $\nu_i < \nu^*$ (resp. $\nu_i > \nu^*$), such $S_{n_i}(\nu_i) = 0$. We index the pairs such the sequence $(\nu_i)_{i=0,\dots,I}$ is increasing (resp. decreasing). Then, when $\nu = \nu_0$ a Hopf bifurcation occurs at $(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$ and periodic solutions appear.*

Moreover, $(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$ *for* $\nu = \nu^*$ *is a locally asymptotically stable equilibrium if and only if*

$$\sum_{i=0}^{I} \text{sign}\left\{S'_{n_i}(\nu_i)\right\} = 0.$$

Otherwise, $(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$ *is an unstable equilibrium.*

We remark that ν_0 exists if and only if $\max_\nu(S_0(\nu)) > 0$ and $\max_\nu(S_0(\nu)) - \min_\nu(S_0(\nu)) > 2\pi$.

Proof. We present the proof in several steps.

1. We start by noticing that if $2A\alpha_P\delta - \gamma\alpha_M = 0$ and $2A\alpha_P - \alpha_M = 0$, then $\delta = \gamma$ such that Equation (3.18) becomes

$$0 = \lambda^2 + 2\lambda\delta f(\mathcal{W}_0) + \delta^2 f(\mathcal{W}_0)^2 = (\lambda + \delta f(\mathcal{W}_0))^2.$$

There is a negative double root $\lambda = -\delta f(\mathcal{W}_0) < 0$, implying that the equilibrium is locally asymptotically stable.

In the case where $2A\alpha_P\delta - \gamma\alpha_M = 0$ and $2A\alpha_P - \alpha_M > 0$, Equation (3.18) for $\lambda \neq 0$ is equivalent to

$$\lambda^2 + a\lambda + b + (d\lambda + g)e^{-\lambda} = 0, \tag{3.29}$$

with

$$a = (\gamma + \delta)f(\mathcal{W}_0) + K(2A\alpha_P - \alpha_M), \quad d = -K(2A\alpha_P - \alpha_M),$$

$$b = \gamma\delta f(\mathcal{W}_0)^2 + \delta f(\mathcal{W}_0)K(2A\alpha_P - \alpha_M), \quad g = -\delta f(\mathcal{W}_0)K(2A\alpha_P - \alpha_M).$$

From Beretta *et al.* [13], we know that if $\lambda = i\omega$ is a solution of this characteristic equation, then we have

$$\cos(\omega) = -\frac{(b - \omega^2)g + \omega^2 ad}{\omega^2 d^2 + g^2} = 1 + \frac{\gamma f(\mathcal{W}_0)}{K(2A\alpha_P - \alpha_M)} > 1.$$

Therefore, it is impossible for (3.29) to have purely imaginary roots. Combined with the fact that all eigenvalues have a negative real part for $2A\alpha_P - \alpha_M = 0$, it implies that $(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$ is always a locally asymptotically stable equilibrium of (3.14) for $2A\alpha_P\delta - \gamma\alpha_M = 0$ and $2A\alpha_P - \alpha_M > 0$.

2. In the case of (3.14), the characteristic equation is written in the form of (3.20), where

$$D(\nu,\lambda) = \lambda^3 + a(\nu)\lambda^2 + b(\nu)\lambda + c(\nu) + (d(\nu)\lambda^2 + g(\nu)\lambda - c(\nu))e^{-\lambda}, \tag{3.30}$$

such that the decomposition of D given by (3.20) and (3.21) gives

$$\begin{cases} P_R(i\omega,\nu) = c - a\omega^2, & Q_R(i\omega,\nu) = -d\omega^2 - c, \\ P_I(i\omega,\nu) = \omega^3 - b\omega, & Q_I(i\omega,\nu) = g\omega. \end{cases}$$

This implies that $F(\omega,\nu) = \omega^2(\omega^4 + p\omega^2 + q)$, and since we excluded 0 as a solution, (3.22) is equivalent to

$$\omega^4 + p\omega^2 + q = 0, \tag{3.31}$$

with $p = a^2 - 2b - d^2$ and $q = -2ac + b^2 - 2cd - g^2$. We apply this to our case with

$$a = a_1 + a_2, \quad b = b_1 + c_1 + \delta f(\mathcal{W}_0)a_2, \quad c = \delta f(\mathcal{W}_0)c_1,$$

$$d = -a_2, \quad g = -(c_1 + \delta f(\mathcal{W}_0)a_2),$$

with

$$a_1 = (\gamma + \delta)f(\mathcal{W}_0), \quad a_2 = K(2A\alpha_P - \alpha_M),$$

$$b_1 = \gamma\delta f(\mathcal{W}_0)^2, \quad c_1 = Kf(\mathcal{W}_0)(2A\alpha_P\delta - \gamma\alpha_M),$$

and $K = \kappa e^{-\delta f(\mathcal{W}_0)} f'(\mathcal{W}_0)$. We easily show that

$$q = \delta^2 f(\mathcal{W}_0)^3\Big[4KA\alpha_P(\gamma - \delta) + \gamma^2 f(\mathcal{W}_0)\Big], \qquad p = \frac{q + \delta^4 f(\mathcal{W}_0)^4}{\delta^2 f(\mathcal{W}_0)^2}.$$

Because $p > q$, Equation (3.31) has one non-zero positive root, and at the condition that $q < 0$. In such a case, this root is given by

$$\omega(\nu) = \sqrt{\frac{-p + \sqrt{p^2 - 4q}}{2}} = \sqrt{4KA\alpha_P(\delta - \gamma)f(\mathcal{W}_0) - \gamma^2 f(\mathcal{W}_0)^2}.$$

Finally, as $\omega(\nu)$ is the largest of the roots of $F(\omega,\nu)$ and $\lim_{\omega\to\infty} F(\omega,\nu) = +\infty$, the derivative of F at $\omega(\nu)$ is always positive. Therefore, the geometrical criterion (3.25) is now given by

$$\delta(\nu^*) = \left\{ \frac{\mathrm{d}S_n(\nu)}{\mathrm{d}\nu}\Big|_{\nu=\nu^*} \right\}.$$

According to Lemma 3.1, as ν shifts away from ν_0 the number of pairs of conjugate roots with a positive real part is given by $\sum_{i=0}^{I} \operatorname{sign}\left\{ S'_{n_i}(\nu_i) \right\}$. Noticing that

$(\mathcal{W}_0, \mathcal{P}_0)$ is a locally asymptotically stable equilibrium of (3.14) if and only if all roots of Equation (3.20) have negative real part, we complete the proof.

□

In the next section, we use this criterion to assess the impact of an increase of megakaryocytic progenitors death rate on the stability of our system.

3.6. Application of the framework for stability analysis on the megakaryopoiesis model

3.6.1. Choice of parameters

Except for the expansion rate A, our choice of parameters is a combination of what is found in the literature and what is deducible from fitting our model to single values available in the literature (like P^* the average platelet count). Below, we give details for parameters requiring calculation or fitting. Other parameters are given in Table 3. I.

— By fitting a G_0 model for HSC differentiation and renewal to mouse data, Mackey [90] managed to infer the rate of differentiation and the rate of random death of HSC. We use the inferred value for HSC death rate as the death rate of megakaryocytic progenitors: $\delta = 0.069$ days^{-1}.

Furthermore, the product of the inferred value for HSC differentiation rate 0.010 days^{-1} and the value for HSC density 1.1×10^6 cells/kg obtained from mice data by Bernard *et al.* [15] gives us the differentiation rate to the megakaryocytic line

$$\kappa = 1.1 \times 10^6 \times 0.010/3 = 3.7 \times 10^3 \text{ cells/kg*days}^{-1},$$

where we assume that HSCs differentiate equally to all three hematopoietic cell lines.

— Using the mean platelet volume of 6.6 fL (6.6×10^{-15}L) obtained by Paulus [112] and considering a platelet as a perfect sphere, we compute the area of the surface of a platelet as $a_P = 17 \times 10^{-12}\text{m}^2 = 17$ pm^2. The area of megakaryocytic progenitors surface is computed using a diameter of 10 μm [67] and considering them as a perfect spheres also we get

$$a_M = 4\pi 5^2 = 314 \text{ pm}^2.$$

The amount of c-Mpl receptor per platelet is evaluated in [84] to be on average $\alpha_P = 56$. Considering that the amount of c-Mpl on the surface of a megakaryocytic cell is proportional to the area of its surface, we get

$$\alpha_M = \alpha_P \frac{a_M}{a_P} = 1.04 \times 10^3.$$

— If we fit the differential equation $P'(t) = -\gamma P(t)$ using linear regression to the platelet disappearance curve available in [63], we obtain a death rate for platelet of $\gamma = 0.27$ day^{-1}.

— Using the average platelet count per liter of blood P_0 from [113] and assuming 5L of blood for a person of 70kg we get:

$$P_0 = 284 \times 10^9 \times 5/70 = 20.28 \times 10^9 \text{ platelets/kg}.$$

— According to Li *et al.* [84], platelets binding sites for TPO have an average binding dissociation affinity $K_T = 163\text{pM} = 163 \times 10^{-12}\text{mol/L}$. We convert this value to pg/mL, using the molecular mass of TPO 35 kg/mol [44]:

$$K_T = 5.7 \times 10^{-9} \text{ kg/L} = 5.7 \times 10^3 \text{ pg/mL}.$$

— When the c-Mpl receptors are de-activated, the platelet count drops to $P_- = P_0/10$ [36] and $f(\mathcal{W}_0)$ takes the value $1/\beta$. Therefore, (3.16) implies

$$\beta = \delta / \Big(\log(2A\kappa) - \log(\gamma P_-) \Big).$$

— Knowing the normal value of platelet count P_0 and (3.16), we obtain the value of $f(\mathcal{W}_0)$ at steady state as $f(\mathcal{W}_0) = \Big(\log(2A\kappa) - \log(\gamma P_0) \Big)/\delta$. We use this value to first compute $\mathcal{W}_0$ from (3.16), and then α from (3.5):

$$\alpha = \Big(1/f(\mathcal{W}_0) - \beta \Big) \frac{K_T^n + T_0^n}{T_0^n}.$$

The value of $\mathcal{W}_0$ is also used to compute T_{prod}/α_T from the quasi-steady state approximation (3.6):

$$\frac{T_{\text{prod}}}{\alpha_T} = \frac{\mathcal{W}_0 T_0^n}{K_T^n + T_0^n}.$$

Name	Interpretation	Unit	Value	**Source**
κ	Progenitors input rate	cells/kg*day^{-1}	3.7×10^3	[15, 29]
δ	progenitors death rate	days^{-1}	0.069	[90]
α_M	TPO receptor per progenitor	receptor/MkP	1.04×10^3	[67, 84, 112]
γ	Platelet death rate	days^{-1}	0.27	[63]
α_P	Tpo receptor per platelet	receptor/Pl.	56	[84]
P_0	Average platelet count	Pl./kg	20.28×10^9	[46]
P_-	Pl. count without TPO	–	10%	[36]
n	TPO clearance hill coefficient	–	2	[38]
K_T	TPO half-max clearance	pg/mL	5.7×10^3	[44, 84]
T_0	Mean TPO concentration	pg/mL	80.1	[113]

Table 3. I. Parameters obtained independently from our model.

Recall from the introduction that cyclic thrombocytopenia can be explained through two different pathogenesis: platelet-specific antibodies and antibodies targeting megakaryocytes and progenitors. Therefore, Table 3. I and Proposition 3.3 tell us that our model cannot reproduce platelet-specific antibodies-induced CT. Indeed, γ, the platelet death rate, is larger than that of progenitors, δ, while Proposition 3.3 says that $\gamma < \delta$ is a necessary condition for oscillations to appear. Therefore, oscillations cannot be obtained through increasing the platelet destruction rate, *i.e.* γ. In the opposite, Proposition 3.3 is compatible with the pathogenesis of amegakaryocytic CT, which corresponds to an increase of δ.

3.6.2. An increase in progenitors death rate δ leads to oscillations then a return to stability

With the parameters chosen as above, changes of stability occurs only when $A \geq 7.5 \times 10^7$. As announced in section 3.4, the amplitude of A needs to account both for the fragmentation of platelets from megakaryocytes and for the successive divisions of progenitors not represented in our model. Figure 3.5 represents the result of stability analysis when setting $A = 2^{19} \times 2000$, that is accounting for a total of 20 divisions before platelet shedding with 2000 platelets per shed by each megakaryocyte [62]. The results are presented using the time variable t corresponding to the system (3.8): solutions are computed from system (3.14), then transformed as explained at the end of section 3.4.

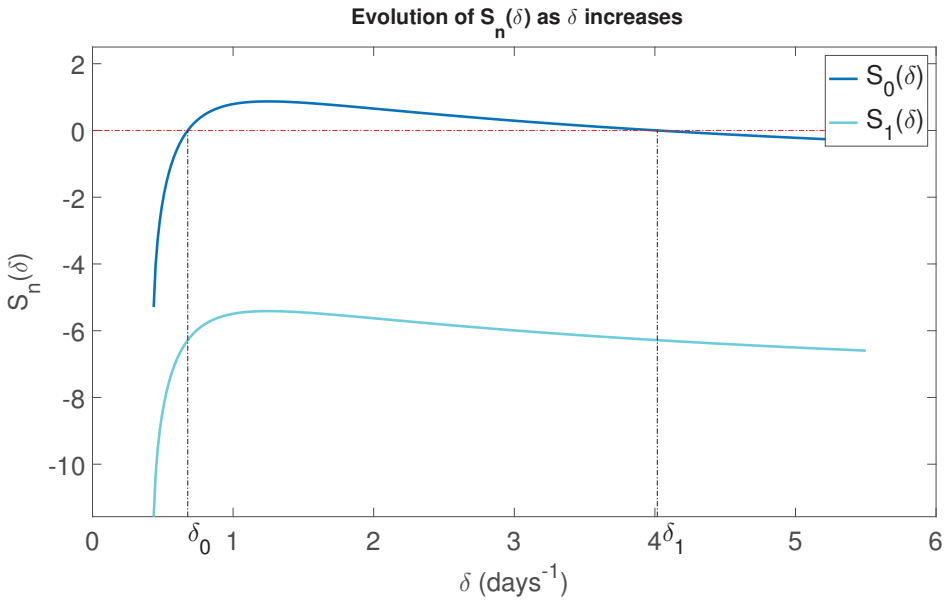


Figure 3.5. The scores $S_0(\delta)$ (dark blue line) and $S_1(\delta)$ (light blue line) are plotted against δ. $S_0(\delta)$ intersects with 0 (dashed red line) twice, as indicated by the black doted lines, for $\delta_0 = 0.67$ (first vertical line) and for $\delta_1 = 4.02$ (second vertical line).

We see that $(0, 0.6)$ and $(0, 2.14)$ are the only two pairs $(n, \delta) \in \mathbb{N} \times \mathbb{R}_+$ such that $S_n(\delta) = 0$. Using Proposition 3.3, we deduce the stability of our system from the above graph as follows:

— From $\underline{\delta} = \gamma\alpha_M/(2A\alpha_P)$, *i.e.* such that $\rho(\underline{\delta}) = 0$, to $\delta = \delta_0 = 0.67$, there are no pair $(n_i, \delta_i) \in \mathbb{N} \times [\underline{\delta}, \delta_0]$ such that $S_{n_i}(\delta_i) = 0$. Therefore the equilibrium is locally asymptotically stable.

— As δ_0 is the smallest value of δ such that for some $n \in \mathbb{N}$ (here $n = 0$) we have $S_n(\delta) = 0$, a Hopf bifurcation occurs at $\delta = \delta_0$.

— $(0, \delta_0)$ and $(0, \delta_1)$, where $\delta_1 = 4.02$, are the only pairs of $\mathbb{N} \times \mathbb{R}_+$ such that $S_{n_i}(\delta_i) = 0$. Plus, $S_0'(\delta_0) > 0$ and $S_0'(\delta_1) < 0$. Therefore, first, for $\delta \in [\delta_0, \delta_1]$ the equilibrium gets unstable and solutions are oscillating as shown on Figure 3.6. Second, for $\delta > \delta_1$ we have $\sum_i \operatorname{sign} S_{n_i}'(\delta_i) = 0$ such the equilibrium is locally asymptotically stable.

Overall our system generates oscillations upon an increase in the death rate of megakaryocytes, reproducing qualitatively the pathogenesis of amegakaryocytic cyclic thrombocytopenia [47].

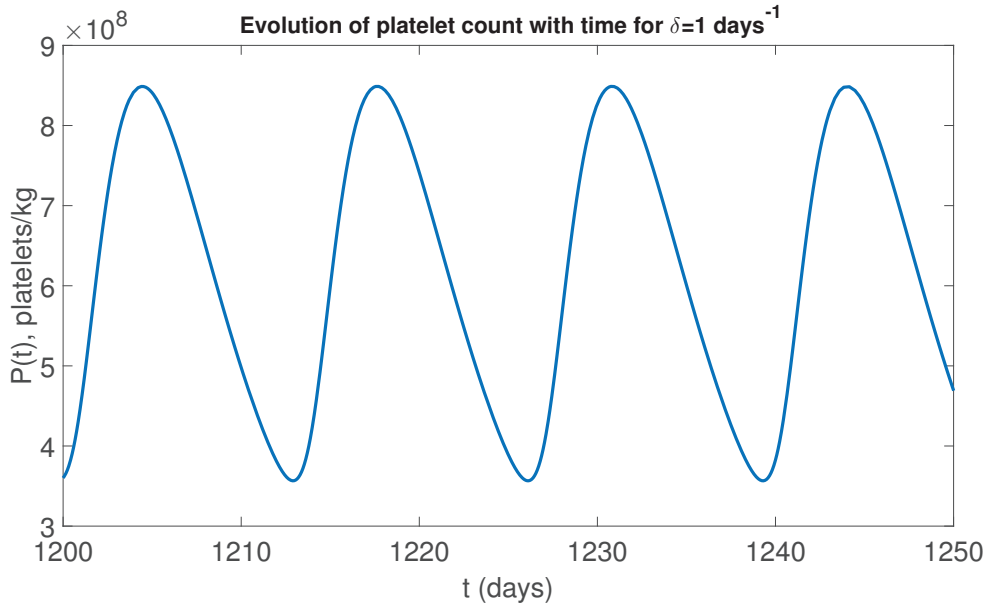


Figure 3.6. Long term behavior of platelet count: when the death rate of progenitors is set to $\delta = 1$ days^{-1}, we have $\delta \in [\delta_0, \delta_1]$ such that the quantity of platelets oscillates, as predicted by Proposition 3.3.

3.7. Conclusion

Previous attempts to build a model of megakaryopoiesis were based on the assumption that the enhancement by TPO of endomitosis, with enhancement of progenitor division, is the key to understanding dynamics in platelet count. This assumption led to the successful reproduction of periodic dynamics as observed in cyclic thrombocytopenia, but stability analysis could not give a clear interpretation of how CT is explained through the parameters [6, 82]. Therefore we have decided to explore a new hypothesis based on recent biological results [103, 105], that is that the main action of TPO is to enhance progenitors division. We considered a population of progenitors structured in maturity with TPO increasing maturation speed, a population of platelet structured in age and the concentration of TPO, with the hypothesis of quasi-steady-state for TPO concentration with respect to the quantity of platelets and progenitors. This led to a system of two delay-differential equation with a state-dependent delay. We started with a preliminary analysis of this model, showing well-posedness of the system, as well as eventual boundedness and positivity of the solutions. These results required to assume that $2A\alpha_P \geq \alpha_M$, that is that the amount of c-Mpl receptors that appear when a megakaryocyte sheds its platelets is bigger than the amount of c-Mpl receptors of this megakaryocyte (in accordance with all available biological data, see Table 3. I). It also required $\alpha_M \kappa > T_{\text{prod}}/\alpha_T \max(\delta, \gamma)$, that

is to ensure that the rate of production of c-Mpl receptors is big enough for the quasi-steady-state equilibrium to be possible at all time. Next, we used the change of variable proposed by Smith [131] to transform the state-dependent delay into a fix delay. It allowed to prove that given the conditions exposed earlier for positivity and well-posedness, the solution to our system exists and is unique. This new formulation was then used to perform a stability analysis of our system. Upon linearization, we established that the stability of the unique non-trivial equilibrium is assessed using a transcendental polynomial of degree 3. We decided to adapt the framework proposed by Beretta *et al.* [13] to analyze the effect of parameters other than the delay on the stability of equilibriums. It resulted in a new geometrical criterion for the appearance of eigenvalues with positive real parts. This framework was then used on the characteristic equation of the system describing megakaryopoiesis, leading to a result linking changes in parameters of the system to the occurrence of Hopf bifurcations, that is the onset of periodic solutions. Finally, parameters of the model were obtained and computed from existing literature, such that the ability of our model to reproduce qualitatively the pathogenesis of amegakaryocytic CT could be evaluated. Parameters were used to compute the evolution of the geometrical criterion mentioned earlier as the megakaryocyte death rate δ increases. It revealed that increasing the death rate of progenitors lead to the onset of oscillations in platelet count, in agreement with observations of amegakaryocytic CT cases [47].

Because Lemma 3.1 is given for the general form (3.20), it could be used for any model with a threshold-defined delay differential equation transformed into a equation with fixed delay using [131]. Although the threshold used to define the delay might be different from 1 (for example in [29]), the function of maturation or aging speed $V(\cdot)$ is a tool rather than the exact description of a quantitative process: rescaling it to bring the threshold to 1 has little consequence. Moreover, we expect that Lemma 3.1 can be adapted to a version of Equation (3.20) with $e^{-\tau\lambda}$ instead of $e^{-\lambda}$. However, it is unlikely that Lemma 3.1 could be adapted for systems with more than one delay like that of Langlois *et al.* [82]. Unlike Lemma 3.1, Proposition 3.3 relies on the fact that our model yields a characteristic equation of the form (3.30). We did not have to modify our initial model in order to obtain this particular form, therefore we expect it to appear in other problems than platelet production. However, up to now previous works relied on characteristic equations too complicated to obtain an explicit expression for $\omega(\nu)$ as we did, and when stability was studied analytically, authors of [11, 64, 96] chose to fix

the maturation speed to $V(\cdot) := 1$. Proposition 3.3 could therefore be adapted to other systems (among which other hematopoietic cells lines), providing a compromise between mathematical analysis and accuracy with respect to biology.

Regarding biology, our goal was to assess whether underlying anomalies observed in CT patients could indeed be the changes leading to oscillations. We provided an example in which oscillations appear when the death rate of progenitors δ is increased 10-fold, which is consistent with the pathogenesis of amegakaryocytic CT. The conceptual way in which oscillations appear, however, is not compatible with cases characterized by anti-platelet antibodies, as explained at the beginning of section 3.6. Langlois *et al.* [82] were successful in generating oscillations in a model of megakaryopoiesis after an alteration of the platelet destruction mechanism, namely an increase in the maximal removal rate of platelets by macrophages. Therefore we plan on adding a macrophage-mediated clearance of platelets to our model in order to reproduce qualitatively both amegakaryocytic and autoimmune cyclic thrombocytopenia.

Additionally, we could not reproduce the quantitative features of cyclic thrombocytopenia: as our example shows, we did not manage to produce a simulation of platelet count matching the amplitude observed in CT patients (fluctuations of a span above 7×10^9 platelets/kg [47]). Currently, the amplitude is only accessible through numerical simulations of solutions, such that an exhaustive exploration of the effect of parameters on amplitude is a heavy computational task: we could try to see if an explicit expression of the amplitude as a function of parameters can be obtained *via* a simplification of the model, as it can be seen for example in [114]. On the other hand, we might obtain simulations closer from clinical data if we increase the complexity of our modeling of the expansion of progenitors. Indeed, our choice of a TPO-dependent speed of cell division (rather than overall volume expansion as in [82]) together with the necessity of an $A >> 3000$ implies that a progenitor divides multiple times as it goes from one end of the compartment M (see Figure 3.2) to the other. Taking this feature into account in the computation of the concentration on c-Mpl receptors (instead of $\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t)$ currently) could be enough to reproduce the clinical features of CT. An example of a model for megakaryopoiesis with multiple compartments, although with a fixed division time τ, is found in [19].

Problem (3.20) has been addressed in its general form by Pontryagin: using functions $F(\omega)$ and $G(\omega)$ defined as respectively the real and imaginary part of $D(i\omega, \nu)$, he proved

a theorem giving sufficient conditions for all eigenvalues to have a negative real part [12] (section 13.6). This theorem was applied by Cahlon & Schmidt [23] to a transcendental characteristic equation of third degree of a more general form than (3.30). However, we did not use these results for our problem: on one hand the necessary condition for stability (theorem 3.1) can not be applied to our problem as (3.30) is studied for $\lambda \neq 0$, and on the other hand computations necessary for the "general algorithmic stability test" renders this test unfit for finding changes in stability. Nevertheless, many results for simpler characteristic equations relying on this same theorem from Pontryagin is found in [12, 23]. Other results for characteristic equations of second degree are found in [8, 131]: these results cannot be extended to our problem because our characteristic equation involves W_0, a term given by an implicit function of parameters of interest. Some authors encountered the same problem in two papers on erythropoiesis [11, 96], and each time a geometrical method specific to the model was developed to find Hopf bifurcations. Finally, other authors also relied on exclusively numerical methods to handle more complicated forms of (3.20). In [82], Langlois *et al.* used a method from Mahaffy [95] to compute the eigenvalues of a characteristic equation of degree 4 with three distinct delays. Computations show that as four parameters vary linearly from values associated with normal platelet count (*i.e.* a stable solution) to values associated with CT patients (*i.e.*) an oscillating solution), the eigenvalues cross the imaginary axis from left to right. In comparison, our work allows to study the specific effect of each parameter on the stability.

3.8. Appendix

3.8.1. Details on the initial condition of the PDE for progenitors

In our system, hematopoietic stem cells (HSCs) divide until they become progenitors (MkPs), which will divide once into 2 megakaryocytes after reaching maturity 1 at speed V(t). These megakaryocytes shed a fixed number of platelets after a time τ_m.

If we write $K = \kappa\,\mathrm{HSC}$ the rate with which HSCs enter the MkP compartment, such that the amount of HSCs changing status between t and $t+\delta t$ is $K\delta t$, this quantity is also equivalent to all the MkPs that entered the system since less than δt, i.e. of maturity less than $\delta t V(T(t))$ (we take δt small enough so that $V(T(t+\delta t))$ is as close from $V(T(t))$ as we need, i.e. we need $V(T(t))$ locally lipschitzian). This means that we have, for δt

small:

$$\int_{x=0}^{\delta t V(t)} m(t+\delta t, x)\,\mathrm{d}x = K\delta t \Leftrightarrow \frac{\mu(t+\delta t, \delta t V(T(t))) - \mu(t+\delta t, 0)}{\delta t} = K,$$

where we define μ such that $\frac{\partial \mu(t,x)}{\partial x} = m(t,x)$ for all $(t,x) \in \mathbb{R}^2$. When δt goes to zero, the expansion of the RHS gives $V(t)m(t,0)$, such that $m(t,0) = K/V(T(t))$, i.e. $m(t,0) = \kappa\,\mathrm{HSC}\,/V(T(t))$.

If K' is the rate of maturation of megakaryocytes, then we have

$$\int_{x=1-V(T(t))\delta t}^{1} m(t,x)\,\mathrm{d}x = K'\delta t \Leftrightarrow \frac{\mu(t,1) - \mu(t,1-\delta t V(T(t)))}{\delta t} = K'.$$

As before, when δt goes to zero the expansion for the RHS is $V(T(t))m(t,1)$ such that $K' = m(t,1)V(T(t))$.

Similar derivations can be found in [106] (eq. 9), or more recently, [120] and [29] (section 3.3).

3.8.2. Details on the method of characteristics

We use the method of characteristic on (3.1): we define a new variable s so that $\overline{m}(s) = m(t(s), x(s))$, which yields

$$\frac{d\overline{m}}{ds}(s) = \frac{\partial m(t,x)}{\partial t}\frac{dt(s)}{ds} + \frac{\partial m(t,x)}{\partial x}\frac{dx(s)}{ds}.$$

We want $\frac{\partial m(t,x)}{\partial t} + V(t)\frac{\partial m(t,x)}{\partial x} = -\delta m(t,x) = -\delta\overline{m}(s)$, which means we obtain the following:

$$\frac{dt(s)}{ds} = 1, \frac{dx(s)}{ds} = V(t(s)), \frac{d\overline{m}(s)}{ds} = -\delta\overline{m}(s),$$

which, by integration, gives,

$$\begin{cases} t(s) = t(0) + s, \\ x(s) = x(0) + \int_0^s V(t(y))dy, \\ \overline{m}(s) = \overline{m}(0)e^{-\delta s}. \end{cases} \tag{3.32}$$

We define the central characteristic curve starting at $(t,x) = (0,0)$ as

$$C = \Big\{(t,x) \mid t(s) = s, x(s) = \int_0^s V(t(y))dy, s \in [0, s_\tau]\Big\},$$

where s_τ is such that $x(s_\tau) = \int_0^{s_\tau} V(t(y))dy = 1$. If $(t(s), x(s))$ belongs to R_+, the area above C, that is $x(s) > \int_0^{t(s)} \tilde{V}(y)\,\mathrm{d}y$, then $t(0) = 0$, $t(s) = s$ and $x(s) = x(0) +$

$\int_0^s V(t(y))\,\mathrm{d}y$, implying that

$$m(t(s),x(s)) = m(s,x(s)) = m(0,x(0))e^{-\delta s} = m_0(x(s) - \int_0^{t(s)} V(t(y))dy)e^{-\delta t(s)}.$$

If $(t(s),x(s))$ belongs to R_-, the area under C, that is $x(s) < \int_0^{t(s)} \tilde{V}(y)\,\mathrm{d}y$ we have

$$\begin{cases} x(0) = 0, \\ x(s) = \int_0^s V(t(y))dy, \\ t(s) = t(0) + s, \end{cases}$$

implying that

$$m(t(s),x(s)) = m(t(0)+s,x(s)) = \overline{m}(s) = \overline{m}(0)e^{-\delta s}. \tag{3.33}$$

Because we would like to identify the starting point $(t(0),x(0))$ associated with the point $(t,1)$ for every t, we define $\tau(t) > 0$ for all $t > 0$ such that

$$1 = \int_0^{\tau(t)} \tilde{V}(t(y))dy = \int_0^{\tau(t)} \tilde{V}(t(0)+y)dy = \int_{t(0)}^{t(0)+\tau(t)} V(T(y))dy.$$

$\tau(t)$ can be interpreted as the amount of time a progenitor of maturity $x = 1$ at time t spent in the progenitors compartment. By (3.33), we see that $x(\tau(t)) = 1$, such that $(t(\tau(t)),x(\tau(t))) = (t,1)$ under the condition that $t(\tau(t)) = t(0) + \tau(t)$ is equal to t, *i.e.* $t(0) = t - \tau(t)$. We introduce $t_1 > 0$ the solution of $\int_0^t V(T(y))\,\mathrm{d}y = 1$. We notice that if $\tilde{V}$ is bounded with a strictly positive lower bound, then t_1 always exists and $\tau(t) \in]0,+\infty[$ for $t \geq t_1$. Under the condition that $t \geq t_1$, (3.33) implies

$$m(t,1) = m(t(\tau(t)),x(\tau(t))) = \overline{m}(0)e^{-\delta\tau(t)} = m(t-\tau(t),0)e^{-\delta\tau(t)}.$$

Such that we now have the following expression of the solution of the system (3.1):

$$m(t,1) = \begin{cases} m_0(1 - \int_0^t V(s))ds)e^{-\delta t} & \text{if } \int_0^t V(y)dy < 1, \\ \kappa e^{-\delta\tau(t)}/V(t-\tau(t)) & \text{if } \int_0^t V(y)dy \geq 1. \end{cases}$$

We can now obtain a differential equation for $M(t) = \int_0^1 m(t,x)dx$ the total number of progenitors:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}M(t) &= \int_0^1 \frac{\partial}{\partial t}m(t,x)dx, \\ &= -\int_0^1 \delta m(t,x)dx - V(t)\int_0^1 \frac{\partial}{\partial x}m(t,x)dx, \\ &= -\delta M(t) - V(t)\Big[m(t,x)\Big]_0^1. \end{aligned}$$

Therefore we have

$$M'(t) = \begin{cases} -\delta M(t) + \kappa - V(t)m_0(1 - \int_0^t V(s)\,\mathrm{d}s)e^{-\delta t} & \text{if } t < t_1, \\ -\delta M(t) + \kappa\Big[1 - \dfrac{V(t)e^{-\delta\tau(t)}}{V(t-\tau(t))}\Big] & \text{if } t > t_1. \end{cases}$$

Chapitre 4

STABILITY ANALYSIS OF AN EQUATION WITH TWO DELAYS AND APPLICATION TO THE PRODUCTION OF PLATELETS

Cet article est prêt à être soumis.

