

Modélisation dans le domaine biomédical (Introduction à la biologie mathématique)

Jean Clairambault

Contenu du cours :

*1) Introduction, motivations pour la biologie mathématique :
intérêt de la part des biologistes et des médecins, et source de problèmes nouveaux pour les mathématiciens. Comportements remarquables observés en biologie (bistabilité, bifurcations, propagation d'ondes stationnaires, etc.), avec des explications mathématiques.*

*2) Rappels et compléments de mathématiques (kit de survie) :
Equations différentielles ordinaires (EDO) et systèmes dynamiques continus autonomes dans \mathbb{R}^n , stabilité, points stationnaires, cycles limites, bifurcations, exemples.*

*3) Dynamique des populations :
Modèles à une seule espèce ou plusieurs espèces en interaction, maladies infectieuses, prolifération cellulaire (normale et cancéreuse). Notions sur les EDP structurées physiologiquement et sur les équations différentielles à retard.*

*4) Équations de réaction-diffusion :
Membranes excitables, propagation d'ondes stationnaires, mouvement cellulaire.*

*5) Modèles d'événements moléculaires :
Réactions biochimiques (loi d'action de masse, cinétique michaélienne), phénomènes de seuil, boucles d'activation-inhibition, modèles physiologiques d'oscillateurs biologiques, modèles biochimiques pour le cycle cellulaire.*

**http://www-c.inria.fr/bang/JC/Jean_Clairambault.html
jean.clairambault@inria.fr**

Chapitre 1

Introduction, motivations pour la biologie mathématique

1.1 Pourquoi la biologie mathématique ?

L'objet de la biologie mathématique, c'est la représentation (alias *modélisation*), le plus souvent par des équations d'évolution, de phénomènes naturels du vivant. Pourquoi des équations d'évolution ? Parce que ce qui caractérise le vivant, c'est que "ça bouge". Ces équations peuvent être à temps discret (de la forme $X_{n+1} = F(X_n)$) ou plus souvent à temps continu, équations différentielles ordinaires (EDO), ou à retard (EDR), ou équations aux dérivées partielles (EDP). Mais un autre cadre est possible, discret et probabiliste, dans lequel le système passe d'un état donné à l'instant n à plusieurs états possibles à l'instant $n + 1$, avec une loi décrite par des probabilités de transition.

Les domaines d'application sont assez variés, et concernent toute la biologie (à quoi on rattache souvent l'écologie) : biologie moléculaire, biologie cellulaire, biologie animale ou végétale, voire sociologie. Les variables, suivant le niveau de description du phénomène considéré, pouvant être des molécules, des concentrations, des [populations de] cellules, des descripteurs de l'état physiologique d'organes (cœur, rein, foie), ou bien des individus plus ou moins autonomes, hommes, animaux, végétaux. Des équations utilisées dans un domaine se retrouvent souvent applicables dans un contexte complètement différent, à une autre échelle, mais posant le même problème mathématique.

En dehors de ces grands domaines de la modélisation du vivant, qui trouvent leurs applications par exemple en cancérologie (croissance tumorale et son traitement) ou en écologie appliquée (contrôle de maladies virales, microbiennes, ou parasitaires transmises par des agents divers), il y a tout ce qui ressortit au domaine de l'ingénieur : imagerie et analyse de signaux et d'images guidées par des modèles a priori et des méthodes d'extraction de l'information à partir des données d'observation (EEG, MEG, ECG, IRM, imagerie fonctionnelle, échographie, etc.) sur le cerveau, le cœur, le système vasculaire...

On peut donner au moins trois arguments “d’utilité” pour la biologie mathématique :

- *Modélisation*. Comprendre les phénomènes du vivant et prédire leur évolution. Vaste programme, qui n’a de sens que dans une vision réductionniste : on écrira toujours un modèle dans un but particulier, en ayant pour but de confronter ses sorties à des mesures expérimentales de variables observables, et en négligeant (i.e., en considérant comme constantes) les variables d’état qui n’interviennent que très peu dans l’évolution observée d’un système biologique.
- *Contrôle et optimisation du contrôle*. Contrôler ces phénomènes en changeant éventuellement le cours de leur évolution : c’est naturellement le principal objet de la médecine, qui traite des maladies de l’Homme, en intervenant au niveau des gènes (génomique), des molécules (pharmacologie), des populations de cellules ou des organes (physiologie intégrative), ou des populations d’individus (épidémiologie) pour ramener la santé. Mais il peut aussi s’agir d’agronomie, lorsque l’enjeu est par exemple le contrôle d’une population d’insectes (ou d’autres animaux, ou de végétaux) nuisibles.
- *Du grain à moudre pour les mathématiciens (production de théorèmes)*. Proposer de nouveaux problèmes d’origine biologique qui, correctement formalisés, font avancer les mathématiques. Avec en retour vers la biologie, une certitude : si c’est un théorème, c’est vrai et il est inutile d’en chercher empiriquement des contre-exemples. . .

1.2 Des principes pour *modéliser le vivant*

- *Échelles de description, modélisation multiéchelles*.

Les systèmes vivants sont souvent multiéchelles, de la molécule (gène = séquence d’ADN ; protéine = séquence d’acides aminés) à la cellule et à l’assemblée de cellules, du tissu ou de l’organe à l’individu, de l’individu à la population au sens démographique. Ils requièrent pour fonctionner des mécanismes d’intégration d’un échelon à l’autre. Un modèle peut se placer à un seul de ces niveaux, mais il doit parfois les intégrer, par exemple lorsqu’on donne un médicament cytotoxique qui a pour finalité de créer des lésions irréparables sur l’ADN des cellules cibles en perfusion intraveineuse.

- *Point de vue physiologique (“mécanistique”) et point de vue phénoménologique*.

Le point de vue du physiologiste (proche de celui du mathématicien) est de chercher à comprendre les phénomènes à décrire comme dus à un enchaînement de mécanismes qu’il est possible de contrôler individuellement. Dans le cadre d’un modèle mathématique, chacun de ces mécanismes peut être décrit par une équation

d'évolution. Celui du phénoménologue (physicien en général) est d'abord de décrire des lois d'évolution observée, sans avoir besoin nécessairement de comprendre les mécanismes qui les déterminent. Bien sûr, un point de vue physiologique à un niveau d'observation donné peut être considéré comme seulement phénoménologique à un niveau plus fin.

– *Point de vue déterministe et point de vue stochastique.*

Le cadre des équations différentielles pour les équations d'évolution impose l'unicité des trajectoires à condition initiale donnée. Ce cadre peut être considéré comme trop contraignant, ne laissant aucune place au hasard, alors que ce qui est toujours vrai en moyenne dans des populations d'individus en grand nombre peut ne plus l'être lorsque très peu d'individus interviennent dans le phénomène décrit (par exemple lorsqu'une molécule est présente en très petites quantités dans une cellule et que le hasard de ses rencontres peut amener des comportements différents). C'est pourquoi d'autres types de modèles sont proposés. Dits "individu-centrés" (*individual-based* ou *agent-based* models), ils reposent sur des simulations stochastiques (de type Monte Carlo) de réactions régies par des lois probabilistes intervenant dans des populations d'individus. Principal inconvénient : tant qu'on n'est pas passé à la limite continue (au sens où une loi de Poisson peut être considérée comme limite continue d'une loi binomiale, par exemple), pour passer d'un cadre probabiliste à un cadre complètement déterministe, les démonstrations ne sont pas aisées. On a a priori plus facilement des résultats, reposant sur l'existence et l'unicité locales de la solution dans le théorème de Cauchy-Lipschitz, dans le cadre déterministe.

– *Équations de conservation.*

Les systèmes vivants sont aussi des systèmes physiques et, comme en physique, on peut décrire leur évolution en faisant des bilans de masse, d'énergie, de nombre de molécules ou de cellules, etc.

– *"Systèmes complexes" (le tout est plus que la somme de ses parties).*

De grandes masses d'individus interagissant de façon simple peuvent donner lieu à des phénomènes complexes : description du mouvement et des motifs fugaces créés par les vols d'étourneaux, colonies de lucioles synchronisant leurs émissions lumineuses, par exemple. Ces phénomènes sont plutôt étudiés par les physiciens avec les outils de la physique statistique.

– *Non-linéarité et existence de solutions périodiques.*

Les organismes vivants sont limités dans l'espace et les phénomènes dont ils sont le siège ne peuvent pas en général être décrits par des équations linéaires, sinon

comme approximations (d'un système dynamique par son système linéarisé tangent au voisinage d'un point singulier, notamment).

En effet, le comportement asymptotique des systèmes linéaires est complètement connu et dépend toujours des conditions initiales, même lorsque ses solutions sont bornées (oscillateur harmonique $\ddot{x} = -\omega^2 x$ par exemple). En revanche les systèmes non linéaires (et aussi les systèmes à retard) peuvent présenter des solutions bornées dont le comportement asymptotique est complètement indépendant des conditions initiales (oscillateur de Van der Pol $\ddot{x} + \mu\dot{x}(x^2 - \alpha^2) + \omega^2 x = 0$ par exemple). Mais ils peuvent aussi présenter des solutions bornées dont le comportement, bien qu'il s'agisse de systèmes déterministes, est complètement imprévisible au-delà d'un horizon temporel très court à cause d'une dépendance très sensible des conditions initiales : systèmes dits chaotiques, dont on a pu présenter des exemples de survenue dans des modèles biologiques, et pas nécessairement en pathologie, au contraire ("Chaos is life, regularity is death", disait à peu près A. Goldberger à propos de rythme cardiaque dans les années 1980).

– *Robustesse et fragilité.*

La définition de la robustesse n'est pas bien fixée, ni en quoi elle diffère d'une notion plus classique de stabilité, mais elle se réfère toujours à un stimulus ou une perturbation du système dynamique. Par exemple, l'oscillateur de Van der Pol est robuste dans la mesure où une perturbation des conditions initiales n'affecte pas son comportement à long terme.

Mais il peut être aussi question de robustesse à propos de réseaux d'interactions, par exemple de réactions biochimiques au sein d'une cellule. En particulier les cellules cancéreuses sont insensibles à la plupart des mécanismes de contrôle de la prolifération, trouvant toujours un moyen de contourner les contrôles normaux. H. Kitano a proposé dans une série d'articles pour ces cellules la métaphore des réseaux des compagnies d'aviation : ils sont organisés autour d'un petit nombre de plaques tournantes (hubs). Si globalement sur le réseau, un jour donné, il revient plus cher (remplissage insuffisant, par exemple, ou encore mauvaises conditions atmosphériques) de faire transiter un vol indirect par un hub plutôt que par un autre, on change de hub pour le transit, d'où une certaine souplesse (et une imprévisibilité) dans les communications. En revanche, si tous les hubs sont hors service, plus rien ne marche, même pas les liaisons les plus élémentaires. Cette robustesse (tolérance aux pannes) se paie donc par une fragilité relative : si une attaque survient sur tous les hubs, le système est paralysé. H. Kitano propose d'utiliser cette idée pour orienter la recherche de nouvelles molécules anticancéreuses ciblant des hubs (à trouver) dans les réseaux de signalisation intracellulaire des cellules cancéreuses. Ce n'est pas une vue de l'esprit ; une seule molécule (l'imatinib) a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en bloquant une tyrosine kinase

chimérique (résultant d'une translocation de chromosomes) qui joue précisément ce rôle de hub dans la maladie.

– *Évolution, au sens darwinien.*

Les lignées d'individus, ou de cellules, évoluent en temps long à cause de la duplication imparfaite du matériel génétique (mutations) au cours du cycle de division cellulaire (qui est à la base de la prolifération des cellules, elle-même nécessaire à la survie, obtenue par le renouvellement des cellules vieillissantes, de la moelle osseuse hématopoïétique et de la muqueuse digestive, notamment. Lorsque les caractères acquis par ces mutations sont viables et confèrent de plus un avantage sélectif à ceux qui en sont porteurs, avantage sélectif résultant d'un changement de l'environnement, ces caractères diffusent dans la population, tout simplement parce que ceux qui ne les possèdent pas sont moins adaptés au nouvel environnement et survivent moins longtemps.

Ces modifications du génotype peuvent prendre des générations dans les espèces animales, ou au contraire être très rapides pour des organismes (cellules cancéreuses, bactéries, parasites, virus) dotées d'une instabilité génomique qui rend les mutations plus probables parce que moins contrôlées que dans le cas de cellules saines, par exemple. C'est ce qui est à la base de l'explication du développement de souches résistantes aux médicaments, par exemple, car une forte pression thérapeutique modifie l'environnement de ces organismes, sélectionnant ceux qui développent des mécanismes de résistance (par exemple modification conformationnelle de la protéine chimérique BCR-ABL caractéristique de la LMC, la rendant insensible à l'imatinib).

La génétique des populations et la dynamique évolutionnaire des gènes s'occupent de ces questions, en termes probabilistes, ou à l'aide d'EDP.

1.3 Quelques phénomènes qualitatifs d'ordre mathématique observés en biologie

On tentera d'en donner d'abord des exemples mathématiques simples, puis de montrer des situations biologiques dans lesquelles on retrouve ces comportements, ce qui peut conduire à proposer des modèles mathématiques adaptés à leur description. Citons :

- *Seuils et "switches" (transitions raides).*
- *Bistabilité.*
- *Bifurcations.*
- *Oscillations, solutions périodiques, cycles limites.*

- Systèmes “lents-rapides”, membranes excitables, salves (bouffées, rafales).
- Propagation d’ondes stationnaires.
- Instabilité de Turing et formation de motifs.

1.4 Aspects techniques

Un modèle ayant été construit (toujours dans un but précis d’explication d’un phénomène naturel), il faut en déterminer les paramètres par la confrontation de ses prédictions à des données expérimentales. Encore faut-il pour cela que le modèle soit *identifiable*, i.e., que les observations disponibles du système biologique décrit permettent d’en isoler tous les paramètres ; ce ne sera pas le cas si par exemple les observations ne permettent jamais que d’avoir accès au produit [ou à la somme, mais pas les deux] de deux de ces paramètres.

L’identification reposera par exemple sur un critère de moindres carrés des écarts entre observations expérimentales et sorties du modèle en fonction de ses paramètres. Des algorithmes d’optimisation numérique peuvent alors être employés, mais ils sont souvent sensibles à leur initialisation, i.e., il est souhaitable de disposer au départ d’un jeu de paramètres vraisemblables, sans quoi l’algorithme d’optimisation peut ne pas converger. On parle de *problèmes inverses* lorsque des observations on attend la reconstruction d’une fonction cachée (inaccessible aux mesures, mais sur laquelle on a des connaissances a priori) du système observé, par exemple l’onde de dépolarisation électrique du muscle cardiaque, alors qu’on ne mesure qu’un électrocardiogramme à la surface du thorax.

Les observations faites nécessitent souvent pour pouvoir les exploiter de recourir à des techniques de traitement statistique du signal (qui ne s’improvisent pas, il y a des spécialistes de ces méthodes) : filtrage, détection de ruptures, analyses temps-fréquence, etc.

Lorsque le modèle construit est suffisamment documenté (validé) par des mesures expérimentales (à obtenir en collaboration avec des biologistes intéressés par l’éclairage que peut leur apporter un modèle, en évitant toutefois de leur dire qu’on va tout leur expliquer avec des équations), on peut en entreprendre l’analyse mathématique : vérification de la positivité des variables biologiques, existence et unicité des solutions, analyse de leur stabilité, prédictions qualitatives sur le comportement du système décrit.

Lorsque le modèle a été construit pour en proposer un contrôle théorique (aux fins de traitement pharmacologique d’une maladie, par exemple), il faut se poser la question de l’optimisation de ce contrôle, en général optimisation numérique, mais il est parfois possible de proposer des théorèmes sur l’optimalité du contrôle.

Chapitre 2

Rappels et compléments de mathématiques

Sauf mention explicite du contraire (en particulier contrôle extérieur dépendant du temps), les systèmes dynamiques considérés ici sont tous continus et *autonomes*, i.e., de la forme $\frac{dX}{dt} = F(X)$, et non $F(X, t)$; on peut aussi bien les appeler des *champs de vecteurs* : le vecteur vitesse sur une trajectoire solution ne dépend que de sa position dans l'espace, et pas du temps.

