



Mostafa Adimy

Directeur de Recherche à INRIA

INRIA Antenne Lyon la Doua

Bâtiment CEI-2

56, Boulevard Niels Bohr

69603 Villeurbanne

Tel : 04 72 43 74 88

E-mail : mostafa.adimy@inria.fr

Rapport sur le manuscrit présenté par

Monsieur Walid Djema

Pour l'obtention du doctorat à l'Université Paris-Sud

**“Understanding cell dynamics in cancer from control
and mathematical biology standpoints particular insights
into the modeling and analysis aspects in hematopoietic
systems and leukemia”**

Le manuscrit présenté par M. Walid Djema pour l'obtention du doctorat à l'université Paris-Sud est un document de 294 pages en anglais, qui contient une synthèse de ses travaux de recherche et la liste complète de ses publications. Ce volumineux document commence par une introduction générale et des rappels sur la biologie cellulaire, en lien avec les problèmes étudiés. Le cœur du document est découpé en 5 chapitres (Chapitre 3 à 7) regroupés en trois grandes parties. M. Walid Djema propose d'étudier divers modèles mathématiques pour l'hématopoïèse et la leucémie. Le chapitre d'introduction est relativement court. M. Walid Djema y présente le contexte de son travail, ainsi qu'une synthèse de ses principaux résultats. Il y introduit aussi un certain nombre d'outils mathématiques utilisés dans la suite du document : EDPs structurées en âge, équations à retard, stabilité des systèmes à retard, etc. Dans le chapitre 2, il donne un aperçu sur un certain nombre de principes biologiques en lien avec les phénomènes étudiés. Certains de ces principes sont classiques comme la notion du cycle cellulaire et ses

différentes phases. D'autres ont récemment émergés, comme par exemple, les cellules souches cancéreuses, la dormance et la plasticité cellulaire. L'objectif de la thèse est d'analyser de nouveaux modèles mathématiques pour l'hématopoïèse et la leucémie dans le but de mieux comprendre le comportement des cellules leucémiques ainsi que les effets des traitements. Les systèmes mathématiques utilisés sont basés sur des modèles de dynamique de populations cellulaires et plus particulièrement sur des systèmes à retard. Le retard représente la durée de la phase de prolifération (cycle cellulaire).

Dans la partie I (Chapitre 3 et 4), M. Walid Djema étudie des systèmes avec retards distribués pour modéliser les cellules hématopoïétiques. Dans le chapitre 3, il fait une analyse de stabilité d'une classe particulière de systèmes non-linéaires avec des retards distribués finis. Le système qu'il considère est basé sur un modèle introduit dans [*M. Adimy, F. Crauste, A. El Abdllaoui. Discrete-maturity structured model of cell differentiation with applications to acute myelogenous leukemia. Journal of Biological Systems (2008)*] et récemment étudié dans [*J.L. Avila, C. Bonnet, J. Clairambault, H. Özbay, S. I. Niculescu, F. Merhi, A. Ballesta, R. Tang, and J. P. Marie. Analysis of a new model of cell population dynamics in acute myeloid leukemia. In Delay Systems (2014)*]. La technique employée est basée sur la construction d'une fonctionnelle stricte de Lyapunov et Lyapunov-Krasovskii. Deux situations biologiques intéressantes l'ont amené à étudier les propriétés de stabilité des deux états d'équilibre : l'équilibre trivial pour l'hématopoïèse leucémique et l'équilibre positif pour les cellules saines. La convergence vers l'équilibre trivial modélise l'extinction des cellules leucémiques tandis que l'équilibre positif reflète le processus normal dans lequel toutes les générations de cellules hématopoïétiques survivent. M. Walid Djema a repris certains modèles récemment développés dans la littérature dans le but de les compléter. Il a étudié, pour les deux équilibres, la stabilité exponentielle. Il a donné une estimation de la vitesse de convergence des solutions vers ces équilibres. Il a prouvé la stabilité exponentielle globale de l'état trivial sous une condition meilleure que celle proposée dans littérature. Il a aussi développé une méthode d'approximation explicite qui donne le bassin d'attraction et qui assure la convergence exponentielle des trajectoires vers l'état stationnaire positif. Dans la perspective de décrire le blocage de la différenciation des cellules cancéreuses qui est une caractérisation de la leucémie myéloïde aiguë et aussi de modéliser les effets des traitements, il a étudié le cas des taux de différenciation et d'auto-renouvellement variables dans le temps. Il a également illustré comment la plasticité cellulaire, ainsi que des incertitudes liées aux modèles, peuvent générer des perturbations non-nulles dans les modèles étudiés.