Les principales contributions de *Loïs Boullu* à cet article sont présentées.

— Calculs numériques des régions de stabilité

— Calculs de la condition de transversalité et analyse de la variété centre

— Application au modèle pour la mégacaryopoïèse

— Analyse de la variété centre pour la bifurcation double et simulations

Stability analysis of an equation with two delays and application to the production of platelets

Loïs Boullu[1,2,3,4], **Laurent Pujo-Menjouet**[1,2], **Jacques Bélair**[3]

[1] *Univ Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR 5208,* [2] *Institut Camille Jordan, 43 blvd. du 11 novembre 1918, F-69622 Villeurbanne cedex, France, and Inria, Villeurbanne, France,* [3] *Département de Mathématiques et de statistiques de l'Université de Montréal, Pavillon André-Aisenstadt, CP 6128 Succ. centre-ville Montréal (Québec) H3C 3J7 Canada,* [4] *Inria, Université de Lyon, Université Lyon 1*

Résumé

Nous analysons la stabilité d'une équation différentielle à deux retards issue de la dynamique de populations structurées en deux catégories, immatures et matures, puis nous appliquons cette analyse à un modèle pour la production des plaquettes. Nous considérons une population répartie entre un compartiment d'individus immatures et un compartiment d'individus matures tel que le temps passé dans chaque compartiment est fixe, et tel que le taux de naissance des individus immatures est une fonction du nombre d'individus matures. L'ajout d'un terme de mort aléatoire pour les individus matures implique que la dynamique du nombre d'individus matures est alors décrite par une équation à deux retards non-linéaire de la forme $x'(t) = -\gamma x(t) + g(x(t-\tau_1)) - g(x(t-\tau_1-\tau_2))e^{-\gamma\tau_2}$. À une normalisation près, la stabilité des points d'équilibre est alors donnée par la position dans le plan complexe des racines d'une équation caractéristique de la forme $\lambda = -A + B(e^{-\lambda} - e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)})$. Contrairement au cas général, cette équation est décrite par non pas 4 mais 3 paramètres. La méthode de la D-décomposition peut donc être utilisée pour procéder numériquement à une exploration exhaustive des configurations que peut prendre la région de stabilité dans les plans (A, B) et (τ, B). L'étude de la condition de transversalité révèle que la région de stabilité croît avec A dans le plan (A, B) et décroît avec τ dans le plan (τ, B). La variété centre associée à la valeur propre nulle est analysée. De plus, l'analyse de la variété centre pour les bifurcations de Hopf permet de déterminer si cette perte de stabilité s'accompagne de l'apparition de solutions

périodiques ou non. On remarque également l'existence de double bifurcations de Hopf, indiquant la possibilité de dynamiques complexes telles que des tores. L'analyse de la variété centre associée aux doubles bifurcations permet d'obtenir le déploiement correspondant, et nous utilisons celui-ci pour identifier un jeu de paramètres auquel correspond une solution prenant la forme d'un tore dans l'espace de pseudo-phase. Enfin, les résultats de l'analyse de stabilité locale est utilisé pour étudier l'impact d'une augmentation du taux de mort des plaquettes γ ainsi que celui d'une diminution du temps de survie des plaquettes τ_2 sur l'apparition d'oscillations, en accord avec la pathogenèse de la thrombopénie cyclique auto-immune, une maladie définie par des oscillations dans le nombre de plaquettes associées à la présence d'anticorps anti-plaquettes. La fonction de régulation est choisie pour être décroissante et à image bornée positive, et 5 des 7 paramètres du modèle sont obtenus à partir de la littérature. Nous montrons alors que la stabilité peut être perdue à la suite d'une diminution légère du temps de survie (de 8.4 jours à 7 jours), ou par une forte augmentation du taux de mort (de 0.05 à 0.6).
Mots-clés : Plaquettes, oscillations, stabilité, deux retards, D-décomposition, analyse de variété centre.

Abstract

We analyze the stability of a differential equation with two delays originating from a model for a population divided into two subpopulations, immature and mature, and we apply this analysis to a model for platelet production. We consider a population split between two compartments: an immature and a mature one. We assume that cells spend a a fixed time spent in each compartment. Birth rate of immature individuals is supposed to be a function of the number of mature individuals. Adding random death for mature individuals implies that the dynamics of mature individuals is described by the following nonlinear differential equation with two delays: $x'(t) = -\gamma x(t) + g(x(t-\tau_1)) - g(x(t-\tau_1-\tau_2))e^{-\gamma\tau_2}$. With rescaling, the stability of the equilibrium points is given by the position in the complex plane of the roots of a characteristic equation of the form $\lambda = -A + B(e^{-\lambda} - e^{A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)})$. Unlike the general case, this equation is given by three parameters, not four. Therefore, the method of D-decomposition can be used to explore numerically all the possible shapes of the stability regions in the (A, B) and (τ, B) planes. The centre manifold theory is then used to investigate the steady-state bifurcation, and then the Hopf bifurcation, such as to evaluate whether it implies the onset of periodic solutions. We notice the existence of a double Hopf bifurcation, indicating that complex

dynamics such as torus are possible. Analysis of the centre manifold associated with this double bifurcation leads to an unfolding of the normal form near the equilibrium, and we use it to identify a set of parameters such that the solution is a torus in the pseudo-phase space. Finally, the results of the local stability analysis are used to study the impact of an increase of the death rate γ or of a decrease of the survival time τ_2 of platelets on the onset of oscillations. This appears to be in agreement with the pathogenesis of auto-immune cyclic thrombocytopenia, a condition characterized by oscillations in platelet count associated with the presence of platelet-specific antibodies. The regulation function of the birth rate of immature individuals is chosen to be decreasing, strictly positive and bounded, and five parameters out of seven are obtained from literature. We show that the stability is lost through a small decrease of survival time (from 8.4 to 7 days), or through an important increase of the death rate (from 0.05 to 0.625 days^{-1}).

Keywords: Platelets, oscillations, stability, two delays, D-decomposition, centre manifold analysis.

4.1. Introduction

Differential equations with two delays arise when a system includes two "non-instantaneous" processes requiring a finite time to be completed. Take for example a population composed of immature individuals and mature individuals, such that immature individuals become mature after a time τ_1 and mature individuals die after having been mature for a time τ_2. If we assume that at any time $t \geq 0$, the rate of production of immature individuals is a positive function g of the total population $x(t)$ of mature individuals, then the dynamics of x is described by the following differential equation:

$$x'(t) = g(x(t-\tau_1)) - g(x(t-\tau_1-\tau_2)).$$

Adding a random destruction rate γ, Bélair *et al.* [10] formulated a model for the production of platelets whose dynamics are given by

$$x'(t) = -\gamma x(t) + g(x(t-\tau_1)) - g(x(t-\tau_1-\tau_2))e^{-\gamma\tau_2}. \tag{4.1}$$

The derivation of this equation from the structured PDEs describing the two populations can be found in [104]. The immature cells are megakaryocytes, whose production rate is a decreasing function of the platelet count, and which release between 1000 and 3000

platelets after a maturation time τ_1. In the context of a disease called "cyclic thrombocytopenia" [47], Bélair *et al.* [10] found that in the case where the function g has a bell-shape given by $g(x) := f_0 \frac{\theta^n x}{\theta^n + x^n}$, increasing the death rate γ induces a de-stabilization of the positive equilibrium. Equation (4.1) with the same function g has also been studied by El-Morshedy *et al.* [104] as authors identified conditions for the global stability of either the trivial equilibrium or the positive equilibrium.

Notice that if x^* is an equilibrium of (4.1), then the corresponding characteristic equation is given by

$$\lambda + \gamma - g'(x^*)e^{-\lambda\tau_1} + g'(x^*)e^{-\gamma\tau_2}e^{-\lambda(\tau_2+\tau_1)} = 0, \tag{4.2}$$

a particular case of the general form

$$\lambda + A + Be^{-\lambda r_1} + Ce^{-\lambda r_2} = 0. \tag{4.3}$$

Stability with respect to A, B and C has been studied by Mahaffy *et al.* [97] in the case where $r_1 > r_2$, and by Mahaffy & Busken [21] when $r_1 = nr_2$ with $n \in \mathbb{N}$. Besse also studied this general form [17], although with respect to A and B and in the case where $A, B \geq 0$ and $-\pi/r_1 \leq C \leq 0$. Bélair & Campbell [9] studied the case where $A = 0$ and $B = 1$: they identified the stability regions in the (A, r_2) plan, and were able to show that increasing r_1 leads to the separation of the stability region into multiple disconnected regions. Although Equation (4.2) constitutes a more complex case than the one treated by Mahaffy & Busken [21], as C depends on r_1, r_2 and A, this specificity reduces the number of parameters by one, allowing for a more complete analysis of the role each parameter plays in shaping the regions of stability.

The assumption of a regulation of platelet count relying on variable megakaryocyte production was recently studied by Boullu *et al.* [18]. Using a non constant maturation rate for megakaryoblasts (cells from which megakaryocytes originate), this lead to a system of two delay-differential equations. The authors showed that increasing the death rate of megakaryoblasts could induce periodic solutions. But the use of random-only platelet death prevented from studying the effect of an increased destruction of platelets. The objective of this paper is to study in detail the local stability of the equilibria of (4.1). Then, (4.1) is used as a simplification of the model presented in [18] to study the impact of an increased destruction of platelets on the stability, through the increase of the random death rate γ as well as through the decrease of survival time τ_2. Indeed, both the increase

of γ and the decrease of τ_2 may be induced by the presence of platelet-specific antibodies [54, 86, 101].

In Section 4.2, we perform the linear stability analysis of (4.1). Since for $B := g'(x^*)\tau_1 = 0$ the non-trivial equilibrium is locally asymptotically stable, we study the existence of purely imaginary eigenvalues as $|B|$ increases from zero for different values of $\tau := \tau_2/\tau_1$ and $A := \gamma\tau_1$. Following the D-decomposition approach [55], we obtain implicit expressions for τ, A and B allowing us to numerically plot the curves where $\lambda = i\omega$ is a root of (4.2), in both the (τ, B) and (A, B) planes. In order to determine whether the existence of a pair of purely imaginary eigenvalues implies a change in the number of eigenvalues with positive real parts, we study the sign of the derivative of $\mathrm{Re}(\lambda)$ with respect to one of the parameters. This enables us to associate each region to a number of eigenvalues with positive real part. In order to determine the nature of the changes of dynamic associated with a loss of stability, we perform a centre manifold analysis for the steady-state bifurcation and for a single Hopf bifurcation in Section 4.3. Then, we notice that the crossing of stability curves indicates that complex behaviours, such as tori, are possible. To identify parameters associated with these complex behaviours we perform the centre manifold analysis of a double Hopf bifurcation in Section 4.4. Finally, the results of Section 4.2 are applied in Section 4.5 to (4.1) the equation for platelet count presented above.

4.2. Linear stability analysis

4.2.1. Curves associated with purely imaginary eigenvalues

In order to decrease the complexity further, we rescale time in units of one of the delays, setting $s = t/\tau_1$. Thus, if z is a solution of the linearization of (4.1) about one of its equilibrium x^*, that is,

$$z'(t) = -\gamma z(t) + g'(x^*)z(t-\tau_1) - g'(x^*)z(t-\tau_1-\tau_2)e^{-\gamma\tau_2}. \tag{4.4}$$

Then we define a function y as $y(s) = z(s\tau_1)$ and obtain

$$\begin{aligned} y'(s) &= -\gamma\tau_1 y(s) + g'(x^*)\tau_1 y(s-1) - g'(x^*)\tau_1 y(t-1-\tau_2/\tau_1)e^{-\gamma\tau_2}, \\ &= -Ay(s) + B\Big[y(s-1) - e^{-\gamma\tau_2}y(s-1-\tau)\Big], \end{aligned} \tag{4.5}$$

where $A = \gamma\tau_1 > 0$, $B = g'(x^*)\tau_1$ and $\tau = \tau_2/\tau_1 > 0$. Notice that $\gamma\tau_2 = A\tau$, such that the corresponding characteristic equation is written

$$\lambda = -A + B\Big[e^{-\lambda} - e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)}\Big]. \tag{4.6}$$

For $B = 0$, Equation (4.6) becomes $\lambda = -A < 0$: there is only one eigenvalue and it is real and negative, therefore the equilibrium is locally asymptotically stable. Because the number of eigenvalues λ of Equation (4.6) with $\mathrm{Re}(\lambda) > 0$ can change only by a crossing of λ through the imaginary axis, the boundaries of the stability regions in the plane of parameters correspond to the values such that there exists a $\omega \in \mathbb{R}_+$ with $\lambda = i\omega$ solution of (4.6). For such a λ, (4.6) becomes

$$0 = -i\omega - A + B(e^{-i\omega} - e^{-A\tau - i\omega(1+\tau)}). \tag{4.7}$$

In the case $\omega = 0$, (4.7) leads to

$$0 = -A + B(1 - e^{-A\tau}),$$

so that $\lambda = 0$ is an eigenvalue if and only if $B = \frac{A}{1-e^{-A\tau}}$. If $\lambda = i\omega \neq 0$, we need to separate real and imaginary parts:

$$\begin{cases} -A &= B\Big[\cos\omega - e^{-A\tau}\cos(\omega(1+\tau))\Big], \\ \omega &= B\Big[-\sin\omega + e^{-A\tau}\sin(\omega(1+\tau))\Big]. \end{cases} \tag{4.8}$$

For $B \neq 0$, we divide one equality by the other to obtain

$$\frac{\omega}{A} = \frac{-\sin\omega + e^{-A\tau}\sin(\omega(1+\tau))}{\cos\omega - e^{-A\tau}\cos(\omega(1+\tau))}, \tag{4.9}$$

and when ω, A and τ are known, B is given by

$$B = \frac{A}{\cos\omega - e^{-A\tau}\cos(\omega(1+\tau))}. \tag{4.10}$$

In order to determine whether the pair of purely imaginary eigenvalues corresponds to an increase or a decrease in the number of eigenvalues with positive real parts, we compute both $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}A}(A)$ and $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}\tau}(\tau)$, then evaluate the transversality condition, that is whether the corresponding derivatives are positive or not.

4.2.2. Transversality conditions

4.2.2.1. *With respect to A*

We consider $\lambda = \alpha + i\omega \in \mathbb{C}$, $A, \tau \in \mathbb{R}_+^*$ and $B \in \mathbb{R}$. Differentiating (4.6) with respect to A gives

$$\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}A} = -1 - Be^{-\lambda}\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}A} + B\Big[\tau + (1+\tau)\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}A}\Big]e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)},$$

and $\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}A}e^{-A\tau-\lambda(A)(1+\tau)} = (-\tau - \lambda'(A)(1+\tau))e^{-A\tau-\lambda(A)(1+\tau)}$, which implies

$$\Big(1 + Be^{-\lambda} - B(1+\tau)e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)}\Big)\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}A} = -1 + B\tau e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)},$$

and thus

$$\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}A} = \frac{-1 + B\tau e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)}}{1 + Be^{-\lambda} - B(1+\tau)e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)}}.$$

From (4.6) we have $Be^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)} = -\lambda - A + Be^{-\lambda}$ hence the above is written

$$\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}A} = \frac{-1 + \tau(-\lambda - A + Be^{-\lambda})}{1 + Be^{-\lambda} - (1+\tau)(-\lambda - A + Be^{-\lambda})} = \frac{-1 - \tau(\lambda + A - Be^{-\lambda})}{1 - \tau Be^{-\lambda} + (1+\tau)(\lambda + A)},$$

such that for $\lambda = i\omega$ we have

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}A} &= \frac{-1 - \tau i\omega - \tau A + \tau B(\cos\omega - i\sin\omega)}{1 - \tau B(\cos\omega - i\sin\omega) + (1+\tau)(i\omega + A)} \\ &= \frac{[-1 - \tau A + \tau B\cos\omega] - i\tau[\omega + B\sin\omega]}{[1 + (1+\tau)A - \tau B\cos\omega] + i[(1+\tau)\omega + \tau B\sin\omega]}.\end{aligned}$$

Using the general decomposition $\frac{x+iy}{u+iv} = \frac{xu+yv}{u^2+v^2} + i\frac{yu-xv}{u^2+v^2}$ of any complex number, we obtain the sign of $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}A}$ as the sign of

$$\begin{aligned}S_A(\omega, A, B, \tau) = &-1 - (1+2\tau)A - B^2\tau^2 + B\tau(2 + (1+2\tau)A)\cos\omega \\ &- \tau(1+\tau)(A^2 + \omega^2) - \omega\tau(1+2\tau)B\sin\omega.\end{aligned}$$

Figure 4.1 represents in the (A, B) plane, for $\tau = 1$, the graph of the solutions of (4.9), (4.10) as a parametrized curve in $\omega > 0$. The branches of this curve delimit the stability regions. The boundaries of the stability region do not qualitatively change with τ. From the graph, we note that $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}A} < 0$ at all points $(A(\omega), B(\omega))$. That is, stability is lost when the parameters are moved from right to left, *i.e.* when A decreases, so that exiting the region of stability may give rise to a Hopf bifurcation.

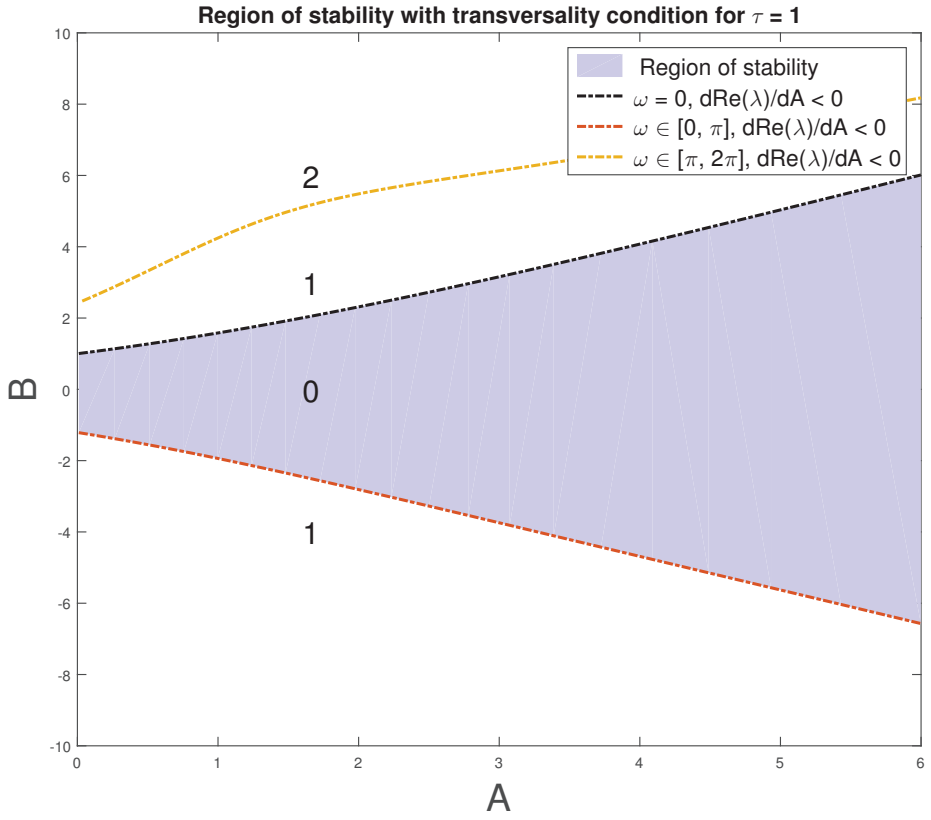


Figure 4.1. Region of stability for the null solution of (4.4) with $\tau = 1$. The numbers indicate the number of pairs of eigenvalues with positive real parts. The graph is the same for any positive τ.

4.2.2.2. *With respect to* τ

We consider again $\lambda = \alpha + i\omega \in \mathbb{C}$, $A, \tau \in \mathbb{R}_+^*$ and $B \in \mathbb{R}$. Differentiating (4.6) with respect to τ gives

$$\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau} = -Be^{-\lambda}\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau} + B\Big[A + \lambda + (1+\tau)\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau}\Big]e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)},$$

and as $\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}\tau}e^{-\lambda(\tau)(1+\tau)} = \Big(-\lambda'(r)(1+\tau) - \lambda(\tau)\Big)e^{-\lambda(\tau)(1+\tau)}$, we obtain

$$\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau} = \frac{B(A+\lambda)e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)}}{1 + Be^{-\lambda} - B(1+\tau)e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)}}.$$

From (4.6) we have $Be^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)} = -\lambda - A + Be^{-\lambda}$ hence the above is written

$$\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau} = \frac{(A+\lambda)(-\lambda - A + Be^{-\lambda})}{1 - \tau Be^{-\lambda} - (1+\tau)(-\lambda - A)},$$

which for $\lambda = i\omega$ becomes

$$\begin{aligned}\frac{\mathrm{d}\lambda}{\mathrm{d}\tau} &= \frac{(i\omega + A)(-i\omega - A + B(\cos\omega - i\sin\omega))}{1 - B\tau(\cos\omega - i\sin\omega) + (A + i\omega)(1+\tau)} \\ &= \frac{[A(-A + B\cos\omega) + \omega(\omega + B\sin\omega)] + i[-2A\omega + B(\omega\cos\omega - A\sin\omega)]}{[1 - B\tau\cos\omega + A(1+\tau)] + i[Br\sin\omega + \omega(1+\tau)]}.\end{aligned}$$

Using the same decomposition as above, we get the sign of $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}\tau}$ as the sign of

$$\begin{aligned}S_\tau(\omega, A, B, \tau) =& \omega^2 - A(A + A^2(1+\tau) + \omega^2(1+\tau) + B^2\tau) + \\ & \Big(A + (2\tau+1)A^2 + \omega^2\Big)B\cos\omega + \Big(1 - 2A\tau\Big)\omega B\sin\omega.\end{aligned}$$

We showed above that on the curve corresponding to $\omega = 0$, that $B = \frac{A}{1-e^{-A\tau}} > 0$. A simple calculation implies that the sign of $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}\tau}$ is given by $\frac{1+A}{1+A+A\tau} - e^{-\tau A}$ which is always positive when both A and τ are strictly positive. This corresponds to a steady-state bifurcation.

Figures 4.2–4.5 represent the stability regions for $A = 0.2$, $A = 0.55$, $A = 1$ and $A = 2$ respectively. Notice that for $A = 0.2$ and $A = 0.55$, the curves show some loops, and the transversality condition indicates that entering such loops from the left implies the gain of an eigenvalue with positive real part, while exiting the same implies the loss of this eigenvalue.

Remark 1: in each graphs, we notice that $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}\,\lambda}{\mathrm{d}\tau} > 0$ at a point (τ, B) if and only if the implicit curve $B \mapsto \omega(B)$ is concave at this point. Verifying this requires to compute the corresponding second derivative, which is out of the scope of this paper and left for a future work. From the graphs again, we assume that there exists a value A_0 such that if $A \geq A_0$, then for all points of the plane (τ, B) there exists no more than one positive value of ω such that (ω, A, τ, B) satisfies (4.8), that is no curve crosses itself or another branch).

Remark 2: to show that the branch for $\omega = 0$ is always below the other branches corresponding to positive values of ω, we study the consequences of $B < \frac{A}{1-e^{-A\tau}}$, which implies

$$\begin{cases} -A + B\Big[\cos\omega - e^{-A\tau}\cos(\omega(1+\tau))\Big] < -\frac{A}{1-e^{-A\tau}}\Big(1 - \cos\omega - (1 - \cos(\omega(1+\tau)))e^{-A\tau}\Big), \\ -\omega + B\Big[-\sin\omega + e^{-A\tau}\sin(\omega(1+\tau))\Big] < -\omega(1 + \frac{A}{\omega}\sin\omega - (1 + \frac{A}{\omega}\sin(\omega(1+\tau)))e^{-A\tau}). \end{cases}$$

Numerically we see that if A and τ are such that $1 - \cos\omega - (1 - \cos(\omega(1+\tau)))e^{-A\tau} < 0$ for some $\omega \in [0, 2\pi]$, then $1 + \frac{A}{\omega}\sin\omega - (1 + \frac{A}{\omega}\sin(\omega(1+\tau)))e^{-A\tau} > 0$, but an analytical proof is still an open problem. An other open problem is to prove that if $n \leq m$ and (τ_0, B_0) is

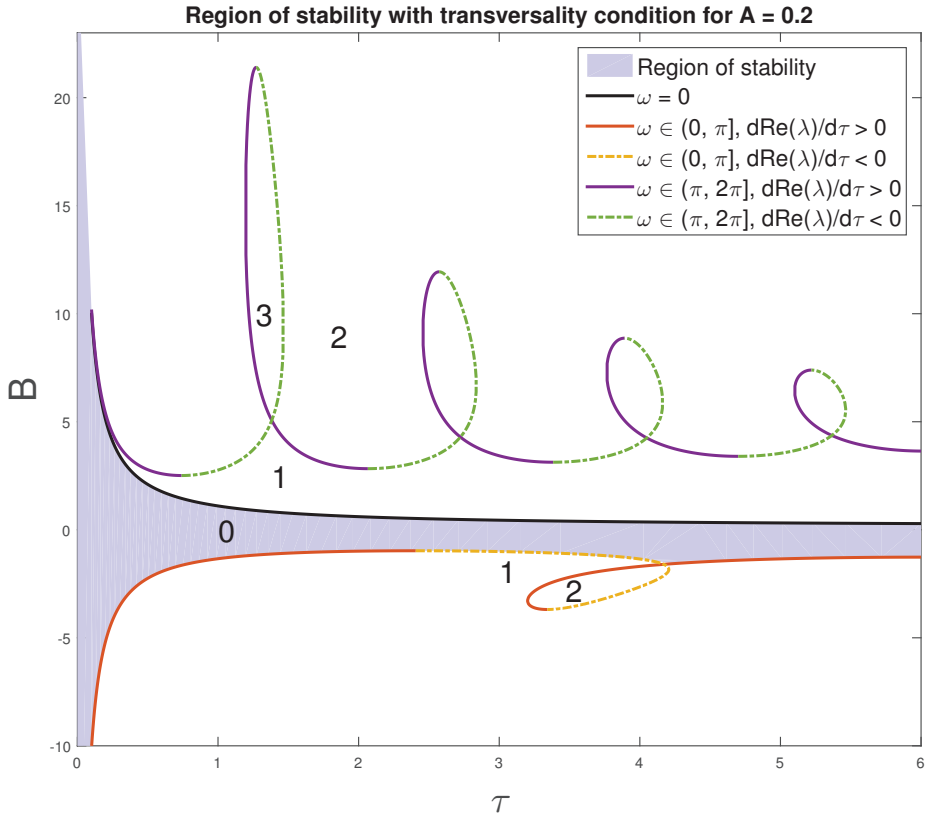


Figure 4.2. Region of stability for the null solution of (4.4) with $A = 0.2$. The numbers indicate the number of pairs of eigenvalue with positive real parts.

a point of a curve associated with $\omega \in [2n\pi, (2n+1)\pi]$ (resp. $\omega \in [(2n+1)\pi, 2(n+1)\pi]$) then if (τ_0, B) is a point of a curve associated with $\omega \in [2m\pi, 2(m+1)\pi]$ (resp. $\omega \in [(2m+1)\pi, 2(m+1)\pi]$) we have $|B_0| \leq |B|$.

In the next section we perform a centre manifold analysis for the bifurcation for $B > 0$ (with $\lambda = 0$, a steady-state bifurcation) and for the bifurcation for $B < 0$ (a Hopf bifurcation).

4.3. Centre manifold analysis for simple bifurcations

When an eigenvalue with positive real part appears through a steady-state bifurcation, the change of stability is generically of one of two types. Either one new locally stable equilibrium point appears, in which case the bifurcation is called "transcritical", or two new locally stable equilibrium points appear, in which case the bifurcation is called "pitchfork bifurcation". Similarly, when a pair of eigenvalues with positive real parts appears through a Hopf bifurcation, the change in stability is generically of one of two types. If a stable limit cycle appears when the Hopf bifurcation occurs, it is said to be a

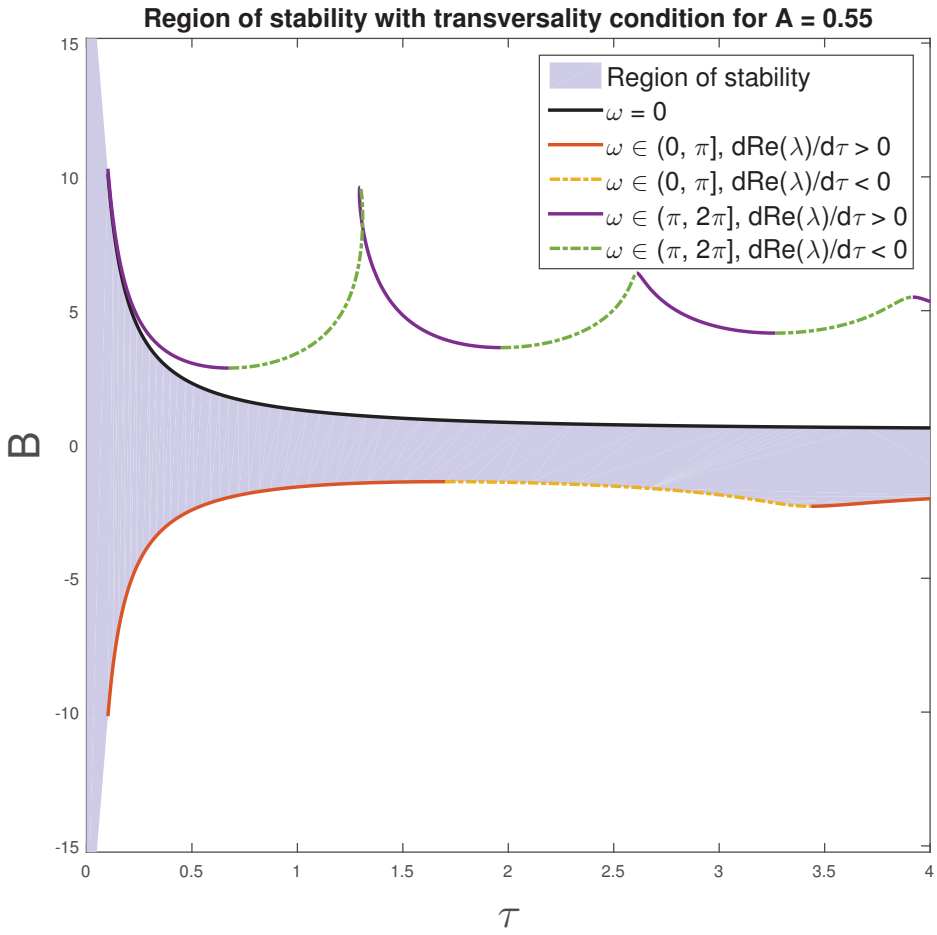


Figure 4.3. Region of stability for the null solution of (4.4) with $A = 0.55$.