2.1 Systèmes dynamiques linéaires à coefficients constants

Un système dynamique linéaire à coefficients constants (si les coefficients ne sont pas constants, ce n'est pas un système autonome), c'est la donnée dans \mathbb{R}^n d'une condition initiale X_0 et d'une équation différentielle linéaire (équation d'évolution) $\frac{dX}{dt} = A.X$, où A est une matrice carrée réelle à coefficients constants. Les trajectoires solutions $t \mapsto X(t)$ sont entièrement déterminées par la condition initiale X_0 et données par le flot exponentiel $t \mapsto \Phi_t = e^{tA}$, application de \mathbb{R} dans $\mathcal{L}(\mathbb{R}^n, \mathbb{R}^n)$ [le flot étant défini de façon générale par $\Phi(t, X_0) = \Phi_t(X_0) = X(t)$, position à l'instant t de l'unique solution de condition initiale X_0]. Ici, $X(t) = \Phi_t(X_0) = e^{tA}.X_0$. L'étude de ces trajectoires repose donc sur le calcul de l'exponentielle de la matrice tA , c'est-à-dire d'abord sur sa réduction à la forme diagonale, ou à défaut triangulaire, dans une base adaptée. Les valeurs propres de la matrice A déterminent la stabilité du seul point fixe du système, l'origine : dans une projection sur un sous-espace caractéristique associé à la valeur propre λ (réelle ou complexe, donc éventuellement dans le complexifié de cet espace), une trajectoire est de la forme $X(t) = e^{\lambda t}[P_1(t), \dots, P_d(t)]^T$, où les P_i sont des polynômes de degré strictement inférieur à la dimension d de l'espace (et même de degré zéro si le sous-espace est un sous-espace propre, ce qui est toujours le cas si la matrice A est diagonalisable).

2.1.1 Classification des systèmes linéaires en dimension 2

On se limitera au cas des systèmes linéaires non dégénérés, i.e., $\frac{dX}{dt} = A.X$, avec A inversible (le cas dégénéré est celui de l'équation linéaire $x' = kx, y' = 0$, de solution $(x_0 e^{kt}, y_0)$). En se plaçant dans une base de vecteurs propres, ou si c'est impossible dans une base où l'un des vecteurs est propre, on obtient alors les cas suivants pour les trajectoires au voisinage de l'origine, si $P_A(x) = \det(A - xI) = (x - \lambda)(x - \mu)$:

- λ et μ réels, $\lambda > \mu > 0$: nœud instable, répulseur pour $t > 0$ (les trajectoires s'écartent de l'origine), attracteur pour $t < 0$ (les trajectoires s'en rapprochent) ;
- λ et μ réels, $\lambda = \mu > 0$: si A est diagonalisable, nœud instable en étoile (toutes les directions sont propres ; homothétie), répulseur pour $t > 0$, attracteur pour $t < 0$; et si A n'est pas diagonalisable (une seule direction propre), nœud instable (comme dans le cas précédent) dit impropre ;
- λ et μ réels, $\lambda < \mu < 0$: comme dans le premier cas, en inversant le sens du temps : nœud stable ;
- λ et μ réels, $\lambda = \mu < 0$: comme dans le second cas, en inversant le sens du temps : nœud stable étoilé ou impropre ;
- λ et μ complexes conjugués $\gamma \pm i\delta$:
 - si $\Re(\lambda) = \gamma = 0$, (i.e., $P_A(x) = x^2 + \delta^2$) : centre (trajectoires : ellipses) ;
 - si $\Re(\lambda) = \gamma < 0$: foyer stable (attracteur pour $t > 0$, répulseur pour $t < 0$) ;
 - si $\Re(\lambda) = \gamma > 0$: foyer instable (répulseur pour $t > 0$, attracteur pour $t < 0$) ;
- $\lambda < 0 < \mu$: point-selle, attracteur et répulseur dans deux directions distinctes.

NB : Comme on ne peut pas toujours obtenir des expressions faciles à manipuler de ces valeurs propres, on utilise plutôt le déterminant et la trace de la matrice A (toujours supposée inversible) : $\det A = \lambda\mu$ et $\text{tr } A = \lambda + \mu$. Si $\det A < 0$, l'origine est un point-selle, donc instable. Si $\det A > 0$, mais $\text{tr } A > 0$, l'origine est encore instable (nœud instable si le discriminant $(\text{tr } A)^2 - 4 \det A$ est positif ou nul, foyer instable dans le cas contraire). Si $\det A > 0$, avec $\text{tr } A < 0$, l'origine est stable (nœud stable si le discriminant $(\text{tr } A)^2 - 4 \det A$ est positif ou nul, foyer stable dans le cas contraire). Et si $\det A > 0$, avec $\text{tr } A = 0$, l'origine est un centre (pas de stabilité, du moins pas au sens d'un point fixe stable d'un système linéaire).

2.1.2 Cas général des systèmes linéaires : décomposition en somme directe de l'espace \mathbb{R}^n en sous-espaces stable, central et instable

Soit $P_A(x) = \prod_j (x - \lambda_j)^{r_j}$ le polynôme caractéristique de A , les valeurs propres λ_j étant toutes distinctes, chacune de multiplicité r_j , et soit $E_j = \text{Ker}(A - \lambda_j I)^{r_j}$ le sous-espace caractéristique associé à la valeur propre λ_j . Alors, en notant :

$$E^s = \bigoplus_{\Re(\lambda_j) < 0} E_j \text{ (sous-espace stable)}$$

$$E^c = \bigoplus_{\Re(\lambda_j) = 0} E_j \text{ (sous-espace central)}$$

$$E^u = \bigoplus_{\Re(\lambda_j) > 0} E_j \text{ (sous-espace instable),}$$

on a : $\mathbb{R}^n = E^s \oplus E^c \oplus E^u$, i.e. l'espace entier se décompose en somme directe de ses sous-espaces stable, central et instable, et au voisinage de l'origine les projections des trajectoires sur ces sous-espaces sont comme leurs noms l'indiquent des nœuds ou des foyers stables, des centres et des nœuds ou des foyers instables (ainsi par exemple un point-selle dans \mathbb{R}^2 est caractérisé par une droite vectorielle stable et une instable).

2.2 Systèmes non linéaires : propriétés locales

On se donne une condition initiale X_0 et une équation d'évolution $\frac{dX}{dt} = F(X)$, i.e., un système d'équations $\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, \dots, x_j, \dots, x_n)$, $1 \leq i \leq n$, où F est suffisamment différentiable d'un ouvert de \mathbb{R}^n dans \mathbb{R}^n . Le théorème de Cauchy-Lipschitz assure l'existence locale de trajectoires solutions (c'est-à-dire d'un flot, voir la définition au paragraphe précédent) au voisinage de tout X_0 de \mathbb{R}^n où F est définie. Connaître le flot Φ est équivalent à savoir intégrer le système (ou encore, à trouver les courbes intégrales du champ de vecteurs F).

Chaque fois que c'est possible, on se ramène au voisinage de chaque point singulier (i.e., chaque zéro X_0 de F , ou point stationnaire, du système, ou encore point fixe du flot : $\forall t, \Phi_t(X_0) = X_0$) à un problème linéaire par l'étude du système linéarisé tangent en X_0 : $\frac{dX}{dt} = F'(X_0) \cdot X = J_{X_0} F \cdot X = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(X_0) \right] \cdot X$ grâce au *théorème de Hartman-Grobman*, qui assure l'équivalence *topologique*, i.e., à conjugaison près par un homéomorphisme ($\Phi_t = H^{-1} \circ e^{tJ_{X_0} F} \circ H$), entre le système initial et son linéarisé tangent en tout point singulier X_0 *hyperbolique*, i.e., où les valeurs propres de la matrice jacobienne $J_{X_0} F$ sont à partie réelle non nulle. Les points singuliers X_0 sont les

points contenus dans l'intersection $\bigcap_{i=1}^n f_i^{-1}(0)$ des *nullclines* $f_i(x_1, \dots, x_j, \dots, x_n) = 0$, hypersurfaces (courbes pour un système plan) sur lesquelles s'annulent les différentes composantes du vecteur vitesse $\frac{dX}{dt}$.

N.B. : on a utilisé jusqu'ici le terme "stabilité" d'un point fixe au sens le plus intuitif, celui des systèmes linéaires, i.e. toute trajectoire suffisamment voisine du point fixe converge vers ce point. Mais dans le cas des systèmes non linéaires, ce cas de stabilité est appelé "stabilité asymptotique". Il existe une autre notion plus générale de stabilité locale, la "stabilité au sens de Lyapounov", ou stabilité tout court, par opposition à la stabilité asymptotique, et qui exprime la propriété suivante : toute trajectoire démarrant suffisamment près du point fixe en restera aussi proche qu'on voudra en temps grand, i.e., $\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0 / d(x_0 - x) < \delta \Rightarrow \forall t > 0, d(x_0, \Phi_t(x)) < \varepsilon$. On définit aussi dans le cas des systèmes non linéaires la notion de point fixe "attracteur" lorsque toutes les trajectoires suffisamment proches du point fixe convergent vers ce point en temps positif (resp. répulseur si la convergence a lieu en temps négatif). En ôtant le "suffisamment proches du point fixe" de cette définition, on obtient aussi la notion de point fixe "globalement attracteur". Le plus grand voisinage d'un point fixe attracteur dans lequel toute trajectoire converge vers le point fixe est le "bassin d'attraction" du point fixe ; dire qu'il est globalement attracteur revient à dire que son bassin d'attraction est l'espace tout entier. Un point fixe localement (resp. globalement) asymptotiquement stable est donc un point fixe stable (tout court, c'est-à-dire au sens de Lyapounov) qui est également localement (resp. globalement) attracteur.

De manière analogue au cas des systèmes linéaires, on a dans le cas général (non linéaire) en un point fixe X_0 de F la notion de variétés stable, centrale et instable $\mathcal{V}^s, \mathcal{V}^c$ et \mathcal{V}^u , qui généralisent les sous-espaces de même nom, auxquels elles sont tangentes en X_0 (les sous-espaces en question étant ceux du système linéarisé tangent en X_0 , le système linéaire $\frac{dX}{dt} = J_{X_0} F.X$, i.e., $T_{X_0} \mathcal{V}^s(X_0, F) = E^s(J_{X_0} F)$, etc., où par exemple la variété stable est définie par : $\mathcal{V}^s(X_0, F) = \{X \in \mathbb{R}^n / \lim_{t \rightarrow +\infty} \Phi_t(X) = X_0\}$; c'est donc la notion de stabilité asymptotique qui est présente ici) : théorème de la variété stable pour un point singulier hyperbolique, de la variété centrale pour un point singulier quelconque.

Dans le cas d'un point singulier hyperbolique, on peut caractériser d'après le théorème de Hartman-Grobman sa stabilité par la partie réelle du spectre de la matrice jacobienne en ce point. Mais dans le cas d'un point singulier non hyperbolique (i.e., s'il y a 0 ou des imaginaires purs dans le spectre), le recours au théorème de Hartman-Grobman n'est plus possible. Pour prouver la stabilité d'un point singulier X_0 non hyperbolique, on peut chercher s'il existe une *fonction de Lyapounov*, i.e., une fonction réelle définie au voisinage de X_0 , nulle en X_0 , strictement positive ailleurs et strictement décroissante le long des trajectoires du système $\frac{dX}{dt} = F(X)$, i.e., si $X(t) = \Phi_t(Y)$, une fonction V telle que $V(Y) = V(X(0)) = 0, V(X(t)) > 0$ en tout $X(t) \neq X(0) = Y$, et telle que

$\frac{\partial}{\partial t} (V \circ \Phi_t(Y)) = \langle \nabla_X V, F(X) \rangle < 0$ en tout $X(t) \neq X(0) = Y$. Une telle fonction est souvent une fonction d'énergie du système. On peut démontrer qu'alors $Y = X(0)$ en est un point fixe stable.

2.3 Systèmes non linéaires : propriétés globales

Ensembles limites et attracteurs, cycles limites, théorème de Poincaré-Bendixson dans le plan :

Un système dynamique différentiable sur un ouvert de \mathbb{R}^n étant donné par son flot Φ , on appelle trajectoire ou orbite (resp. orbite future, resp. passée) d'un point X l'ensemble $\Gamma_X = \{\Phi_t(X), t \in \mathbb{R}\}$ (resp. $\Gamma_X^+ = \{\Phi_t(X), t \in \mathbb{R}_+\}$, resp. $\Gamma_X^- = \{\Phi_t(X), t \in \mathbb{R}_-\}$). Une orbite périodique de période T est une trajectoire fermée Γ_X qui n'est pas un point fixe et qui est telle que $\forall Y \in \Gamma_X, \Phi_T(Y) = Y$. C'est le cas du cercle pour l'oscillateur harmonique $x' = y, y' = -\omega^2 x$, avec $T = 2\pi/\omega$, ou du premier modèle prédateur-proie de Lotka-Volterra $x' = x(1 - y), y' = \mu y(x - 1)$ -le point stationnaire $(1, 1)$ est un centre entouré d'une infinité de trajectoires fermées- pour lesquels l'amplitude du cycle limite dépend des conditions initiales ; c'est aussi le cas pour l'oscillateur de Van der Pol $x' = \mu(y - \frac{1}{3}x^3 + \alpha^2 x), y' = -\frac{\omega^2}{\mu}x$, pour lequel en revanche ni l'amplitude de la trajectoire fermée ni sa période ne dépendent des conditions initiales.

On appelle point ω -limite (resp. α -limite) d'une trajectoire Γ_X un point Y tel qu'il existe une suite $(t_n)_{n \in \mathbb{N}}$ de \mathbb{R}_+ (resp. de \mathbb{R}_-) tendant vers $+\infty$ (resp. $-\infty$) telle que $Y = \lim_{n \rightarrow +\infty} \Phi_{t_n}(X)$.

L'ensemble des points ω -limites de Γ_X est l'ensemble ω -limite de Γ_X , noté $\omega(\Gamma_X)$ (même définition avec α à la place de ω). les ensembles $\omega(\Gamma_X)$ et $\alpha(\Gamma_X)$ sont fermés, de plus non vides et compacts si Γ_X est contenu dans un compact, mais surtout invariants par le flot, i.e., $\forall t \in \mathbb{R}, \Phi_t(\omega(\Gamma_X)) \subset \omega(\Gamma_X)$.

Une orbite périodique qui est un ensemble ω -limite et qui de plus est isolée comme orbite périodique (i.e., telle que $\exists U(\text{ouvert}) \supset \Gamma_X / \forall Y \in U \setminus \Gamma_X, \Gamma_Y$ n'est pas une orbite périodique) est un cycle limite. Un cycle limite est attracteur (resp. répulseur) s'il admet un voisinage dans lequel toutes les orbites futures (resp. passées) se rapprochent de lui d'aussi près qu'on veut.

Dans le plan, on a le théorème de Poincaré-Bendixson : un ensemble limite non vide et compact d'un système dynamique de \mathbb{R}^2 qui ne contient aucun point stationnaire est une orbite périodique (donc un cycle limite). Ou encore : Si Γ est une orbite confinée dans un compact du plan qui ne contient pas de point stationnaire, alors soit Γ est une orbite périodique, soit Γ s'enroule autour d'une orbite périodique. Pour obtenir une région de confinement du flot, il suffit de trouver un compact sur tous les bords duquel le champ F est rentrant, i.e., le vecteur vitesse est dirigé vers l'intérieur.

Dans le plan, on appelle *portrait de phases* la représentation (esquissée) des trajec-

toires du système dynamique $x' = f_1(x, y), y' = f_2(x, y)$ dans laquelle on fait apparaître les points stationnaires et les nullclines $f_1(x, y) = 0$ et $f_2(x, y) = 0$, de façon à pouvoir donner une direction approximative au vecteur vitesse d'après les signes de x' et y' dans chaque région du plan limitée par les nullclines. L'*analyse de stabilité linéaire* consiste à étudier la stabilité des points stationnaires du système linéarisé tangent.