Le chapitre 4 considère un cycle cellulaire de durée illimitée. Cela modélise le fait que des cellules peuvent être arrêtées pendant leur cycle durant un temps infini. Le système résultant étend le modèle du chapitre précédent au cas des retards distribués non-bornés. Comme dans le chapitre précédent, il utilise la technique de Lyapunov pour analyser la stabilité de l'équilibre trivial. Il considère aussi la plasticité cellulaire dans cette classe d'équations à retard. Il souligne le rôle que peut jouer la dé-différenciation dans la survie des cellules cancéreuses, qui est bien en ligne avec certaines observations médicales. Comme pour le chapitre précédent, M. Walid Djema considère le cas où les paramètres du système dépendent du temps.

Dans le chapitre 5, M. Walid Djema propose d'étudier un modèle de la dynamique des cellules souches hématopoïétiques (CSHs) introduit par [*M. Adimy, A. Chekroun and T.*

Touaoula. Age-structured and delay differential-difference model of hematopoietic stem cell dynamics. Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series B (2015)]. Les cellules sont soit dans la phase de prolifération soit dans la phase de repos. Ce modèle est plus général que les modèles de Mackey. Il ne suppose pas qu'après chaque division, nécessairement, les deux cellules filles entrent dans la phase de repos (cette hypothèse est la plus répandue dans les anciens travaux). Il suppose que seulement une fraction des cellules filles entre dans la phase de repos (prolifération à long terme) et que l'autre fraction retourne, immédiatement, dans la phase de prolifération pour se diviser à nouveau (prolifération à court terme). Autrement dit, les cellules actives dans le cycle cellulaire induisent ainsi une production rapide des cellules. Cette hypothèse conduit à une modification importante du modèle de Mackey qui ne peut plus être réduit à un système différentiel à retard classique. Elle permet d'obtenir un système différentiel et aux différences dont l'analyse s'avère plus compliquée qu'un système à retard classique. Le système différentiel et aux différences admet deux états d'équilibre : zéro, et - sous certaines conditions - un état d'équilibre positif. En utilisant des fonctions de Lyapunov, M. Walid Djema étudie la stabilité des deux équilibre.

Dans le chapitre 6, M. Walid Djema explore un modèle structuré en âge (McKendrick) décrivant la compétition entre les cellules cancéreuses et les cellules saines. Le modèle est réduit à un système à retard décrivant la dynamique des cellules saines, couplé à un système différentiel et aux différences modélisant la dynamique des cellules cancéreuses.

Dans le chapitre 7, M. Walid Djema analyse le rôle des facteurs de croissance et des traitements dans les systèmes hématopoïétiques. Il propose une description de la dynamique cellulaire où les paramètres du système dépendent de concentrations modélisant des facteurs de croissance ou un traitement.

Le travail réalisé par M. Walid Djema est à l'évidence conséquent, tant d'un point de vue mathématiques que biologique. Les apports scientifiques de la thèse me semble indéniables. En conclusion, M. Walid Djema fait montre, dans ce document, d'une excellente culture en biologie et d'une grande dextérité dans l'utilisation d'outils mathématiques. C'est pourquoi je donne un avis favorable à la soutenance de la thèse de M. Walid Djema.

Lyon, le 13 Novembre 2017



Mostafa Adimy