"supercritical Hopf bifurcation", and if an unstable limit cycle disappears when the Hopf bifurcation occurs, it is said to be a "subcritical Hopf bifurcation". In both instances, to determine the type of the bifurcation we can perform a centre manifold analysis for the steady-state bifurcation and for simple Hopf bifurcation.

4.3.1. Theoretical basis for centre manifold analysis (from [24])

We consider the general delay differential equation with two delays expressed as

$$x'(t) = L(x(t), x(t-\tau_1), x(t-\tau_2)) + f(x(t), x(t-\tau_1), x(t-\tau_2)), \tag{4.11}$$

where $\tau_1, \tau_2 \geq 0$, $L : \mathbb{R}^3 \to \mathbb{R}$ a linear operator and $f : \mathbb{R}^3 \to \mathbb{R}$. The linear restriction of the equation is therefore

$$x'(t) = Ax(t) + Bx(t-\tau_1) + Cx(t-\tau_2)). \tag{4.12}$$

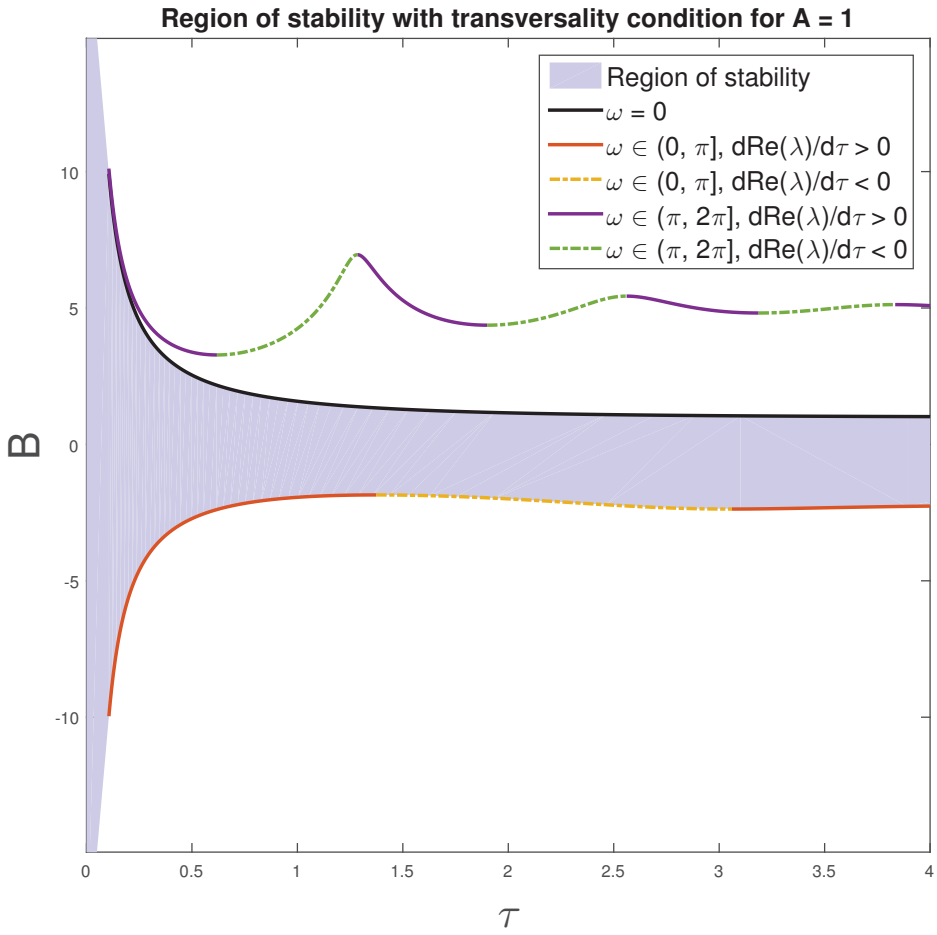


Figure 4.4. Region of stability for the null solution of (4.4) with $A = 1$.

At a point in parameter space where (4.12) possesses m eigenvalues with zero real parts, all the other eigenvalues having negative real parts, there exists an m-dimensional invariant manifold $C = P \oplus Q$ in the state space. The long term behavior of solutions of the nonlinear equation is well approximated by the flow in this manifold. The flow on this centre manifold is given by $x(t) = x_t(0)$, where $x_t(\theta)$ is a solution of (4.12) satisfying

$$x_t(\theta) = \mathbf{\Phi}\mathbf{z}(t) + h(\theta, \mathbf{z}(t)),$$

where $\mathbf{\Phi}$ is a basis for $P, h \in Q$ and $\mathbf{z}$ satisfies the ordinary differential equation

$$\dot{\mathbf{z}}(t) = \mathcal{B}\mathbf{z}(t) + \mathbf{b}f(\mathbf{\Phi}(\theta)\mathbf{z} + \mathbf{h}(\theta, \mathbf{z}(t))). \tag{4.13}$$

Here, $\mathcal{B}$ is the $(m \times m)$ matrix of eigenvalues with null real part. To specify $\mathbf{b}$, we introduce the bilinear form associated to (4.12):

$$\langle \psi, \phi \rangle = \psi(0)\phi(0) + B\int_{-\tau_1}^{0} \psi(\xi + \tau_1)\phi(\xi)\,\mathrm{d}\xi + C\int_{-\tau_2}^{0} \psi(\xi + \tau_2)\phi(\xi)\,\mathrm{d}\xi. \tag{4.14}$$

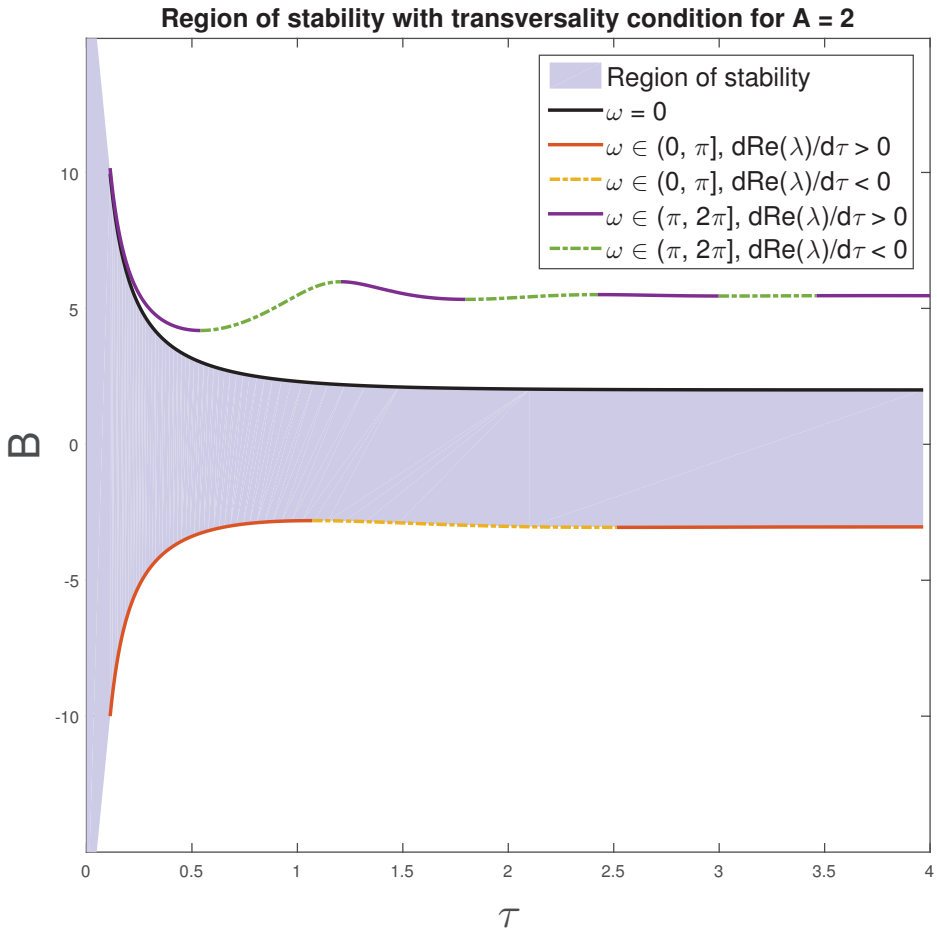


Figure 4.5. Region of stability for the null solution of (4.4) with $A = 2$.

Then, $\mathbf{b}$ is given by $\mathbf{\Psi}(0)$ where $\mathbf{\Psi} = \langle \mathbf{\Phi}^T, \mathbf{\Phi} \rangle^{-1} \mathbf{\Phi}$ (or $\langle \mathbf{\Psi}, \mathbf{\Phi} \rangle = 1$).

We now perform the centre manifold analysis for the steady-state bifurcation.

4.3.2. Steady-state bifurcation

In order to study the bifurcation corresponding to the branch $\lambda = 0$, we use the result of Song & Jiang on a general delay differential equation ([133], Theorem 1).

We use a rescaled version of (4.1):

$$x'(t) = -Ax(t) + g(x(t-1)) - g(x(t-1-\tau))e^{-A\tau}. \tag{4.15}$$

with $A, \tau > 0$, which yields the characteristic equation

$$\lambda = -A + B\Big[e^{-\lambda} - e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)}\Big]. \tag{4.16}$$

with $B = g'(x^*)$ and x^* is an equilibrium of (4.15). We introduce the variable μ defined as $\mu := B - \frac{A}{1-e^{-A\tau}}$, such that for $\mu = 0$, $\lambda = 0$ is a root of (4.16). Therefore, we choose

$\mathbf{\Phi} = \phi(\theta) := 1$ as a basis of P, and given (4.14), $\langle \mathbf{\Psi}, \mathbf{\Phi} \rangle = 1$ implies that

$$\mathbf{\Psi} = \psi(\theta) := \frac{1}{1 + B(1 - e^{-A\tau}(1+\tau))}\Big|_{\mu=0} = \frac{1}{1+A},$$

is a basis of P^* the dual space of P.

The components of the decomposition of (4.15) as $x'(t) = L(\mu)(x_t) + F(x_t, \mu)$ are given by

$$L(\mu)(\phi) = -A\phi(0) + (\mu + \frac{A}{1 - e^{-A\tau}})(\phi(-\tau) - e^{-A\tau}\phi(-1-\tau)),$$
$$F(\phi, \mu) = g(\phi(-1)) - g(\phi(-1-\tau))e^{-A\tau} - (\mu + \frac{A}{1 - e^{-A\tau}})(\phi(-1) - e^{-A\tau}\phi(-1-\tau)).$$

We then compute the linear term L_1 of the Taylor expansion of L and the second term F_2 of the Taylor expansion of F on $\mathbf{\Phi}x + y$ where $x \in \mathbb{R}$ and $y \in Q$:

$$L_1(\phi) = \phi(-1) - e^{-A\tau}\phi(-1-\tau)$$
$$F_2(\mathbf{\Phi}x + y, \mu) = \Big((x - x^* + y(-1))^2 - (x - x^* + y(-1-\tau))^2 e^{-\tau A}\Big) g''(x^*),$$

and writing $F_2(\mathbf{\Phi}x+y, \mu) = A_2(x-x^*)^2 + H_2(\mathbf{\Phi}x, y) + O(|y|^2)$ gives $A_2 = (1-e^{-\tau A})g''(x^*)$.

We write $\xi := \phi(\theta) = 1$, $\eta =: \psi(\theta) = \frac{1}{1+A} > 0$, $L_1(\xi) = 1 - e^{-A\tau} > 0$, such that according to Song & Jiang [133], the normal form for the steady-state bifurcation is given by

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \eta L_1(\xi)\mu x + \frac{1}{2}\eta A_2 x^2 + O(x^3, \mu|(x,\mu)|^2) \\ &= \frac{1 - e^{-A\tau}}{1+A}\mu x + \frac{1}{2}\frac{(1 - e^{-A\tau})g''(x^*)}{1+A}x^2 + O(x^3, \mu|(x,\mu)|^2). \end{aligned} \tag{4.17}$$

Furthermore, using Theorem 1 of [133] we obtain the following result:

Theorem 4.1. *If $0 \geq B = B_0 := \frac{A}{1-e^{-A\tau}}$, then $\lambda = 0$ is an eigenvalue of (4.16) and there are no other eigenvalues with zero real part. Also, the constant solution x^* of (4.15) is locally asymptotically stable for $B < B_0$ and unstable for $B > B_0$.*

Furthermore, if $g''(x^*) \neq 0$, then the constant solution x^* with $B = B_0$ is stable and equation (4.15) undergoes a transcritical bifurcation at the critical value $B = B_0$.

Remark: if $g''(x^*) = 0$, the possibility of a pitchfork bifurcation can be evaluated using a normal form of higher order than the one in (4.17). However, this is out of the scope of this paper.

We now perform the centre manifold analysis for a single Hopf bifurcation.

4.3.3. Single Hopf

In the following, we employ the Taylor expansion of (4.1) with scaling about an equilibrium x^*, given by

$$\begin{aligned} y'(t) &= -Ay(t) + B(y(t-1) - e^{-A\tau}y(t-1-\tau)) + \frac{C}{2}(y^2(t-1) - e^{-A\tau}y^2(t-1-\tau)) \\ &\quad + \frac{D}{6}(y^3(t-1) - e^{-A\tau}y^3(t-1-\tau)) + O(y^4(t), y^4(t-1), y^4(t-1-\tau)) \\ &= L(y(t), y(t-1), y(t-1-\tau)) + f(y(t), y(t-1), y(t-1-\tau)) + O(y_t^4), \end{aligned} \tag{4.18}$$

with $A = \gamma\tau_1 > 0$, $B = g'(x^*)\tau_1$, $C = g''(x^*)\tau_1$, $D = g'''(x^*)\tau_1$ and $\tau = \tau_2/\tau_1 > 0$.

In order to obtain the type of the Hopf bifurcation, we use the method of Campbell [24] for compute the centre manifold using the symbolic algebra package Maple. We give an overview of the different steps of computation:

— we start by computing the vector $\mathbf{b}$ using (4.14) and the fact that for the single Hopf bifurcation we have $\mathbf{\Phi} = (\phi_1, \phi_2) = (\sin(\omega\theta), \cos(\omega\theta))$;

— we then introduce the function

$$h_2(\theta, \mathbf{z}) = h_{11}(\theta)x^2 + h_{12}(\theta)xy + h_{22}(\theta)y^2,$$

and we compute the functions h_{ij} by solving the following partial differential equation (see [24], eq. 8.31):

$$\frac{\partial h_2}{\partial \theta}(\theta, \mathbf{z}) + O(||\mathbf{z}||^3) = \frac{\partial h_2}{\partial \mathbf{z}}(\theta, \mathbf{z})B\mathbf{z} + \mathbf{\Phi}(\theta)\mathbf{\Psi}(0)\mathbf{F}_2(\mathbf{\Phi}(\theta)\mathbf{u}) + O(||\mathbf{z}||^3)$$

The arbitrary constants are determined using a second partial differential equation given in [24] (eq. 8.32) ;

— the equation (4.13) becomes

$$\begin{aligned} x' &= -\omega y + b_1\Big(f_{11}x^2 + f_{12}xy + f_{22}y^2 + f_{111}x^3 + f_{112}x^2y + f_{122}xy^2 + f_{222}y^3\Big), \\ y' &= \omega x + b_2\Big(f_{11}x^2 + f_{12}xy + f_{22}y^2 + f_{111}x^3 + f_{112}x^2y + f_{122}xy^2 + f_{222}y^3\Big), \end{aligned}$$

and the type of the Hopf bifurcation is determined (see [56], eq. 3.4.11) by the sign of

$$\begin{aligned} a =& \frac{1}{8}(3b_1f_{111} + b_1f_{122} + b_2f_{112} + 3b_2f_{222}) \\ &+ \frac{1}{8\omega}((b_1^2 - b_2^2)f_{12}(f_{11} + f_{22}) + 2b_1b_2(f_{22}^2 - f_{11}^2)). \end{aligned} \tag{4.19}$$

The Maple commands are reproduced in the Appendix A. The final expression of a involves derivatives of g of order higher than two, such that it is not possible to compute its value without choosing a function g beforehand (see next section). Because this implies a constraint on B, the value a is computed on single points rather than on the whole stability boundary as it can be seen in [9].

In the next section, we present a detailed analysis of the bifurcations occurring at parameter values where two pairs of purely imaginary eigenvalues exist.

4.4. Centre manifold analysis for double Hopf bifurcation

In the double Hopf case, the type of the bifurcation is indicated by four coefficients $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ which are the equivalent of a in the simple Hopf case. However, there is no explicit expression of these coefficients (an equivalent to (4.19)) in the literature. Therefore they need to be computed using the symbolic algebra package Maple.

4.4.1. Computing $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ using Maple

The computation of $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ from a system of the form

$$\begin{aligned}
\dot{x} &= -\omega_1 y + F^1_{111}x^3 + F^1_{112}x^2y + F^1_{114}x^2u + F^1_{114}x^2v + \dots,\\
\dot{y} &= \omega_1 x + F^2_{111}x^3 + F^2_{112}x^2y + F^2_{114}x^2u + F^2_{114}x^2v + \dots,\\
\dot{u} &= -\omega_2 v + F^3_{111}x^3 + F^3_{112}x^2y + F^3_{114}x^2u + F^3_{114}x^2v + \dots,\\
\dot{v} &= \omega_2 u + F^4_{111}x^3 + F^4_{112}x^2y + F^4_{114}x^2u + F^4_{114}x^2v + \dots,
\end{aligned} \tag{4.20}$$

also written

$$\begin{pmatrix} \dot{x}\\ \dot{y}\\ \dot{u}\\ \dot{v} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\omega_1 & 0 & 0\\ \omega_1 & 0 & 0 & 0\\ 0 & 0 & 0 & -\omega_2\\ 0 & 0 & \omega_2 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x\\ y\\ u\\ v \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} f_1(x,y,u,v)\\ f_2(x,y,u,v)\\ f_3(x,y,u,v)\\ f_4(x,y,u,v) \end{pmatrix}, \tag{4.21}$$

of a double Hopf bifurcation follows the steps explained by Guckenheimer [56] in the "appendix to Section 3.4". It relies on writing (4.21) as a complex system, that is

$$\begin{aligned}
\dot{z}_1 &= \lambda_1 z_1 + h(z_1, \overline{z_1}, z_2, \overline{z_2}),\\
\dot{z}_2 &= \lambda_2 z_2 + g(z_1, \overline{z_1}, z_2, \overline{z_2}),
\end{aligned} \tag{4.22}$$

with $\lambda_i = i\omega_i$, $z_1 = x + iy, z_2 = u + iv$, and writing the normal form for the double Hopf as a complex system, that is

$$\begin{aligned} w_1' &= \lambda_1 w_1 + c_{11} w_1^2 \overline{w}_1 + c_{12} w_1 \overline{w}_2 w_2 + O(|w_1, w_2|^5) =: \lambda_1 w_1 + \hat{h}_1(w_1, \overline{w}_1, w_2, \overline{w}_2), \\ w_2' &= \lambda_2 w_1 + c_{21} w_1 \overline{w}_1 w_2 + c_{22} w_2^2 \overline{w}_2 + O(|w_1, w_2|^5) =: \lambda_2 w_2 + \hat{h}_2(w_1, \overline{w}_1, w_2, \overline{w}_2). \end{aligned} \tag{4.23}$$

To transform (4.22) to (4.23), we use the near identity transformation

$$\begin{aligned} z_1 &= w_1 + \Psi(w_1, \overline{w}_1, w_2, \overline{w}_2), \qquad \Psi = O(|w_1, w_2|^2), \\ z_2 &= w_2 + \Phi(w_1, \overline{w}_1, w_2, \overline{w}_2), \qquad \Phi = O(|w_1, w_2|^2). \end{aligned} \tag{4.24}$$

Substituting (4.24) in (4.22) and using (4.23), we obtain two partial differential equations *PDE1* and *PDE2* (see pages B-ii and B-iii of Appendix B).

We give an overview of the different steps of computation performed in Maple :

— We introduce the Taylor expansion to the second order of Φ, Ψ, h, g, that we substitute in *PDE1* and *PDE2*. Equating coefficients of w_i, w_j, $w_i\overline{w}_j$ and $\overline{w}_i\overline{w}_j$ we obtain expressions of the partial derivatives of Φ, Ψ as functions of partial derivatives of h, g.

— We introduce the Taylor expansion to the third order of h, g that we substitute in *PDE1* and *PDE2*. Equating coefficients of $w_1^2\overline{w}_1$, $w_1\overline{w}_2 w_2$, $w_1\overline{w}_1 w_2$ and $w_2^2\overline{w}_2$, we obtain expressions of the coefficients $c_{11}, c_{12}, c_{21}, c_{22}$ as functions of the partial derivatives of h, g. The coefficients of interest $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ are given as $a_{ij} = \mathrm{Re}(c_{ij})$.

— To obtain expressions of the partial derivatives of h, g as functions of the partial derivatives of $f_i, i = 1, 2, 3, 4$, we use the Taylor expansion to the third order of $f_i, i = 1, 2, 3, 4$ and the fact that $h = f_1 + if_2, g = f_3 + if_4$.

— The partial derivatives of $f_i, i = 1, 2, 3, 4$ are computed as functions of the $F_{ijk}^l, i, j, k, l = 1, 2, 3, 4$ of (4.20).

From there, the computation of the $F_{ijk}^l, i, j, k, l = 1, 2, 3, 4$ of (4.20) is performed following the adaptation of the method of Campbell [24] used in Section 4.3.3 to the case of double Hopf bifurcation. The Maple commands are available in the Appendix B.

4.4.2. Calculating the centre manifold of the double Hopf bifurcation

In the case of the double Hopf bifurcation, there are two values of ω satisfying (4.8) for the same values of A, B and τ:

$$\begin{aligned} A &= +B\Big[\cos\omega_1 - e^{-A\tau}\cos(\omega_1(1+\tau))\Big], & 0 &= A + B\Big[\cos\omega_2 - e^{-A\tau}\cos(\omega_2(1+\tau))\Big], \\ \omega_1 &= B\Big[-\sin\omega_1 + e^{-A\tau}\sin(\omega_1(1+\tau))\Big], & \omega_2 &= B\Big[-\sin\omega_2 + e^{-A\tau}\sin(\omega_2(1+\tau))\Big]. \end{aligned}$$

And the elements needed to write (4.13) are

$$\mathbf{\Phi} = (\phi_1, \phi_2, \phi_3, \phi_4) = (\sin(\omega_1\theta), \cos(\omega_1\theta), \sin(\omega_2\theta), \cos(\omega_2\theta)), \quad \mathbf{z} = (x, y, u, v)^T, \quad (4.25)$$

such that $\mathbf{\Phi z} = \sin(\omega_1\theta)x + \cos(\omega_1\theta)y + \sin(\omega_2\theta)u + \cos(\omega_2\theta)v$,

$$B = \begin{bmatrix} 0 & -\omega_1 & 0 & 0 \\ \omega_1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\omega_2 \\ 0 & 0 & \omega_2 & 0 \end{bmatrix}, \quad \text{and } \mathbf{b} = \begin{pmatrix} K_{12}, \\ K_{22}, \\ K_{34}, \\ K_{44} \end{pmatrix}, \quad \text{with } K = \begin{bmatrix} \dfrac{\langle \mathbf{\Phi}_{12}^T, \mathbf{\Phi}_{12} \rangle^T}{D_{12}^2} & 0 \\ 0 & \dfrac{\langle \mathbf{\Phi}_{34}^T, \mathbf{\Phi}_{34} \rangle^T}{D_{34}^2} \end{bmatrix},$$

with $D_{ij}^2 = \det\langle \mathbf{\Phi}_{12}^T, \mathbf{\Phi}_{12} \rangle$ and $\mathbf{\Phi}_{ij} = (\phi_i, \phi_j)$.

In order to obtain the type of the Hopf bifurcation, we use the method of Campbell [24] for calculating centre manifold using the symbolic algebra package Maple. The algorithm using Maple and its results are presented in Appendix B. For sake of clarity, we decide to only give an overview of the different steps of computation to them:

— we start by computing the vector $\mathbf{b}$ using (4.14);

— we then introduce the function

$$\begin{aligned} h_2(\theta, \mathbf{z}) = {} & h_{11}(\theta)x^2 + h_{12}(\theta)xy + h_{13}(\theta)xu + h_{14}(\theta)xv + h_{22}(\theta)y^2 + h_{23}(\theta)yu + h_{24}(\theta)yv \\ & + h_{33}(\theta)u^2 + h_{34}(\theta)uv + h_{44}(\theta)v^2 \end{aligned}$$

and we compute the functions h_{ii} by solving the following partial differential equation (see [24], equation 8.31):

$$\frac{\partial h_2}{\partial \theta} + O(||\mathbf{z}||^3) = \frac{\partial h_2}{\partial \mathbf{z}}(\theta, \mathbf{z})B\mathbf{z} + \mathbf{\Phi}(\theta)\mathbf{\Psi}(0)\mathbf{F}_2(\mathbf{\Phi}(\theta)\mathbf{u}) + O(||\mathbf{z}||^3)$$

The arbitrary constants are determined using a second partial differential equation (see [24], equation 8.32);

— we then obtain the equation (4.13) under the form (4.20).

Combining with the expressions of $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ as functions of the coefficients of (4.20), we have an expression of $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ as a function of A, B, C, D, ω and τ. The Maple commands are available in the Appendix B.

4.4.3. From the values of $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ to the descriptions of the flows near the double Hopf

We introduce the continuous functions $\mu_1, \mu_2, \Omega_1, \Omega_2$ on $\mathbb{R}^2_+$ describing the branches of eigenvalues associated with the purely imaginary eigenvalues ω_1 and ω_2, *i.e.* such that for a point (τ, B),

$$\lambda_{1\pm}(\tau, B) = \mu_1(\tau, B) \pm i\Omega_1(\tau, B), \quad \text{and } \lambda_{2\pm}(\tau, B) = \mu_2(\tau, B) \pm i\Omega_2(\tau, B)$$

are two pairs of simple complex-conjugate eigenvalues such that $\lambda_{1+}(\tau_0, B_0) = i\omega_1$ and $\lambda_{2+}(\tau_0, B_0) = i\omega_2$. According to the theory of centre manifold analysis, if (τ_1, B_1) is a point close to (τ_0, B_0), then System (4.20) is approximated by a system in radial components given by

$$\begin{aligned}
\dot{r}_1 &= \mu_1(\tau_1, B_1)r_1 + a_{11}r_1^3 + a_{12}r_1r_2^2, \\
\dot{r}_2 &= \mu_2(\tau_1, B_1)r_2 + a_{21}r_1^2r_2 + a_{22}r_2^3, \\
\dot{\theta}_1 &= \omega_1(\tau_1, B_1), \\
\dot{\theta}_2 &= \omega_2(\tau_1, B_1),
\end{aligned} \tag{4.26}$$

and the possible dynamics are explored by studying the "amplitude system" for $r_1, r_2 \geq 0$ given by

$$\begin{aligned}
\dot{r}_1 &= \mu_1(\tau_1, B_1)r_1 + a_{11}r_1^3 + a_{12}r_1r_2^2, \\
\dot{r}_2 &= \mu_2(\tau_1, B_1)r_2 + a_{21}r_1^2r_2 + a_{22}r_2^3.
\end{aligned} \tag{4.27}$$

Indeed, equivalences have been established [81] between the positions of the equilibria of (4.27) and the dynamics of the solutions of (4.26):

— an equilibrium at $r_1 = r_2 = 0$ for (4.27) corresponds to an equilibrium point at the origin for (4.26) ;

— an non-trivial equilibrium on one of the axis for (4.27) corresponds to cycle for (4.26) ;

— an equilibrium with $r_1, r_2 > 0$ for (4.27) corresponds to two-dimensional torus for (4.26) ;

— a limit cycle for (4.27) corresponds to three-dimensional torus for (4.26).

We find in Kuznetsov ([81], Section 8.6.2) a description of all the possible subcases (called the "unfolding" of (4.27)), depending on the signs of $a_{11}a_{22}$, $\theta := \frac{a_{12}}{a_{22}}$, $\delta := \frac{a_{21}}{a_{11}}$ and $\theta\delta - 1$.

4.4.4. Application to the equation $x'(t) = -\gamma x(t) + g(x(t-\tau_1)) + g(x(t-\tau_1-\tau_2))e^{-\gamma\tau_2}$

We go back to the bifurcation regions of, and focus on the double Hopf bifurcation happening when the stability boundary of $B < 0$ crosses itself. As said before, a change in stability occurs through a Hopf bifurcation only if $B < 0$, and we see that there exist ω_1, ω_2 such that $(\tau(\omega_1), B(\omega_1)) = (\tau(\omega_2), B(\omega_2)) = (\tau_0, B_0)$ with $B_0 = -1.6006 < 0$ and $\tau_0 = 4.1693$ (see Figure 4.2).

Because the expressions of a_{ij} involve C and D, we need to fix g such that the point (τ, B) corresponds to the crossing of the lower stability boundary seen on Figure 4.2 : we choose $g(x) := f_0 \frac{\sigma^n}{\sigma^n + x^n} + \beta_0$ with $f_0 = 5 \times 10^{10}$, $\beta_0 = 0.01$, $\sigma = 8 \times 10^9$ and $n = 10.166$. In this case, and assuming that the curve decreasing with τ corresponds to ω_1, we have

$$\begin{gathered} a_{11} > 0, \quad a_{12} > 0, \quad a_{21} < 0, \quad a_{22} < 0, \\ \theta := \frac{a_{12}}{a_{22}} < 0, \quad \delta := \frac{a_{21}}{a_{11}} < 0, \quad \theta\delta - 1 > 0, \end{gathered} \tag{4.28}$$

which corresponds to subcase VI of the "complex" case in Kuznetsov numbering scheme (see [81] p. 363). The Maple commands are available in the Appendix B.

Figure 4.6 represents the different phase portraits for the system (4.27) associated with different sectors of the (μ_1, μ_2) plane. We recall that given the definitions of μ_1 and μ_2, we have $\mu_1 > 0$ under the curve of Figure 4.2 which decreases with τ near the double bifurcation, while $\mu_2 < 0$ and $\mu_2 > 0$ respectively above and under the curve of Figure 4.2 which increases with τ near the double bifurcation. Using the relations between (4.27) and (4.26) given above, parameters corresponding to the lowest wedge of the $\mu_1 < 0, \mu_2 > 0$ quadrant of Figure 4.6 should imply a stable limit cycle, while parameters corresponding to the lowest interior wedge of the $\mu_1 < 0, \mu_2 > 0$ quadrant of Figure 4.6 should imply a stable torus.