L'existence de cycles limites est un phénomène qui ne peut se rencontrer que dans le cas de systèmes non linéaires. Les systèmes linéaires peuvent présenter des foyers, ou des cycles (ellipses ou des cercles en dimension 2, orbites périodiques de l'oscillateur harmonique $x' = y, y' = -\omega^2 x$), mais pas des cycles limites. Les orbites périodiques d'un système linéaire ne sont pas des ensembles ω -limites et ne sont pas isolées.

Exemple explicite de cycle limite attracteur (où l'origine est un point stationnaire instable) : $x' = -y + x(1 - x^2 - y^2), y' = x + y(1 - x^2 - y^2)$ (étude : exercice ; passer en coordonnées polaires).

Autre exemple, non explicite : les oscillations de la glycolyse, voir Strogatz, 7.3, avec détermination d'une région de confinement pour prouver l'existence d'un cycle limite.

2.4 Bifurcations des systèmes dynamiques

Une bifurcation d'un système dynamique, c'est une modification de la nature de ses points stationnaires ou de ses cycles limites (stabilité ou instabilité d'une ou plusieurs solutions suivant les conditions initiales) due au changement de la valeur d'un paramètre du système, le paramètre de bifurcation. L'analyse de bifurcation (ou de continuation-bifurcation si on fait varier continûment le paramètre de bifurcation) d'un système dynamique $\frac{dX}{dt} = F(X, a)$ en fonction du paramètre de bifurcation a consiste à étudier le comportement asymptotique des solutions $X(t)$ pour $t \rightarrow \pm\infty$, solutions stationnaires, cycles limites ou explosion.

Différents types de bifurcations présentées dans le cas de systèmes en dimension 1 ou 2 (réf. Drazin, *Nonlinear systems*, ch. 1, avec représentation graphique de la valeur de la solution stationnaire x_∞ en fonction du paramètre a) :

- Bifurcation selle-nœud : $x' = a - x^2, y' = -y$: pour $a < 0$, il n'y a pas de solution stationnaire, et pour $a > 0$, il y en a 2 : $(-\sqrt{a}, 0)$, point-selle (valeurs propres $2\sqrt{a}$ et -1) et $(\sqrt{a}, 0)$, nœud stable (valeurs propres $-2\sqrt{a}$ et -1).
- Bifurcation transcritique : pour l'équation logistique $x' = x(a - bx)$ avec $b \geq 0$; si $b = 0$, stabilité du seul point fixe 0 ssi $a < 0$; si $b > 0$, deux solutions : 0 (stable pour $a < 0$, instable sinon) et a/b (le contraire). Il y a croisement en $(0, 0)$ de deux diagrammes : stabilité puis instabilité de la solution nulle, instabilité puis stabilité de la solution a/b , lorsque a franchit en croissant la valeur 0.
- Bifurcation fourche ("pitchfork") : $x' = x(a - bx^2)$:

si $b > 0$, bifurcation surcritique en $a = 0$ (passage de 1 à 2 solutions stationnaires stables au franchissement de la valeur critique $a = 0$): en $a = 0$, la solution nulle, de stable pour $a < 0$, devient instable pour $a > 0$. Apparaissent aussi pour $a > 0$ deux solutions stables, qui sont $\pm\sqrt{a/b}$, séparées par la solution nulle (dite alors *séparatrice* devenue instable : il y a *bistabilité*, c'est-à-dire que suivant que la valeur initiale x_0 est positive ou négative -i.e., d'un côté ou de l'autre de la séparatrice $x = 0$ dans le plan (x, a) - , la solution stationnaire x_∞ sera positive ($\sqrt{a/b}$) ou négative ($-\sqrt{a/b}$), restant toujours du signe de x_0 .

et si $b < 0$, bifurcation sous-critique en $a = 0$: il n'y a pas de solution stationnaire stable du tout si $a > 0$, et passage de 1 à 0 solution stationnaire stable au franchissement de la valeur critique $a = 0$. Dans ce cas, au contraire du précédent, en $a = 0$, la solution nulle cesse d'être stable, ce qu'elle était pour $a < 0$, avec en plus les deux solutions instables $\pm\sqrt{a/b}$ jouant le rôle de séparatrices : pour $a < 0, b < 0$, suivant la position de la valeur initiale x_0 par rapport à la courbe séparatrice $x^2 = a/b$, il y a convergence vers $x = 0$ en temps grand ou au contraire "explosion en temps fini", lorsqu'il existe une valeur de t qui annule la solution générale $\frac{1}{x^2} = \frac{b}{a} + ke^{-2at}$ avec $k = \frac{-b}{ax_0^2} \left(x_0^2 - \frac{a}{b} \right)$ de l'équation de Bernoulli initiale.

- Bistabilité et hystérésis : lorsqu'il y a bistabilité (coexistence pour les mêmes valeur du paramètre de deux solutions stationnaires stables possibles, en fonction des conditions initiales) une modification du paramètre peut faire disparaître l'une de ces solutions stationnaires stables lorsque le paramètre franchit un seuil dans un sens, ou l'autre lorsque le paramètre franchit un seuil dans l'autre sens : $a < \theta_1 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x_{\infty,1}$; $\theta_1 \leq a \leq \theta_2 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x_{\infty,1}$ ou $x_{\infty,2}$ (suivant la valeur de la condition initiale $x(0)$); $a > \theta_2 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x_{\infty,2}$. Lorsque ces deux seuils (θ_1 et θ_2) sont distincts, on dit que le système (bistable) présente de l'hystérésis (ou hystérèse). En pratique, la solution stationnaire stable saute d'une branche à l'autre du *diagramme de bifurcation*, qui représente les solutions stationnaires $x_\infty(a)$ comme fonction (multivoque) du paramètre a , le saut se faisant en θ_2 , de $x_{\infty,1}$ à $x_{\infty,2}$, lorsque a croît et en θ_1 , de $x_{\infty,2}$ à $x_{\infty,1}$, lorsque a décroît.

Un paradigme d'hystérésis (exercice) : $x' = y - x(x^2 - 1), y' = x - y + a$. Pour a strictement compris entre $-\sqrt{32/27} \approx -1.089$ et $+\sqrt{32/27} \approx +1.089$ (valeurs pour lesquelles la y-nullcline ($y = x + a$) est tangente à la x-nullcline ($y = x^3 - x$), au point stationnaire $(x, y) = \pm(\sqrt{2/3}, -\sqrt{2/27})$), il y a bistabilité : un point stationnaire instable encadré par deux stables. Si on fait varier a de -1.5 à 1.5 et retour, en $+1.089$ à l'aller, et en -1.089 au retour (en prenant pour condition initiale au pas $k + 1$ la solution stationnaire obtenue au pas k), la solution stationnaire saute d'une branche stable à l'autre (vers le haut à l'aller, vers le bas au retour).

– Bifurcation de Hopf :

La bifurcation de Hopf *surcritique*, c'est quand une modification continue des paramètres d'un système dynamique transforme une solution stationnaire stable en cycle limite stable (=attracteur). Un exemple standard de bifurcation de Hopf surcritique lorsque le paramètre traverse une valeur dite critique -ici, $a = 0$ sur l'axe des a - est le système $x' = -y + (a - x^2 - y^2)x$, $y' = x + (a - x^2 - y^2)y$, soit en coordonnées polaires : $r' = r(a - r^2)$, $\theta' = 1$. Quand on représente les trajectoires stables dans l'espace (y, a, x) , on a pour $a \leq 0$ le point stationnaire $(0, 0)$; et pour $a > 0$ le point stationnaire $(0, 0)$ existe toujours, mais est instable, alors qu'apparaît le cycle limite stable -ou attracteur- (ici, c'est un cercle) $r^2 = a$: le terme cubique $-r^3$ ajouté au système linéaire $r' = ar$ l'empêche d'exploser et le stabilise. Si on regarde les valeurs propres de la jacobienne à l'origine, on trouve $a \pm i$: stabilité en $(0, 0)$ pour $a < 0$, et instabilité pour $a \geq 0$, i.e., dès que les 2 valeurs propres complexes conjuguées franchissent l'axe imaginaire pur ; mais alors il y a une trajectoire stable : le cercle $x^2 + y^2 = a$.

Il y a aussi la bifurcation de Hopf *sous-critique*, dans laquelle un cycle limite *instable* vient se confondre avec une solution stationnaire stable, la rendant brusquement instable, avec la possibilité d'un saut de grande amplitude vers un autre cycle limite, lui, stable. Un exemple en est le système : $r' = r(a + r^2 - r^4)$, $\theta' = \omega + br^2$ en $a = 0$ (ici c'est le terme $-r^5$ qui stabilise les solutions, que a soit > 0 ou < 0 , alors que le terme cubique $+r^3$ au contraire déstabilise le système linéaire $r' = ar$) : pour $a < 0$, il y a toujours un point stationnaire stable ($r = 0$) et de plus, si $-1/4 < a < 0$, il y a bistabilité : un cycle limite stable (=attracteur), le cercle $r^2 = 1/2 + \sqrt{1/4 + a}$ séparé de l'origine (point stationnaire stable) par un cycle limite instable (=répulsor), le cercle $r^2 = 1/2 - \sqrt{1/4 + a}$. Pour $-1/4 < a < 0$, ce cycle limite instable joue le rôle de séparatrice : quand la condition initiale r_0 est du côté de 0, les trajectoires convergent vers 0, et quand elle est du côté du cycle limite stable (=attracteur), elles convergent vers ce cycle limite stable. Mais surtout (c'est ce qui caractérise la bifurcation de Hopf sous-critique), lorsque $a \leq 0$ s'annule, le cycle limite instable se rétrécit jusqu'à englober le point stationnaire stable $r = 0$ qui devient alors instable ; les solutions sautent alors vers l'autre cycle limite, car pour $a \geq 0$, il ne reste plus de stable que le cycle limite stable $r^2 = 1/2 + \sqrt{1/4 + a}$. Quand une bifurcation de Hopf est-elle *surcritique* et quand est-elle *sous-critique* ? Ce n'est pas toujours facile à voir. En principe, le passage de la solution stationnaire -qui est alors un *foyer*- stable au cycle limite stable donne lieu à un saut quand la bifurcation est sous-critique (et pas quand elle est surcritique), mais l'amplitude du saut peut être petite. . . Surtout, il y a un phénomène d'hystérésis dans la bifurcation de Hopf sous-critique : si on renverse le sens de variation du paramètre, la bifurcation inverse du cycle limite stable vers la solution stationnaire stable ne se fait pas pour la même valeur du paramètre. On peut aussi dans les cas génériques ci-dessus

caractériser la bifurcation de Hopf surcritique/sous-critique par le signe du terme non linéaire dominant dans le développement de $r' - ar$ ou, plus généralement, en exprimant le système en coordonnées cartésiennes dans \mathbb{R}^2 , le signe devant X de la partie réelle de $\frac{X' - (J_{X_0}F).X}{\|X\|^2}$: $-$, c'est une surcritique, $+$, c'est une sous-critique (pour un système dynamique différentiable suffisamment général, on peut se ramener topologiquement au voisinage d'un point singulier à l'une de ces deux formes).

On peut penser que du point de vue de l'ingénieur, une bifurcation de Hopf sous-critique est beaucoup plus "méchante" (i.e., plus difficile à contrôler) qu'une surcritique, voir à ce sujet p. ex. Yuen, P.K., Bau H.H. *Rendering a subcritical Hopf bifurcation supercritical*, Journal of Fluid Mechanics, Vol. 317, pp. 91-110, 1996.]

Références : Yu. Kuznetsov, *Elements of practical bifurcation theory*, Springer 1995, et aussi S. Strogatz, *Nonlinear dynamics and chaos*, ch. 8., pp. 248 sq., où est mentionnée aussi la propriété d'hystérésis (associée à la bistabilité) de ce système : pour r_0 quelconque, si on fait varier a en croissant de $-\infty$ à $+\infty$, lorsqu'on passe par $a = 0$, la solution stable saute de 0 (seule solution stable pour a suffisamment négatif) au cycle limite stable ; mais quand on fait varier a en sens inverse, on (=la solution stable) saute du cycle limite stable $r^2 = 1/2 + \sqrt{1/4 + a}$ au point stationnaire stable 0 non plus en $a = 0$, mais lorsque a franchit la valeur $a = -1/4$, et ceci quelle que soit la condition initiale r_0 . Sur un oscilloscope, on verrait une ligne droite continue devenir -brusquement- des oscillations d'amplitude fixe en tournant le bouton du paramètre a en 0 dans le sens croissant, et ces oscillations redevenir une ligne droite continue -aussi brusquement- en ne repassant que par $a = -1/4$ dans l'autre sens. C'est un phénomène assez riche, qu'on retrouve par exemple dans des modèles d'influx nerveux : naissance ou extinction d'oscillations d'un potentiel d'action périodique.

Le cycle limite $r^2 = 1/2$ apparu ex nihilo ("out of the clear blue sky", écrit Strogatz, il n'y avait rien à cet emplacement pour $a < -1/4$) pour $a = -1/4$ dans le cas du système $r' = r(a + r^2 - r^4)$, $\theta' = \omega + br^2$ est seulement *semi-stable*, i.e., stable à l'extérieur ($r_0^2 > 1/2$) et instable à l'intérieur ($r_0^2 < 1/2$): cycle limite stable et instable sont confondus lorsque $a = -1/4$ en un seul cycle $r^2 = 1/2$, et "se décolle" pour $a > -1/4$. En regardant dans l'autre sens, i.e., en faisant décroître a , de 0 à $-1/4$, on peut dire que les deux cycles limites $r^2 = 1/2 + \sqrt{1/4 + a}$ et $r^2 = 1/2 - \sqrt{1/4 + a}$ s'annihilent et disparaissent complètement pour $a = -1/4$. On dit qu'il y a en $a = -1/4$ une *bifurcation de cycles limites* (un stable et un instable ou rien), bifurcation selle-nœud de cycles limites pour Strogatz, bifurcation pli de cycles limites pour J.-P. Françoise, "blue sky catastrophe" pour Jordan et Smith, mais il ne s'agit plus ici de bifurcation de Hopf.

Pour parler de manière moins empirique de la bifurcation de Hopf, on peut citer le

Théorème (Hopf, 1942)

Soit un champ de vecteurs : $\frac{dX}{dt} = F(x, a)$ dépendant d'un paramètre (de bifurcation) a , dont l'origine est pour tout $a \in \mathbb{R}$ un point stationnaire, et dont le champ linéarisé tangent à l'origine $\left(\frac{dX}{dt} = \frac{\partial F}{\partial X}(0, a).X\right)$ a pour tout a deux valeurs propres complexes conjuguées $\lambda(a)$ et $\overline{\lambda(a)}$ telles que pour $a > 0$, $\Re(\lambda(a)) > 0$ (donc l'origine est un point stationnaire instable) et $\Re(\lambda(0)) = 0$, aucune autre valeur propre n'étant à partie réelle nulle. Si l'application $a \mapsto \Re(\lambda(a))$ est dérivable en 0 et si $\frac{d\Re(\lambda(a))}{da}(0) > 0$ (i.e., si le graphe $\{(a, [\lambda(a), \overline{\lambda(a)}])\}$, $a \in \mathbb{R}$ traverse transversalement l'axe imaginaire pur), il y a naissance en $a = 0$ de cycles limites de période voisine de $T = \frac{2\pi}{|\lambda(0)|}$ et d'amplitude voisine de $2\sqrt{a}$ (pour $a \approx 0$).

2.5 Exercices d'application

1. Flot du système linéaire dans \mathbb{R}^2 : $\frac{dX}{dt} = \begin{bmatrix} \lambda & 1 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} X$.
2. Montrer que si A , matrice réelle (2,2), a deux valeurs propres complexes conjuguées $\lambda = \gamma \pm i\delta$, alors elle est semblable sur \mathbb{R} à une matrice de similitude directe $K = \begin{bmatrix} \gamma & -\delta \\ \delta & \gamma \end{bmatrix}$, qui est telle que $e^{tK} = e^{\gamma t} \begin{bmatrix} \cos \delta t & -\sin \delta t \\ \sin \delta t & \cos \delta t \end{bmatrix}$, autre matrice de similitude. (C'est donc uniquement la partie réelle des valeurs propres qui détermine la stabilité d'un système linéaire, foyer stable "sink" - si $\Re(\lambda) < 0$, foyer instable "source" - si $\Re(\lambda) > 0$; la partie imaginaire ne donne que le sens et la vitesse de rotation dans la trajectoire solution, tourbillon autour de l'origine.)
3. Montrer que le système de \mathbb{R}^3 : $\frac{dX}{dt} = [-2y + yz - x^3, x - xz - y^3, xy - z^3]^T$ (où $X = [x, y, z]^T$) admet l'origine comme point fixe non hyperbolique, mais qu'on peut trouver une fonction de Lyapounov de la forme $V(X) = ax^2 + by^2 + cz^2$, et en déduire que l'origine est un point fixe stable de ce système.
4. Etudier le système différentiel non linéaire dans \mathbb{R}^2 : $\begin{cases} x' = x^2 + y^2 - 5 \\ y' = 2 - xy \end{cases}$
5. Soit le système différentiel non linéaire : $\begin{cases} x' = x(3 - x - 2y) \\ y' = y(2 - x - y) \end{cases}$ (modèle de compétition entre espèces animales de type Lotka-Volterra, cf. Strogatz, 6.4).
Déterminer les points d'équilibre de ce système et vérifier qu'ils sont tous hyperboliques. Les classer en nœuds (stables ou instables), points-selles, etc.

6. Soit le système différentiel non linéaire : $\begin{cases} x' = x^2y - x + b \\ y' = -x^2y + 1 \end{cases}$ où $b \in \mathbb{R}$.

Déterminer les points d'équilibre de ce système et donner, quand c'est possible, leur nature dans les cas suivants : $b = 1$, $b = -\frac{1}{2}$, $b = 0$.

7. On donne le système différentiel dans \mathbb{R}^2 : $\begin{cases} x' = x(2 - x - y) \\ y' = y(-3 + 4x - x^2) \end{cases}$

Déterminer les points fixes du système et donner leur nature. Sur un graphique, tracer les nullclines et les points fixes avec leurs directions stable(s) et instable(s) quand elles existent. Préciser la direction du vecteur tangent aux trajectoires (i.e., $x' > 0$, $y' < 0$, etc.) et le représenter sur le graphique. Sens de parcours sur les trajectoires qui s'enroulent autour de l'unique foyer situé dans le premier quadrant ?

8. On donne le système différentiel dans \mathbb{R}^2 : $\begin{cases} x' = -x - 2y \\ y' = -x - y + x^3 \end{cases}$

Calculer et représenter graphiquement les nullclines et les points stationnaires de ce système. Vérifier qu'ils sont tous hyperboliques et déterminer leur nature en précisant chaque fois que cela a un sens les sous-espaces stable et instable du système linéarisé tangent. Préciser le sens de parcours (en temps positif) des trajectoires au voisinage des foyers et esquisser un portrait de phase (classer pour cela les régions du plan suivant les signes de x' et de y').

9. On donne le système différentiel dans \mathbb{R}^2 :

$$\begin{cases} x' = x - y - x^3 \\ y' = x + y - y^3 \end{cases}$$

a/ Représenter sur un même graphique les deux nullclines $y = x - x^3$ et $-x = y - y^3$ et montrer que ce système n'admet pas d'autre point fixe que l'origine. (On pourra raisonner ainsi : par invariance de la figure par rotation d'angle $\frac{\pi}{2}$, il suffit de montrer que le système $y = x(1 - x^2)$, $-x = y(1 - y^2)$ n'a pas pas d'autre solution que la solution évidente $(0, 0)$ dans le premier quadrant $x \geq 0$, $y \geq 0$; montrer que pour des raisons de signes on doit avoir $1 - x^2 > 0$, i.e. $|x| < 1$ et $1 - y^2 < 0$, i.e. $|y| > 1$; vérifier qu'alors on devrait avoir $0 < x(1 - x^2) < 1$ et $y > 1$, ce qui est incompatible avec l'équation de la première nullcline.)

b/ Déterminer la nature du point fixe (et sa stabilité) ainsi que le sens de parcours des trajectoires à son voisinage.

c/ Montrer que la couronne $\{1 < x^2 + y^2 < 2\}$ est une région de confinement pour le flot (on montrera que le vecteur tangent à toute trajectoire fait aux bords de cette région un angle obtus avec le vecteur normal unitaire sortant, i.e. que le champ est

toujours *rentrant* dans cette région du plan). En déduire, à l'aide du théorème de Poincaré-Bendixson, que le système admet une orbite périodique.

10. Soit l'équation dans \mathbb{R} : $x'' + ax'(x^2 + x'^2 - 1) + x = 0, a > 0$.

(i) En posant $y = x'$, transformer cette équation en un système autonome dans \mathbb{R}^2 . Trouver ses points fixes et les classer.

(ij) Montrer que ce système a un cycle limite circulaire, trouver son amplitude et sa période.

(iij) Déterminer la stabilité de ce cycle limite.

(iv) Montrer qu'il n'y a pas d'autres orbites périodiques.

11. (Une vision détaillée de la bifurcation de Hopf surcritique) On donne l'équation différentielle dans \mathbb{R}^2 :

$$\vec{x}' = A\vec{x} - \|\vec{x}\|^2 \vec{x}$$

où A admet deux valeurs propres complexes conjuguées $\alpha \pm i\omega$, avec $\omega \neq 0$ (on rappelle que \mathbb{R}^2 admet alors toujours une base orthonormée dans laquelle l'endomorphisme qui a pour matrice A dans la base canonique s'écrit $\begin{bmatrix} \alpha & -\omega \\ \omega & \alpha \end{bmatrix}$: on pourra se placer d'emblée dans une telle base).

a/ Calculer le produit scalaire $\langle \vec{x}, A\vec{x} \rangle = {}^t \vec{x} A \vec{x}$ dans une telle base. Montrer que $\vec{0}$ est le seul point fixe du système.

b/ Montrer que si $\alpha \leq 0$, alors $V(\vec{x}) = \|\vec{x}\|^2$ est une fonction de Lyapounov stricte dans \mathbb{R}^2 pour le point fixe $\vec{0}$ du système, qui est donc globalement et asymptotiquement stable.

c/ Montrer que si $\alpha > 0$, alors d'une part le point fixe $\vec{0}$ est instable, d'autre part la couronne $(C) = \{ \vec{x}, \sqrt{\alpha} - \varepsilon \leq \|\vec{x}\| \leq \sqrt{\alpha} + \varepsilon \}$, où ε est assez petit, par exemple $\varepsilon \leq \frac{\alpha}{2}$, est une région de confinement pour le flot. On calculera pour cela le produit scalaire du vecteur tangent aux trajectoires avec le vecteur unitaire sortant de (C) , $\frac{\vec{x}}{\|\vec{x}\|}$ pour $\|\vec{x}\| = \sqrt{\alpha} + \varepsilon$, et $-\frac{\vec{x}}{\|\vec{x}\|}$ pour $\|\vec{x}\| = \sqrt{\alpha} - \varepsilon$. En déduire, à l'aide du théorème de Poincaré-Bendixson, que le système admet alors au moins une orbite fermée. Montrer, en faisant tendre ε vers 0 dans le raisonnement précédent, que le cercle $C(\vec{0}, \sqrt{\alpha})$ est une telle orbite fermée. Qu'est-ce qui détermine le sens de parcours sur cette trajectoire ?

d/ Montrer par l'absurde que le système n'admet aucune autre orbite fermée : s'il en existait une autre, comme les trajectoires ne se rencontrent pas, elle serait soit entièrement dans $\|\vec{x}\| > \sqrt{\alpha}$, soit entièrement dans $\|\vec{x}\| < \sqrt{\alpha}$; en intégrant sur une période T d'une telle hypothétique orbite fermée la fonction $\langle \vec{\nabla} V, \vec{x}' \rangle$, où $V(\vec{x}) = \|\vec{x}\|^2$, obtenir une contradiction.

e/ Retrouver ces résultats en exprimant le système en coordonnées cartésiennes et

en passant en coordonnées polaires.

12. On donne le système différentiel dans \mathbb{R}^2 :

$$\begin{cases} x' = -y + x(x^2 + y^2 - \frac{1}{2})(1 - x^2 - y^2) \\ y' = x + y(x^2 + y^2 - \frac{1}{2})(1 - x^2 - y^2) \end{cases}$$

a/ Montrer que ce système équivaut en coordonnées polaires au système

$$r' = r \left(r^2 - \frac{1}{2} \right) (1 - r^2), \quad \theta' = 1$$

Que se passe-t-il si $r_0 = 0, 1$ ou $\frac{1}{\sqrt{2}}$? On supposera ces cas exclus dans la suite.

b/ En posant $y = r^2$, montrer que ce système se transforme en

$$\frac{y'}{y \left(y - \frac{1}{2} \right) (1 - y)} = 2, \quad \theta' = 1.$$

En utilisant la décomposition en éléments simples

$$\frac{1}{y \left(y - \frac{1}{2} \right) (1 - y)} = \frac{4}{y - \frac{1}{2}} - \frac{2}{y} + \frac{2}{1 - y},$$

montrer que cette équation s'intègre en $\lambda \frac{\left(y - \frac{1}{2} \right)^2}{y(1 - y)} = e^t$, avec $\lambda = \frac{y_0(1 - y_0)}{\left(y_0 - \frac{1}{2} \right)^2}$,

i.e.
$$\frac{\left(r^2 - \frac{1}{2} \right)^2}{\frac{1}{4} - \left(r^2 - \frac{1}{2} \right)^2} = \frac{e^t}{\lambda}.$$

c/ Montrer que : (i) si $0 < y_0 < \frac{1}{2}$, alors $\forall t, 0 < y < \frac{1}{2}$; (ij) si $\frac{1}{2} < y_0 < 1$, alors $\forall t, \frac{1}{2} < y < 1$; (iij) si $y_0 > 1$, alors $\forall t, y > 1$ (on pourra utiliser la relation $y' = 2y \left(y - \frac{1}{2} \right) (1 - y)$ pour étudier, dans chacun de ces cas, les variations de y et de $1 - y$).

d/ En déduire dans tous les cas l'expression en coordonnées polaires du flot et étudier le comportement à l'infini des trajectoires (il y a un point fixe stable, un cycle limite instable et un cycle limite stable : faire un dessin illustrant ces résultats).

13. Laptev et Nikulin (*A mathematical model of the proliferative activity of epidermis in normal and psoriatic skin. Biophysics, Vol. 48, pp. 76-81, 2003*) ont proposé le

modèle suivant pour la croissance de la peau :
$$\begin{cases} x' &= -ax + \frac{xy}{1 + Ky} \\ y' &= by - \gamma y^2 - \frac{xy}{1 + Ky} \end{cases}$$

où x représente la densité en cellules proliférantes et y la densité en cellules quiescentes (= en phase G_0) dans les couches basales de l'épiderme.

Le terme $-ax$ est un facteur d'autorégulation naturelle de la prolifération. Les termes en $\frac{xy}{1 + Ky}$ correspondent dans le cas présent respectivement (pour x') au taux de prolifération des cellules basales et (pour y') au lent déplacement des cellules des couches basales non proliférantes vers les couches superficielles de l'épiderme (stratum granulosum, stratum corneum) de la même quantité de cellules, de façon à maintenir l'homéostasie tissulaire de ces mêmes couches basales. Le terme d'accroissement $by - \gamma y^2$ en y représente une croissance, non par division cellulaire, mais -un peu artificiellement ici, car il n'y a pas de bilan de nombre de cellules dans ces équations- le maintien d'une tendance intrinsèque à la croissance pour maintenir une épaisseur suffisante de la peau, avec un terme de contrôle quadratique pour éviter un épaississement excessif. On peut contester cette représentation, mais les auteurs nous disent que les sorties graphiques de ce modèle sont en accord avec leurs observations cliniques de la prolifération de l'épiderme, normal, ou pathologique dans le cas du psoriasis.

Tous les paramètres sont supposés strictement positifs. On fixera les paramètres suivants : $a = 2/3$, $b = 1/4$ et $K = 1$, γ pouvant prendre toute valeur positive.

1) Donner les points stationnaires (x^*, y^*) de ce système avec les matrices jacobiniennes $J^* = J_{(x^*, y^*)}$ correspondantes. Calculer dans chaque cas $\det J^*$, $\text{tr } J^*$ et $\Delta^* = (\text{tr } J^*)^2 - 4 \det J^*$.

2) Montrer que l'origine est toujours instable. Comment interpréter ce résultat physiologiquement ?

3) Montrer l'existence d'un point stationnaire à prolifération nulle, toujours stable si $\gamma > \frac{1}{8}$, toujours instable sinon. Quelle est la nature de ce point stationnaire dans chacun de ces cas ? Et que penser de la réalité physiologique de ce cas $\gamma > \frac{1}{8}$?

4) Montrer l'existence d'un troisième point stationnaire pour lequel la prolifération peut être non nulle. Étudier sa stabilité et montrer qu'il existe en $\gamma = \frac{1}{20}$ une transition entre stabilité et instabilité qui est une bifurcation de Hopf. En déduire l'existence d'oscillations soutenues pour γ voisin de $\frac{1}{20}$ par valeurs inférieures.

5) Résumer le comportement asymptotique de ce système en fonction de γ .

14. Schnackenberg a considéré en 1979 le système de réactions chimiques suivant :

$A \rightleftharpoons X, B \rightarrow Y, 2X + Y \rightarrow 3X$, avec les taux de réaction associés k_1 et k_{-1} , k_2 et k_3 , respectivement. On suppose que les concentrations des produits sources A et B sont en très large excès par rapport à celles des réactants X et Y respectivement, si bien qu'on peut faire l'hypothèse que $\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = 0$.

a) Expliquer pourquoi la cinétique de la réaction s'écrit alors :

$$\begin{cases} \frac{d[X]}{dt} = k_1[A] - k_{-1}[X] + k_3[X]^2[Y] \\ \frac{d[Y]}{dt} = k_2[B] - k_3[X]^2[Y] \end{cases}$$

Dédimensionnaliser ce système (i.e., proposer de nouvelles variables $x=u[X], y=v[Y], \tau=wt$, où u, v, w sont des constantes à déterminer) pour le transformer, avec a et b constantes, en :

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = a - x + x^2y \\ \frac{dy}{d\tau} = b - x^2y \end{cases}$$

Montrer que le flot de ce système admet une région de confinement de la forme $x \geq a, 0 \leq y \leq k, x + y \leq a + b + m$ pour ses trajectoires dans le plan (x, y) , les paramètres k et m étant à déterminer en fonction des constantes a et b .

b) Étudier les points stationnaires du système et leur stabilité en fonction des paramètres a et b . Vérifier qu'il existe une partition par la cubique $(a+b)^3 + a - b = 0$ du [quart de] plan de paramètres (a, b) en deux régions, l'une, illimitée, dans laquelle le système de paramètres (a, b) admet un point stationnaire stable unique dans le plan (x, y) , l'autre, intérieur d'une lunule compacte pour laquelle le système correspondant n'a pas de point stationnaire stable dans le plan (x, y) , mais un cycle limite stable (pour ce dernier point, utiliser le théorème de Poincaré-Bendixson, en remarquant qu'autour d'un point stationnaire instable il y a toujours un petit disque dans lequel toutes les trajectoires sont sortantes).

c) Montrer qu'en tout point (a, b) sur la cubique, il y a pour le système dynamique en (x, y) correspondant une bifurcation de Hopf (vérifier que lorsque la trace de la jacobienne s'annule, elle change de signe, et que le discriminant $\Delta = (\text{tr}J)^2 - 4 \det J$ est alors négatif).

d) Représenter graphiquement cette cubique dans le plan de paramètres (a, b) en utilisant le changement de variables $X = a + b, Y = a - b$, et la partition du [quart de] plan de paramètres (a, b) en zones de stabilité.