4.4.5. Simulations

We give two examples of simulations depicting such behaviors in Figures 4.7 and 4.8, for the case where g and its parameters are as defined in the previous subsection.

For Figure 4.7, we have $n = 11$, $\tau_2 = 4.75 \times \tau_1$, and the corresponding eigenvalues have real parts $\mu_1 = -0.0651$, $\mu_2 = 0.0014$, such that $\mu_2 < \mu_1/\theta = 0.1023$. This implies

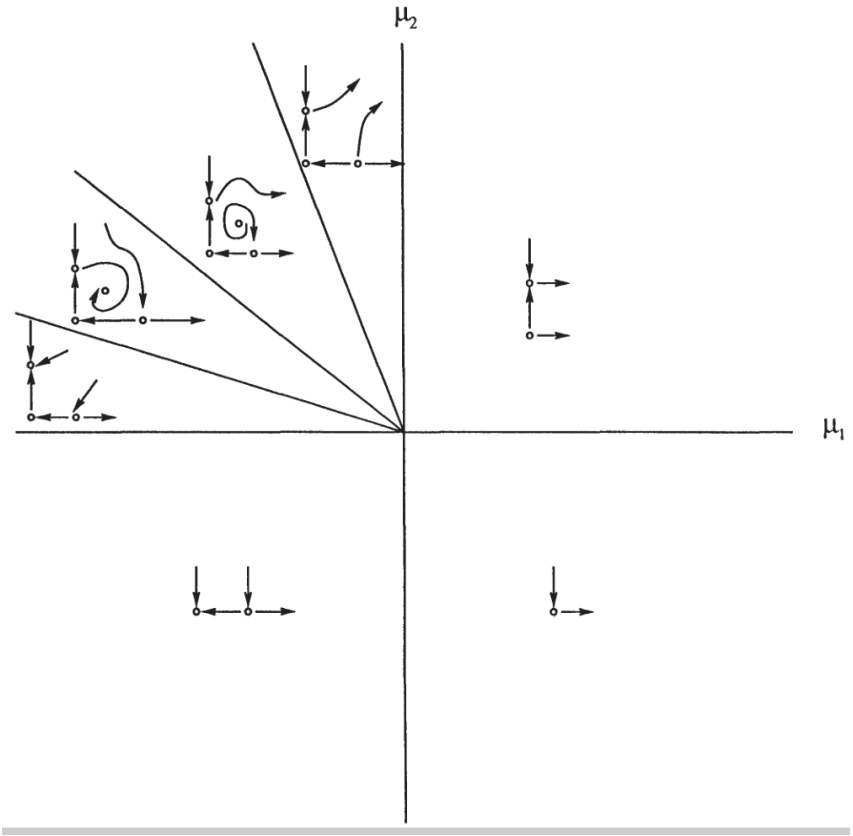


Figure 4.6. Parametric portraits for the phase portraits near the double Hopf bifurcation (from [9], Figure 3.3).

that it is under the line T_1 defined by Kuznetsov [81], such that this point corresponds to the lowest wedge of the $\mu_1 < 0, \mu_2 > 0$ quadrant of Figure 4.6. And as predicted by the unfolding, the solution converges to a stable limit cycle.

For Figure 4.8, we have $n = 11$, $\tau_2 = 4.24 \times \tau_1$, and the corresponding eigenvalues have real parts $\mu_1 = -0.0078$, $\mu_2 = 0.0188$, such that $\mu_2 > \mu_1/\theta = 0.0123$ and $\mu_2 < -\dfrac{\delta - 1}{\theta - 1}\mu_1 = 0.0334$. This implies that it is above the line T_1 and under the line C defined by Kuznetsov [81], such that this point corresponds to the lowest interior wedge of the $\mu_1 < 0, \mu_2 > 0$ quadrant of Figure 4.6. As predicted by the unfolding, the solution converges to a torus.

In the next section, we use the computation presented in Section 4.3.3 to determine the criticality of Hopf bifurcation for a model of platelet production.

4.5. Application to the production of platelets

As mentioned in the introduction, we now use the results obtained above on a model describing the production of platelets, in order to study the role of the two mechanisms for destruction (random and deterministic). This model may be seen as a simplification

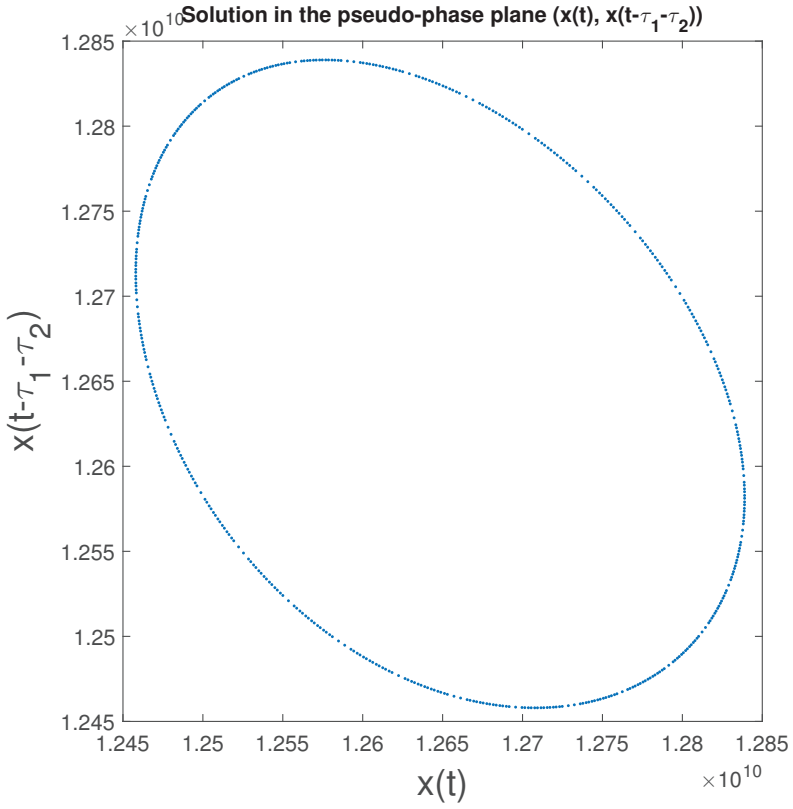


Figure 4.7. Numerical simulation of (4.1) for $\tau_2 = 4.75\times\tau_1$ in the pseudo-phase plane $(x(t), x(t-\tau_1-\tau_2))$, corresponding to the lowest wedge of the $\mu_1 < 0, \mu_2 > 0$ quadrant of Figure 4.6. Once the transient dynamic is lost, a stable limit cycle appears.

of the one given in [18]. Indeed, we represent the regulation by the platelet number not as a continuous action on the maturity speed of megakaryocyte progenitors, but more directly by a regulation of the rate of production of new megakaryocytes. In order to reproduce the fact that this production rate is bounded below and above, we express it as a function of the platelet count $G(P) = \overline{m}\frac{\sigma^n}{\sigma^n+P^n} + \underline{m}$. We consider that τ_1 is the time between the birth of a megakaryocyte and the time its cytoplasm sheds into platelets. Furthermore we assume that platelets die randomly with a rate γ and are removed from the system by macrophages and hepatocytes after a survival time τ_2 [54, 86]. Then the model is described by the following equation:

$$x'(t) = -\gamma x(t) + g(x(t-\tau_1)) - g(x(t-\tau_1-\tau_2))e^{-\gamma\tau_2}, \tag{4.29}$$

with $g(P) = A_0G(P) = f_0\frac{\sigma^n}{\sigma^n+P^n} + \beta_0$, A_0 the number of platelet per megakaryocyte.

4.5.1. Parameter estimates

Based on observations of a delay of 5 days between stimulation by thrombopoietin and a rise in platelet count [80], we choose $\tau_1 = 5$; and we set $\tau_2 = 8.4$ using observed

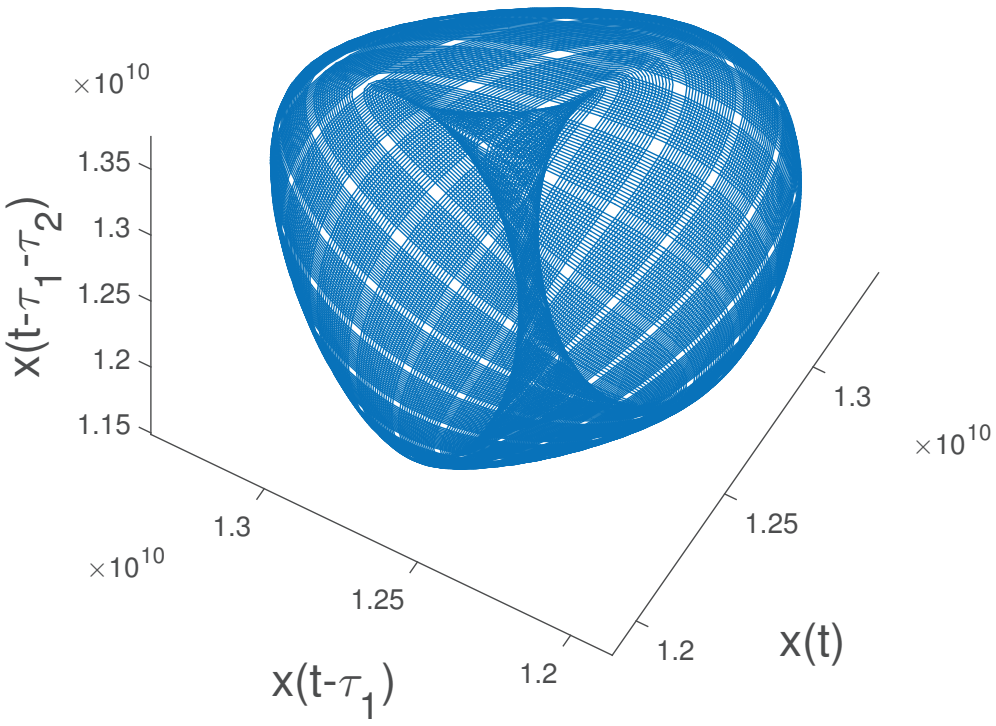


Figure 4.8. Numerical simulation of (4.1) for $\tau_2 = 4.15 \times \tau_1$ in the pseudo-phase space $(x(t), x(t-\tau_1-\tau_2))$, corresponding to the $\mu_1 > 0$, $\mu_2 > 0$ quadrant of Figure 4.6. Once the transient dynamic is lost, a limit cycle appears.

mean platelet survival time [141]. Furthermore, the following biological observations allow us to obtain f_0, β_0 and σ:

— at steady state, the amount of platelets is $x^* = 20 \times 10^9$/kg [113], such that

$$-\gamma x^* + f_0\Big(\frac{\sigma^n}{\sigma^n + x^{*n}} + \beta_0\Big)(1 - e^{-\gamma\tau_2}) = 0;$$

— when the feedback is deactivated, which for the regulation system is equivalent to a virtually infinite amount of platelets, the amount of platelets is divided by 10 [36], such that

$$-\gamma x^*/10 + f_0\beta_0(1 - e^{-\gamma\tau_2}) = 0;$$

— the maximum increase reached with an artificial simulation of the hormone signal controling platelet production, equivalent to a population of 0, leads to an 10-fold increase [69], such that

$$-\gamma x^* \times 10 + f_0\Big(1 + \beta_0\Big)(1 - e^{-\gamma\tau_2}) = 0.$$

Therefore, only the parameters γ and n are not determined by the model. Until appropriate data is available, we decide to use Langlois *et al.* fitted value of $\gamma = 0.05$ [82]. Finally, we choose $n = 1.7$ such that the unique equilibrium is stable when parameters correspond to healthy patients (that is, $\tau_2 = 8.4$ and $\gamma = 0.05$).

4.5.2. Stability analysis

As g is decreasing, we are interested in the part of the (B, τ) plane corresponding to $B \leq 0$. We study the effect of increasing platelet death rate, that is, increasing γ; and of decreasing the platelet survival time, that is, decreasing τ_2. Plots of the evolution of $B = f_0 g'(x^*)\tau_1$ as either γ increases or as τ_2 decreases are given in Figure 4.9. We see that when τ_2 decreases of one day (to $\tau_2 = 7.2$), then the system loses its stability. Furthermore, if γ is 10-fold then the system also loses its stability.

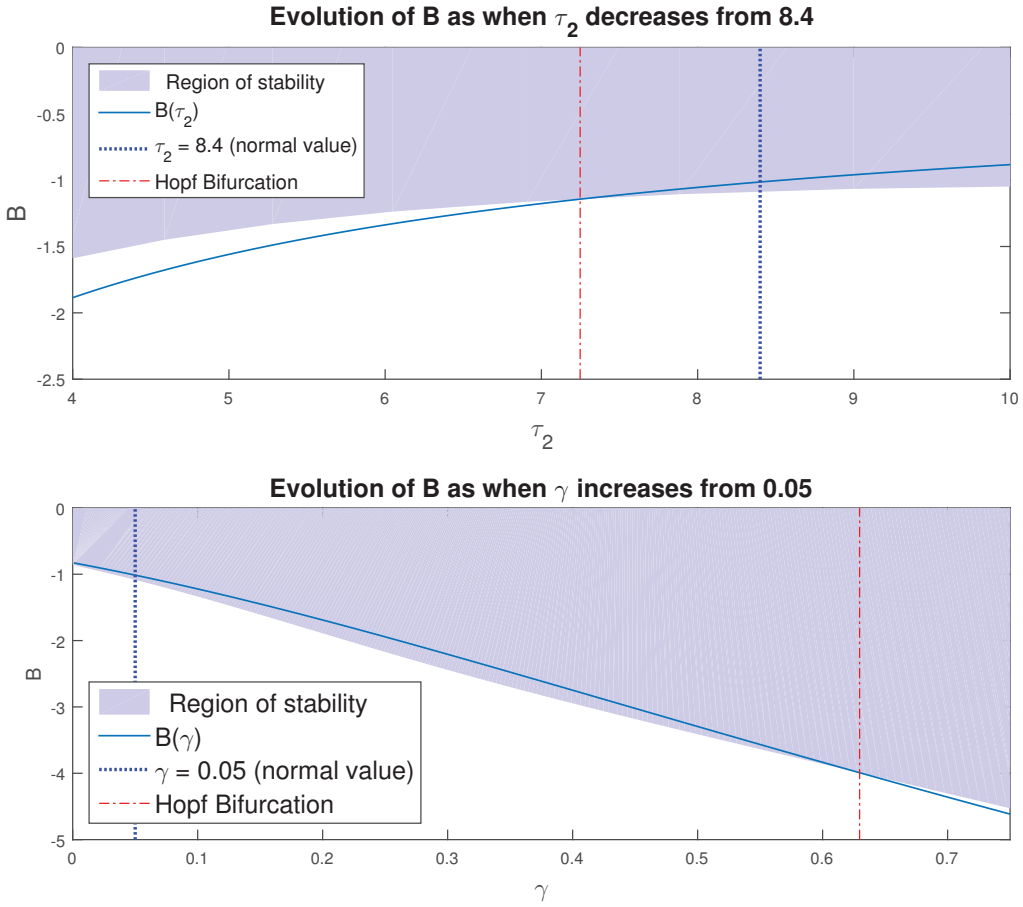


Figure 4.9. Stability as τ_2 or γ are varied and other parameters are fixed. Blue dotted lines represent the values in healthy patients, and red dotted lines mark the limits after which the equilibrium is unstable. We see that when τ_2 decreases of one day (to $\tau_2 = 7.2$), then the system loses its stability. Furthermore, if γ is multiplied more than 12 times (to $\gamma = 0.625$) then the system also loses its stability.

Numerical solutions for (4.1) are shown on Figure 4.10 for (τ_2, δ) pairs associated with the different stability regions seen on Figure 4.9. We notice that both γ and τ_2 can lead to a change in stability if modified: when the curve $B(\omega)$ leaves the zone of stability, a Hopf bifurcation occurs. Furthermore, the criticality of the Hopf bifurcation is computed in both cases using the expression (4.19) of a computed in Maple (see Appendix A). In both cases, a is negative such that the bifurcation is supercritical and a locally stable periodic solution appears, as seen on the solutions obtained numerically.

Other characteristics of the dynamics change differently depending on the bifurcation parameter: the main consequence of decreasing τ_2 is an increase in amplitude, but increasing γ decreases the overall value of platelet count. However, from a clinical point of view a decrease in platelet survival time τ_2 seems to induce a more threatening chronic thrombocytopenia than a change in γ, as well as inducing a chronic thrombocytosis.

4.6. Conclusion

In an attempt to model the quantity of platelets in the blood as affected by both a random and an age-related destruction, we analyze a delay differential equation with two delays presented by Bélair *et al.* in 1987 [10]. In order to complete the already existing body of work dedicated to two-delays differential equations, we studied the stability of the equilibrium points for a scaled linearized version of the equation described by three parameters, A, B and τ. As the purely imaginary eigenvalues can not be identified analytically, we used a numerical method, D-decomposition, to obtain curves in the plans (τ, B) and (A, B) corresponding to the existence of a pair of purely imaginary eigenvalues. Associated with a study of the transversality condition in A then in τ, we obtain the number of eigenvalues with positive real parts in the different stability regions. This analysis is then completed with a centre manifold analysis for the steady-state bifurcation, as well as for the single Hopf bifurcation, allowing us to test whether leaving the region of stability through a Hopf bifurcation is associated with the onset of periodic solutions. Furthermore, the existence of self-intersection in the stability boundary associated with Hopf bifurcation revealed the possibility of a double Hopf bifurcation, a phenomenon known to generate a variety of complex dynamical behaviors. Therefore we performed a centre manifold analysis near the point where a double bifurcation occurs, revealing the possibility of torus-like dynamics near the region where two eigenvalues with positive real parts exist.

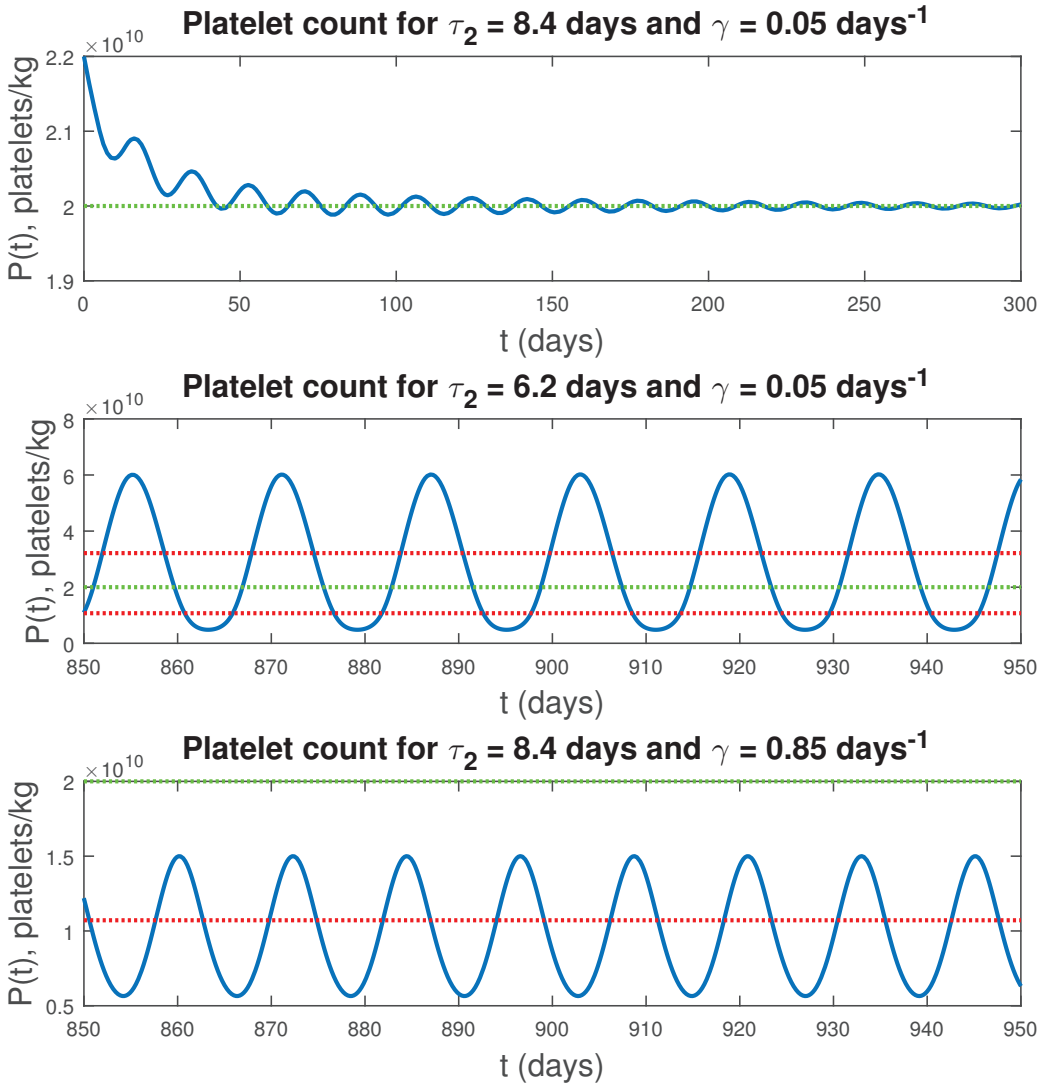


Figure 4.10. The evolution of the platelet count with time (blue line) for different values of τ_2 and γ, after the transient phase. The green doted line represents the average platelet count of healthy patients, 20×10^9 platelets/kg, and the two red dotted lines represent the healthy range of platelet count, 11×10^9 – 32×10^9.

Finally, coming back to the model for platelet production, we use the results on the single Hopf bifurcation to explore the impact of an increase in death rate or a decrease in survival time on the onset of periodic dynamics, as we expected from the platelet-specific antibodies observed in patients with cyclic thrombocytopenia. We choose a megakaryocyte production rate which decreases when the platelet count increases, while always staying strictly positive and finite. The parameters of this feedback function are identified using the normal mean platelet count as an equilibrium. Finally, we show that although stability is gained by going from left to right in the plane (B, γ), taking in

account the role of γ in the computation of $B = g'(x^*)\tau_1$ enables to lose stability when increasing the death rate γ of platelets. The same counter-intuitive conclusion is obtained for a decrease of the survival time of platelets τ_2. The extent of the change in τ_2 necessary to induce oscillations seems more reasonable than that of γ. In the cases of cyclic thrombocytopenia of the auto-immune type, platelet-specific antibodies are observed in patients blood. Therefore, our work indicates that auto-immune cyclic thrombocytopenia is more likely to be due to a over-reactive system of old platelet removal, rather than to an increase random destruction of platelets of any age. However, this relies on the likelihood of a small decrease of τ_2 being more important than the likelihood of a important increase of γ, which needs to be confirmed with clinicians.

Notice that although regularities appear in the graphs of the stability curve, such as an ordering in the curves corresponding to different intervals $[\pi + 2n\pi, 2(n+1)\pi], n \in \mathbb{N}$ or a equivalence between the transversality condition and the concavity of the function $B \mapsto B(\omega)$, we were not able to obtain an analytical proof for such results. Besides, we encountered difficulties in simulating the solutions of (4.1) corresponding the sections 1, 2 and 6 of the unfolding (Figure 4.6). These questions are still open and will be the object of a future work.

Most works on the stability of two-delays differential equations focus on a limited version of (4.3). For example, Bélair & Campbell [9] studied the case where $A = 0$ and $B = 1$, and focused on the features of the stable regions in the plane (A, r_2) as r_1 increases. In particular, authors obtained intersecting stability curves associated with a double Hopf bifurcation. Using centre manifold analysis, they identified two sets of parameters such that near the double Hopf bifurcation, the unfolding corresponds to type Ib of Guckenheimer & Holmes [56] for one, and VIa for the other (which corresponds to the subcase VI of the "complex" case in Kuznetsov numbering scheme (see [81] p. 363)). The authors were also able to show that when r_1 increases, the stability region becomes composed of disconnected stable regions, a feature previously thought to be impossible. Interestingly, while the choice of fixing A to 0 simplifies the computation of the stability regions, the identification of bifurcation type still relies on numerical methods. Using a normalization such that $r_1 = 1$, Mahaffy *et al.* [97] focused on the stability regions in the 3D-space (A, B, C). Indeed, once A and r_2 are fixed, the computation of the values of B and C corresponding to the existence of a pair of purely imaginary eigenvalues is straightforward. In particular, the authors identified regions in the plane

(R, A) corresponding to different configurations of the stability regions in the plane (B, C), and noticed that there exists two disconnected regions for $A < 0$. Mahaffy & Busken [21] returned later to the study of the stability regions in the plane (B, C) while this time focusing on the differences observed between the case $r_2 \in \mathbb{Q}$ and $r_2 \notin \mathbb{Q}$. Finally, Besse [17] analyzed the stability of (4.3) by presenting the stability regions for $C < 0$, r_1 and r_2 fixed. The author introduced a change of variable $x = A + B$ and $y = -A + B$, such that the stability for $x < -C$ or for $y < C$ is straightforward. The stability for $y \geq C, x \geq -C$, however, is non-trivial, as for high r_2 it involves intertwined loops. The author were nevertheless able to obtain a region of the plane (x, y) in which the system is stable for any $r_2 \geq 0$, at the condition $C \geq -\pi/r_1$.

Although most of the aforementioned papers rely on the method of D-decomposition, they do not use it to study the effect of parameters changes as we did in Section 4.5. Therefore we mention two papers dedicated to models of erythropoiesis (the production of red blood cells) applying it. In the first one, Bélair *et al.* [11] studies the stability of the equilibrium of a system of two differential equations with two delays, and the analysis relies on a characteristic equation given by

$$(\lambda + \gamma)(\lambda + k) = -A(e^{-\lambda T_1} - e^{-\gamma T_1} e^{-\lambda(T_1+T_2)}),$$

where A depends on the steady state. It is a more complicated version of (4.3) with an additional λ^2. Authors identify numerically the stability region in the plane (γ, A), and similarly to the conclusion presented in Section 4.5, stability is gained when one moves from left to right in the plane (A, γ) but the role of γ in the computation of A implies that increasing γ can lead to instability. A similar phenomenon was obtained later by Mahaffy *et al.* [96] in a second paper on a model of erythropoiesis with a state-dependent delay.

Finally, we notice that equation (4.1) can also be obtained by adding a survival time for platelets to a model of megakaryopoiesis whose stability was recently analyzed [19]. In the case of this model, we have $\tau_1 > \tau_2$, which according to preliminary numerical explorations (not shown) seems to imply that stability is not affected of the value of γ.

Chapitre 5

CONCLUSION

Dans ce manuscrit, nous avons exploré les questions mathématiques qui apparaissent lorsque la mégacaryopoïèse est modélisée à l'aide d'équations à retard, et nous avons étudié les conséquences des réponses à ces questions du point de vue de la compréhension d'une pathologie affectant le nombre de plaquettes, la thrombopénie cyclique.

5.1. Résumé des chapitres

Dans le chapitre 2, nous avons formulé un modèle pour la mégacaryopoïèse dans lequel chaque étape de la prolifération des mégacaryoblastes est associée à un compartiment structuré en âge, et dans lequel la rétroaction du nombre de plaquettes sur la production de celles-ci se fait ponctuellement à la fois sur le taux de cellules souches s'engageant dans la lignée mégacaryocytaire, et sur le nombre de plaquettes produites à partir de la fragmentation d'un mégacaryocyte. La mise en équations de ce modèle conduit à décrire la mégacaryopoïèse à partir d'une seule équation différentielle à retard (EDR) représentant la dynamique du nombre de plaquettes. Après avoir étudié la stabilité locale du point d'équilibre, nous avons mené une exploration de l'impact de la valeur des paramètres du modèle sur son comportement à long terme, en cherchant d'une part des conditions pour que toutes les solutions oscillent, et d'autre part des conditions pour que toutes les solutions convergent vers l'unique point fixe. Nous avons donc dû établir de nouveaux résultats pour l'oscillation et la convergence asymptotique des solutions de notre EDR non-linéaire. L'intensité de la rétroaction au voisinage du point d'équilibre joue un rôle important dans ces conditions, et nous avons pu montrer que notre résultat sur l'oscillation des solutions est équivalent aux résultats déjà existants pour des cas particuliers de notre équation. Enfin, nous avons utilisé une version simplifiée du modèle pour étudier plus précisément l'effet des conditions initiales du modèle biologique sur la positivité de

la solution sur $t \in [0, r]$, un élément crucial pour pouvoir utiliser notre résultat sur la convergence asymptotique.

Notre analyse révèle la manière dont, dans le cadre des hypothèses que nous avons choisies, les paramètres du modèle peuvent entraîner l'apparition d'oscillations ou la convergence asymptotique. Pour la convergence asymptotique, les changements doivent être conjuguées à un taux de mort γ des plaquettes suffisamment bas.

— Le taux de mort des mégacaryoblastes δ, de même que le taux de mort des mégacaryocytes δ_{Mk}, interviennent de manière décroissante dans la fonction g, de telle sorte qu'une augmentation de δ ou δ_{Mk} peut entraîner la diminution de g et donc la disparition de solutions périodiques et un retour à la stabilité globale ; et leur diminution peut entraîner l'apparition d'oscillations. Cela est contradictoire avec l'observation d'anticorps ciblant les mégacaryoblastes et les mégacaryocytes dans certains cas de thrombopénie cyclique (*thrombopénie cyclique amégacaryocytaire*).

— L'augmentation du taux de mort des plaquettes γ peut entraîner l'apparition d'oscillations, et sa diminution peut permettre de satisfaire une des deux conditions pour la stabilité asymptotique. Cela est cohérent avec l'observation d'anticorps ciblant les plaquettes dans certains cas de thrombopénie cyclique (*thrombopénie cyclique auto-immune*).

— Une diminution de la pente maximale des fonctions de rétroaction $\kappa(\mathrm{TPO})$ ou $\mathrm{TPO}(P)$ entraîne une diminution de $\sup_{x \in \mathbb{R}_+} |g'(x)| < 1$, et peut donc permettre un retour à la stabilité globale. Des oscillations peuvent apparaitre par l'augmentation de cette pente au point d'équilibre (ce qui augmente q).

— Une diminution du nombre de plaquettes par mégacaryocyte au niveau du point d'équilibre peut entraîner la disparition de potentielles solutions périodiques, *via* la diminution de $f(x^*)$. L'augmentation de cette valeur ou de la pente au niveau du point d'équilibre peut entraîner l'apparition d'oscillations (*via* l'augmentation de p et q, respectivement).

Ainsi, en plus de l'étude de la stabilité locale qui permet d'obtenir un espace de paramètres sans solution périodique due à une bifurcation de Hopf, l'étude de la stabilité globale donne des condition suffisantes pour une absence totale de solutions périodiques, en indiquant quels paramètres pourraient être la cible d'interventions thérapeutiques pour

stopper les oscillations entretenues dans le nombre de plaquettes. Il est cependant recommandé de porter notre attention sur l'impact de ces changements de paramètres pour le point d'équilibre.