2.6 Bibliographie restreinte

- Britton. *Essential Mathematical Biology*. N.F. Britton, Springer, 2003.
- Drazin. *Nonlinear systems*. P.G. Drazin, Cambridge University Press, 1992.
- Edelstein-Keshet. *Mathematical models in biology* L. Edelstein-Keshet, Birkhäuser, 1988.
- Françoise. *Oscillations en biologie*. J.-P. Françoise, Springer, 2005.
- Glass et Mackey. *From clocks to chaos: the rhythms of life* L. Glass, M.C. Mackey, Princeton, 1988.
- Goldbeter. *Biochemical oscillations and cellular rhythms: the molecular bases of periodic and chaotic behaviour*. A. Goldbeter, Cambridge University Press, 1996.
- Hirsch et Smale. *Differential Equations, Dynamical Systems, and Linear Algebra*. M. Hirsch, S. Smale, Academic Press, 1974. Seconde édition augmentée : *Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos*. M. Hirsch, S. Smale, Academic Press, 2004.
- Jordan et Smith. *Nonlinear ordinary differential equations*. D.W. Jordan, P. Smith, Oxford University Press, 1977, 1987, 1999.
- Keener et Sneyd. *Mathematical physiology*. J. Keener, J. Sneyd, Springer, 1998.
- Kuznetsov. *Elements of practical bifurcation theory*, Yu. Kuznetsov, Springer 1995
- Murray. *Mathematical biology*. J. Murray, Springer, 1989, 2002.
- Perko. *Differential equations and dynamical systems*. L. Perko, Springer, 1991.
- Perthame. *Transport equations in biology*. B. Perthame, Springer, 2006.
- Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos*. S. Strogatz, Addison-Wesley, 1994.

Chapitre 3

Dynamique des populations

3.1 Modèles EDO les plus simples, à une variable, pour la croissance des populations, notamment cellulaires

- Modèle exponentiel. Le plus simple, le modèle linéaire : $\frac{dx}{dt} = kx$, croissance explosive pour $k > 0$, décroissance exponentielle si $k < 0$; le modèle affine convergent : $\frac{dx}{dt} = k(x_\infty - x)$: convergence vers x_∞ , en croissant si $x(0) < x_\infty$ (modèle de Von Bertalanffy), en décroissant sinon (intégrer et représenter les trajectoires solutions).
- Modèle logistique. Pour rendre compte d’une limitation de la croissance par le milieu environnant (contraintes biomécaniques, métabolisme), limitation active lorsque la taille de la population dépasse un certain seuil, on peut ajouter un terme en $-x^2$ au terme linéaire du modèle exponentiel (c’est ce qu’a fait Verhulst en 1838). On obtient ainsi le *modèle logistique* continu : $\frac{dx}{dt} = kx \left(1 - \frac{x}{x_\infty}\right)$, $k > 0, x_\infty > 0, x(0) > 0$, qui a 2 points d’équilibre : 0, instable, puisque au voisinage de 0, $\frac{dx}{dt} \approx kx$, et x_∞ , stable, puisque de même au voisinage de x_∞ , $\frac{dx}{dt} \approx -k(x - x_\infty)$ (intégrer et représenter les trajectoires).
- Modèle de Gompertz. Si on substitue dans l’équation $\frac{dx}{dt} = kx$ ($k > 0$) à k la valeur $k \ln \frac{x_\infty}{x}$, on obtient le modèle de Gompertz : $\frac{dx}{dt} = kx \ln \frac{x_\infty}{x}$, $x_0 > 0$, qui produit comme le modèle logistique une croissance sigmoïde (“S-shaped”) : exponentielle convexe pour x voisin de sa valeur initiale, mais convergeant de manière concave (par en-dessous) vers une valeur plateau x_∞ . Ce modèle est encore populaire chez

les radiologues qui se sont intéressés aux lois empiriques de croissance tumorale (intégrer et représenter les trajectoires).

- Modèles “ad hoc” à 2 ou 3 états (Rocchetti). Signalons encore un modèle purement phénoménologique, qui vise à coller à des courbes de croissance tumorale, où on observe souvent chez les souris une phase de croissance exponentielle suivie d’une phase de croissance linéaire du volume tumoral : $\frac{dx}{dt} = kx$, puis $\frac{dx}{dt} = p$ (pente positive constante). On a proposé comme explication à ce comportement la survenue d’un “switch angiogénique”. Une équipe italienne a proposé d’unifier ces deux phases dans un modèle tel que : $\frac{dx}{dt} = \frac{kx}{\left(1 + \left(\frac{k}{p}x\right)^\psi\right)^{1/\psi}}$, avec ψ grand,

p.ex. $\psi = 20$, ce qui donne le comportement attendu, et de manière lisse. On peut suivre cette même idée pour rendre compte de comportements de type gompertzien, puis linéaire (ce qui se voit aussi dans la croissance tumorale chez les souris : croissance exponentielle, puis sigmoïde bornée avec une pente tendant vers zéro, puis -switch angiogénique?- reprise de la croissance avec une pente positive constante) :

$$\frac{dx}{dt} = p \left(1 + \left(\frac{k}{p}x \ln \frac{x_\infty}{x}\right)^\psi\right)^{-1/\psi} \quad (\text{représenter les trajectoires}).$$

3.2 Des modèles EDO plus élaborés, avec ou sans contrôle

- *Lotka-Volterra (Lotka 1920 pour un modèle de réaction chimique, Volterra 1926 pour un modèle de pêche)*. Le plus simple de ces modèles dits “prédateurs-proies” de 2 populations en interaction peut s’écrire après dédimensionnalisation, i.e., en changeant de variables : $x = uX, y = vY, \tau = wt, u, v, w, \mu$ étant à exprimer en fonction des coefficients, tous positifs, a, b, c, d du système général $\dot{X} = aX - bXY, \dot{Y} = -cY + dXY$:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= x(1 - y) \\ \frac{dy}{d\tau} &= \mu y(x - 1) \end{aligned}$$

Ici, x représente une population de proies qui croît naturellement (en l’absence de prédateurs) exponentiellement et y une population de prédateurs qui décroît naturellement (en l’absence de proies) exponentiellement. Les rencontres proies-prédateurs (une pour un) sont décrites par les termes bilinéaires en xy , avec des conséquences positives pour la prolifération des prédateurs, négatives pour celle des proies.

On pourra vérifier que $(0, 0)$ et $(1, 1)$ sont les seuls points stationnaires (exercice : les caractériser) et que par élimination du temps le système se présente comme une équation à variables séparables. On obtient (par intégration numérique) une famille continue de trajectoires périodiques (qui ne sont pas des cycles limites) dont l'amplitude dépend des conditions initiales. Ce qui signifie que les deux populations, de prédateurs comme de proies, présentent des oscillations périodiques d'amplitude dépendant (comme dans le cas des systèmes linéaires) des conditions initiales. De telles oscillations ont été observées par exemple dans le relevé des populations de lynx et de lièvres au Canada (de 1845 à 1935, les observables étant le nombre de peaux vendues par la Compagnie de la Baie d'Hudson, voir Murray ou Edelstein-Keshet).

Ce modèle prédateur-proie est trop simple [en particulier, il n'est pas *structurellement stable* car il présente un centre comme point d'équilibre : les valeurs propres de la jacobienne en son point d'équilibre non trivial sont imaginaires pures et la nullité de leur partie réelle n'a aucune raison d'être conservée en cas de perturbation des paramètres] et doit être raffiné pour pouvoir présenter des comportements plus réalistes. De nombreuses versions modifiées du système de Lotka-Volterra existent. On peut en particulier limiter la croissance des proies par un terme logistique en $x(1 - \lambda x)$, i.e. :

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= x(1 - \lambda x - y) \\ \frac{dy}{dt} &= \mu y(x - 1)\end{aligned}$$

ce qui conduit à l'existence d'un point stationnaire $(1, 1 - \lambda)$ toujours stable (exercice). Mais il y a d'autres versions plus élaborées de ce modèle, certaines pouvant présenter des cycles limites. Un exemple en est le système :

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= x \left(1 - x - \frac{ay}{x+d} \right) \\ \frac{dy}{dt} &= by \left(1 - \frac{y}{x} \right)\end{aligned}$$

avec le choix de paramètres $a = 1, b = 0.05, d = 0.2$ (vérifier numériquement).

– *Modèle de compétition entre deux espèces de Lotka-Volterra.*

Dans ce modèle très classique, il y a croissance logistique pour les deux espèces séparément, mais aussi des interactions négatives entre espèces à chaque rencontre, pouvant représenter une compétition pour l'espace ou pour les nutriments :

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= kX(a - bX - cY) \\ \frac{dY}{dt} &= lY(d - eX - fY)\end{aligned}$$

Exercice : simuler ce système dans le cas : $\dot{x} = x(3 - x - 2y)$, $\dot{y} = y(2 - x - y)$.

Caractériser ses points stationnaires et esquisser son portrait de phase, i.e., donner l'allure des trajectoires dans le plan (x, y) . On trouvera deux points fixes instables, dont l'origine, nœud instable, et $(1, 1)$, point-selle, et deux stables, chacun correspondant à l'extinction d'une des deux espèces, l'autre convergeant vers sa valeur d'équilibre individuelle ($a/b = 3$ pour X , $d/e = 2$ pour Y).

- *Modèles d'évolution de maladies infectieuses.* Le modèle *SIR* de Kermack-McKendrick (1927) décrit l'évolution d'une épidémie dans une population divisée en 3 catégories : S , sensible, I , infectée, et R , résistante. Le système, très simple, s'écrit :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \nu I \\ \frac{dR}{dt} &= \nu I\end{aligned}\tag{3.1}$$

...système *SIR* qu'on peut modifier en *SIRS* si on suppose que les résistants ne le sont que temporairement et peuvent (re)devenir sensibles à l'agent infectieux :

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta IS + \gamma R \\ \frac{dI}{dt} &= \beta IS - \nu I \\ \frac{dR}{dt} &= \nu I - \gamma R\end{aligned}\tag{3.2}$$

Le nombre total d'individus dans la population, $N = S + I + R$, est constant, puisque $\frac{dN}{dt} = 0$, et puisque $R = N - I - S$, les trajectoires du système dans le plan (S, I) décrivent tout le système. On pourra vérifier d'abord que si $N < \nu/\beta$, il y a un seul point stationnaire, $(S^* = N, I^* = 0)$, qui est stable : l'épidémie ne se propage pas. Mais si $N > \nu/\beta$, alors ce point stationnaire $(N, 0)$ est instable et un autre point stationnaire existe : $(S^* = \frac{\nu}{\beta}, I^* = \frac{\gamma}{\nu + \gamma} \left(N - \frac{\nu}{\beta} \right))$, et il est toujours stable (exercice : le vérifier) : l'épidémie se propage dans la population. On appelle $\frac{\beta}{\nu}$ le taux de contact de l'infection, et $\frac{\beta}{\nu}N$ est le nombre moyen de cas nouveaux lorsqu'un agent de la maladie est introduit dans une population constituée initialement uniquement de sujets sensibles. Il suffit donc que ce nombre soit supérieur à 1 pour que l'infection se propage, dans le cadre d'un modèle *SIRS*. Noter que si

$\gamma = 0$, i.e. si les sujets ayant contracté la maladie mais en ayant guéri ne peuvent rechuter (immunité acquise définitive, cas du modèle *SIR* initial, alors ce calcul ne tient plus car il y a alors une infinité de points stationnaires : $(S^*, I^* = 0)$ qui ne sont pas hyperboliques.

- *Gyllenberg-Webb 1989*. Justification de la croissance d'allure gompertzienne avec deux types de populations cellulaires : proliférante (en nombre P) et quiescente (en nombre Q), avec $P + Q = N$ (nombre total de cellules). Dans la formulation ci-dessous, on a choisi une version particulière des fonctions de transition entre ces deux sous-populations (fonctions de Hill) : $r_0(N) = \frac{\alpha N^\gamma}{K^\gamma + N^\gamma}$, fonction croissante représentant le taux d'inactivation des cellules proliférantes (par fuite vers la quiescence) et $r_i(N) = \frac{\beta L^\delta}{L^\delta + N^\delta}$, fonction décroissante représentant le taux de recrutement des cellules quiescentes dans le compartiment proliférant. Le modèle s'écrit :

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= (\beta_P - \mu_P - r_0(N))P + r_i(N)Q \\ \frac{dQ}{dt} &= r_0(N)P - (r_i(N) + \mu_Q)Q\end{aligned}$$

où β est un taux de naissance et les μ sont des taux de mort dans chacune des deux sous-populations. On pourra représenter les trajectoires avec le choix de paramètres : $\beta_P = 1, \mu_P = 0.5, \mu_Q = 0$ puis $0.01, \alpha = 1, \beta = 0.0001, \gamma = \delta = 1, K = L = 1000$.

- *JC 2003*. Modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique macroscopique de l'action d'un médicament simultanément sur deux populations de cellules disjointes : une population de cellules saines (muqueuse jéjunale, où les cellules matures A sont dans un équilibre physiologique entre élimination des cellules altérées dans la lumière intestinale et renouvellement par des cellules jeunes en provenance des cryptes, de flux instantané Z , équilibre physiologique représenté par un oscillateur harmonique amorti (A, Z)) et sur une population de cellules tumorales suivant une croissance gompertzienne :

$$\begin{aligned}\frac{dA}{dt} &= Z - Z_{eq} \\ \frac{dZ}{dt} &= \{-\alpha - f(C)\} Z - \beta A + \gamma\end{aligned}$$

(On pourra vérifier que la donnée des valeurs stationnaires pour A_{eq} pour A (population des villosités) et Z_{eq} pour Z (flux de renouvellement), la période des oscillations amorties en cas d'écart aux valeurs d'équilibre, et le coefficient d'amortissement des oscillations sur une période déterminent entièrement cet oscillateur.)

et

$$\frac{dB}{dt} = -a.B \cdot \ln(B/B_{max}) - g(D).B$$

où on suppose une action du médicament suivant une fonction de Hill modulée par une horloge physiologique de période $\mathcal{T} = 24h$:

$$f(C) = F \cdot \left\{ 1 + \cos \left(2\pi \frac{t - \varphi_S}{\mathcal{T}} \right) \right\} \cdot \frac{C^{\gamma_S}}{C_{S50}^{\gamma_S} + C^{\gamma_S}}$$

$$g(D) = H \cdot \left\{ 1 + \cos \left(2\pi \frac{t - \varphi_T}{\mathcal{T}} \right) \right\} \cdot \frac{D^{\gamma_T}}{D_{T50}^{\gamma_T} + D^{\gamma_T}}$$

Ici les concentrations tissulaires C et D en médicament sont données par un modèle pharmacocinétique linéaire, avec pour entrée un débit $t \mapsto i(t)$ de perfusion du médicament dans le compartiment sanguin :

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= -\lambda P + \frac{i(t)}{V_{di}} \\ \frac{dC}{dt} &= -\mu C + \xi_C P \\ \frac{dD}{dt} &= -\nu D + \xi_D P \end{aligned}$$

On pourra représenter les trajectoires avec le choix des paramètres : $Z_{eq} = 16500$, $A_{eq} = 10^6$, $\alpha = 0.0153$, $\beta = 0.002$, $\gamma = \beta A_{eq} + \alpha A_{eq} = 2213.8$, $a = 0.015$, $B_{max} = 5.310^6$, $F = 0.5$, $\varphi_S = 10$, $C_{S50} = 10$, $\gamma_S = 1$, $H = 2$, $\varphi_T = 21$, $D_{T50} = 10$, $\gamma_T = 1$, $\lambda = 6$, $V_{di} = 10$, $\mu = 0.015$, $\xi_C = 1$, $\xi_D = 1$, et $t \mapsto i(t)$ est une loi de débit de perfusion à optimiser (en clinique chronothérapeutique, elle est de forme sinusoïdale sur 12 heures alternant avec 12 heures à zéro, mais elle peut aussi être prise constante).

3.3 Modèles EDP avec structuration en âge

Cette partie s'appuie en grande partie sur le livre de B. Perthame : “*Transport equations in biology*”, Springer 2006 et sur des articles récents.

– Complément : méthode des caractéristiques pour les EDP linéaires.