Afin d'explorer l'hypothèse récente selon laquelle l'essentiel du mécanisme de régulation de la mégacaryopoïèse se joue au niveau des mégacaryoblastes, nous consacrons le chapitre 3 à un modèle pour la mégacaryopoïèse dans lequel la rétroaction est opérée en continu uniquement *via* la vitesse de maturation des mégacaryoblastes. Pour cela, nous considérons un compartiment pour les mégacaryoblastes structuré en maturité, de sorte que le processus de maturation des mégacaryoblastes qui mènent à leur division puisse s'accélérer lorsque la concentration en TPO dans le sang augmente. Pour cette première exploration analytique, nous considérons qu'un mégacaryoblaste arrivé à maturité se divise en deux mégacaryocytes qui libèrent directement des plaquettes : cette simplification permet d'explorer le potentiel d'une telle rétroaction, de manière à adapter ensuite la complexification aux limites observées dans ce premier modèle. Au compartiment des mégacaryoblastes s'ajoute donc le compartiment des plaquettes, structuré en âge. En considérant cette fois-ci que la TPO est captée à la fois par les plaquettes et par les mégacaryoblastes, nous utilisons la méthode des caractéristiques pour obtenir un système de deux équations à retard avec un retard défini par seuil, *i.e.* dépendant de l'état. En utilisant un changement de variable, nous obtenons un système à deux équations à retard fixe à partir duquel nous montrons l'existence et l'unicité des solutions. L'analyse de stabilité permet d'obtenir des conditions de telle sorte qu'il n'existe qu'un seul point fixe non-trivial, dont la stabilité est donnée par la position dans le plan complexe des racines d'une équation transcendante de degré 3. Pour étudier l'évolution de cette position en fonction d'un paramètre de manière plus efficace que le permettent les méthodes exclusivement numériques existantes, nous adaptons un cadre d'analyse proposé par Beretta *et al.* au cas où le paramètre de bifurcation n'est pas le retard. En utilisant ce cadre d'analyse adapté sur notre cas particulier d'équations transcendantes de degré 3, nous parvenons à obtenir une expression explicite pour une fonction qui prend la valeur zéro lorsque l'équation transcendante possède une racine imaginaire pure. Enfin, l'identification de la valeur des paramètres du modèle à partir de la littérature nous permet d'appliquer notre résultat sur l'effet de l'augmentation du taux de mort des mégacaryoblastes δ. Nous observons qu'une telle augmentation peut entraîner *via* une bifurcation de Hopf l'apparition de solutions périodiques, impliquant que les hypothèses que nous avons

choisies permettent de reproduire un comportement cohérent avec l'origine supposée de la thrombopénie cyclique amégacaryocytaire.

Le chapitre 4 est consacré à l'analyse d'une équation différentielle à deux retards que l'on retrouve entre autres dans la modélisation de la mégacaryopoïèse. En effet, si l'on considère que 1) les mégacaryocytes sont produits avec un taux $g(P)$ qui dépend de la population P de plaquettes, que 2) leur cytoplasme se fragmente en plaquettes après un temps τ_1, que 3) les plaquettes ont un taux de mort aléatoire γ et que 4) elles ont une durée de vie limitée τ_2, alors la dynamique du nombre de plaquettes est donnée par

$$P'(t) = -\gamma P(t) + g(P(t-\tau_1)) - g(P(t-\tau_1-\tau_2))e^{-\gamma\tau_2}. \tag{5.1}$$

(5.1) est un cas particulier de la forme générale

$$x'(t) = -\gamma x(t) + g(P(t-\tau_1)) + f(P(t-\tau_1-\tau_2)), \tag{5.2}$$

dont la stabilité des points d'équilibre a été étudiée pour différentes valeurs de τ_2/τ_1 par Mahaffy *et al.* [97]. L'étude de l'impact d'une augmentation du taux de mort γ s'inscrit dans le cadre de ces travaux existants, mais pour étudier l'effet sur la stabilité d'une diminution du temps de survie τ_2 il est nécessaire de produire une nouvelle analyse de stabilité. Ainsi, nous montrons que l'équation linéarisée autour d'un point fixe x^* de (5.1) peut être normalisée de manière à ce que la stabilité de ce point fixe soit donnée par la position dans le plan complexe des valeurs propres données comme racines de

$$\lambda = -A + B(e^{-\lambda} - e^{-A\tau}e^{-\lambda(1+\tau)}), \tag{5.3}$$

avec $A = \gamma\tau_1$, $B = g'(x^*)\tau_1$ et $\tau = \tau_2/\tau_1$. Puisque pour $B = 0$ l'unique racine $\lambda = -A$ est réelle négative, l'existence pour $B \neq 0$ d'une valeur propre à partie réelle positive correspond à l'apparition pour un $B_0 \in [0, B]$ (ou $[B, 0]$) d'une valeur propre imaginaire pure $\lambda = i\omega$. La résolution analytique de (5.3) avec $\lambda = i\omega$ étant impossible, nous faisons appel à la méthode de D-décomposition. Par exemple, pour identifier pour une valeur A_0 de A donnée les points du plan (τ, B) pour lesquelles il existe une valeur propre imaginaire pure, on identifie numériquement pour $\omega \in [0, \pi]$ tous les couples (τ, B) tels que (5.3) est vérifiée pour $\lambda = i\omega$ et $A = A_0$. Combiné à l'évaluation de la condition de transversalité $\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda)}{\mathrm{d}\tau}\Big|_{(A_0,\tau_0,B_0)} \neq 0$, il est alors possible de délimiter les zones des plans (τ, B) et (A, B) associées à différents nombres de pairs de valeurs propres à partie réelle positive, et en particulier la zone pour laquelle toutes les valeurs propres sont à partie réelle négative :

la zone de stabilité. Pour compléter l'analyse, la variété centre associée à la valeur propre nulle est étudiée. De plus, l'analyse de la variété centre associé aux bifurcations de Hopf a été effectuée, de manière à évaluer si oui ou non ces bifurcations de Hopf s'accompagnent de l'apparition d'une solution périodique. Une fois cette analyse complétée, nous l'utilisons pour étudier l'impact que peuvent avoir sur la stabilité une augmentation du taux de mort aléatoire γ et une diminution du temps de survie τ_2. Nous choisissons d'utiliser la fonction $g(P) := f_0 \frac{\sigma^n}{\sigma^n + P^n} + \beta_0$, et parvenons à identifier 5 des 7 paramètres de l'équation à partir de la littérature. Nous observons alors qu'une légère diminution du temps de survie (de $\tau_2 = 8.4$ à 7.2 jours) ou une forte augmentation du taux de mort aléatoire (de $\gamma = 0.05$ à $\gamma = 0.625$ jours^{-1}) peuvent entrainer l'apparition de solutions périodiques. La faible importance du changement de τ_2 nécessaire par rapport à celui nécessaire pour γ nous amène à penser que comparé au mécanisme par lequel les anticorps augmentent la destruction des plaquettes indépendamment de l'âge [101], le mécanisme impactant le temps nécessaire pour que les plaquettes soient considérées comme "âgées" par les hépatocytes [86] est un meilleur candidat pour expliquer la thrombopénie cyclique auto-immune. D'autant plus que d'après les simulations les extremums atteints par les oscillations dans le cas d'une diminution de τ_2 sont plus cohérentes avec les observations cliniques que pour une augmentation de γ.

Enfin, nous avons étudié le comportement des solutions pour des paramètres proches du point où l'équation (5.3) acquiert deux racines imaginaires pures avec toutes les autres racines à partie réelle négative, *i.e.* une double bifurcation de Hopf. Nous avons utilisé l'analyse de la variété centre pour obtenir les coefficients de la forme normale, de telle sorte que nous avons identifié le déploiement des solutions possibles. En particulier, nous avons montré qu'il existait des jeux de paramètres pour lesquelles il existe des dynamiques complexes telles qu'un cycle limite ou un tore dans l'espace de pseudo-phase, et nous avons simulé un exemple pour chacune de ces deux dynamiques.

5.2. Limites et perspectives mathématiques

Les résultats présentés dans le chapitre 2 dépendent fortement du caractère monotone des fonctions de rétroaction, de telle sorte qu'ils ne conviennent pas pour des modèles reposant sur des rétroactions "en cloche" (croissante puis décroissante), tel que le modèle pour la respiration de Mackey & Glass [50]. Toutefois, il est envisageable de généraliser

nos résultats aux équations de la forme

$$x'(t) = f_1(x(t-r))g_2(x(t)) - f_2(x(t-r))g_1(x(t)), \tag{5.4}$$

avec f_1, f_2, g_1, g_2 monotones. En effet, les résultats existants pour la stabilité globale des solutions d'une équation de la forme (5.4) sont limités puisque celui de Ivanov *et al.* [65] devient trop complexe si f_1 et g_2 sont des fonctions décroissantes non-linéaires, et le résultat de Oliveira [109] ne peut pas s'appliquer dans le cas où g_1 et f_2 sont des fonctions convexes. Nous envisageons donc de compléter la panoplie d'outils à disposition avec un résultat pour des équations de ce type, ou au moins dans le cas $f_2(x) := 1$. Les résultats pour l'existence d'oscillations n'ayant pas d'équivalent plus général, une transposition de notre travail à l'équation (5.4) pourrait être étudiée, en particulier pour le cas $f_2(x) := 1$. Enfin, il est nécessaire de remarquer que le fait que la stabilité locale de l'équation traitée dans le chapitre 2 n'implique pas la stabilité globale est dû à l'éventuelle existence de solutions périodiques en dehors du bassin d'attraction du point d'équilibre localement stable. La question de l'existence de ces solutions périodiques a été traité par Berezansky *et al.* [14] pour le cas particulier $f(x) = 1$ et $g(x) = \beta/(1 + x^n)$, et par Mallet-Paret pour le cas général $x'(t) = -f(x(t), x(t) - 1)$ [98] : ces travaux serviront de base pour explorer cette questions dans de futurs travaux. À l'inverse, il est envisageable que la stabilité locale implique sans condition la stabilité globale, une hypothèse que l'on nomme "la conjoncture de Smith". Le but est alors de tenter de rapprocher le plus possible les conditions suffisantes pour la stabilité locale et celles pour la stabilité globale, comme l'ont par exemple fait Liz *et al.* [89, 88] pour des équations de la forme

$$x'(t) = -\delta x(t) + \zeta f(t, x_t), \tag{5.5}$$

avec différentes conditions sur la fonction f. Dans notre cas, la première étape consiste à réduire dans la condition pour la stabilité asymptotique globale l'intervalle sur lequel la valeur absolue de $g'(x)$ est considérée, ce qui sera le sujet de travaux futurs.

Le premier résultat du chapitre 3 est nécessaire pour l'étude du modèle structuré en maturité à vitesse de maturation variable, puisque le changement de variable proposé par Smith [131] fait correspondre le retard au seuil de maturité à atteindre, seuil de maturité qui correspond à une valeur arbitraire. Ainsi, bien que notre résultat porte sur le cas où le retard est fixé à 1, il peut directement être appliqué à des modèles avec un seuil différent de 1 tel que celui présenté dans [29]. De plus, bien que dans notre cas

le retard est exclu comme paramètre de bifurcation, quelques calculs simples devraient permettre une formulation du Lemme 3.1 dans le cas $e^{-\tau\lambda}$, le rendant applicable dans toute étude de stabilité pour laquelle le paramètre de bifurcation est autre que le retard. Il est important de pointer que le second résultat du chapitre 3 est tributaire de la forme de l'équation caractéristique étudiée, qui permet d'obtenir une expression explicite pour les valeurs ω ; le même avantage se retrouve dans l'équation caractéristique du 3ème degré pour laquelle Ruan *et al.* [118] ont établi une méthode explicite d'analyse. Il est donc improbable d'obtenir un outil numérique aussi simple pour le cas plus général. Quoi qu'il en soit, plusieurs auteurs analysant un modèle impliquant un retard dépendant de l'état ont été contraints de simplifier leur modèle en fixant la vitesse de maturation à $V(x) := 1$ afin de pouvoir obtenir des résultats analytiques pour la stabilité [64, 96]. Ainsi, les simplifications nécessaires pour établir un résultat analogue à la proposition 3.3 pour d'autres modèles constitueront malgré tout un meilleur compromis entre analyse mathématique et exactitude biologique que les résultats déjà existants. Nous notons que la stabilité des solutions associées à l'équation caractéristique (3.20) a été étudiée par Pontryagin ([12], section 13.6), à partir de la position des zéros des fonctions $F(\omega)$ et $G(\omega)$ définies respectivement comme la partie réelle et la partie imaginaire de $D(i\omega, \nu)$. Cahlon & Schmidt [23] utilisent ces résultats pour l'étude d'une forme de degré 3 plus générale que (3.30). Nous n'utilisons pas les résultats de [23] puisque d'une part la condition nécessaire pour la stabilité ([23], théorème 3.1) nécessite de pouvoir étudier (3.30) en $\lambda = 0$ (une valeur exclue dans notre cas), et d'autre part le test proposé pour la stabilité est trop complexe pour permettre de rechercher efficacement les changements de stabilité.

Concernant le chapitre 4, plusieurs conjonctures analytiques ont été formulées sans que nous ne soyons capables d'obtenir une preuve. Par exemple, nous n'avons réussi à montrer que la zone de stabilité est toujours délimitée en dessus par la branche correspondant à $\omega = 0$ et en dessous par la branche $\omega \in [0, \pi]$. Nous avons pu établir que la première propriété s'exprime en termes des signes de $1 - \cos\omega - (1 - \cos(\omega(1+\tau)))e^{-A\tau}$ et $1 + \frac{A}{\omega}\sin\omega - (1 + \frac{A}{\omega}\sin(\omega(1+\tau)))e^{-A\tau}$ pour tout $A, \tau > 0$, et une étude plus approfondie est nécessaire pour confirmer ces conjonctures. D'autres propriétés ont été établies par Bélair *et al.* [9] que nous ne sommes pas parvenus à reproduire dans notre cas : les auteurs ont analytiquement obtenu une propriété géométrique équivalente à la condition de transversalité ([9] Lemme 2.4), et ils sont parvenus à identifier une condition nécessaire et suffisante pour l'apparition de double bifurcation de Hopf ([9] Théorème 2.7), qui

garantit également que toutes les bifurcations de Hopf sont supercritiques. Enfin, nous avons rencontré des difficultés à simuler les solutions de (5.2) lorsque les paramètres se situent dans la partie $\mu_1 > 0$ du déploiement.

5.3. Limites et perspectives biologiques

Bien que les travaux de cette thèse reposent sur une revue approfondie des découvertes les plus récentes concernant la mégacaryopoïèse, nous ne sommes pas parvenus à rentrer en contact avec des hématologistes auprès de qui nous aurions pu obtenir des détails sur les questions d'intérêt thérapeutique actuelles. Quoi qu'il en soit, nous positionnons nos travaux par rapport aux problématiques biologiques que nous avons pu identifier.

En terme de travaux pré-existants, le modèle présenté dans le chapitre 2 est proche de celui de Von Schulthess *et al.* [142] et celui de Bélair *et al.* [10] pour sa simplicité et ses hypothèses, hypothèses que l'on retrouve aussi en partie chez Santillan *et al.* [121]. Cependant, contrairement à ces travaux, nous avons décidé d'étudier les solutions globalement plutôt que localement. Cela nous permet d'obtenir des conditions qui d'une part forcent toutes les solutions existantes à osciller ou à converger, et d'autre part dépendent des paramètres de manière relativement simple. Nous avons pu comparer ces conditions à la pathogenèse de la thrombopénie cyclique, celle-ci étant relativement bien étudiée, mais il est aussi possible de s'intéresser aux tentatives de traitements de la thrombopénie cyclique, bien que les études soient plus rares. Un article de revue [47] indique que des patients diagnostiqués comme atteints de thrombopénie cyclique auto-immune n'ont pas montré de signe de rémission après l'injection de corticostéroïdes, un type d'hormone qui réduit la réponse immunitaire ; des cas ont cependant été observés de patients répondant favorablement au danazol, *via* la réduction présumée d'anticorps ciblant les plaquettes [127], et à la ciclosporine, *via* son effet immunosuppresseur. L'impact de la modification du taux de mort des plaquettes γ sur la convergence asymptotique est donc cohérent avec les observations thérapeutiques. De manière similaire, des patients chez qui une thrombopénie cyclique amégacaryocytaire a été diagnostiqué n'ont pas répondu aux corticostéroïdes mais certains ont répondu au danazol, et à la ciclosporine. Le rôle des paramètres δ et δ_{Mk} dans nos résultats est donc contradictoire avec les observations cliniques, ce qui peut être dû au fait que les mégacaryocytes n'interviennent que dans la condition au bord $p(t,0) = A(\mathrm{TPO}(t))mk(t,\tau_{Mk})$. Les résultats du chapitre 3 suggèrent que l'implication des mégacaryoblastes et des mégacaryocytes dans la régulation de la TPO conduisent à

un modèle plus cohérent avec les observations dans le cadre de la thrombopénie cyclique amégacaryocytaire. Enfin, à notre connaissance aucun résultat thérapeutique ne vient corroborer le rôle joué par les autres paramètres dans nos résultats, et il serait intéressant de pouvoir échanger avec des cliniciens sur le potentiel thérapeutique de ces relations.

Le modèle présenté dans le chapitre 3 est pour sa part proche de celui proposé par Langlois *et al.* [82], en ce qu'il considère également l'impact de la lignée mégacaryocytaire sur la régulation de la concentration de TPO. Mais il diffère de ce dernier par le choix d'une régulation *via* la vitesse de maturation plutôt que *via* un taux de croissance. En cela, il se rapproche du modèle pour la production de neutrophiles proposé par Craig *et al.* [29] qui contient aussi retard dépendant de l'état. La correspondance avec la pathogenèse et les observations cliniques est inversée par rapport au chapitre 2 : l'augmentation de la réponse immunitaire à l'encontre des mégacaryoblastes *via* leur taux de mort δ peut entraîner l'apparition d'oscillations, et sa diminution provoque leur disparition, mais les observations concernant la thrombopénie cyclique auto-immune ne peuvent pas être reproduites à cause d'une limite structurelle. Cependant, il est possible que cette limitation puisse être résolue en rajoutant un terme spécifique pour l'élimination des plaquettes *via* les macrophages, par exemple en reprenant la fonction utilisée pour cela par Langlois *et al.* [82]. Pour cela, nous abandonnons la structure en âge des plaquettes et écrivons une nouvelle équation pour la quantité totale de plaquettes P :

$$\frac{d}{dt}P(t) = -\gamma P(t) + 2A\kappa \frac{\mathcal{V}(\alpha_M M(t) + \alpha_P P(t))}{\mathcal{V}(\alpha_M M(t-\tau(t)) + \alpha_P P(t-\tau(t)))} e^{-\delta\tau(t)} - r_P \frac{(P(t))^{n_P}}{(b_P)^{n_P} + (P(t))^{n_P}}. \tag{5.6}$$

La principale conséquence de cette modification sur l'analyse de stabilité est que la valeur ω s'écrit alors

$$\omega(\nu) = \sqrt{2K\Big(2A\alpha_P(\delta-\gamma) - \rho_{W_0}\alpha_M\Big) f(\mathcal{W}_0) - \gamma^2 f(\mathcal{W}_0)^2}.$$

avec $\rho_{W_0} > 0$. Puisque la formulation (5.6) contient deux termes de mort des plaquettes, le taux de mort γ diminue (Langlois *et al.* [82] l'estiment à 0.05 jour^{-1}), de telle sorte qu'il est envisageable que l'augmentation du taux de mort des plaquettes γ entraîne l'apparition de solutions périodiques, en accord avec la pathogenèse de la thrombopénie cyclique auto-immune.

Tout comme pour le taux de mort des mégacaryoblastes δ, il est aussi possible d'utiliser les résultats du chapitre 3 pour évaluer la capacité des autres paramètres à entraîner l'apparition d'oscillations. Le facteur α de la fonction V qui contrôle la vitesse de

maturation des mégacaryoblastes est par exemple une cible potentielle d'interventions thérapeutiques, puisqu'il existe des protéines capables d'augmenter l'effet de la TPO sur la prolifération des mégacaryoblastes (par exemple SCF ou IL-3 [20]). Nous pourrions également vérifier si le rôle que le nombre de plaquettes par mégacaryocyte A joue dans le modèle du chapitre 2 (qui stabilise lorsqu'on le diminue) se retrouve dans le modèle du chapitre 3. Toutefois, le fait de ne pas avoir pu reproduire quantitativement la dynamique de la thrombopénie cyclique limite fortement le potentiel de l'exploration de ces stratégies thérapeutiques. Une première solution consisterait à augmenter le nombre de compartiments pour les mégacaryoblastes, mais cela mène à l'apparition de retards dépendants de l'état imbriqués (*i.e.* de la forme $\tau(t-\tau(t))$, $\tau(t-\tau(t-\tau(t)))$, etc.) qui compliquent fortement le calcul numérique des solutions, et encore plus l'analyse de stabilité. Un compromis serait de conserver un seul compartiment pour les mégacaryoblastes mais de les subdiviser par classe de maturité $M_1(t) = \int_0^{x_1} m(t,x)\,\mathrm{d}x$, $M_2(t) = \int_{x_1}^{x_2} m(t,x)\,\mathrm{d}x$, etc., de manière à pouvoir ajuster la régulation de la TPO en fonction des divisions successives. Ainsi, le facteur $\alpha_M M(t)$ dans la fonction V serait remplacé par $\alpha_M(M_1(t)+2M_2(t)+\cdots+2^n M_n(t))$. Une telle modification est susceptible de fortement compliquer l'analyse de stabilité, mais ne devrait compliquer que modérément le calcul numérique des solutions. Il serait alors possible d'évaluer les interventions nécessaires pour stopper les oscillations dans le nombre de plaquettes d'un patient, ou plus simplement pour réduire la dangerosité des oscillations en augmentant le point le plus bas des oscillations. Enfin, cet objectif intermédiaire du contrôle du point le plus bas des oscillations peut aussi être atteint *via* des injections de TPO. L'utilisation d'un modèle pour déterminer les caractéristiques d'une intervention de ce type (dose et fréquence de traitement) nécessiterait de ne plus utiliser l'approximation du quasi-état d'équilibre ("quasi-steady-state approximation"), en plus de l'utilisation d'un modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique pour la TPO (à partir d'études *in vitro* telles que Li *et al.* [84]). Un exemple de l'utilisation d'un modèle structuré en maturité pour formuler des recommandations thérapeutiques qui limiteraient la dangerosité d'oscillations est donné par Craig *et al.* [30] dans le cadre d'un modèle pour la production de neutrophiles impactée par une chimiothérapie et renforcée par l'administration de la protéine G-CSF.

Le modèle présenté dans le chapitre 4 est identique à celui analysé par Bélair *et al.* [10] en 1987, mise à part que la fonction de rétroaction g est définie comme $g(P) := f_0 \frac{\sigma^n}{\sigma^n+P^n} + \beta_0$ plutôt que $g(x) := f_0 \frac{\theta^n x}{\theta^n+x^n}$, ce qui est plus en accord avec les

données décrivant l'état saturé et l'état désactivé du système de régulation de la mégacaryopoïèse. Nous apportons également des précisions dans le rôle que joue γ le taux de mort des plaquettes dans la stabilité du système, puisque l'effet de l'augmentation de γ sur la position dans le plan (γ, B) est décrit. Enfin, nous avons aussi tracé les régions de stabilité dans la plan (τ, B), ce qui permet d'étudier l'effet de l'augmentation du temps de survie τ_2 des plaquettes. Ainsi, il est possible de remarquer que le changement de τ_2 nécessaire pour obtenir des oscillations est beaucoup moins important que le changement de γ ayant le même effet. Il serait alors possible que les traitements destinés à endiguer le "vieillissement" accéléré des plaquettes dû à des anticorps anti-plaquettes, à l'étude pour les patients de thrombopénie immune ne répondant ni aux glucocorticoïdes ni à la splénectomie [86], aient également un effet bénéfique chez les patients atteints de thrombopénie cyclique auto-immune.

Finalement, on notera que nous n'avons inclus que les facteurs qui nous semblaient déterminants pour l'évaluation de notre hypothèse (la capacité de la régulation de la prolifération des mégacaryoblastes à assurer seule la régulation de la mégacaryopoïèse), en nous limitant également aux mécanismes suffisamment étudiés. Ainsi, nous n'avons par exemple pas pris en compte le rôle joué par la protéine JAK2 qui interagit avec la TPO pour induire soit la prolifération ou soit la différenciation des mégacaryoblastes en fonction de sa concentration [16]. Nous avons aussi laissé de côté la possibilité d'un mécanisme additionnel de fragmentation du mégacaryocyte en cas de perte important de plaquettes *via* la cytokine IL-1α [107], l'éventualité d'une régulation de la production de TPO *via* un récepteur présent sur les hépatocytes capable de détecter les plaquettes en fin de vie [54] ainsi que la possible capacité des plaquettes à proliférer en dehors de la moelle osseuse [128].

La nécessité d'inclure ces mécanismes dans un modèle rigoureux de la mégacaryopoïèse sera l'un des nombreux points à aborder au cours de nos futures échanges avec des biologistes et des hématologues, interactions qui sont indispensables pour poursuivre ce travail de mathématiques appliquées à la biologie.

Bibliographie

[1] M. Adimy, F. Crauste et A. El Abdllaoui. "Asymptotic Behavior of a Discrete Maturity Structured System of Hematopoietic Stem Cell Dynamics with Several Delays". In : *Mathematical Modelling of Natural Phenomena* 1.2 (2006), p. 1–22.

[2] M. Adimy, F. Crauste et L. Pujo-Menjouet. "On the Stability of a Nonlinear Maturity Structured Model of Cellular Proliferation". In : *Discrete and Continuous Dynamical Systems* 12.3 (2005), p. 501–522.

[3] M. Adimy et al. "Stability and Hopf Bifurcation for a Cell Population Model with State-Dependent Delay". In : *SIAM Journal on Applied Mathematics* 70.5 (2010), p. 1611–1633.

[4] N. Afdhal et al. "Thrombocytopenia Associated with Chronic Liver Disease". In : *Journal of Hepatology* 48.6 (2008), p. 1000–1007.

[5] R. Apostu. "Understanding Cyclical Thrombocytopenia : A Mathematical Modeling Approach". McGill University, 2007.

[6] R. Apostu et M. C. Mackey. "Understanding Cyclical Thrombocytopenia : A Mathematical Modeling Approach". In : *Journal of Theoretical Biology* 251 (2008), p. 297–316.

[7] O. Arino, K. P. Hadeler et M. L. Hbid. "Existence of Periodic Solutions for Delay Differential Equations with State-Dependent Delay". In : *J. Differential Equations* 144 (1998), p. 263–301.

[8] M. Baptistini et P. Táboas. "On the Stability of Some Exponential Polynomials". In : *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 205.1 (1997), p. 259–272.

[9] J. Bélair et S. A. Campbell. "Stability and Bifurcations of Equilibria in a Multiple-Delayed Differential Equation". In : *SIAM Journal on Applied Mathematics* 54.5 (1994), p. 1402–1424.

[10] J. Bélair et M. C. Mackey. "A Model for the Regulation of Mammalian Platelet Production". In : *Annals of the New York Academy of Sciences* 504 (1987), p. 280–282.

[11] J. Bélair, M. C. Mackey et J. M. Mahaffy. "Age-Structured and Two Delay Models for Erythropoiesis". In : *Math. Biosciences* 128 (1995), p. 317–346.

[12] R. Bellman et K. L. Cooke. *Differential-Difference Equations*. Mathematics in science and engineering 6. New York : Academic Press, 1963. 462 p.

[13] E. Beretta et Y. Kuang. "Geometric Stability Switch Criteria in Delay Differential Systems with Delay Dependent Parameters". In : *SIAM Journal on Applied Mathematics* 33.5 (2002), p. 1144–1165.

[14] L. Berezansky, E. Braverman et L. Idels. "Mackey-Glass Model of Hematopoiesis with Monotone Feedback Revisited". In : *Applied Mathematics and Computation* 219.9 (2013), p. 4892–4907.

[15] S. Bernard, J. Belair et M. C. Mackey. “Oscillations in Cyclical Neutropenia : New Evidence Based on Mathematical Modeling”. In : *Journal of Theoretical Biology* 223 (2003), p. 283–298.
[16] R. Besancenot et al. “JAK2 and MPL Protein Levels Determine TPO-Induced Megakaryocyte Proliferation vs Differentiation”. In : *Blood* 124.13 (2014), p. 2104–2115.
[17] A. Besse. “Modélisation Mathématique de La Leucémie Myéloïde Chronique”. Université Claude Bernard Lyon 1, 2017.
[18] L. Boullu, L. Pujo-Menjouet et J. Wu. “A Model for Megakaryopoiesis with State-Dependent Delay”. In : (Submitted).
[19] L. Boullu et al. “Oscillations and Asymptotic Convergence for a Delay Differential Equation Modeling Platelet Production”. In : *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B* (In press).
[20] V. C. Broudy, N. L. Lin et K. Kaushansky. “Thrombopoietin (c-Mpl Ligand) Acts Synergistically with Erythropoietin, Stem Cell Factor, and Interleukin-11 to Enhance Murine Megakaryocyte Colony Growth and Increases Megakaryocyte Ploidy in Vitro”. In : *Blood* 85.7 (1995), p. 1719–1726.
[21] T. C. Busken et J. M. Mahaffy. “Regions of Stability for a Linear Differential Equation with Two Rationally Dependent Delays”. In : *Discrete and Continuous Dynamical Systems* 35.10 (2015), p. 4955–4986.
[22] B. Cahlon et D. Schmidt. “Asymptotic Stability of a Mechanical Robotics Model with Damping and Delay”. In : *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 303.1 (2005), p. 36–53.
[23] B. Cahlon et D. Schmidt. “Stability Criteria for Certain Third-Order Delay Differential Equations”. In : *Journal of Computational and Applied Mathematics* 188.2 (2006), p. 319–335.
[24] S. A. Campbell. “Calculating Centre Manifolds for Delay Differential Equations Using Maple™”. In : *Delay Differential Equations*. Boston, MA : Springer US, 2009, p. 1–24.
[25] C. Colijn et M. C. Mackey. “A Mathematical Model of Hematopoiesis : I. Periodic Chronic Myelogenous Leukemia”. In : *Journal of Theoretical Biology* 237 (2005), p. 117–132.
[26] C. Colijn et M. C. Mackey. “A Mathematical Model of Hematopoiesis : II. Cyclical Neutropenia”. In : *Journal of Theoretical Biology* 237 (2005), p. 133–146.
[27] L. Columbyova, M. Loda et D. T. Scadden. “Thrombopoietin Receptor Expression in Human Cancer Cell Lines and Primary Tissues”. In : *Cancer Research* 55.16 (1995), p. 3509–3512.
[28] K. L. Cooke et Z. Grossman. “Discrete Delay, Distributed Delay and Stability Switches”. In : *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 86.2 (1982), p. 592–627.
[29] M. Craig, A. R. Humphries et M. C. Mackey. “A Mathematical Model of Granulopoiesis Incorporating the Negative Feedback Dynamics and Kinetics of G-CSF/Neutrophil Binding and Internalization”. In : *Bulletin of Mathematical Biology* 78.12 (2016), p. 2304–2357.
[30] M. Craig et al. “Neutrophil Dynamics during Concurrent Chemotherapy and G-CSF Administration : Mathematical Modelling Guides Dose Optimisation to Minimise Neutropenia”. In : *Journal of Theoretical Biology* 385 (2015), p. 77–89.
[31] F. Crauste. “Global Asymptotic Stability and Hopf Bifurcation for a Blood Cell Production Model”. In : *Mathematical Biosciences and Engineering* 3.2 (2006), p. 325–346.