Soit une EDP linéaire structurée en temps t et âge x :

$$f(x, t) \frac{\partial n}{\partial x} + g(x, t) \frac{\partial n}{\partial t} + k(x, t)n = 0$$

avec la condition initiale $n(x, 0) = n_0(x)$, où $n(t, x)$ est par exemple un nombre (ou une densité) de cellules d'âge x à l'instant t . La méthode des caractéristiques, application du théorème de dérivation des fonctions composées, consiste à transformer l'EDP en EDO en écrivant $f(x, t)\frac{\partial n}{\partial x} + g(x, t)\frac{\partial n}{\partial t} + k(x, t)n = 0$ comme $\frac{\partial n}{\partial x} \frac{dx}{ds} + \frac{\partial n}{\partial t} \frac{dt}{ds} + k(x, t).n = \frac{dn}{ds} + k(s).n = 0$.

Il faut pour cela déterminer une nouvelle variable structurante s et exprimer alors $x = x(s)$ et $t = t(s)$ en résolvant les équations caractéristiques $\frac{dx}{ds} = f(x, t)$ et $\frac{dt}{ds} = g(x, t)$. Les courbes intégrales de ces équations ($x = x(s), t = t(s)$) sont les caractéristiques de l'EDP initiale. Il reste alors à intégrer l'équation $\frac{du}{ds} + k(s).u = 0$ le long de ces caractéristiques.

Application à l'équation intégrale de Volterra :

Un cas particulier d'EDP linéaire est : $f(x, t) = 1, g(x, t) = 1$ et $k(x, t) = k(x)$. Les caractéristiques de cette équation sont $t - s = Cte, x - s = Cte'$ (i.e., les caractéristiques sont les droites de pente 1 : $x - t = Cte$), de sorte qu'en posant $K(x) = \int_0^x k(y) dy$, l'équation initiale s'écrit :

$$\frac{\partial}{\partial x} [e^{K(x)}n(t, x)] + \frac{\partial}{\partial t} [e^{K(x)}n(t, x)] = 0.$$

Comme ceci s'écrit $\frac{d}{ds} [e^{K(x)}n(t, x)] = 0$, la quantité entre crochets est constante le long des caractéristiques $t - s = Cte, x - s = Cte'$, et on a, si $x \geq s, t \geq s$:

$$\forall s \geq 0, e^{K(x-s)}n(t-s, x-s) = e^{K(x)}n(t, x)$$

Faisant $s = x$, on obtient, si $x \leq t$: $e^{K(x)}n(t, x) = b(t-x)$, en posant $b(t) = n(t, 0)$. Faisant $s = t$, on obtient, si $x \geq t$: $e^{K(x)}n(t, x) = e^{K(x-t)}n^0(x-t)$, en posant $n^0(x) = n(0, x)$.

Si à l'équation initiale $\frac{\partial n}{\partial x} + \frac{\partial n}{\partial t} + k(x).n = 0$ on ajoute les conditions aux limites $b(t) = n(t, x = 0) = 2 \int k(y)n(t, y) dy$ et $n(t = 0, x) = n^0(x)$, on obtient l'équation de renouvellement pour le cycle de division cellulaire (modèle à une phase), variante d'une forme plus générale :

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial t} + d(x)u = 0, n(t = 0, x) = n^0(x), n(t, x = 0) = \int_0^{+\infty} B(y)n(t, y) dy$$

où d et B sont des taux de naissance et de mort qui ne dépendent que de l'âge x .

En utilisant le résultat de l'intégration le long des caractéristiques, avec successivement $s = x$ et $s = t$, on obtient donc dans le cas particulier $d = k, B = 2k$ (où seules disparaissent les cellules qui se divisent), si $b(t) = n(t, x = 0)$:

$$b(t) = 2 \int_{\{y \leq t\}} k(y) e^{-K(y)} b(t-y) dy + 2 \int_{\{y \geq t\}} k(y) e^{-K(y)+K(y-t)} n^0(y-t) dy$$

ce qui s'écrit encore, avec $b^0(t) = 2 \int k(y) e^{-K(y)+K(y-t)} n^0(y-t) dy$, et compte tenu du fait que $Supp(b) = [0, +\infty[$:

$$b(t) = 2 \int k(y) e^{-K(y)} b(t-y) dy + b^0(t)$$

équation intégrale de renouvellement pour le cycle de division cellulaire, qui est une équation dite de Volterra de deuxième espèce, et qui se résout comme une EDO par le théorème du point fixe et la méthode des approximations successives de Picard, ou bien encore par transformation de Laplace, comme y invite le produit de convolution du second membre (il y a toute une littérature sur ce sujet, voir p. ex. le livre de R. Bellman et K.L. Cooke : "*Differential-Difference Equations*", Academic Press, 1963).

– *Modèle de Von Foerster-McKendrick à une phase.*

On part de l'équation de renouvellement :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial n}{\partial x} + \frac{\partial n}{\partial t} + d(x)n = 0 \\ n(t=0, x) = n^0(x) \\ n(t, x=0) = \int_0^{+\infty} B(y)n(t, y) dy \end{array} \right.$$

On supposera toujours que les taux de naissance B et d sont des fonctions bornées de l'âge, avec $1 < \int B(x) dx < +\infty$. Sous ces hypothèses, on peut rechercher alors une solution de la forme $n(t, x) = e^{\lambda t} N(x)$. En supposant pour simplifier que $d = 0$ (si ce n'était pas le cas, on s'y ramènerait comme plus haut en introduisant $e^{\int_0^x d(u)du}$), l'équation de renouvellement *stationnaire*, i.e., le temps ne jouant plus aucun rôle, s'écrit alors :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial N}{\partial x} + \lambda N(x) = 0 \\ N(0) = \int B(y)N(y) dy \\ \int N(y) dy = 1 \end{array} \right.$$

en supposant $x \geq 0$, $N > 0$.

À ce problème stationnaire, qui consiste à chercher les valeurs propres et les vecteurs propres de l'opérateur $\frac{\partial}{\partial x}$, ou encore, si $\mathcal{L}_\lambda = \partial_x + \lambda I$, à résoudre l'équation $\mathcal{L}_\lambda N = 0$, on peut associer le problème dual, i.e., chercher dans le dual de l'espace de Banach contenant N les solutions φ telles que $\forall N, \forall \varphi, \langle \mathcal{L}_\lambda N, \varphi \rangle = \langle N, \mathcal{L}'_\lambda \varphi \rangle$, où \mathcal{L}'_λ est donc l'opérateur dual de \mathcal{L}_λ (pour la dualité $\int N(x)\varphi(x) dx = \langle N, \varphi \rangle$). On supposera toujours dans la suite réalisée la condition de normalisation

$$\int N(x)\varphi(x) dx = 1.$$

La dualité s'écrit :

$$\forall N, \forall \varphi, \int (\partial_x N \varphi + \lambda N \varphi) dx = \int N \mathcal{L}'_\lambda \varphi dx,$$

soit :

$$[N\varphi]_0^{+\infty} - \int N(\partial_x \varphi - \lambda \varphi) dx = \int N \mathcal{L}'_\lambda \varphi dx, \text{ soit encore, puisque } N(+\infty) = 0,$$

toute cellule étant mortelle :

$$-\varphi(0)N(0) - \int N(\partial_x \varphi - \lambda \varphi) dx = \int N \mathcal{L}'_\lambda \varphi dx.$$

Mais $N(0) = \int B(x)N(x) dx$, et donc

$$\mathcal{L}'_\lambda = -\partial_x + \lambda I - B(x)\delta_0.$$

On peut montrer alors, sous des hypothèses de croissance ($\int B(x) dx > 1$) et de compacité (en bornant l'intervalle en âge sur lequel on intègre), et à l'aide du théorème de Krein-Rutman, l'existence d'un unique triplet ($\lambda > 0, N > 0, \varphi \geq 0$) solution simultanément du problème et du problème dual. Équivalent en dimension infinie du théorème de Perron-Frobenius pour les matrices à coefficients positifs, le théorème de Krein-Rutman (voir p.ex. R. Dautray et J.-L. Lions : “*Mathematical Analysis and Numerical Methods for Science and Technology*”, vol. 3, ch. VIII : *Spectral Theory*) assure l'existence, pour un opérateur positif compact sur un espace de Banach réel, d'une unique valeur propre simple strictement positive (appelée souvent par analogie avec le cas de la dimension finie valeur propre de Perron), qui est le rayon spectral de l'opérateur, et d'un unique vecteur propre associé positif -en un sens à préciser- de norme 1 ; de plus, toute autre valeur propre est en module strictement inférieure à cette valeur propre de Perron.

Donc : $\exists!(\lambda > 0, N > 0, \varphi \geq 0)$ t.q.

$$\begin{cases} \frac{\partial N}{\partial x} + \lambda N = 0 \\ N(0) = \int B(y)N(y) dy \\ \int N(y) dy = 1 \end{cases}$$

et

$$\begin{cases} -\frac{\partial \varphi}{\partial x} + \lambda \varphi = B(x)\varphi(0) \\ \int N(x)\varphi(x) dx = 1 \end{cases}$$

En revenant alors au problème initial :

$$\begin{cases} \frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial x} = 0 \\ n(t, x=0) = \int B(y)n(t, y) dy \\ n(t=0, x) = n^0(x) \end{cases}$$

et en posant $n(t, x) = e^{\lambda t} \tilde{n}(t, x)$, où $\lambda > 0$ est l'unique valeur propre solution du problème stationnaire, on peut alors écrire le problème sous la forme normalisée (i.e., \tilde{n} étant la forme de n corrigée de son facteur asymptotique en temps grand par la multiplication par le facteur $e^{-\lambda t}$) :

$$\begin{cases} \frac{\partial \tilde{n}}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{n}}{\partial x} + \lambda \tilde{n} = 0 \\ \tilde{n}(t, x=0) = \int B(y)\tilde{n}(t, y) dy \\ \tilde{n}(t=0, x) = n^0(x) \end{cases}$$

On peut montrer alors que pourvu que la condition initiale n^0 satisfasse à une inégalité $|n^0(x)| \leq C_0.N(x)$, alors il existe une unique solution \tilde{n} du problème normalisé telle que $|\tilde{n}(t, x)| \leq C_0.N(x)$ et $\int |\tilde{n}(t, x)|\varphi(x) dx < +\infty$. De plus (comportement asymptotique des solutions), si $\rho = \int n^0(x)\varphi(x)dx$, alors

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \int |\tilde{n}(t, x) - \rho N(x)| \varphi(x) dx = 0,$$

et l'intégrale tend même vers 0 en décroissant. Ce résultat signifie que la solution $n(t, x) \sim \rho e^{\lambda t} N(x)$ pour la mesure φdx asymptotiquement, i.e., en temps grand.

– *Modèle de Von Foerster-McKendrick à plusieurs phases.*

Pour représenter le cycle cellulaire et ses différentes phases, au moins celles qui sont bien séparées par des points de contrôle : G_1 , $S - G_2$ et M , il faut construire un modèle de McKendrick-Von Foerster pour chaque phase, le passage de chacune à la suivante étant contrôlé par des fonctions de transition de phase $K_{i \rightarrow i+1}(t, x)$, a priori dépendant et de l'âge dans la phase i et du temps, et la boucle fermée avec doublement du nombre de cellules lors du passage de M en G_1 . On suppose aussi la présence d'un taux de mort $d_i(t, x)$ dans chaque phase i . Ce qui donne :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} n_i(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} n_i(t, x) = -[d_i(t, x) + K_{i \rightarrow i+1}(t, x)] n_i(t, x), \\ n_i(t, x = 0) = \int_{y \geq 0} K_{i-1 \rightarrow i}(t, y) n_{i-1}(t, y) dy, \quad 2 \leq i \leq I, \\ n_1(t, x = 0) = 2 \int_{y \geq 0} K_{I \rightarrow 1}(t, y) n_I(t, y) dy. \end{array} \right.$$

où $K_{i \rightarrow i+1}(t, x) \geq 0$, $d_i(t, x) \geq 0$ sont bornées et telles que :

si $\min_{0 \leq t \leq T} K_{i \rightarrow i+1}(t, x) := k_{i \rightarrow i+1}(x)$, et $\max_{0 \leq t \leq T} [d_i + K_{i \rightarrow i+1}] := \mu_i(x)$, alors

$\prod_{i=1}^I \int_0^\infty k_{i \rightarrow i+1}(y) e^{-\int_0^x \mu_i(u) du} dy > 1/2$, ceci afin d'assurer la croissance stricte de la population cellulaire totale.

On supposera aussi que les taux de mort $d_i(t, x)$ et de transition $K_{i \rightarrow i+1}(t, x)$ sont soit constants, soit périodiques en temps. Comme dans le modèle à une phase, on peut montrer alors l'existence d'un unique $\lambda > 0$, *le même pour toutes les phases* i , $1 \leq i \leq I$, et l'existence et l'unicité pour chaque phase i , d'un triplet $(\lambda, N_i, \varphi_i)$, chacun étant solution pour la phase i du problème

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial}{\partial t} N_i(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} N_i(t, x) = -[d_i(t, x) + \lambda + K_{i \rightarrow i+1}(t, x)] N_i(t, x), \\ N_i(t, x = 0) = \int_{y \geq 0} K_{i-1 \rightarrow i}(t, y) N_{i-1}(t, y) dy, \quad 2 \leq i \leq I, \\ N_1(t, x = 0) = 2 \int_{y \geq 0} K_{I \rightarrow 1}(t, y) N_I(t, y) dy \end{array} \right.$$

et du problème dual (en φ_i), avec les relations de normalisation

$$\sum_{i=1}^I \int N_i(t, x) dx = 1, \quad \sum_i \int N_i(t, x) \varphi_i(t, x) dx = 1.$$

En posant $\rho = \sum_{i=1}^N \int n_i(t=0, x) \varphi_i(t=0, x) dx$, on a alors :

$$\sum_i \int \left| n_i(t, x) e^{-\lambda t} - \rho N_i(t, x) \right| \varphi_i(t, x) dx \rightarrow 0 \quad \text{lorsque } t \rightarrow \infty,$$

De plus, si les $d_i(t, x)$ et les $K_{i \rightarrow i+1}(t, x)$ sont constants en temps, les $(\lambda, N_i, \varphi_i)$ ($1 \leq i \leq I$) constituant comme dans le modèle à une seule phase le $(2 \times I + 1)$ -uplet solution pour l'ensemble des phases $1 \leq i \leq I$ du problème stationnaire déduit du précédent et de son problème dual, alors comme dans le cas d'une seule phase, on a, toujours avec le même λ et le même ρ , pour chaque phase i ($1 \leq i \leq I$): $n_i(t, x) \sim \rho e^{\lambda t} N_i(x)$ pour $t \rightarrow +\infty$, i.e., les $n_i(t, x)$ sont asymptotiquement (en temps grand) proportionnels aux $e^{\lambda t} N_i(x)$, dans le sens où

$$\sum_i \int \left| n_i(t, x) e^{-\lambda t} - \rho N_i(x) \right| \varphi_i(x) dx \rightarrow 0 \quad \text{lorsque } t \rightarrow \infty.$$

Enfin, dans le cas où les $d_i(t, x)$ ou les $K_{i \rightarrow i+1}(t, x)$ sont T -périodiques en temps, alors on montre que le même résultat est vrai, avec cette fois des fonctions $N_i(t, x)$ qui ne sont plus indépendantes du temps, mais elles aussi T -périodiques en temps : dans chaque phase i , la solution est, pour chaque âge x dans la phase, en temps grand une exponentielle modulée par une fonction périodique du temps.

– *Modèles à une phase proliférante et une phase quiescente.*

On avait déjà rencontré un tel modèle dans le cadre des EDO : le modèle de Gyllenberg et Webb 1989. On considère aussi dans ce modèle d'évolution structuré en âge deux sous-populations, l'une constituée de cellules dans le cycle de division, i.e., en prolifération (p), et l'autre de cellules qui vieillissent, mais ne se divisent pas, i.e., quiescentes (q), avec des échanges entre ces deux phases. Le système peut s'écrire :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial p}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial p}{\partial x}(t, x) + [B(x) + d(x) + s(x)]p(t, x) = r(t, x)q(t, x) \\ \frac{\partial q}{\partial t}(t, x) + \frac{\partial q}{\partial x}(t, x) + r(t, x)q(t, x) = s(x)p(t, x) \\ p(t, x=0) = 2 \int B(y)p(t, y) dy \\ q(t, x=0) = 0 \\ p(t=0, x) = p^0(x) \\ q(t=0, x) = q^0(x) \end{array} \right.$$

Ici, il y a un taux de naissance (par division cellulaire) et un taux de mort dans la phase proliférante, taux qui ne dépendent que de l'âge, un taux de recrutement r de

la phase quiescente vers la phase et un taux de sortie s de la phase proliférante vers la phase quiescente. Ce système d'équations est linéaire, donc tel quel condamné à croître ou à s'éteindre exponentiellement, mais ce ne sera plus le cas si les fonctions de recrutement et de sortie viennent à ne dépendre des populations p et q , par exemple si le recrutement dépend du nombre total de cellules $N = p + q$ de façon décroissante : $r(t, x) = \frac{\alpha_1 \theta^\gamma + \alpha_2 N^\gamma}{\theta^\gamma + N^\gamma}$ avec $0 \leq \alpha_2 < \alpha_1$. On pourra alors si $\alpha_2 = 0$ obtenir un comportement homéostatique (convergence asymptotique vers un équilibre : tissu sain, à prolifération contrôlée) pour les deux sous-populations, mais toujours croissant exponentiel si $\alpha_2 > 0$ (tissu tumoral).

3.4 Modèles à retard pour l'hématopoïèse

- *Un modèle simplifié avec prolifération et quiescence donnant lieu à un système différentiel à retard*

On considère le modèle de populations quiescentes proliférantes structuré en âge et temps suivant :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} p(t, x) + [K(x) + \gamma(t)] p(t, x) &= 0 \\ \frac{\partial}{\partial t} q(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} q(t, x) + [\beta(t) + \delta(t)] q(t, x) &= 0 \end{aligned}$$

Où l'on impose les conditions initiales:

$$\begin{cases} p(0, x) = p^0(x), \\ q(0, x) = q^0(x), \\ p(t, 0) = \beta(t) \int_0^\infty q(t, \xi) d\xi, \\ q(t, 0) = 2 \int_0^\infty K(\xi) p(t, \xi) d\xi \end{cases}$$

Ici, K représente la mitose en fin de phase proliférante, et β est un terme de "réintroduction" de cellules de la phase quiescente en phase proliférante [NB : dans la pratique, β dépendra de façon décroissante de $Q(t) = \int_0^\infty q(t, \xi) d\xi$, population totale des cellules en phase quiescente]. On supposera dans toute la suite les taux de mort $\gamma(t) = \gamma$, $\delta(t) = \delta$ constants. La première équation s'écrit alors :

$$\frac{\partial}{\partial t} [p(t, x) e^{\int_0^x K(\xi) d\xi + \gamma x}] + \frac{\partial}{\partial x} [p(t, x) e^{\int_0^x K(\xi) d\xi + \gamma x}] = 0$$

On a ici une classique équation de transport sans second membre. En intégrant cette équation le long des (droites) caractéristiques, on obtient :

$$\forall s \geq 0, p(t - s, x - s) e^{\int_0^{x-s} K(\xi) d\xi + \gamma(x-s)} = p(t, x) e^{\int_0^x K(\xi) d\xi + \gamma x}$$

Soit:

$$\forall s \geq 0, p(t-s, x-s) = p(t, x) e^{\int_0^x K(\xi) d\xi + \gamma x} e^{-\int_0^{x-s} K(\xi) d\xi - \gamma(x-s)}$$

$$p(t-s, x-s) = p(t, x) e^{\int_{x-s}^x K(\xi) d\xi + \gamma s}$$

En faisant $s = t$, on obtient, pour $x > t$:

$$p^0(x-t) = p(0, x-t) = p(t, x) e^{\int_{x-t}^x K(\xi) d\xi + \gamma t}$$

Soit :

$$p(t, x) = p^0(x-t) e^{-\int_{x-t}^x K(\xi) d\xi - \gamma t} \text{ pour } t < x$$

De la même façon en faisant $s = x$, on obtient :

$$p(t-x, 0) = p(t, x) e^{\int_0^x K(\xi) d\xi + \gamma x}$$

En utilisant les conditions aux limites, on peut exprimer $p(t, x)$ à l'aide de q et β :

$$p(t, x) = \beta(t-x) e^{-\int_0^x K(\xi) d\xi - \gamma x} \int_0^\infty q(t-x, \xi) d\xi \text{ pour } t > x.$$

On intègre alors l'équation en la variable q en âge x entre 0 et $+\infty$; en notant $Q(t) = \int_0^\infty q(t, x) dx$, on obtient :

$$\frac{dQ}{dt} + q(t, \infty) - q(t, 0) + [\beta(t) + \delta(t)]Q(t) = 0$$

Mais $q(t, \infty) = 0$ (pas de cellule immortelle); d'autre part, en injectant l'expression de $p(t, x)$ trouvée plus haut (provenant des conditions aux limites) :

$$\begin{aligned} q(t, 0) &= 2 \int_0^\infty K(\xi) p(t, \xi) d\xi \\ &= 2 \int_0^t K(\xi) \beta(t-\xi) e^{-\int_0^\xi K(u) du - \gamma \xi} \int_0^\infty q(t-\xi, u) du d\xi \\ &\quad + 2 \int_t^\infty K(\xi) p^0(\xi-t) e^{-\int_{\xi-t}^\xi K(u) du - \gamma t} d\xi \end{aligned}$$

Définissons ici $f(x) = K(x) e^{-\int_0^x K(u) du}$, en imposant pour permettre la division cellulaire effective la condition $\int_0^\infty K(x) dx = +\infty$. La fonction f est alors une

densité de probabilité et on a $K(x) = \frac{f(x)}{\int_x^\infty f(\xi) d\xi}$. On peut alors réécrire ainsi le

terme source pour les cellules quiescentes :

$$q(t, 0) = 2 \int_0^t \beta(t-\xi) f(\xi) e^{-\gamma \xi} Q(t-\xi) d\xi + 2 e^{-\gamma t} \int_t^\infty f(\xi) p^0(\xi-t) e^{\int_0^{\xi-t} K(u) du} d\xi$$

Si on appelle $g(t)$ le second terme, l'équation sur Q se réécrit encore ainsi :

$$\frac{dQ}{dt} + [\beta(t) + \delta]Q - 2 \int_0^t \beta(t - \xi) f(\xi) e^{-\gamma\xi} Q(t - \xi) d\xi = g(t).$$

C'est une équation différentielle dite "à retard distribué" : le dernier terme du premier membre est une moyenne pondérée de tous les termes retardés $Q(t - \xi)$ pour ξ entre 0 et t . Pour obtenir une équation différentielle à retard classique (=discret), il faut remplacer la probabilité de mitose $d\mu(\xi) = f(\xi)d\xi$ par une mesure de Dirac δ_τ localisée en τ , où τ est la durée de la phase de prolifération (NB : on traite le cas $\tau < t$, d'où la disparition de g) ; on obtient alors l'équation à retard discret :

$$\frac{dQ}{dt} + [\beta(t) + \delta]Q - 2\beta(t - \tau)e^{-\gamma\tau}Q(t - \tau) = 0 \text{ pour } t > \tau$$

La condition initiale sur $[0, \tau]$ est donnée par la solution de l'équation linéaire :

$$\begin{aligned} \frac{dQ}{dt} + [\beta(t) + \delta]Q &= 2e^{-\gamma\tau}p^0(\tau - t)e^{\int_0^{\tau-t} K(u)du} \\ &= 2e^{-\gamma\tau}p^0(\tau - t) \text{ pour } 0 < t < \tau \end{aligned}$$

Il y a ici une difficulté: peut-on affirmer que $f(x)dx = \delta_\tau \Rightarrow \int_0^{\tau-t} K(u)du = 0$ pour $0 < t < \tau$? La remarque suivante justifie cela : comme

$$K(x) = \frac{f(x)}{\int_x^\infty f(\xi)d\xi},$$

on a, pour $0 < t < \tau$:

$$\int_0^{\tau-t} K(u)du = \int_0^{\tau-t} \frac{f(u)}{\int_u^\infty f(\xi)d\xi} du = \int_0^{\tau-t} \frac{f(u)}{1} du = \delta_\tau([0, \tau - t]) = 0$$

Au final on obtient :

$$\frac{dQ}{dt} + [\beta(t) + \delta]Q - 2\beta(t - \tau)e^{-\gamma\tau}Q(t - \tau) = 0 \text{ pour } t > \tau,$$

la condition initiale sur $[0, \tau]$ étant donnée par la solution de l'équation linéaire :

$$\frac{dQ}{dt} + [\beta(t) + \delta]Q = 2e^{-\gamma\tau}p^0(\tau - t) \text{ pour } 0 < t < \tau$$

NB : Cette équation à retard est l'équation donnée par M. Mackey dans son article de mai 1978 dans *Blood*: “Unified Hypothesis for the Origin of Aplastic Anemia and Periodic Hematopoiesis” (51(5):941-956)... à ceci près que chez lui $\beta(t) = \beta(Q(t))$. Il donne aussi l'équation suivante pour la population de cellules

$$\text{proliférantes } P(t) = \int_0^{+\infty} p(t, x) dx :$$

$$\frac{dP}{dt} + \gamma P - \beta(Q(t))Q(t) + \beta(Q(t-\tau))e^{-\gamma\tau}Q(t-\tau) = 0$$

qu'on peut considérer comme provenant du bilan en cellules totales :

$$\frac{d}{dt}(P + Q) + \gamma P + \delta Q - \beta(Q(t-\tau))e^{-\gamma\tau}Q(t-\tau) = 0,$$

ce qui traduit le fait que, sauf les deux termes de mort dans les phases, seule contribue à ce bilan la mitose (retardée de la durée τ du cycle de prolifération) car le terme $2\beta(t-\tau)e^{-\gamma\tau}Q(t-\tau)$ dans l'équation à retard (non simplifiée) en Q provient en fait du terme de mitose $q(t, 0) = 2 \int_0^{\infty} K(\xi)p(t, \xi)d\xi$.

Si à présent on fait les hypothèses (i) qu'il n'y a pas d'apoptose en phase proliférante (i.e., $\gamma = 0$) et (ij) que la population proliférante est quantitativement négligeable par rapport à la population quiescente (i.e., $P \ll Q$), alors on obtient à partir de ce bilan l'équation à retard simplifiée :

$$\frac{dQ}{dt} + \delta Q - \beta(Q(t-\tau))Q(t-\tau) = 0,$$

équation qui est étudiée telle quelle, dans le cas particulier où $\beta(Q) = \frac{\beta_0\theta^n}{\theta^n + Q^n}$ notamment dans l'article de Mackey et Glass de 1977 dans *Science*: “Oscillations and Chaos in Physiological Control Systems” (197:287-289); les paramètres donnés pour les simulations numériques sont ici : $\delta = 0.1 \text{ jour}^{-1}$, $\beta_0 = 0.2 \text{ jour}^{-1}$, $n = 10$, $\theta = 1.6 \times 10^{10} \text{ cellules/kg}$. C'est ce modèle qui est étudié dans le paragraphe suivant.

– *Un modèle différentiel à retard pour les globules blancs*

Pour tenter d'expliquer l'évolution de l'hématopoïèse normale vers la pathologie, notamment dans le cas des leucémies, L. Glass et M. C. Mackey (*Science* 1977, voir aussi leur livre de 1988 cité dans la bibliographie de la partie “Rappels et compléments”) ont proposé l'équation différentielle suivante, où la variable $x(t)$ représente l'évolution temporelle de la concentration en globules blancs dans le sang :

$$\frac{dx(t)}{dt} = -\gamma x(t) + \beta x(t-\tau) \frac{\theta^n}{\theta^n + [x(t-\tau)]^n}, \text{ avec } x \in \mathbb{R}_+$$

γ, β, θ et n sont des constantes réelles strictement positives et τ désigne un retard constant dont la valeur dans le cas physiologique est différente de celle admise dans le cas pathologique, la variation de ce paramètre étant ou à l'origine de la pathologie ou bien liée à son diagnostic. Par exemple, dans le cas de l'apparition d'une leucémie, on postule que l'augmentation du retard τ est à l'origine du changement qualitatif qui altère l'évolution de la concentration en globules blancs.

En posant

$$y(t) = \frac{x(t)}{\theta},$$

l'équation devient :

$$\frac{dy(t)}{dt} = -\gamma y(t) + \frac{\beta y(t - \tau)}{1 + [y(t - \tau)]^n}$$

Cette équation est du type

$$\frac{dy}{dt} = f(y, y_\tau),$$

avec $y_\tau(t) = y(t - \tau)$.

Au voisinage d'un point d'équilibre y^* , un développement de Taylor à l'ordre 1 donne le système linéarisé sous la forme :

$$\frac{dz}{dt} = Az + Bz_\tau$$

avec

$$z_\tau(t) = z(t - \tau), \quad z = y - y^*, \quad A = \left. \frac{\partial f}{\partial y} \right|_{y^*}, \quad \text{et} \quad B = \left. \frac{\partial f}{\partial y_\tau} \right|_{y^*}$$

En posant $z = e^{\lambda t}$, l'étude de la stabilité locale du point d'équilibre $z = 0$ de l'équation du système linéarisé se ramène alors à trouver les valeurs λ qui vérifient l'équation :

$$\lambda = A + B e^{-\lambda \tau}$$

Si on pose, d'une manière générale, $\lambda = \mu \pm i\omega$, la stabilité locale du point d'équilibre sera assurée si $\mu = \Re(\lambda) < 0$ (et il y aura instabilité dès que $\mu = \Re(\lambda) > 0$). Pour une équation en dimension 1, cette condition de stabilité est assurée (d'après *D. Hayes : Roots of the transcendental equation associated with a certain difference-differential equation. J. London Math. Soc. 25: 226-232, 1950*) si on a :

ou bien : $|A| > |B|$, ou bien : $|A| < |B|$ et $\tau < \frac{\text{Arccos}(-\frac{A}{B})}{(B^2 - A^2)^{\frac{1}{2}}}$

Il ne peut y avoir perte de stabilité locale que si λ devient imaginaire pur, i.e., lorsque μ , de négatif, devient positif en passant par 0. Que ce franchissement par λ de l'axe imaginaire pur se fasse de manière transverse, i.e., si $\frac{d\mu}{da}(0) \neq 0$, où a est un paramètre de bifurcation, on obtient une bifurcation de Hopf. Dans ce cas, on doit avoir, puisque $\mu = 0$:

$$i\omega = A + Be^{-i\omega\tau}$$

soit, en séparant les parties réelles des parties imaginaires :

$$A = -B \cos(\omega\tau) \text{ et } \omega = -B \sin(\omega\tau)$$

d'où

$$\omega = (B^2 - A^2)^{\frac{1}{2}}$$

et

$$\tau = \frac{\text{Arccos}(-\frac{A}{B})}{(B^2 - A^2)^{\frac{1}{2}}}$$

On voit alors que dans le cas où il y a perte de stabilité, la période $T = \frac{2\pi}{\omega}$ est donnée par l'égalité :

$$T = \frac{2\pi\tau}{\text{Arccos}(-\frac{A}{B})}$$

Ceci a pour conséquence que si A et B sont de même signe, on a :

$$2\tau \leq T \leq 4\tau$$

alors que si A et B sont de signes différents, on trouve :

$$4\tau \leq T$$

Pour ce qui concerne l'équation :

$$\frac{dy(t)}{dt} = -\gamma y(t) + \frac{\beta y(t - \tau)}{1 + [y(t - \tau)]^n}$$

des valeurs paramétriques intéressantes sont : $\gamma = 0.1$, $\beta = 0.2$, $n = 10$, $\tau = 6$ dans le cas physiologique, et $\tau = 20$ dans le cas pathologique.

Comme $\beta > \gamma$, il existe deux points d'équilibre :

$$y^* = 0 \text{ et } y^{**} = \left(\frac{\beta - \gamma}{\gamma} \right)^{\frac{1}{n}}$$

Le calcul du linéarisé de l'équation au voisinage de $y^* = 0$ conduit à la résolution de l'équation :

$$\lambda = -\gamma + \beta e^{-\lambda\tau}$$

Or, avec $\beta > \gamma$, on montre que le point $y^* = 0$ est un point d'équilibre toujours instable dès que τ est assez grand.