[32] F. Crauste. “Stability and Hopf Bifurcation for a First-Order Delay Differential Equation with Distributed Delay”. In : *Complex Time-Delay Systems*. Sous la dir. de F. M. Atay. Understanding Complex Systems. Springer, Berlin, 2010, p. 263–296.

[33] F. Crauste et al. “Adding Self-Renewal in Committed Erythroid Progenitors Improves the Biological Relevance of a Mathematical Model of Erythropoiesis”. In : *Journal of Theoretical Biology* 250 (2008), p. 322–338.

[34] K. Dan et al. “Cell-Mediated Cyclic Thrombocytopenia Treated with Azathioprine”. In : *British Journal of Haematology* 77.3 (1991), p. 365–370.

[35] A. de Graaf. “Thrombopoietin and Hematopoietic Stem Cells”. In : *Cell Cycle* 10 (2011), p. 1582–1589.

[36] F. J. de Sauvage et al. “Physiological Regulation of Early and Late Stages of Megakaryocytopoiesis by Thrombopoietin”. In : *The Journal of Experimental Medicine* 183.2 (1996), p. 651–656.

[37] N. Debili. “The Mpl Receptor Is Expressed in the Megakaryocytic Lineage from Late Progenitors to Platelets.” In : *Blood* 85 (1995), p. 391–401.

[38] V. R. Deutsch et A. Tomer. “Advances in Megakaryocytopoiesis and Thrombopoiesis : From Bench to Bedside”. In : *British Journal of Haematology* 161.6 (2013), p. 778–793.

[39] V. R. Deutsch et A. Tomer. “Megakaryocyte Development and Platelet Production”. In : *British Journal of Haematology* 134.5 (2006), p. 453–466.

[40] O. Diekmann et al. *Delay Equations*. Réd. par J. E. Marsden, L. Sirovich et F. John. T. 110. Applied Mathematical Sciences. New York, NY : Springer New York, 1995. 534 p.

[41] R. Diz-Kucukkaya et J. A. Lopez. “Thrombocytopenia”. In : *Williams Hematology*. 9th. New York : McGraw-Hill, 2016, p. 1993–2024.

[42] J. Eller et al. “Modelling Thrombopoiesis Regulation—I”. In : *Computers & Mathematics with Applications* 14.9-12 (1987), p. 841–848.

[43] P. Fortin et M. C. Mackey. “Periodic Chronic Myelogenous Leukaemia : Spectral Analysis of Blood Cell Counts and Aetiological Implications”. In : *British Journal of Haematology* 104.2 (1999), p. 336–345.

[44] D. C. Foster et al. “Human Thrombopoietin : Gene Structure, cDNA Sequence, Expression, and Chromosomal Localization”. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 91.26 (1994), p. 13023–13027.

[45] A. E. Geddis, H. M. Linden et K. Kaushansky. “Thrombopoietin : A Pan-Hematopoietic Cytokine”. In : *Cytokine & Growth Factor Reviews* 13.1 (2002), p. 61–73.

[46] C. Giles. “The Platelet Count and Mean Platelet Volume”. In : *British Journal of Haematology* 48.1 (1981), p. 31–37.

[47] R. S. Go. “Idiopathic Cyclic Thrombocytopenia”. In : *Blood Reviews* 19.1 (2005), p. 53–59.

[48] K. Gopalsamy. *Stability and Oscillations in Delay Differential Equations of Population Dynamics*. Mathematics and its applications v. 74. Dordrecht ; Boston : Kluwer Academic Publishers, 1992. 501 p.

[49] K. Gopalsamy, M. R. S. Kulenovic et G. Ladas. “Oscillations and Global Attractivity in Models of Hematopoiesis”. In : *Journal of Dynamics and Differential Equations* 2.2 (1990), p. 117–132.

[50] K. Gopalsamy, M. R. S. Kulenović et G. Ladas. “Oscillations and Global Attractivity in Respiratory Dynamics”. In : *Dynamics and Stability of Systems* 4.2 (1989), p. 131–139.

[51] K. Gopalsamy, M. R. S. Kulenović et G. Ladas. “Time Lags in a “Food–Limited” Population”. In : *Applicable Analysis* 31.3 (1988), p. 225–237.
[52] K. Gopalsamy, S. I. Trofimchuk et N. R. Bantsur. “A Note on Global Attractivity in Models of Hematopoiesis”. In : *Ukrainian Mathematical Journal* 50.1 (1998), p. 3–12.
[53] D. H. Grassle. “Simulation of Radiation Effects Using Biomathematical Models of the Megakaryocytic Cell Renewal System”. Medizinische Fakultt der Universitt Ulm, 2000.
[54] R. Grozovsky et al. “The Ashwell-Morell Receptor Regulates Hepatic Thrombopoietin Production via JAK2-STAT3 Signaling”. In : *Nature Medicine* 21.1 (2015), p. 47–54.
[55] E. N. Gryazina. “The D-Decomposition Theory”. In : *Automation and Remote Control* 65.12 (2004), p. 1872–1884.
[56] J. Guckenheimer et P. Holmes. *Nonlinear Oscillations, Dynamical Systems, and Bifurcations of Vector Fields*. T. 42. Applied Mathematical Sciences. New York, NY : Springer New York, 1983. 459 p.
[57] I. Györi et J. Eller. “Modelling Thrombopoiesis Regulation—II”. In : *Computers & Mathematics with Applications* 14.9-12 (1987), p. 849–859.
[58] I. Gyori et G. E. Ladas. *Oscillation Theory of Delay Differential Equations : With Applications*. Oxford mathematical monographs. Oxford ; New York : Oxford University Press, 1991. 368 p.
[59] I. Gyori et S. I. Trofimchuk. “On the Existence of Rapidly Oscillatory Solutions in the Nicholson Blowflies Equation”. In : *Nonlinear Analysis : Theory, Methods & Applications* 48.7 (2002), p. 1033–1042.
[60] J. K. Hale. *Theory of Functional Differential Equations*. 2d ed. Applied mathematical sciences v. 3. New York : Springer-Verlag, 1977. 365 p.
[61] J. K. Hale et S. M. Verduyn Lunel. *Introduction to Functional Differential Equations*. Réd. par F. John, J. E. Marsden et L. Sirovich. T. 99. Applied Mathematical Sciences. New York, NY : Springer New York, 1993. 447 p.
[62] L. A. Harker et C. A. Finch. “Thrombokinetics in Man”. In : *The Journal of Clinical Investigation* 48.6 (1969), p. 963–974.
[63] L. A. Harker et al. “Effects of Megakaryocyte Growth and Development Factor on Platelet Production, Platelet Life Span, and Platelet Function in Healthy Human Volunteers”. In : *Blood* 95.8 (2000), p. 2514–2522.
[64] G. Hiscott. “Age-Structured Population Models in Cyclical Neutropenia : A Numerical Investigation”. Simon Fraser University, 2012.
[65] A. Ivanov, E. Liz et S. Trofimchuk. “Global Stability of a Class of Scalar Nonlinear Delay Differential Equations”. In : *Differential Equations Dynam. Systems* 11.1-2 (2003), p. 33–54.
[66] C. W. Jackson et al. “An Analysis of Megakaryocytopoiesis in the C3H Mouse : An Animal Model Whose Megakaryocytes Have 32N as the Modal DNA Class”. In : *Blood* 76.4 (1990), p. 690.
[67] C. W. Jackson et al. “Megakaryocyte Biology”. In : *Thrombopoiesis and Thrombopoietins*. Sous la dir. de D. J. Kuter et al. Totowa, NJ : Humana Press, 1997, p. 3–39.
[68] T. Junt et al. “Dynamic Visualization of Thrombopoiesis within Bone Marrow”. In : *Science (New York, N.Y.)* 317.5845 (2007), p. 1767–1770.
[69] K. Kaushansky. “Megakaryopoiesis and Thrombopoiesis”. In : *Williams Hematology*. 9th. New York : McGraw-Hill, 2016, p. 1815–1828.

[70] K. Kaushansky. “The Molecular Mechanisms That Control Thrombopoiesis”. In : *Journal of Clinical Investigation* 115.12 (2005), p. 3339–3347.
[71] K. Kaushansky et al. “Promotion of Megakaryocyte Progenitor Expansion and Differentiation by the C-Mpl Ligand Thrombopoietin”. In : *Nature* 369.6481 (1994), p. 568–571.
[72] E. Kelemen, I. Cserhati et B. Tanos. “Demonstration and Some Properties of Human Thrombopoietin in Thrombocythaemic Sera”. In : *Acta Haematologica* 20 (1958), p. 350–355.
[73] R. Kodym. “A Mathematical Model, Describing the Kinetic Behaviour of the Thrombopoietic System in Mice and Rats”. In : *Alternatives to Laboratory Animals* 22 (1994), p. 269–284.
[74] Y. Kuang. *Delay Differential Equations : With Applications in Population Dynamics*. Mathematics in science and engineering 191. Boston : Academic Press, 1993. 398 p.
[75] Y. Kuang. “Global Attractivity and Periodic Solutions in Delay-Differential Equations Related to Models in Physiology and Population Biology”. In : *Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics* 9.2 (1992), p. 205–238.
[76] I. Kubiaczyk et S.H. Saker. “Oscillation and Stability in Nonlinear Delay Differential Equations of Population Dynamics”. In : *Mathematical and Computer Modelling* 35.3-4 (2002), p. 295–301.
[77] M. R. S. Kulenović, G. Ladas et A. Meimaridou. “On Oscillation of Nonlinear Delay Differential Equations”. In : *Quarterly of Applied Mathematics* 45.1 (1987), p. 155–164.
[78] M. Kulenovic et G. Ladas. “Linearized Oscillations in Population Dynamics”. In : *Bulletin of Mathematical Biology* 49.5 (1987), p. 615–627.
[79] D. J. Kuter. “Milestones in Understanding Platelet Production : A Historical Overview”. In : *British Journal of Haematology* 165.2 (2014), p. 248–258.
[80] D. J. Kuter. “The Biology of Thrombopoietin and Thrombopoietin Receptor Agonists”. In : *International Journal of Hematology* 98.1 (2013), p. 10–23.
[81] Y. A. Kuznetsov. *Elements of Applied Bifurcation Theory*. 2nd ed. Applied mathematical sciences 112. New York : Springer, 1998. 591 p.
[82] G. P. Langlois et al. “Normal and Pathological Dynamics of Platelets in Humans”. In : *Journal of Mathematical Biology* 75.6-7 (2017), p. 1411–1462.
[83] Y. Leysi-Derilou et al. “Single-Cell Level Analysis of Megakaryocyte Growth and Development”. In : *Differentiation* 83.4 (2012), p. 200–209.
[84] J. Li, Y. Xia et D. J. Kuter. “Interaction of Thrombopoietin with the Platelet C-Mpl Receptor in Plasma : Binding, Internalization, Stability and Pharmacokinetics”. In : *British Journal of Haematology* 106.2 (1999), p. 345–356.
[85] J.-W. Li et S. S. Cheng. “Remarks on a Set of Sufficient Conditions for Global Attractivity in a Model of Hematopoiesis”. In : *Computers & Mathematics with Applications* 59.8 (2010), p. 2751–2755.
[86] J. Li et al. “Desialylation Is a Mechanism of Fc-Independent Platelet Clearance and a Therapeutic Target in Immune Thrombocytopenia”. In : *Nature Communications* 6.1 (2015).
[87] M. A. Lichtman et al. “Parasinusoidal Location of Megakaryocytes in Marrow : A Determinant of Platelet Release”. In : *American Journal of Hematology* 4.4 (1978), p. 303–312.
[88] E. Liz, V. Tkachenko et S. Trofimchuk. “A Global Stability Criterion for Scalar Functional Differential Equations”. In : *SIAM Journal on Mathematical Analysis* 35.3 (2003), p. 596–622.

[89] E. Liz, E. Trofimchuk et S. Trofimchuk. “Mackey–Glass Type Delay Differential Equations near the Boundary of Absolute Stability”. In : *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 275.2 (2002), p. 747–760.
[90] M. C. Mackey. “Cell Kinetic Status of Haematopoietic Stem Cells”. In : *Cell Proliferation* 34.2 (2001), p. 71–83.
[91] M. C. Mackey. “Unified Hypothesis for the Origin of Aplastic Anemia and Periodic Hematopoiesis”. In : *Blood* 51.5 (1978), p. 941–956.
[92] M. C. Mackey et R. Rudnicki. “A New Criterion for the Global Stability of Simultaneous Cell Replication and Maturation Processes”. In : *Journal of Mathematical Biology* 38.3 (1999), p. 195–219.
[93] M. C. Mackey et al. “Periodic Oscillations of Blood Cell Populations in Chronic Myelogenous Leukemia”. In : *SIAM Journal on Mathematical Analysis* 38.1 (2006), p. 166–187.
[94] M. Mackey et L. Glass. “Oscillation and Chaos in Physiological Control Systems”. In : *Science* 197.4300 (1977), p. 287–289.
[95] J. M. Mahaffy. “A Test for Stability of Linear Differential Delay Equations”. In : *Quarterly of Applied Mathematics* 40.2 (1982), p. 193–202.
[96] J. M. Mahaffy, J. Bélair et M. C. Mackey. “Hematopoietic Model with Moving Boundary Condition and State Dependent Delay : Applications in Erythropoiesis”. In : *Journal of Theoretical Biology* 190 (1998), p. 135–146.
[97] J. M. Mahaffy, K. M. Joiner et P. J. Zak. “A Geometric Analysis of Stability Regions for a Linear Differential Equation with Two Delays”. In : *International Journal of Bifurcation and Chaos* 05.03 (1995), p. 779–796.
[98] J. Mallet-Paret. “Morse Decompositions for Delay-Differential Equations”. In : *Journal of Differential Equations* 72.2 (1988), p. 270–315.
[99] K. A. Mason et al. *Biology*. Eleventh edition. New York, NY : McGraw-Hill Education, 2017. 1282 p.
[100] G. Mattia. “Different Ploidy Levels of Megakaryocytes Generated from Peripheral or Cord Blood CD34+ Cells Are Correlated with Different Levels of Platelet Release”. In : *Blood* 99.3 (2002), p. 888–897.
[101] S. E. McKenzie et al. “The Role of the Human Fc Receptor FcgRIIA in the Immune Clearance of Platelets : A Transgenic Mouse Model”. In : *The Journal of Immunology* 162.7 (1999), p. 4311.
[102] J. E. Menitove et al. “Cyclic Thrombocytopenia of Apparent Autoimmune Etiology”. In : *Blood* 73.6 (1989), p. 1561.
[103] S. C. Meyer et al. “Genetic Studies Reveal an Unexpected Negative Regulatory Role for Jak2 in Thrombopoiesis”. In : *Blood* 124.14 (2014), p. 2280–2284.
[104] H. A. El-Morshedy, G. Röst et A. Ruiz-Herrera. “Global Dynamics of Delay Recruitment Models with Maximized Lifespan”. In : *Zeitschrift für angewandte Mathematik und Physik* 67.3 (2016).
[105] A. P. Ng et al. “Mpl Expression on Megakaryocytes and Platelets Is Dispensable for Thrombopoiesis but Essential to Prevent Myeloproliferation”. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111.16 (2014), p. 5884–5889.
[106] R. M. Nisbet et W. S. C. Gurney. “The Systematic Formulation of Population Models for Insects with Dynamically Varying Instar Duration”. In : *Theoretical Population Biology* 23 (1983), p. 114–135.
[107] S. Nishimura, M Nagasaki, S Kunishima et al. “IL-1 Alpha Induces Thrombopoiesis through Megakaryocyte Rupture in Response to Acute Platelet Needs”. In : *The Journal of Cell Biology* 209.3 (2015), p. 453–466.

[108] R. D. Nussbaum. “Periodic Solutions of Some Nonlinear, Autonomous Functional Differential Equations. II”. In : *Journal of Differential Equations* 14.2 (1973), p. 360–394.
[109] J. J. M. Oliveira. “Asymptotic Stability for Population Models and Neural Networks with Delays”. Universidade de Lisboa, 2008. 111 p.
[110] L. Pang, M. J. Weiss et M. Poncz. “Megakaryocyte Biology and Related Disorders”. In : *The Journal of Clinical Investigation* 115.12 (2005), p. 3332–3338.
[111] S. R. Patel. “The Biogenesis of Platelets from Megakaryocyte Proplatelets”. In : *Journal of Clinical Investigation* 115.12 (2005), p. 3348–3354.
[112] J. M. Paulus. “Platelet Size in Man”. In : *Blood* 46.3 (1975), p. 321–336.
[113] L. Pitcher et al. “Thrombopoietin Measurement in Thrombocytosis : Dysregulation and Lack of Feedback Inhibition in Essential Thrombocythaemia”. In : *British Journal of Haematology* 99.4 (1997), p. 929–932.
[114] L. Pujo-Menjouet, S. Bernard et M. C. Mackey. “Long Period Oscillations in a G_0 Model of Hematopoietic Stem Cells”. In : *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems* 4.2 (2005), p. 312–332.
[115] L. Pujo-Menjouet et C Mackey M. “Contribution to the Study of Periodic Chronic Myelogenous Leukemia”. In : *C. R. Biologies* 327 (2004), p. 235–244.
[116] K. Ravid et al. “Roads to Polyploidy : The Megakaryocyte Example”. In : *J. of Cellular Physiology* 190 (2002), p. 7–20.
[117] R. Rocha et al. “Danazol Therapy for Cyclic Thrombocytopenia”. In : *American Journal of Hematology* 36.2 (1991), p. 140–143.
[118] S. Ruan. “On the Zeros of a Third Degree Exponential Polynomial with Applications to a Delayed Model for the Control of Testosterone Secretion”. In : *Mathematical Medicine and Biology* 18.1 (2001), p. 41–52.
[119] S. H. Saker. “Oscillation and Global Attractivity in Hematopoiesis Model with Delay Time”. In : *Applied Mathematics and Computation* 136.2-3 (2003), p. 241–250.
[120] E. Sánchez, Moulay L. Hbid et Rafael Bravo de la Parra. “Mathematical Analysis of a Population Model with an Age–Weight Structured Two-Stage Life History : Asymptotic Behavior of Solutions”. In : *Journal of Evolution Equations* (2014), p. 603–616.
[121] M. Santillan et al. “Regulation of Platelet Production : The Normal Response to Perturbation and Cyclical Platelet Disease”. In : *Journal of Theoretical Biology* 206.4 (2000), p. 585–603.
[122] A. I. Schafer. “Thrombocytosis”. In : *New England Journal of Medicine* 350.12 (2004), p. 1211–1219.
[123] S. Scheding et al. “Human Plasma Thrombopoietin Levels Are Regulated by Binding to Platelet Thrombopoietin Receptors in Vivo”. In : *Transfusion* 42 (2002), p. 1537–2995.
[124] A. Schmitt et al. “Of Mice and Men : Comparison of the Ultrastructure of Megakaryocytes and Platelets”. In : *Experimental Hematology* 29.11 (2001), p. 1295–1302.
[125] M. Scholz, C. Engel et M. Loeffler. “Modelling Human Granulopoiesis under Poly-Chemotherapy with G-CSF Support”. In : *Journal of Mathematical Biology* 50.4 (2005), p. 397–439.
[126] M. Scholz, A. Gross et M. Loeffler. “A Biomathematical Model of Human Thrombopoiesis under Chemotherapy”. In : *Journal of Theoretical Biology* 264.2 (2010), p. 287–300.

[127] A. D. Schreiber et al. “Effect of Danazol in Immune Thrombocytopenic Purpura”. In : *New England Journal of Medicine* 316.9 (1987), p. 503–508.
[128] H. Schwertz et al. “Anucleate Platelets Generate Progeny”. In : *Blood* 115.18 (2010), p. 3801–3809.
[129] E. Sitnicka et al. “The Effect of Thrombopoietin on the Proliferation and Differentiation of Murine Hematopoietic Stem Cells”. In : *Blood* 87.12 (1996), p. 4998–5005.
[130] K. Skomorovski et al. “New TPO Treatment Schedules of Increased Safety and Efficacy : Pre-Clinical Validation of a Thrombopoiesis Simulation Model”. In : *British Journal of Haematology* 123.4 (2003), p. 683–691.
[131] H. L. Smith. “Reduction of Structured Population Models to Threshold-Type Delay Equations and Functional Differential Equations : A Case Study”. In : *Mathematical Biosciences* 113.1 (1993), p. 1–23.
[132] S. S. Smyth et al. “Platelet Morphology, Biochemistry, and Function”. In : *Williams Hematology*. Sous la dir. de K. Kaushansky. Ninth edition. New York : McGraw-Hill, 2016, p. 1829–1914.
[133] Y. Song et J. Jiang. “Steady-State, Hopf and Steady-State-Hopf Bifurcations in Delay Differential Equations with Applications to a Damped Harmonic Oscillator with Delay Feedback”. In : *International Journal of Bifurcation and Chaos* 22.12 (2012).
[134] R. Stoffel, A. Wiestner et R. C. Skoda. “Thrombopoietin in Thrombocytopenic Mice : Evidence against Regulation at the mRNA Level and for a Direct Regulatory Role of Platelets”. In : *Blood* 87.2 (1996), p. 567–573.
[135] J. L. Swinburne et C. Mackey. “Cyclical Thrombocytopenia : Characterization by Spectral Analysis and a Review”. In : *Journal of Theoretical Medecine* 2.2 (2000), p. 81–91.
[136] K. Tajika et al. “Thrombopoietin Can Influence Mature Megakaryocytes to Undergo Further Nuclear and Cytoplasmic Maturation”. In : *Experimental Hematology* 28.2 (2000), p. 203–209.
[137] J. N. Thon et J. E. Italiano. “Platelet Formation”. In : *Semin Hematol* 47.3 (2010), p. 220–226.
[138] A. Tomer. “Human Marrow Megakaryocyte Differentiation : Multiparameter Correlative Analysis Identifies von Willebrand Factor as a Sensitive and Distinctive Marker for Early (2N and 4N) Megakaryocytes”. In : *Blood* 104 (2004), p. 2722–2727.
[139] A. Tomer, L. A. Harker et S. A. Burstein. “Flow Cytometric Analysis of Normal Human Megakaryocytes”. In : *Blood* 71 (1988), p. 1244–1252.
[140] A. Tomer, L. A. Harker et S. A. Burstein. “Purification of Human Megakaryocytes by Fluorescence-Activated Cell Sorting”. In : *Blood* 70 (1987), p. 1735–1742.
[141] M.-F. Tsan. “Kinetics and Distribution of Platelets in Man”. In : *American Journal of Hematology* 17.1 (1984), p. 97–104.
[142] G. K. von Schulthess et U. Gessner. “Oscillating Platelet Counts in Healthy Individuals : Experimental Investigation and Quantitative Evaluation of Thrombocytopoietic Feedback Control”. In : *Scand. J. Haematol.* 36 (1986), p. 473–479.
[143] H.-O. Walther. “The 2-Dimensional Attractor of x’(t) = -m x(t) + f(x(t-1))”. In : *Memoirs of the American Mathematical Society* 544 (1995), p. 1–89.
[144] M. Wazewska-Czyzewska et A. Lasota. “Mathematical Problems of the Dynamics of a System of Red Blood Cells”. In : *Mat. Stos.* 6 (1976), p. 23–40.

[145] J. Wei. “Bifurcation Analysis in a Scalar Delay Differential Equation”. In : *Nonlinearity* 20.11 (2007), p. 2483–2498.
[146] Q. Wen, B. Goldenson et J. D. Crispino. “Normal and Malignant Megakaryopoiesis”. In : *Expert Reviews in Molecular Medicine* 13 (2011), e32.
[147] J. M. Wentz et al. “Mathematical Model of Radiation Effects on Thrombopoiesis in Rhesus Macaques and Humans”. In : *Journal of Theoretical Biology* 383 (2015), p. 44–60.
[148] H. E. Wichmann et M. D. Gerhardts. “Platelet Survival Curves in Man Considering the Splenic Pool”. In : *Journal of Theoretical Biology* 88 (1981), p. 83–101.
[149] H. E. Wichmann et al. “A Mathematical Model of Thrombopoiesis in Rats”. In : *Cell and Tissue Kinetics* 12.5 (1979), p. 551–567.
[150] C. M. Woolthuis et C. Y. Park. “Hematopoietic Stem/Progenitor Cell Commitment to the Megakaryocyte Lineage”. In : *Blood* 127.10 (2016), p. 1242–1248.
[151] J. A. Yorke. “Asymptotic Stability for One Dimensional Differential-Delay Equations”. In : *Journal of Differential Equations* 7.1 (1970), p. 189–202.
[152] M. Yu et A. B. Cantor. “Megakaryopoiesis and Thrombopoiesis : An Update on Cytokines and Lineage Surface Markers”. In : *Platelets and Megakaryocytes*. Sous la dir. de J. M. Gibbins et M. P. Mahaut-Smith. T. 788. New York, NY : Springer New York, 2012, p. 291–303.
[153] A. Zaghrout, A. Ammar et M. M. A. El-Sheikh. “Oscillations and Global Attractivity in Delay Differential Equations of Population Dynamics”. In : *Applied Mathematics and Computation* 77.2-3 (1996), p. 195–204.
[154] G. Zauli et al. “In Vitro Senescence and Apoptotic Cell Death of Human Megakaryocytes”. In : *Blood* 90.6 (1997), p. 2234–2243.
[155] C. S. Zent et al. “Relationship between Megakaryocyte Mass and Serum Thrombopoietin Levels as Revealed by a Case of Cyclic Amegakaryocytic Thrombocytopenic Purpura”. In : *British Journal of Haematology* 105.2 (1999), p. 452–458.
[156] J. M. Zimmet et al. “A Role for Cyclin D3 in the Endomitotic Cell Cycle”. In : *Molecular and Cellular Biology* 17.12 (1997), p. 7248–7259.

Annexe A

CALCUL DU TYPE DE BIFURCATION POUR LA BIFURCATION DE HOPF SIMPLE (CHAPITRE 4)

Boullu, Pujo-Menjouet & Bélair (2018) - Computation of the type of the simple Hopf Bifurcation

```
> with(LinearAlgebra) :
> Phi := ⟨sin(omega·theta)|cos(omega·theta)⟩:
  u := ⟨u1, u2⟩:
  Phiu := Multiply(Phi, u):
  Bmat := ⟨⟨0, omega⟩|⟨-omega, 0⟩⟩:
  lin := -A·x + B·(x1 - e^(-τA)·x1t):
```

$$\text{phi11} := \sin(0)\cdot\sin(0) + B\int_{-1}^{0} \sin(\text{omega}\cdot(x+1))\cdot\sin(\text{omega}\cdot x)\,dx - B\cdot e^{-\tau A}\cdot \int_{-1-\text{tau}}^{0} \sin(\text{omega}\cdot(x+1+\text{tau}))\cdot\sin(\text{omega}\cdot x)\,dx:$$

$$\text{phi12} := \sin(0)\cdot\cos(0) + B\int_{-1}^{0} \sin(\text{omega}\cdot(x+1))\cdot\cos(\text{omega}\cdot x)\,dx - B\cdot e^{-\tau A}\cdot \int_{-1-\text{tau}}^{0} \sin(\text{omega}\cdot(x+1+\text{tau}))\cdot\cos(\text{omega}\cdot x)\,dx:$$

$$\text{phi21} := \cos(0)\cdot\sin(0) + B\int_{-1}^{0} \cos(\text{omega}\cdot(x+1))\cdot\sin(\text{omega}\cdot x)\,dx - B\cdot e^{-\tau A}\cdot \int_{-1-\text{tau}}^{0} \cos(\text{omega}\cdot(x+1+\text{tau}))\cdot\sin(\text{omega}\cdot x)\,dx:$$

$$\text{phi22} := \cos(0)\cdot\cos(0) + B\int_{-1}^{0} \cos(\text{omega}\cdot(x+1))\cdot\cos(\text{omega}\cdot x)\,dx - B\cdot e^{-\tau A}\cdot \int_{-1-\text{tau}}^{0} \cos(\text{omega}\cdot(x+1+\text{tau}))\cdot\cos(\text{omega}\cdot x)\,dx:$$

```
  K := ⟨⟨phi11, phi21⟩|⟨phi12, phi22⟩⟩^-1 :
```

$$\text{phi11} := \frac{-B\cdot\cos(\text{omega})\cdot\text{tau} + A\cdot(1+\text{tau}) + 1}{2}:$$

$$\text{phi21} := \frac{B\cdot\sin(\text{omega})\cdot\text{tau} + \text{omega}\cdot(1+\text{tau})}{2}:$$

$$b1 := \frac{\text{phi21}}{\text{phi11}\cdot(\text{phi11}-1) + \text{phi21}^2}:$$

$$b2 := \frac{\text{phi11}}{\text{phi11}\cdot(\text{phi11}-1) + \text{phi21}^2}:$$

```
Psi0 := ⟨Psi01, Psi02⟩:
Psi0_vals := [Psi01 = K(1, 2), Psi02 = K(2, 2)]:
> f := C·(x1^2 − exp(−A·tau)·x1t^2)/2 + D·(x1^3 − exp(−A·tau)·x1t^3)/6:
h := h_11(theta) * u1^2 + h_12(theta) * u1 * u2 + h_22(theta) * u2^2:
> Phiu1 := map(eval, subs(theta = −1, evalm(Phiu))):
Phiu1t := map(eval, subs(theta = −1 − tau, evalm(Phiu))):
x_ce := [x1 = Phiu1, x1t = Phiu1t]:
Phiu0h := map(eval, subs(theta = 0, evalm(Phiu + h))):
Phiu1h := map(eval, subs(theta = −1, evalm(Phiu + h))):
Phiu1th := map(eval, subs(theta = −1 − tau, evalm(Phiu + h))):
x_cm := [x = Phiu0h, x1 = Phiu1h, x1t = Phiu1th]:

> delhs := map(diff, h, theta):
dhdu := ⟨diff(h, u1)|diff(h, u2)⟩:
derhs := map(collect, map(expand, evalm(Multiply(dhdu, Multiply(Bmat, u)) + Multiply(Phi,
    Psi0)·subs(x_ce, f))), [u1, u2], distributed, factor):

> hdes := delhs − derhs:
de1 := coeff(coeff(hdes, u1^2), u2, 0):
de2 := coeff(coeff(hdes, u1), u2):
de3 := coeff(coeff(hdes, u2^2), u1, 0):
> des := {de1, de2, de3}:
fns := {h_11(theta), h_12(theta), h_22(theta)}:
> temp := dsolve(des, fns):
changeC := [_C1 = C1, _C2 = C2, _C3 = C3]:
hsoln := simplify(expand(evalc(subs(changeC, value(temp))))):
> collect(hsoln[3], [Psi01, Psi02], factor):
> hsoln0 := simplify(eval(subs(theta = 0, hsoln))):
hsoln1 := simplify(eval(subs(theta = −1, hsoln))):
hsoln1t := simplify(eval(subs(theta = −1 − tau, hsoln))):
> bclhs := map(eval, subs(theta = 0, derhs)):
bcrhs := map(collect, evalm(subs(x_cm, lin) + subs(x_ce, f)), [u1, u2]):
> consts := [C1, C2, C3]:
bceq := subs(hsoln0, hsoln1, hsoln1t, evalm(bclhs − bcrhs)):
bc1 := collect(coeff(coeff(bceq, u1, 2), u2, 0), consts):
bc2 := collect(coeff(coeff(bceq, u1, 1), u2, 1), consts):
bc3 := collect(coeff(coeff(bceq, u1, 0), u2, 2), consts):
> bcs := {bc1, bc2, bc3}:
consts := convert(consts, set):
Csoln := map(simplify, solve(bcs, consts)):
> fu := collect(expand(subs(x_cm, f)), [u1, u2], distributed, factor):
> ODE_nonlin := fu:
f11 := coeff(coeff(ODE_nonlin, u1, 2), u2, 0):
f12 := coeff(coeff(ODE_nonlin, u1, 1), u2, 1):
f22 := coeff(coeff(ODE_nonlin, u1, 0), u2, 2):
f111 := coeff(coeff(ODE_nonlin, u1, 3), u2, 0):
f112 := coeff(coeff(ODE_nonlin, u1, 2), u2, 1):
```

```
f122 := coeff(coeff(ODE_nonlin, u1, 1), u2, 2):
f222 := coeff(coeff(ODE_nonlin, u1, 0), u2, 3):
```

```
> a := 1/8·(3·f111·Psi01 + f122·Psi01 + f112·Psi02 + 3·f222·Psi02) − 1/(8·omega)·((Psi01^2
      − Psi02^2)·f12·(f11 + f22) + 2 Psi01·Psi02·(f22^2 − f11^2)):
```

```
> #val_sub:=[ A = 0.25, B = -1.1431,  C = -8.9170e-11, D = -9.2593e-21, omega = 1.8760, tau
      = 1.4496]: # Application for variation of \tau_2
  val_sub := [ A = 0.25, B = -3.99161095125,  C = -4.5287e-10, D = -6.4125e-20, omega
      = 1.7744081882, tau = 1.6800]: #Application for variation of \gamma
```

```
> afinal := subs(val_sub, subs(Psi0_vals, simplify(subs(Csoln, simplify(subs(hsoln0, hsoln1,
      hsoln1t, a))))))):
```

```
> evalf[6](afinal)
```

$$-8.92416\ 10^{-22} \tag{1}$$

Annexe B

CALCUL DU TYPE DE BIFURCATION POUR LA BIFURCATION DE HOPF DOUBLE (CHAPITRE 4)

>

Boullu, Pujo — Menjouet & Bélair(2018)
- Computation of the type of the double Hopf Bifurcation

> #Computation of the a_ij as a function of the partial derivatives of h and H

$$\text{psi} := \frac{psi11\cdot w1^2}{2} + \frac{psi1b1b\cdot w1b^2}{2} + \frac{psi22\cdot w2^2}{2} + \frac{psi2b2b\cdot w2b^2}{2} + psi11b\cdot w1\cdot w1b + psi12\cdot w1\cdot w2 + psi12b\cdot w1\cdot w2b + psi1b2\cdot w1b\cdot w2 + psi1b2b\cdot w1b\cdot w2b + psi22b\cdot w2\cdot w2b :$$

$$psib := \frac{psib11\cdot w1b^2}{2} + \frac{psib1b1b\cdot w1^2}{2} + \frac{psib22\cdot w2b^2}{2} + \frac{psib2b2b\cdot w2^2}{2} + psib11b\cdot w1\cdot w1b + psib12\cdot w1b\cdot w2b + psib12b\cdot w1b\cdot w2 + psib1b2\cdot w1\cdot w2b + psib1b2b\cdot w1\cdot w2 + psib22b\cdot w2\cdot w2b :$$

$$\text{phi} := \frac{phi11\cdot w1^2}{2} + \frac{phi1b1b\cdot w1b^2}{2} + \frac{phi22\cdot w2^2}{2} + \frac{phi2b2b\cdot w2b^2}{2} + phi11b\cdot w1\cdot w1b + phi12\cdot w1\cdot w2 + phi12b\cdot w1\cdot w2b + phi1b2\cdot w1b\cdot w2 + phi1b2b\cdot w1b\cdot w2b + phi22b\cdot w2\cdot w2b :$$

$$phib := \frac{phib11\cdot w1b^2}{2} + \frac{phib1b1b\cdot w1^2}{2} + \frac{phib22\cdot w2b^2}{2} + \frac{phib2b2b\cdot w2^2}{2} + phib11b\cdot w1\cdot w1b + phib12\cdot w1b\cdot w2b + phib12b\cdot w1b\cdot w2 + phib1b2\cdot w1\cdot w2b + phib1b2b\cdot w1\cdot w2 + phib22b\cdot w2\cdot w2b :$$

psid1 := map(diff, psi, w1) : psid1b := map(diff, psi, w1b) : psid2 := map(diff, psi, w2) : psid2b := map(diff, psi, w2b) : phid1 := map(diff, phi, w1) : phid1b := map(diff, phi, w1b) : phid2 := map(diff, phi, w2) : phid2b := map(diff, phi, w2b) :

> $$h := \frac{h11\cdot w1^2}{2} + \frac{h1b1b\cdot w1b^2}{2} + \frac{h22\cdot w2^2}{2} + \frac{h2b2b\cdot w2b^2}{2} + h11b\cdot w1\cdot w1b + h12\cdot w1\cdot w2 + h12b\cdot w1\cdot w2b + h1b2\cdot w1b\cdot w2 + h1b2b\cdot w1b\cdot w2b + h22b\cdot w2\cdot w2b :$$

$$H := \frac{H11\cdot w1^2}{2} + \frac{H1b1b\cdot w1b^2}{2} + \frac{H22\cdot w2^2}{2} + \frac{H2b2b\cdot w2b^2}{2} + H11b\cdot w1\cdot w1b + H12\cdot w1\cdot w2 + H12b\cdot w1\cdot w2b + H1b2\cdot w1b\cdot w2 + H1b2b\cdot w1b\cdot w2b + H22b\cdot w2\cdot w2b :$$

> $$Trhsh := lambda1\cdot(w1\cdot psid1 - \text{psi}) + lambda1b\cdot w1b\cdot psid1b + lambda2\cdot w2\cdot psid2 + lambda2b\cdot w2b\cdot psid2b :$$

$$TrhsH := lambda2\cdot(w2\cdot phid2 - \text{phi}) + lambda2b\cdot w2b\cdot phid2b + lambda1\cdot w1\cdot phid1 + lambda1b\cdot w1b\cdot phid1b :$$

> hdes1 := Trhsh − h :
le11 := coeff(hdes1, w1^2) :
le1b1b := coeff(hdes1, w1b^2) :
le22 := coeff(hdes1, w2^2) :
le2b2b := coeff(hdes1, w2b^2) :
le11b := coeff(coeff(hdes1, w1), w1b) :
le12 := coeff(coeff(hdes1, w1), w2) :

```
le12b := coeff(coeff(hdes1, w1), w2b) :
 le1b2 := coeff(coeff(hdes1, w1b), w2) :
 le1b2b := coeff(coeff(hdes1, w1b), w2b) :
le22b := coeff(coeff(hdes1, w2), w2b) :
les1 := {le11, le1b1b, le22, le2b2b , le11b, le12 , le12b , le1b2 , le1b2b, le22b} :
fns1 := {psi11, psi1b1b, psi22, psi2b2b, psi11b, psi12, psi12b, psi1b2, psi1b2b, psi22b} :
hdes2 := TrhsH − H :
le11 := coeff(hdes2, w1^2):
le1b1b := coeff(hdes2, w1b^2):
le22 := coeff(hdes2, w2^2):
le2b2b := coeff(hdes2, w2b^2):
 le11b := coeff(coeff(hdes2, w1), w1b):
 le12 := coeff(coeff(hdes2, w1), w2):
le12b := coeff(coeff(hdes2, w1), w2b):
 le1b2 := coeff(coeff(hdes2, w1b), w2):
 le1b2b := coeff(coeff(hdes2, w1b), w2b):
le22b := coeff(coeff(hdes2, w2), w2b):
les2 := {le11, le1b1b, le22, le2b2b , le11b, le12 , le12b , le1b2 , le1b2b, le22b}:
fns2 := {phi11, phi1b1b, phi22, phi2b2b, phi11b, phi12, phi12b, phi1b2, phi1b2b, phi22b} :

temph0 := solve(les1, fns1) : tempH0 := solve(les2, fns2) :
```

```
> subs_omega := {lambda1 = -omega1/I, lambda1b = omega1/I, lambda2 = -omega2/I, lambda2b
    = omega2/I} : # with I=-1/I
  temph := simplify(subs(subs_omega, temph0)) : tempH := simplify(subs(subs_omega,
    tempH0)) :
```

```
> hB := h11·(w1 + psi)^2/2 + h1b1b·(w1b + psib)^2/2 + h22·(w2 + phi)^2/2
    + h2b2b·(w2b + phib)^2/2 + h11b·(w1 + psi)·(w1b + psib) + h12·(w1 + psi)·(w2
    + phi) + h12b·(w1 + psi)·(w2b + phib) + h1b2·(w1b + psib)·(w2 + phi) + h1b2b
    ·(w1b + psib)·(w2b + phib) + h22b·(w2 + phi)·(w2b + phib) :
  HB := H11·(w1 + psi)^2/2 + H1b1b·(w1b + psib)^2/2 + H22·(w2 + phi)^2/2
    + H2b2b·(w2b + phib)^2/2 + H11b·(w1 + psi)·(w1b + psib) + H12·(w1 + psi)·(w2
    + phi) + H12b·(w1 + psi)·(w2b + phib) + H1b2·(w1b + psib)·(w2 + phi) + H1b2b
    ·(w1b + psib)·(w2b + phib) + H22b·(w2 + phi)·(w2b + phib) :
  subs_w := {w1 = 0, w1b = 0, w2 = 0, w2b = 0} :
  c11 := subs(subs_w, coeff(coeff(hB, w1^2), w1b)) :
  c12 := subs(subs_w, coeff(coeff(coeff(hB, w1), w2b), w2)) :
  c21 := subs(subs_w, coeff(coeff(coeff(HB, w1), w1b), w2)) :
  c22 := subs(subs_w, coeff(coeff(HB, w2^2), w2b)) :
  assume(omega1,'real', omega2,'real');
  subs_b := {phib11 = conjugate(phi11), phib1b1b = conjugate(phi1b1b), phib22
    = conjugate(phi22), phib2b2b = conjugate(phi2b2b), phib11b = conjugate(phi11b), phib12
```

```
= conjugate(phi12), phib12b = conjugate(phi12b), phib1b2 = conjugate(phi1b2), phib1b2b
= conjugate(phi1b2b), phib22b = conjugate(phi22b), psib11 = conjugate(psi11), psib1b1b
= conjugate(psi1b1b), psib22 = conjugate(psi22), psib2b2b = conjugate(psi2b2b), psib11b
= conjugate(psi11b), psib12 = conjugate(psi12), psib12b = conjugate(psi12b), psib1b2
= conjugate(psi1b2), psib1b2b = conjugate(psi1b2b), psib22b = conjugate(psi22b)}:
c11_bb := simplify(subs(temph, tempH, subs(subs_b, c11))):
c12_bb := simplify(subs(temph, tempH, subs(subs_b, c12))):
c21_bb := simplify(subs(temph, tempH, subs(subs_b, c21))):
c22_bb := simplify(subs(temph, tempH, subs(subs_b, c22))):
```

```
> assume(h11R,'real', h11Im,'real', h1b1bR,'real', h1b1bIm,'real', h22R,'real', h22Im,'real', h2b2bR,
  'real', h2b2bIm,'real', h11bR,'real', h11bIm,'real', h12R,'real', h12Im,'real', h12bR,'real',
  h12bIm,'real', h1b2R,'real', h1b2Im,'real', h1b2bR,'real', h1b2bIm,'real', h22bR,'real', h22bIm,
  'real', g11R,'real', g11Im,'real', g1b1bR,'real', g1b1bIm,'real', g22R,'real', g22Im,'real',
  g2b2bR,'real', g2b2bIm,'real', g11bR,'real', g11bIm,'real', g12R,'real', g12Im,'real', g12bR,
  'real', g12bIm,'real', g1b2R,'real', g1b2Im,'real', g1b2bR,'real', g1b2bIm,'real', g22bR,'real',
  g22bIm,'real' );
  subs_hHRim := {h11 = h11R + I* h11Im, h1b1b = h1b1bR + I* h1b1bIm, h22 = h22R + I
  * h22Im, h2b2b = h2b2bR + I* h2b2bIm, h11b = h11bR + I* h11bIm, h12 = h12R + I
  * h12Im, h12b = h12bR + I* h12bIm, h1b2 = h1b2R + I* h1b2Im, h1b2b = h1b2bR + I
  * h1b2bIm, h22b = h22bR + I* h22bIm, H11 = g11R + I* g11Im, H1b1b = g1b1bR + I
  * g1b1bIm, H22 = g22R + I* g22Im, H2b2b = g2b2bR + I* g2b2bIm, H11b = g11bR + I
  * g11bIm, H12 = g12R + I* g12Im, H12b = g12bR + I* g12bIm, H1b2 = g1b2R + I* g1b2Im,
  H1b2b = g1b2bR + I* g1b2bIm, H22b = g22bR + I* g22bIm} :
```

```
> a11 := h111bR/2 + simplify(Re(simplify(subs(subs_hHRim, c11_bb)))):
  a12 := h122bR/2 + simplify(Re(simplify(subs(subs_hHRim, c12_bb)))):
  a21 := g11b2R/2 + simplify(Re(simplify(subs(subs_hHRim, c21_bb)))):
  a22 := g222bR/2 + simplify(Re(simplify(subs(subs_hHRim, c22_bb)))):
```

```
>
```

Computation of the hij in function of the derivatives of f1, f2, f3, f4

```
> h11Re ='h11Re': h1b1bRe ='h1b1bRe': h22Re ='h22Re': h2b2bRe ='h2b2bRe': h11bRe ='h11bRe':
  h12Re ='h12Re': h12bRe ='h12bRe': h1b2Re ='h1b2Re': h1b2bRe ='h1b2bRe': h22bRe =
  'h22bRe': g11Re ='g11Re': g1b1bRe ='g1b1bRe': g22Re ='g22Re': g2b2bRe ='g2b2bRe': g11bRe
  ='g11bRe': g12Re ='g12Re': g12bRe ='g12bRe': g1b2Re ='g1b2Re': g1b2bRe ='g1b2bRe':
  g22bRe ='g22bRe': h11Im ='h11Im': h1b1bIm ='h1b1bIm': h22Im ='h22Im': h2b2bIm =
  'h2b2bIm': h11bIm ='h11bIm': h12Im ='h12Im': h12bIm ='h12bIm': h1b2Im ='h1b2Im': h1b2bIm
  ='h1b2bIm': h22bIm ='h22bIm': g11Im ='g11Im': g1b1bIm ='g1b1bIm': g22Im ='g22Im':
  g2b2bIm ='g2b2bIm': g11bIm ='g11bIm': g12Im ='g12Im': g12bIm ='g12bIm': g1b2Im =
  'g1b2Im': g1b2bIm ='g1b2bIm': g22bIm ='g22bIm':
```

```
> #Expression de h #on a besoin que de
  h := (h11R + i·h11Im)·w1^2/2 + (h1b1bR + i·h1b1bIm)·w1b^2/2 + (h22R + i·h22Im)·w2^2/2
```

$$+\frac{(h2b2bR+i\cdot h2b2bIm)\cdot w2b^2}{2}+(h11bR+i\cdot h11bIm)w1\cdot w1b+(h12R+i\cdot h12Im)w1$$
$$\cdot w2+(h12bR+i\cdot h12bIm)w1\cdot w2b+(h1b2R+i\cdot h1b2Im)w1b\cdot w2+(h1b2bR+i$$
$$\cdot h1b2bIm)w1b\cdot w2b+(h22bR+i\cdot h22bIm)w2\cdot w2b+\frac{(h111R+i\cdot h111Im)\cdot w1^3}{6}$$
$$+\frac{(h1b1b1bR+i\cdot h1b1b1bIm)\cdot w1b^3}{6}+\frac{(h222R+i\cdot h222Im)\cdot w2^3}{6}$$
$$+\frac{(h2b2b2bR+i\cdot h2b2b2bIm)\cdot w2b^3}{6}+\frac{(h112R+i\cdot h112Im)\cdot w1^2w2}{2}$$
$$+\frac{(h111bR+i\cdot h111bIm)\cdot w1^2\cdot w1b}{2}+\frac{(h112bR+i\cdot h112bIm)\cdot w1^2\cdot w2b}{2}$$
$$+\frac{(h122R+i\cdot h122Im)\cdot w1\cdot w2^2}{2}+\frac{(h11b1bR+i\cdot h11b1bIm)\cdot w1\cdot w1b^2}{2}$$
$$+\frac{(h12b2bR+i\cdot h12b2bIm)\cdot w1\cdot w2b^2}{2}+\frac{(h1b1b2R+i\cdot h1b1b2Im)\cdot w1b^2\cdot w2}{2}$$
$$+\frac{(h1b1b2bR+i\cdot h1b1b2bIm)\cdot w1b^2\cdot w2b}{2}+\frac{(h1b22R+i\cdot h1b22Im)\cdot w1b\cdot w2^2}{2}$$
$$+\frac{(h1b2b2bR+i\cdot h1b2b2bIm)\cdot w1b\cdot w2b^2}{2}+\frac{(h222bR+i\cdot h222bIm)\cdot w2^2\cdot w2b}{2}$$
$$+\frac{(h22b2bR+i\cdot h22b2bIm)\cdot w2\cdot w2b^2}{2}+(h11b2R+i\cdot h11b2Im)\cdot w1\cdot w1b\cdot w2$$
$$+(h11b2bR+i\cdot h11b2bIm)\cdot w1\cdot w1b\cdot w2b+(h122bR+i\cdot h122bIm)\cdot w1\cdot w2\cdot w2b$$
$$+(h1b22bR+i\cdot h1b22bIm)\cdot w1b\cdot w2\cdot w2b:$$

$subs_g := \{h11R = g11R,\ h11Im = g11Im,\ h1b1bR = g1b1bR,\ h1b1bIm = g1b1bIm,\ h22R = g22R,\ h22Im = g22Im,\ h2b2bR = g2b2bR,\ h2b2bIm = g2b2bIm,\ h11bR = g11bR,\ h11bIm = g11bIm,\ h12R = g12R,\ h12Im = g12Im,\ h12bR = g12bR,\ h12bIm = g12bIm,\ h1b2R = g1b2R,\ h1b2Im = g1b2Im,\ h1b2bR = g1b2bR,\ h1b2bIm = g1b2bIm,\ h22bR = g22bR,\ h22bIm = g22bIm,\ h111R = g111R,\ h111Im = g111Im,\ h1b1b1bR = g1b1b1bR,\ h1b1b1bIm = g1b1b1bIm,\ h222R = g222R,\ h222Im = g222Im,\ h2b2b2bR = g2b2b2bR,\ h2b2b2bIm = g2b2b2bIm,\ h112R = g112R,\ h112Im = g112Im,\ h111bR = g111bR,\ h111bIm = g111bIm,\ h112bR = g112bR,\ h112bIm = g112bIm,\ h122R = g122R,\ h122Im = g122Im,\ h11b1bR = g11b1bR,\ h11b1bIm = g11b1bIm,\ h12b2bR = g12b2bR,\ h12b2bIm = g12b2bIm,\ h1b1b2R = g1b1b2R,\ h1b1b2Im = g1b1b2Im,\ h1b1b2bR = g1b1b2bR,\ h1b1b2bIm = g1b1b2bIm,\ h1b22R = g1b22R,\ h1b22Im = g1b22Im,\ h1b2b2bR = g1b2b2bR,\ h1b2b2bIm = g1b2b2bIm,\ h222bR = g222bR,\ h222bIm = g222bIm,\ h22b2bR = g22b2bR,\ h22b2bIm = g22b2bIm,\ h11b2R = g11b2R,\ h11b2Im = g11b2Im,\ h11b2bR = g11b2bR,\ h11b2bIm = g11b2bIm,\ h122bR = g122bR,\ h122bIm = g122bIm,\ h1b22bR = g1b22bR,\ h1b22bIm = g1b22bIm\}:$

$g := subs(subs_g, h):$

$subs_w := \{w1 = x + i\cdot y,\ w1b = x - i\cdot y,\ w2 = U + i\cdot v,\ w2b = U - i\cdot v\}:$

$hR := subs(i = 0, subs(subs_w, h)) - coeff(subs(subs_w, h), i^2) + coeff(subs(subs_w, h), i^4):$

$hIm := coeff(subs(subs_w, h), i) - coeff(subs(subs_w, h), i^3):$

$gR := subs(i = 0, subs(subs_w, g)) - coeff(subs(subs_w, g), i^2) + coeff(subs(subs_w, g), i^4):$

$gIm := coeff(subs(subs_w, g), i) - coeff(subs(subs_w, g), i^3):$

```
> subs_f := {i = 0, w1 = x, w1b = y, w2 = U, w2b = v} :
  subs_f1 := {h11R = f1_xx, h11Im = f1_xxIm, h1b1bR = f1_yy, h1b1bIm = f1_yyIm, h22R = f1_uu,
      h22Im = f1_uuIm, h2b2bR = f1_vv, h2b2bIm = f1_vvIm, h11bR = f1_xy, h11bIm = f1_xyIm,
      h12R = f1_xu, h12Im = f1_xuIm, h12bR = f1_xv, h12bIm = f1_xvIm, h1b2R = f1_yu, h1b2Im
      = f1_yuIm, h1b2bR = f1_yv, h1b2bIm = f1_yvIm, h22bR = f1_uv, h22bIm = f1_uvIm, h111R
      = f1_xxx, h111Im = f1_xxxIm, h1b1b1bR = f1_yyy, h1b1b1bIm = f1_yyyIm, h222R = f1_uuu,
      h222Im = f1_uuuIm, h2b2b2bR = f1_vvv, h2b2b2bIm = f1_vvvIm, h112R = f1_xxu, h112Im
      = f1_xxuIm, h111bR = f1_xxy, h111bIm = f1_xxyIm, h112bR = f1_xxv, h112bIm = f1_xxvIm,
      h122R = f1_xuu, h122Im = f1_xuuIm, h11b1bR = f1_xyy, h11b1bIm = f1_xyyIm, h12b2bR
      = f1_xvv, h12b2bIm = f1_xvvIm, h1b1b2R = f1_yyu, h1b1b2Im = f1_yyuIm, h1b1b2bR
      = f1_yyv, h1b1b2bIm = f1_yyvIm, h1b22R = f1_yuu, h1b22Im = f1_yuuIm, h1b2b2bR
      = f1_yvv, h1b2b2bIm = f1_yvvIm, h222bR = f1_uuv, h222bIm = f1_uuvIm, h22b2bR = f1_uvv,
      h22b2bIm = f1_uvvIm, h11b2R = f1_xyu, h11b2Im = f1_xyuIm, h11b2bR = f1_xyv, h11b2bIm
      = f1_xyvIm, h122bR = f1_xuv, h122bIm = f1_xuvIm, h1b22bR = f1_yuv, h1b22bIm
      = f1_yuvIm} :
  subs_f2 := {h11R = f2_xx, h11Im = f2_xxIm, h1b1bR = f2_yy, h1b1bIm = f2_yyIm, h22R = f2_uu,
      h22Im = f2_uuIm, h2b2bR = f2_vv, h2b2bIm = f2_vvIm, h11bR = f2_xy, h11bIm = f2_xyIm,
      h12R = f2_xu, h12Im = f2_xuIm, h12bR = f2_xv, h12bIm = f2_xvIm, h1b2R = f2_yu, h1b2Im
      = f2_yuIm, h1b2bR = f2_yv, h1b2bIm = f2_yvIm, h22bR = f2_uv, h22bIm = f2_uvIm, h111R
      = f2_xxx, h111Im = f2_xxxIm, h1b1b1bR = f2_yyy, h1b1b1bIm = f2_yyyIm, h222R = f2_uuu,
      h222Im = f2_uuuIm, h2b2b2bR = f2_vvv, h2b2b2bIm = f2_vvvIm, h112R = f2_xxu, h112Im
      = f2_xxuIm, h111bR = f2_xxy, h111bIm = f2_xxyIm, h112bR = f2_xxv, h112bIm = f2_xxvIm,
      h122R = f2_xuu, h122Im = f2_xuuIm, h11b1bR = f2_xyy, h11b1bIm = f2_xyyIm, h12b2bR
      = f2_xvv, h12b2bIm = f2_xvvIm, h1b1b2R = f2_yyu, h1b1b2Im = f2_yyuIm, h1b1b2bR
      = f2_yyv, h1b1b2bIm = f2_yyvIm, h1b22R = f2_yuu, h1b22Im = f2_yuuIm, h1b2b2bR
      = f2_yvv, h1b2b2bIm = f2_yvvIm, h222bR = f2_uuv, h222bIm = f2_uuvIm, h22b2bR = f2_uvv,
      h22b2bIm = f2_uvvIm, h11b2R = f2_xyu, h11b2Im = f2_xyuIm, h11b2bR = f2_xyv, h11b2bIm
      = f2_xyvIm, h122bR = f2_xuv, h122bIm = f2_xuvIm, h1b22bR = f2_yuv, h1b22bIm
      = f2_yuvIm } :
  subs_f3 := {h11R = f3_xx, h11Im = f3_xxIm, h1b1bR = f3_yy, h1b1bIm = f3_yyIm, h22R
      = f3_uu, h22Im = f3_uuIm, h2b2bR = f3_vv, h2b2bIm = f3_vvIm, h11bR = f3_xy, h11bIm
      = f3_xyIm, h12R = f3_xu, h12Im = f3_xuIm, h12bR = f3_xv, h12bIm = f3_xvIm, h1b2R = f3_yu,
      h1b2Im = f3_yuIm, h1b2bR = f3_yv, h1b2bIm = f3_yvIm, h22bR = f3_uv, h22bIm = f3_uvIm,
      h111R = f3_xxx, h111Im = f3_xxxIm, h1b1b1bR = f3_yyy, h1b1b1bIm = f3_yyyIm, h222R
      = f3_uuu, h222Im = f3_uuuIm, h2b2b2bR = f3_vvv, h2b2b2bIm = f3_vvvIm, h112R = f3_xxu,
      h112Im = f3_xxuIm, h111bR = f3_xxy, h111bIm = f3_xxyIm, h112bR = f3_xxv, h112bIm
      = f3_xxvIm, h122R = f3_xuu, h122Im = f3_xuuIm, h11b1bR = f3_xyy, h11b1bIm = f3_xyyIm,
      h12b2bR = f3_xvv, h12b2bIm = f3_xvvIm, h1b1b2R = f3_yyu, h1b1b2Im = f3_yyuIm,
      h1b1b2bR = f3_yyv, h1b1b2bIm = f3_yyvIm, h1b22R = f3_yuu, h1b22Im = f3_yuuIm,
      h1b2b2bR = f3_yvv, h1b2b2bIm = f3_yvvIm, h222bR = f3_uuv, h222bIm = f3_uuvIm, h22b2bR
      = f3_uvv, h22b2bIm = f3_uvvIm, h11b2R = f3_xyu, h11b2Im = f3_xyuIm, h11b2bR = f3_xyv,
      h11b2bIm = f3_xyvIm, h122bR = f3_xuv, h122bIm = f3_xuvIm, h1b22bR = f3_yuv, h1b22bIm
      = f3_yuvIm } :
  subs_f4 := {h11R = f4_xx, h11Im = f4_xxIm, h1b1bR = f4_yy, h1b1bIm = f4_yyIm, h22R
      = f4_uu, h22Im = f4_uuIm, h2b2bR = f4_vv, h2b2bIm = f4_vvIm, h11bR = f4_xy, h11bIm
      = f4_xyIm, h12R = f4_xu, h12Im = f4_xuIm, h12bR = f4_xv, h12bIm = f4_xvIm, h1b2R = f4_yu,
      h1b2Im = f4_yuIm, h1b2bR = f4_yv, h1b2bIm = f4_yvIm, h22bR = f4_uv, h22bIm = f4_uvIm,
      h111R = f4_xxx, h111Im = f4_xxxIm, h1b1b1bR = f4_yyy, h1b1b1bIm = f4_yyyIm, h222R
      = f4_uuu, h222Im = f4_uuuIm, h2b2b2bR = f4_vvv, h2b2b2bIm = f4_vvvIm, h112R = f4_xxu,
      h112Im = f4_xxuIm, h111bR = f4_xxy, h111bIm = f4_xxyIm, h112bR = f4_xxv, h112bIm
      = f4_xxvIm, h122R = f4_xuu, h122Im = f4_xuuIm, h11b1bR = f4_xyy, h11b1bIm = f4_xyyIm,
      h12b2bR = f4_xvv, h12b2bIm = f4_xvvIm, h1b1b2R = f4_yyu, h1b1b2Im = f4_yyuIm,
```

```
      h1b1b2bR = f4_yyv, h1b1b2bIm = f4_yyvIm, h1b22R = f4_yuu, h1b22Im = f4_yuuIm,
      h1b2b2bR = f4_yvv, h1b2b2bIm = f4_yvvIm, h222bR = f4_uuv, h222bIm = f4_uuvIm, h22b2bR
      = f4_uvv, h22b2bIm = f4_uvvIm, h11b2R = f4_xyu, h11b2Im = f4_xyuIm, h11b2bR = f4_xyv,
      h11b2bIm = f4_xyvIm, h122bR = f4_xuv, h122bIm = f4_xuvIm, h1b22bR = f4_yuv, h1b22bIm
      = f4_yuvIm } :
f1 := subs(subs_f1, subs(subs_f, h)) :
 f2 := subs(subs_f2, subs(subs_f, h)) :
 f3 := subs(subs_f3, subs(subs_f, h)) :
 f4 := subs(subs_f4, subs(subs_f, h)) :
```

```
>
```

```
> Reheq := f1 − hR :
  Imheq := f2 − hIm :
  Regeq := f3 − gR :
  Imgeq := f4 − gIm :
 subs_xyuv := {x = 0, y = 0, U = 0, v = 0} :
 fns_gh := {h11R, g11R, h11Im, g11Im, h1b1bR, g1b1bR, h1b1bIm, g1b1bIm, h22R, g22R,
      h22Im, g22Im, h2b2bR, g2b2bR, h2b2bIm, g2b2bIm, h11bR, g11bR, h11bIm, g11bIm, h12R,
      g12R, h12Im, g12Im, h12bR, g12bR, h12bIm, g12bIm, h1b2R, g1b2R, h1b2Im, g1b2Im,
      h1b2bR, g1b2bR, h1b2bIm, g1b2bIm, h22bR, g22bR, h22bIm, g22bIm, h111R, g111R,
      h111Im, g111Im, h1b1b1bR, g1b1b1bR, h1b1b1bIm, g1b1b1bIm, h222R, g222R, h222Im,
      g222Im, h2b2b2bR, g2b2b2bR, h2b2b2bIm, g2b2b2bIm, h112R, g112R, h112Im, g112Im,
      h111bR, g111bR, h111bIm, g111bIm, h112bR, g112bR, h112bIm, g112bIm, h122R, g122R,
      h122Im, g122Im, h11b1bR, g11b1bR, h11b1bIm, g11b1bIm, h12b2bR, g12b2bR, h12b2bIm,
      g12b2bIm, h1b1b2R, g1b1b2R, h1b1b2Im, g1b1b2Im, h1b1b2bR, g1b1b2bR, h1b1b2bIm,
      g1b1b2bIm, h1b22R, g1b22R, h1b22Im, g1b22Im, h1b2b2bR, g1b2b2bR, h1b2b2bIm,
      g1b2b2bIm, h222bR, g222bR, h222bIm, g222bIm, h22b2bR, g22b2bR, h22b2bIm, g22b2bIm,
      h11b2R, g11b2R, h11b2Im, g11b2Im, h11b2bR, g11b2bR, h11b2bIm, g11b2bIm, h122bR,
      g122bR, h122bIm, g122bIm, h1b22bR, g1b22bR, h1b22bIm, g1b22bIm} :
lexxhR := subs(subs_xyuv, coeff(Reheq, x^2)) : leyyhR := subs(subs_xyuv, coeff(Reheq, y
      ^2)) : leuuhR := subs(subs_xyuv, coeff(Reheq, U^2)) : levvhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(Reheq, v^2)) : lexxxhR := subs(subs_xyuv, coeff(Reheq, x^3)) : leyyyhR :=
      subs(subs_xyuv, coeff(Reheq, y^3)) : leuuuhR := subs(subs_xyuv, coeff(Reheq, U^3)) :
       levvvhR := subs(subs_xyuv, coeff(Reheq, v^3)) : lexyhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(coeff(Reheq, x), y)) : lexuhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, x), U)) :
       lexvhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, x), v)) : leyuhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(coeff(Reheq, y), U)) : leyvhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, y), v)) :
       leuvhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, U), v)) : lexxyhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(coeff(Reheq, x^2), y)) : leuxxhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, x^2), U)) :
       levxxhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, x^2), v)) : lexyyhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(coeff(Reheq, x), y^2)) : leuuxhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, x), U^2)) :
       levvxhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, x), v^2)) : leuyyhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(coeff(Reheq, y^2), U)) : levyyhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, y^2), v)) :
       leuuyhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, y), U^2)) : levvyhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(coeff(Reheq, y), v^2)) : leuuvhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, U^2), v)) :
       leuvvhR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Reheq, U), v^2)) : leuxyhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(coeff(coeff(Reheq, x), U), y)) : levxyhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(coeff(coeff(Reheq, x), y), v)) : leuvxhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(coeff(coeff(Reheq, x), U), v)) : leuvyhR := subs(subs_xyuv,
      coeff(coeff(coeff(Reheq, y), v), U)) : lexxhIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imheq, x^2)) :
       leyyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imheq, y^2)) : leuuhIm := subs(subs_xyuv,
```

coeff(Imheq, U^2)) : levvhIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imheq, v^2)) : lexxxhIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imheq, x^3)) : leyyyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imheq, y^3)) : leuuuhIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imheq, U^3)) : levvvhIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imheq, v^3)) : lexyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, x), y)) : lexuhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, x), U)) : lexvhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, x), v)) : leyuhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, y), U)) : leyvhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, y), v)) : leuvhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, U), v)) : lexxyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, x^2), y)) : leuxxhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, x^2), U)) : levxxhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, x^2), v)) : lexyyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, x), y^2)) : leuuxhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, x), U^2)) : levvxhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, x), v^2)) : leuyyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, y^2), U)) : levyyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, y^2), v)) : leuuyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, y), U^2)) : levvyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, y), v^2)) : leuuvhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, U^2), v)) : leuvvhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imheq, U), v^2)) : leuxyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Imheq, x), U), y)) : levxyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Imheq, x), y), v)) : leuvxhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Imheq, x), U), v)) : leuvyhIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Imheq, y), v), U)) : lexxgR := subs(subs_xyuv, coeff(Regeq, x^2)) : leyygR := subs(subs_xyuv, coeff(Regeq, y^2)) : leuugR := subs(subs_xyuv, coeff(Regeq, U^2)) : levvgR := subs(subs_xyuv, coeff(Regeq, v^2)) : lexxxgR := subs(subs_xyuv, coeff(Regeq, x^3)) : leyyygR := subs(subs_xyuv, coeff(Regeq, y^3)) : leuuugR := subs(subs_xyuv, coeff(Regeq, U^3)) : levvvgR := subs(subs_xyuv, coeff(Regeq, v^3)) : lexygR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, x), y)) : lexugR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, x), U)) : lexvgR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, x), v)) : leyugR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, y), U)) : leyvgR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, y), v)) : leuvgR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, U), v)) : lexxygR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, x^2), y)) : leuxxgR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, x^2), U)) : levxxgR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, x^2), v)) : lexyygR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, x), y^2)) : leuuxgR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, x), U^2)) : levvxgR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, x), v^2)) : leuyygR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, y^2), U)) : levyygR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, y^2), v)) : leuuygR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, y), U^2)) : levvygR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, y), v^2)) : leuuvgR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, U^2), v)) : leuvvgR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Regeq, U), v^2)) : leuxygR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Regeq, x), U), y)) : levxygR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Regeq, x), y), v)) : leuvxgR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Regeq, x), U), v)) : leuvygR := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Regeq, y), v), U)) : lexxgIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imgeq, x^2)) : leyygIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imgeq, y^2)) : leuugIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imgeq, U^2)) : levvgIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imgeq, v^2)) : lexxxgIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imgeq, x^3)) : leyyygIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imgeq, y^3)) : leuuugIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imgeq, U^3)) : levvvgIm := subs(subs_xyuv, coeff(Imgeq, v^3)) : lexygIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, x), y)) : lexugIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, x), U)) : lexvgIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, x), v)) : leyugIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, y), U)) : leyvgIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, y), v)) : leuvgIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, U), v)) : lexxygIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, x^2), y)) : leuxxgIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, x^2), U)) : levxxgIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, x^2), v)) : lexyygIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, x), y^2)) : leuuxgIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, x), U

```
^2)) : levvxgIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, x), v^2)) : leuyygIm :=
subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, y^2), U)) : levyygIm := subs(subs_xyuv,
coeff(coeff(Imgeq, y^2), v)) : leuuygIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, y), U
^2)) : levvygIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, y), v^2)) : leuuvgIm :=
subs(subs_xyuv, coeff(coeff(Imgeq, U^2), v)) : leuvvgIm := subs(subs_xyuv,
coeff(coeff(Imgeq, U), v^2)) : leuxygIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Imgeq, x),
U), y)) : levxygIm := subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Imgeq, x), y), v)) : leuvxgIm :=
subs(subs_xyuv, coeff(coeff(coeff(Imgeq, x), U), v)) : leuvygIm := subs(subs_xyuv,
coeff(coeff(coeff(Imgeq, y), v), U)) :
```

```
> lineqRI := {lexxhR, leyyhR, leuuhR, levvhR, lexxxhR, leyyyhR, leuuuhR, levvvhR, lexyhR, lexuhR,
    lexvhR, leyuhR, leyvhR, leuvhR,      lexxyhR, leuxxhR, levxxhR, lexyyhR, leuuxhR, levvxhR,
    leuyyhR, levyyhR, leuuyhR, levvyhR, leuuvhR, leuvvhR, leuxyhR, levxyhR, leuvxhR, leuvyhR,
    lexxhIm, leyyhIm, leuuhIm, levvhIm, lexxxhIm, leyyyhIm, leuuuhIm, levvvhIm, lexyhIm,
    lexuhIm, lexvhIm, leyuhIm, leyvhIm, leuvhIm, lexxyhIm, leuxxhIm, levxxhIm, lexyyhIm,
    leuuxhIm, levvxhIm, leuyyhIm, levyyhIm, leuuyhIm, levvyhIm, leuuvhIm, leuvvhIm, leuxyhIm,
    levxyhIm, leuvxhIm, leuvyhIm, lexxgR, leyygR, leuugR, levvgR, lexxxgR, leyyygR, leuuugR,
    levvvgR, lexygR, lexugR, lexvgR, leyugR, leyvgR, leuvgR, lexxygR, leuxxgR, levxxgR, lexyygR,
    leuuxgR, levvxgR, leuyygR, levyygR, leuuygR, levvygR, leuuvgR, leuvvgR, leuxygR, levxygR,
    leuvxgR, leuvygR, lexxgIm, leyygIm, leuugIm, levvgIm, lexxxgIm, leyyygIm, leuuugIm,
    levvvgIm, lexygIm, lexugIm, lexvgIm, leyugIm, leyvgIm, leuvgIm, lexxygIm, leuxxgIm,
    levxxgIm, lexyygIm, leuuxgIm, levvxgIm, leuyygIm, levyygIm, leuuygIm, levvygIm, leuuvgIm,
    leuvvgIm, leuxygIm, levxygIm, leuvxgIm, leuvygIm} :
```

```
>
```

```
> #Solving equations to find the hijR, etc. as a function of f1, etc.
  solRI := solve(lineqRI, fns_gh) :
Warning, solve may be ignoring assumptions on the input
variables.
```

```
> subs_fii := {f1_xx = Psi01 * 2 * f11, f1_yy = Psi01 * 2 * f22, f1_uu = Psi01 * 2 * f33, f1_vv = Psi01
    * 2 * f44, f1_xxx = Psi01 * 6 * f111, f1_yyy = Psi01 * 6 * f222, f1_uuu = Psi01 * 6 * f333, f1_vvv
    = Psi01 * 6 * f444, f1_xy = Psi01 * 1 * f12, f1_xu = Psi01 * 1 * f13, f1_xv = Psi01 * 1 * f14,
    f1_yu = Psi01 * 1 * f23, f1_yv = Psi01 * 1 * f24, f1_uv = Psi01 * 1 * f34, f1_xxy = Psi01 * 2
    * f112, f1_xxu = Psi01 * 2 * f113, f1_xxv = Psi01 * 2 * f114, f1_xyy = Psi01 * 2 * f122, f1_xuu
    = Psi01 * 2 * f133, f1_xvv = Psi01 * 2 * f144, f1_yyu = Psi01 * 2 * f223, f1_yyv = Psi01 * 2
    * f224, f1_yuu = Psi01 * 2 * f233, f1_yvv = Psi01 * 2 * f244, f1_uuv = Psi01 * 2 * f334, f1_uvv
    = Psi01 * 2 * f344, f1_xyu = Psi01 * 1 * f123, f1_xyv = Psi01 * 1 * f124, f1_xuv = Psi01 * 1
    * f134, f1_yuv = Psi01 * 1 * f234, f2_xx = Psi02 * 2 * f11, f2_yy = Psi02 * 2 * f22, f2_uu = Psi02
    * 2 * f33, f2_vv = Psi02 * 2 * f44, f2_xxx = Psi02 * 6 * f111, f2_yyy = Psi02 * 6 * f222, f2_uuu
    = Psi02 * 6 * f333, f2_vvv = Psi02 * 6 * f444, f2_xy = Psi02 * 1 * f12, f2_xu = Psi02 * 1 * f13,
    f2_xv = Psi02 * 1 * f14, f2_yu = Psi02 * 1 * f23, f2_yv = Psi02 * 1 * f24, f2_uv = Psi02 * 1 * f34,
    f2_xxy = Psi02 * 2 * f112, f2_xxu = Psi02 * 2 * f113, f2_xxv = Psi02 * 2 * f114, f2_xyy = Psi02
    * 2 * f122, f2_xuu = Psi02 * 2 * f133, f2_xvv = Psi02 * 2 * f144, f2_yyu = Psi02 * 2 * f223,
    f2_yyv = Psi02 * 2 * f224, f2_yuu = Psi02 * 2 * f233, f2_yvv = Psi02 * 2 * f244, f2_uuv = Psi02
    * 2 * f334, f2_uvv = Psi02 * 2 * f344, f2_xyu = Psi02 * 1 * f123, f2_xyv = Psi02 * 1 * f124,
    f2_xuv = Psi02 * 1 * f134, f2_yuv = Psi02 * 1 * f234, f3_xx = Psi03 * 2 * f11, f3_yy = Psi03 * 2
    * f22, f3_uu = Psi03 * 2 * f33, f3_vv = Psi03 * 2 * f44, f3_xxx = Psi03 * 6 * f111, f3_yyy = Psi03
    * 6 * f222, f3_uuu = Psi03 * 6 * f333, f3_vvv = Psi03 * 6 * f444, f3_xy = Psi03 * 1 * f12, f3_xu
    = Psi03 * 1 * f13, f3_xv = Psi03 * 1 * f14, f3_yu = Psi03 * 1 * f23, f3_yv = Psi03 * 1 * f24, f3_uv
    = Psi03 * 1 * f34, f3_xxy = Psi03 * 2 * f112, f3_xxu = Psi03 * 2 * f113, f3_xxv = Psi03 * 2
```

```
* f114, f3_xyy = Psi03 * 2 * f122, f3_xuu = Psi03 * 2 * f133, f3_xvv = Psi03 * 2 * f144, f3_yyu
= Psi03 * 2 * f223, f3_yyv = Psi03 * 2 * f224, f3_yuu = Psi03 * 2 * f233, f3_yvv = Psi03 * 2
* f244, f3_uuv = Psi03 * 2 * f334, f3_uvv = Psi03 * 2 * f344, f3_xyu = Psi03 * 1 * f123, f3_xyv
= Psi03 * 1 * f124, f3_xuv = Psi03 * 1 * f134, f3_yuv = Psi03 * 1 * f234, f4_xx = Psi04 * 2 * f11,
f4_yy = Psi04 * 2 * f22, f4_uu = Psi04 * 2 * f33, f4_vv = Psi04 * 2 * f44, f4_xxx = Psi04 * 6
* f111, f4_yyy = Psi04 * 6 * f222, f4_uuu = Psi04 * 6 * f333, f4_vvv = Psi04 * 6 * f444, f4_xy
= Psi04 * 1 * f12, f4_xu = Psi04 * 1 * f13, f4_xv = Psi04 * 1 * f14, f4_yu = Psi04 * 1 * f23, f4_yv
= Psi04 * 1 * f24, f4_uv = Psi04 * 1 * f34, f4_xxy = Psi04 * 2 * f112, f4_xxu = Psi04 * 2 * f113,
f4_xxv = Psi04 * 2 * f114, f4_xyy = Psi04 * 2 * f122, f4_xuu = Psi04 * 2 * f133, f4_xvv = Psi04
* 2 * f144, f4_yyu = Psi04 * 2 * f223, f4_yyv = Psi04 * 2 * f224, f4_yuu = Psi04 * 2 * f233,
f4_yvv = Psi04 * 2 * f244, f4_uuv = Psi04 * 2 * f334, f4_uvv = Psi04 * 2 * f344, f4_xyu = Psi04
* 1 * f123, f4_xyv = Psi04 * 1 * f124, f4_xuv = Psi04 * 1 * f134, f4_yuv = Psi04 * 1 * f234  } :
```

Computation of the centre manifold (see Campbell2009)

```
> with(LinearAlgebra) :
> #Computation of the phi01, phi02, phi03, phi04

Phi := ⟨sin(omega1·theta)|cos(omega1·theta)|sin(omega2·theta)|cos(omega2·theta)⟩ :
u := ⟨u1, u2, u3, u4⟩ :
Phiu := Multiply(Phi, u) :
Bmat := ⟨⟨0, omega1, 0, 0⟩|⟨-omega1, 0, 0, 0⟩|⟨0, 0, 0, omega2⟩|⟨0, 0, -omega2, 0⟩⟩ :
lin := -A·x + B·(x1 - e^(-τA)·x1t) :
phi11 := sin(0)·sin(0) + B·∫_(-1)^0 sin(omega1·(x + 1))·sin(omega1·x) dx - B·e^(-τA)·
    ∫_(-1-tau)^0 sin(omega1·(x + 1 + tau))·sin(omega1·x) dx :
phi12 := sin(0)·cos(0) + B·∫_(-1)^0 sin(omega1·(x + 1))·cos(omega1·x) dx - B·e^(-τA)·
    ∫_(-1-tau)^0 sin(omega1·(x + 1 + tau))·cos(omega1·x) dx :
phi21 := cos(0)·sin(0) + B·∫_(-1)^0 cos(omega1·(x + 1))·sin(omega1·x) dx - B·e^(-τA)·
    ∫_(-1-tau)^0 cos(omega1·(x + 1 + tau))·sin(omega1·x) dx :
phi22 := cos(0)·cos(0) + B·∫_(-1)^0 cos(omega1·(x + 1))·cos(omega1·x) dx - B·e^(-τA)·
    ∫_(-1-tau)^0 cos(omega1·(x + 1 + tau))·cos(omega1·x) dx :
phi33 := sin(0)·sin(0) + B·∫_(-1)^0 sin(omega2·(x + 1))·sin(omega2·x) dx - B·e^(-τA)·
    ∫_(-1-tau)^0 sin(omega2·(x + 1 + tau))·sin(omega2·x) dx :
```

$$phi34 := \sin(0)\cdot\cos(0) + B\int_{-1}^{0} \sin(omega2\cdot(x+1))\cdot\cos(omega2\cdot x)\,dx - B\cdot e^{-\tau A}\cdot \int_{-1-tau}^{0} \sin(omega2\cdot(x+1+tau))\cdot\cos(omega2\cdot x)\,dx :$$

$$phi43 := \cos(0)\cdot\sin(0) + B\int_{-1}^{0} \cos(omega2\cdot(x+1))\cdot\sin(omega2\cdot x)\,dx - B\cdot e^{-\tau A}\cdot \int_{-1-tau}^{0} \cos(omega2\cdot(x+1+tau))\cdot\sin(omega2\cdot x)\,dx :$$

$$phi44 := \cos(0)\cdot\cos(0) + B\int_{-1}^{0} \cos(omega2\cdot(x+1))\cdot\cos(omega2\cdot x)\,dx - B\cdot e^{-\tau A}\cdot \int_{-1-tau}^{0} \cos(omega2\cdot(x+1+tau))\cdot\cos(omega2\cdot x)\,dx :$$

$$K12 := \langle\langle phi11, phi21\rangle|\langle phi12, phi22\rangle\rangle^{-1} :$$
$$K34 := \langle\langle phi33, phi43\rangle|\langle phi34, phi44\rangle\rangle^{-1} :$$
$$Psi0 := \langle Psi01, Psi02, Psi03, Psi04\rangle :$$
$$Psi0_vals := [Psi01 = K12(1,2), Psi02 = K12(2,2), Psi03 = K34(1,2), Psi04 = K34(2,2)] :$$

> #Computing the h_ii : first PDE

$$f := \frac{C\cdot(x1^2 - \exp(-A\cdot tau)\cdot x1t^2)}{2} + \frac{D\cdot(x1^3 - \exp(-A\cdot tau)\cdot x1t^3)}{6} :$$

$$h := h_11(theta)*u1\^2 + h_12(theta)*u1*u2 + h_13(theta)*u1*u3 + h_14(theta)*u1*u4 + h_22(theta)*u2\^2 + h_23(theta)*u2*u3 + h_24(theta)*u2*u4 + h_33(theta)*u3\^2 + h_34(theta)*u3*u4 + h_44(theta)*u4\^2:$$

$$Phiu1 := map(eval, subs(theta = -1, evalm(Phiu))):$$
$$Phiu1t := map(eval, subs(theta = -1 - tau, evalm(Phiu))) :$$
$$x_ce := [x1 = Phiu1, x1t = Phiu1t] :$$
$$Phiu0h := map(eval, subs(theta = 0, evalm(Phiu + h))) :$$
$$Phiu1h := map(eval, subs(theta = -1, evalm(Phiu + h))) :$$
$$Phiu1th := map(eval, subs(theta = -1 - tau, evalm(Phiu + h))) :$$
$$x_cm := [x = Phiu0h, x1 = Phiu1h, x1t = Phiu1th] :$$
$$delhs := map(diff, h, theta) :$$
$$dhdu := \langle diff(h,u1)|diff(h,u2)|diff(h,u3)|diff(h,u4)\rangle :$$
$$derhs := map(collect, map(expand, evalm(Multiply(dhdu, Multiply(Bmat, u)) + Multiply(Phi, Psi0)\cdot subs(x_ce, f))), [u1,u2,u3,u4], distributed, factor) :$$
$$subs_u := \{u1 = 0, u2 = 0, u3 = 0, u4 = 0\}:$$
$$hdes := delhs - derhs :$$
$$de11 := subs(subs_u, coeff(hdes, u1\^2)) :$$
$$de12 := subs(subs_u, coeff(coeff(hdes, u1), u2)) :$$
$$de13 := subs(subs_u, coeff(coeff(hdes, u1), u3)) :$$
$$de14 := subs(subs_u, coeff(coeff(hdes, u1), u4)) :$$
$$de22 := subs(subs_u, coeff(hdes, u2\^2)) :$$
$$de23 := subs(subs_u, coeff(coeff(hdes, u2), u3)) :$$
$$de24 := subs(subs_u, coeff(coeff(hdes, u2), u4)) :$$
$$de33 := subs(subs_u, coeff(hdes, u3\^2)) :$$

```
de34 := subs(subs_u, coeff(coeff(hdes, u3), u4)) :
de44 := subs(subs_u, coeff(coeff(hdes, u4^2)) :
 st := time[real]( ) :
des := {de11, de12, de13, de14, de22, de23, de24, de33, de34, de44} :
 fns := {h_11(theta), h_12(theta), h_13(theta), h_14(theta), h_22(theta), h_23(theta),
     h_24(theta), h_33(theta), h_34(theta), h_44(theta)} :
temp := dsolve(des, fns) :
 changeC := [_C1 = C1, _C2 = C2, _C3 = C3, _C4 = C4, _C5 = C5, _C6 = C6, _C7 = C7, _C8
     = C8, _C9 = C9, _C10 = C10] :
 hsoln := simplify(expand(evalc(subs(changeC, value(temp))))) :
 time[real]( ) - st;
 hsoln0 := simplify(eval(subs(theta = 0, hsoln))) :
 hsoln1 := simplify(eval(subs(theta = -1, hsoln))) :
 hsoln1t := simplify(eval(subs(theta = -1 - tau, hsoln))) :
```

$$f := \frac{C\left(x1^2 - e^{-\tau A}\, x1t^2\right)}{2} + \frac{D\left(x1^3 - e^{-\tau A}\, x1t^3\right)}{6}$$

$$h := h_11(\theta)\, u1^2 + h_12(\theta)\, u1\, u2 + h_13(\theta)\, u1\, u3 + h_14(\theta)\, u1\, u4 + h_22(\theta)\, u2^2 + h_23(\theta)\, u2\, u3 + h_24(\theta)\, u2\, u4 + h_33(\theta)\, u3^2 + h_34(\theta)\, u3\, u4 + h_44(\theta)\, u4^2$$

$$Phiu1 := -\sin(\omega 1\sim)\, u1 + \cos(\omega 1\sim)\, u2 - \sin(\omega 2\sim)\, u3 + \cos(\omega 2\sim)\, u4$$

$$subs_u := \{u1 = 0, u2 = 0, u3 = 0, u4 = 0\}$$

204.293 **(1)**

```
> #Computing the h_ii: second PDE (takes 30min)
 bclhs := map(eval, subs(theta = 0, derhs)) :
bcrhs := map(collect, evalm(subs(x_cm, lin) + subs(x_ce, f) ), [u1, u2, u3, u4]) :
 consts := [C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8,  C9, C10]:
bceq := subs( hsoln0, hsoln1, hsoln1t, evalm(bclhs - bcrhs)) :
bc11 := collect(subs(subs_u, coeff(bceq, u1^2)), consts) :
bc12 := collect(subs(subs_u, coeff(coeff(bceq, u1), u2)), consts) :
bc13 := collect(subs(subs_u, coeff(coeff(bceq, u1), u3)), consts) :
bc14 := collect(subs(subs_u, coeff(coeff(bceq, u1), u4)), consts) :
bc22 := collect(subs(subs_u, coeff(bceq, u2^2)), consts) :
bc23 := collect(subs(subs_u, coeff(coeff(bceq, u2), u3)), consts) :
bc24 := collect(subs(subs_u, coeff(coeff(bceq, u2), u4)), consts) :
bc33 := collect(subs(subs_u, coeff(bceq, u3^2)), consts) :
bc34 := collect(subs(subs_u, coeff(coeff(bceq, u3), u4)), consts) :
bc44 := collect(subs(subs_u, coeff(bceq, u4^2)), consts) :
st := time[real]( ) :
 bcs := {bc11, bc12, bc13, bc14, bc22, bc23, bc24, bc33, bc34, bc44} :
consts := convert(consts, set):
 Csoln := map(simplify, solve(bcs, consts)) :
 time[real]( ) - st
```

$$consts := [C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10]$$

$$consts := \{C1, C10, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9\}$$

2045.684 **(2)**

```
> #Computation of the f_ijk
```

```
fu := collect(expand(subs(x_cm, f)), [u1, u2, u3, u4], distributed, factor) : ODE_nonlin :=
    fu :
f11 := subs(subs_u, coeff(ODE_nonlin, u1^2)) :
f12 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u1), u2)) :
f13 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u1), u3)) :
f14 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u1), u4)) :
f22 := subs(subs_u, coeff(ODE_nonlin, u2^2)) :
f23 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u2), u3)) :
f24 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u2), u4)) :
f33 := subs(subs_u, coeff(ODE_nonlin, u3^2)) :
f34 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u3), u4)) :
f44 := subs(subs_u, coeff(ODE_nonlin, u4^2)) :

f111 := subs(subs_u, coeff(ODE_nonlin, u1^3)) :
f222 := subs(subs_u, coeff(ODE_nonlin, u2^3)) :
f333 := subs(subs_u, coeff(ODE_nonlin, u3^3)) :
f444 := subs(subs_u, coeff(ODE_nonlin, u4^3)) :
f112 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u1^2), u2)) :
f113 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u1^2), u3)) :
f114 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u1^2), u4)) :
f122 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u2^2), u1)) :
f133 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u3^2), u1)) :
f144 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u4^2), u1)) :
f223 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u2^2), u3)) :
f224 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u2^2), u4)) :
f233 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u3^2), u2)) :
f244 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u4^2), u2)) :
f334 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u3^2), u4)) :
f344 := subs(subs_u, coeff(coeff(ODE_nonlin, u3), u4^2)) :
f123 := subs(subs_u, coeff(coeff(coeff(ODE_nonlin, u1), u2), u3)) :
f124 := subs(subs_u, coeff(coeff(coeff(ODE_nonlin, u1), u2), u4)) :
f134 := subs(subs_u, coeff(coeff(coeff(ODE_nonlin, u1), u3), u4)) :
f234 := subs(subs_u, coeff(coeff(coeff(ODE_nonlin, u2), u3), u4)) :
```

Computation of the coefficients a_ij

```
> #val_sub_DH:= [ A = 0.2, B = -1.6007,  C = -1.3724e-09, D = -1.2674e-18, omega1 = 1.9903,
      omega2 = 1.286,  tau = 4.169 ] : # Application pour variation de \tau_2
  val_sub_DH := [ A = 0.2, B = -1.6007,  C = -1.3724e-09, D = -1.2674e-18, omega1 = 1.286,
      omega2 = 1.9903,  tau = 4.169 ] : # Application pour variation de \tau_2


a11_val := subs(val_sub_DH, subs(Psi0_vals, subs(Csoln, subs(hsoln1t, subs(hsoln1,
    subs(subs_fii,  subs(solRI, a11)))))) :
a11_eval := evalf[6](a11_val);

 a12_val := subs(val_sub_DH, subs(Psi0_vals, subs(Csoln, subs(hsoln1t, subs(hsoln1,
    subs(subs_fii,  subs(solRI, a12)))))) :
```

```
a21_val := subs(val_sub_DH, subs(Psi0_vals, subs(Csoln, subs(hsoln1t, subs(hsoln1,
    subs(subs_fii, subs(solRI, a21)))))));
a22_val := subs(val_sub_DH, subs(Psi0_vals, subs(Csoln, subs(hsoln1t, subs(hsoln1,
    subs(subs_fii, subs(solRI, a22)))))));

a12_eval := evalf[6](a12_val);
a21_eval := evalf[6](a21_val);
a22_eval := evalf[6](a22_val);
```

$$a11_eval := 1.30724\ 10^{-20}$$
$$a12_eval := 2.47491\ 10^{-20}$$
$$a21_eval := -7.84122\ 10^{-20}$$
$$a22_eval := -3.89101\ 10^{-20} \quad \textbf{(3)}$$

```
> sigma_KK := a12_eval/a22_eval; delta_KK := a21_eval/a11_eval; sigma_KK·delta_KK - 1;

- 1 - (-sigma_KK·delta_KK);

C := -(delta_KK - 1)/(sigma_KK - 1)
```

$$sigma_KK := -0.6360585041$$
$$delta_KK := -5.998301766$$
$$2.815270848$$
$$2.815270848$$
$$C := -4.277537600 \quad \textbf{(4)}$$

```
>
```

Étude d'équations à retard appliquées à la régulation de la production de plaquettes sanguines

Résumé : L'objectif de cette thèse est d'étudier, à l'aide de modèles mathématiques, le mécanisme de régulation qui permet au corps de maintenir une quantité optimale de plaquettes sanguines. Le premier chapitre présente le contexte biologique et mathématique. Dans un second chapitre, un modèle pour la production des plaquettes est introduit qui suppose une régulation ponctuelle par le nombre de plaquettes du taux de différentiation des cellules souches vers la lignée mégacaryocytaire et du nombre de plaquettes produites par mégacaryocyte. Nous montrons que la dynamique de ce modèle est régie par une équation différentielle à retard $x'(t) = -\gamma x(t) + f(x(t))g(x(t-\tau))$, et nous obtenons ensuite de nouvelles conditions suffisantes pour la stabilité et l'oscillation des solutions de cette équation. Dans le troisième chapitre, nous analysons un second modèle pour la production des plaquettes qui considère cette fois-ci une régulation opérée en continu uniquement *via* la vitesse de maturation des mégacaryoblastes. L'analyse de stabilité nécessite d'adapter un cadre pré-existant aux cas où le paramètre de bifurcation n'est pas le retard, et permet de montrer que l'augmentation du taux de mort des mégacaryoblastes conduit à l'apparition de solutions périodiques, en accord avec les observations cliniques de la thrombopénie cyclique amégacaryocytaire. Le dernier chapitre est consacré l'analyse de stabilité d'une équation différentielle à deux retards qui apparait notamment dans le cadre de la production des plaquettes lorsque l'on considère que les plaquettes ont une durée de vie limitée.

Mots clés : mégacaryopoïèse, plaquettes, thrombopénie cyclique, analyse de stabilité, oscillations, retard, équation transcendante, Bifurcation de Hopf.

Study of delay differential equations with applications to the regulation of blood platelet production

Abstract : The object of this thesis is the study, using mathematical models, of the regulation mechanism maintaining an optimal quantity of blood platelets. The first chapter presents the biological and mathematical context of the thesis. In a second chapter, we introduce a model for platelet production assuming a regulation by the platelet quantity of both the differentiation rate of stem cells to the platelet cell line and the amount of platelets produced by each megakaryocyte. We show that the dynamic of this model corresponds to a delay differential equation $x'(t) = -\gamma x(t)+f(x(t))g(x(t-\tau))$, and we obtain for this equation new sufficient conditions for stability and for the oscillation of solutions. In a third chapter, we analyze a second model for platelet production in which the regulation is continuous through the maturation speed of megakaryocyte progenitors. The stability analysis requires to adapt a pre-existing framework to problems where the bifurcation parameter is not the delay, and allows to show that increasing the death rate of megakaryocyte progenitors leads to the onset of periodic solutions, in agreement with clinical observation of amegakaryocytic cyclical thrombocytopenia. The last chapter covers a differential equation with two delays that appears among others in a model of platelet production which considers that platelet death can both age-independent and age-dependent.

Keywords : Megakaryopoiesis, platelet, cyclical thrombocytopenia, stability analysis, oscillations, delay, transcendental equation, Hopf Bifurcation.

Image en couverture : Solution d'une équation différentielle à deux retards tracée dans l'espace de pseudo-phase.

ED 512
INFOMATHS
Ecole doctorale

UNIVERSITÉ DE LYON