De même, l'étude du linéarisé de l'équation au voisinage de y^{**} conduit à l'équation :

$$\lambda = -\gamma + \gamma \left[1 + n \left(\frac{\gamma}{\beta} - 1 \right) \right] e^{-\lambda\tau}$$

En regardant les conditions de stabilité, on voit que y^{**} est un point d'équilibre instable dès que n et τ sont assez grands.

Pour $\tau = 6$, les deux points d'équilibre sont instables. Si on prend les conditions initiales : $y(t) = 0.1$ pour t variant de $-\tau$ à zéro, on observe la convergence de la trajectoire vers une évolution périodique de période égale à 20 jours si l'unité de temps $t = 1$ représente 1 jour. Cette solution périodique est conforme aux données physiologiques qui indiquent une période comprise entre 12 et 24 jours. Dans le cas où $\tau = 20$, les deux points d'équilibre sont instables et on voit apparaître un comportement aperiodique qui est en fait un comportement chaotique.

– *Un modèle plus complexe avec 2 retards pour l'hématopoïèse : Adimy 2006*

Dans cet article (Adimy, M., Crauste, F., Ruan, S. *Periodic oscillations in leukopoiesis models with two delays. J. Theor. Biol., Vol. 242(2), pp. 288-99, 2006*, les auteurs, reprenant un modèle de 2003 de Bernard et al. (Bernard, S., Bélair, J., Mackey, M. *Oscillations in cyclical neutropenia: new evidence based on mathematical modeling. J. Theor. Biol., Vol. 223(3), pp. 283-98, 2006*) proposent de regarder en sortie du compartiment proliférant -qui intervient ici par la durée qu'y passent les cellules proliférantes, c'est le premier retard τ_1 - un compartiment quiescent (Q) qui n'est pas le compartiment circulant, mais un compartiment de maturation dans la moelle, dans lequel les cellules après différenciation transitent vers un autre compartiment de division cellulaire. Ce deuxième compartiment, dit d'amplification, va jouer le même rôle pour le compartiment circulant (W pour "white blood cells") que le compartiment proliférant initial pour les cellules quiescentes ; il lui est affecté un deuxième retard τ_2 . Ce système, au comportement très riche, s'écrit :

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = -[K + k(W(t)) + \beta(Q(t))]Q(t) + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta(Q(t-\tau_1))Q(t-\tau_1) \\ \frac{dW}{dt} = -\gamma_2W(t) + Ak(W(t-\tau_2))Q(t-\tau_2) \end{cases}$$

avec des fonctions k et β décroissant vers 0, de la forme :

$k(W) = \frac{k_0}{1+W^n}$ et $\beta(Q) = \frac{\beta_0}{1+Q^n}$. On renvoie à l'article d'Adimy et al. pour son analyse détaillée. Mentionnons seulement le fait que l'étude numérique de la frontière entre zones de stabilité et d'instabilité des solutions fait apparaître des tracés complexes dans le plan des retards (τ_1, τ_2) .

Chapitre 4

Membranes excitables, propagation, équations de réaction-diffusion.

4.1 Électrophysiologie.

- *Modèle de Van der Pol (1922, 1926)*. Balthasar Van der Pol (1889-1959), ingénieur, mathématicien, a tenté à partir d'observations sur des systèmes électriques sans aucun rapport manifeste avec la biologie (1922 : “On oscillation hysteresis in a simple triode generator”, Phil. Mag. (6) 43:700-719; 1926: “On relaxation oscillations”, Phil. Mag. (7) 2:978-992) de proposer un modèle du potentiel d'action des cellules du myocarde. L'origine de ses observations est un circuit électrique RLC ... mais avec une résistance pouvant devenir négative !: résistance ordinairement positive pour des valeurs élevées de l'intensité du courant, mais devenant négative (source d'énergie) aux valeurs faibles de l'intensité (une diode Zener pourrait, paraît-il, réaliser une telle résistance variable).

L'équation en x (variable proportionnelle à l'intensité du courant) s'écrit :

$$\ddot{x} + \mu\dot{x}(x^2 - a^2) + \omega^2 x = 0 \quad (\mu \text{ est la "raideur" du système})$$

Ou encore [ici $(x, y) = (k \cdot \text{intensité}, k' \cdot \text{voltage})$], en définissant y par

$$\dot{x} = \mu(y - F(x)), \text{ où } F(x) = \frac{1}{3}x^3 - a^2x :$$

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \mu(y - F(x)) \\ \frac{dy}{dt} &= -\frac{\omega^2}{\mu}x \end{aligned}$$

[soit en effet : $\ddot{x} = \mu(\dot{y} - \dot{x}(x^2 - a^2)) = -\omega^2 x - \mu\dot{x}(x^2 - a^2)$]

Le seul point stationnaire est l'origine, instable ($\det J = \omega^2 > 0$, $\text{tr} J = a^2\mu > 0$). Il y a toujours un cycle limite et il est stable ; la preuve de son existence et de

son unicité repose sur le théorème de Liénard (réf. : Perko, Jordan et Smith). Le résultat est un système oscillant (= présentant des trajectoires périodiques), dont les oscillations sont *d'amplitude fixe et indépendante des conditions initiales*.

Deux types d'oscillations peuvent exister, suivant la valeur de μ : pour μ faible, de 0 (oscillateur harmonique, alias le pendule simple) à 1 : comportement peu différent de $\ddot{x} + \omega^2 x = 0$: $x \approx a \cos \omega t + b \sin \omega t$, mais avec une amplitude indépendante des conditions initiales !

Pour μ grand (5 ou 10, et au-delà) : comportement d'un oscillateur à relaxation (à la manière d'une chasse d'eau à vidange automatique à cuve pleine : remplissage lent, vidange rapide, c'est ce qui se passe dans les cellules cardiaque pour les courants ioniques), cas particulier de système "lent-rapide" : la variable x évolue lentement, puis très rapidement, et à nouveau lentement, etc. à la manière du potentiel d'action dans une cellule pacemaker cardiaque.

En rajoutant un terme de forçage (entraînement de l'oscillateur de Van der Pol), par exemple en cosinus, on obtient : $\ddot{x} + \mu \dot{x}(x^2 - a^2) + \omega^2 x = k \cos \omega t$, ou encore : $\dot{x} = \mu(y - F(x)), \dot{y} = \frac{1}{\mu}(-\omega^2 x + k \cos \omega t)$ avec toujours $F(x) = \frac{1}{3}x^3 - a^2 x$.

De façon générale, pour μ petit, il y a entraînement du système, de période initiale $T = \frac{2\pi}{\omega}$, à la période de forçage $T = \frac{2\pi}{w}$ si $w < \omega$ (c'est la fréquence la plus lente qui l'emporte) et convergence vers un cycle limite, pourvu que $\mu \neq 0$.

Il faut noter le rôle stabilisateur du terme dérivée de cubique $+\mu \dot{x}(x^2 - a^2)$: même si $w = \omega$, il n'y a pas, contrairement au cas de l'oscillateur harmonique entraîné, d'explosion due à la résonance ! L'oscillateur de Van der Pol est un système très *robuste*, son amplitude et sa période ne dépendant pas des conditions initiales et étant peu sensibles au forçage. Il est facile à régler, n'ayant qu'un petit nombre de paramètres : a pour l'amplitude du cycle limite, μ pour la raideur, i.e., la vitesse du phénomène rapide par rapport au phénomène lent, et ω pour la pulsation dans la limite de l'oscillateur harmonique $\mu = 0$. On peut calculer une période approchée de l'oscillateur de Van der Pol pour $\mu \gg 1$: en négligeant le temps de parcours sur le cycle limite pendant le parcours rapide (saut d'une branche à l'autre de la cubique), on peut intégrer sur une période l'approximation $dt \approx -\mu \left(x - \frac{1}{x}\right) dx$ en temps, pour trouver la valeur approximative de la période, en ayant pris soin d'identifier les valeurs de x aux extrêmes de son parcours lent, i.e., le long de la cubique : de $-2a$ à $-a$, puis de $2a$ à a pour x . On trouve $T \approx \frac{\mu a^2}{\omega^2} (3 - 2 \ln 2)$.

- *Modèle de Hodgkin-Huxley (1952)*. Ces équations (Hodgkin et Huxley 1952), qui valurent aux biologistes A. Hodgkin et A. Huxley le prix Nobel, modélisent la propagation électrique observée initialement dans l'axone géant de calmar. À la différence du modèle de Van der Pol, leur base est *physiologique*, et ne repose

pas sur des observations de circuits électriques du monde de l'ingénieur. Elles fournissent un modèle aussi bien de l'excitabilité cellulaire que de la propagation de l'influx nerveux, à condition de leur rajouter un terme de diffusion. Elles décrivent le potentiel d'action, c'est-à-dire le "motif" (graphe de la différence de potentiel transmembranaire en fonction du temps) résultant de la dépolarisation (ou changement de polarité) de la membrane cellulaire, qui est au repos chargée positivement à l'extérieur et négativement à l'intérieur (à cause d'une différence de concentration de part et d'autre de la membrane en ions sodium, de par la loi de Nernst $V = \frac{RT}{nF} \ln \frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i}$) Cette dépolarisation suit une entrée passive d'ions sodium et une sortie simultanée d'ions potassium par des canaux transmembranaires spécifiques. Ces canaux ioniques sont commandés par des "variables de porte", évoluant entre 0 (canaux fermés) et 1 (canaux ouverts); à ces variables de porte s'ajoute le potentiel transmembranaire V pour compléter le système dynamique. La diffusion des ions dépend du degré d'ouverture des portes, qui dépend à son tour du potentiel transmembranaire V , donc de la diffusion ionique.

Les 3 premières équations, linéaires et du premier ordre en les 3 premières variables, concernent ces variables de porte (soit y), qui représentent la fraction (entre 0 et 1) de canaux ouverts pour un courant ionique donné. Les coefficients α_y et β_y de ces équations donnent à la fois la constante de temps $\tau_y = (\alpha_y + \beta_y)^{-1}$ et la valeur d'équilibre $y_\infty = \alpha_y(\alpha_y + \beta_y)^{-1}$ de la cinétique de chaque variable de porte. Ces valeurs d'équilibre y_∞ se comportent en fonction du potentiel transmembranaire schématiquement comme un "échelon" (par exemple un Arctangente, autour de 0), passant brusquement de 0 à 1, traduisant la fermeture ou l'ouverture des canaux ioniques simultanément pour certaines valeurs du potentiel. C'est dans le comportement des valeurs d'équilibre en fonction du potentiel ($V \mapsto y_\infty(V)$) qu'apparaît le plus clairement le caractère non linéaire de ces équations.

La 4^e équation vient tout sommer. Elle résulte de la technique du "potentiel imposé" (voltage clamp): pour un potentiel donné qu'on va maintenir constant, un générateur externe de courant transmembranaire neutralise à chaque instant l'effet du courant transmembranaire spontané; le courant produit par ce générateur externe est ainsi à chaque instant et pour chaque valeur du potentiel imposé l'image en miroir du courant engendré par la membrane elle-même. Cette 4^e équation exprime le courant transmembranaire total comme somme des courants ioniques considérés, chacun d'entre eux s'exprimant à l'aide des variables de porte; dans le cas de la propagation du potentiel transmembranaire le long d'un axone, problème initial de Hodgkin et Huxley, il faut rajouter au second membre un terme en $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ pour rendre compte de la diffusion des charges électriques d'un dipôle électrique à son voisin sur l'axone. On obtient alors un modèle de réaction-diffusion pour l'influx électrique le long de l'axone.

Dans les équations ci-après, les potentiels sont en mV, les conductances $\overline{g_{Na}}$ et $\overline{g_K}$ en mmho/cm², et la capacité membranaire C_m en $\mu F/cm^2$.

– Équations pour le courant sodique i_{Na} :

$$i_{Na} = m^3 h \overline{g_{Na}} (V - V_{Na}) , \text{ avec } \overline{g_{Na}} = 120 , V_{Na} = -115$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (1 - h) - \beta_h h$$

$$\alpha_m = 0.1 \frac{V + 25}{e^{\frac{V+25}{10}} - 1} , \beta_m = 4e^{\frac{V}{18}} , \alpha_h = 0.07e^{\frac{V}{20}} , \beta_h = \frac{1}{e^{\frac{V+30}{10}} + 1}$$

– Équations pour le courant potassique i_K :

$$i_K = n^4 \overline{g_K} (V - V_K) , \text{ avec } \overline{g_K} = 36 , V_K = 12$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{V + 10}{e^{\frac{V+10}{10}} - 1} , \beta_n = 0.125e^{\frac{V}{80}}$$

– Équation pour le courant de fuite i_L :

$$i_L = \overline{g_L} (V - V_L) , \text{ avec } \overline{g_L} = 0.3 , V_L = -10.613$$

– Équation rassemblant tous les courants :

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} (i_{Na} + i_K + i_L) , C_m = 1$$

– *Modèle de FitzHugh-Nagumo (1961)* Le modèle de FitzHugh-Nagumo (FitzHugh 1961, Nagumo 1962) tente de faire la synthèse entre les équations de Hodgkin et Huxley et le modèle de Van der Pol : c'est un *modèle du modèle de Hodgkin et Huxley* ; il a été aussi utilisé, comme l'avaient fait d'ailleurs Hodgkin et Huxley dans leur modèle, initialement conçu pour représenter la propagation du potentiel d'action dans l'axone géant de calmar, dans l'étude de processus de propagation à vitesse constante (et d'ailleurs pas seulement de propagation de l'influx

nerveux) pouvant être représentés par des équations de réaction-diffusion, en ajoutant à l'équation d'évolution du potentiel transmembranaire un terme de diffusion en $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$.

Une première simplification consiste à remarquer que la dynamique de la variable m de Hodgkin et Huxley est beaucoup plus rapide que celle des autres variables de porte, et qu'on peut la remplacer par sa valeur d'équilibre m_∞ . On peut faire subir le même sort à h , et approcher le modèle de dimension 2 qui en résulte par le système sans dimension suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= f(v) - w + I_a \\ \frac{dw}{dt} &= bv - \gamma w\end{aligned}$$

avec $f(v) = v(a-v)(v-1)$, $0 < a < 1$, $b > 0$, $\gamma > 0$ (p.ex. $a = 0.25$, $b = 0.005$, $\gamma = 0.01$, $I_a = 0$). Ici, v joue le rôle du potentiel membranaire, variable lente puis rapide, et w celui d'une variable générale d'excitabilité, toujours lente. I_a joue le rôle d'un courant externe de stimulation, à faire varier comme un paramètre de bifurcation pour passer de solutions stationnaires à des solutions périodiques.

En effet, le paramètre I_a fait "remonter" la cubique $w = I_a + f(v)$, v -nullcline, par rapport à la droite $\gamma w = bv$, w -nullcline. Un calcul immédiat donne $\det J = b - \gamma f'(v)$ et $\text{tr} J = -\gamma - f'(v)$. Il en résulte que si $f'(v) \leq b/\gamma$ et $f'(v) \leq \gamma$, en particulier (mais pas seulement) si $f'(v) \leq 0$, i.e., sur les branches inflexes de la cubique, l'unique point stationnaire -unique si la tangente au point d'inflexion de la cubique (v -nullcline) est inférieure à la pente b/γ de la droite (w -nullcline)- est stable. Une instabilité ne peut apparaître que si le point stationnaire est sur [une partie de] la branche intermédiaire de la cubique. Numériquement, on observe en effet une solution stationnaire pour les faibles valeurs de I_a , puis des oscillations soutenues lorsque I_a est dans une zone intermédiaire, et enfin blocage des oscillations lorsque I_a est assez grand.

Un autre intérêt de prendre une cubique pour décrire l'évolution du potentiel transmembranaire, avec un paramètre b petit, est de retrouver le comportement "lent-rapide" du système de Van der Pol, ce qui permet la représentation de phénomènes d'*excitabilité membranaire* : dans le cas où il n'y a qu'un seul point stationnaire stable (I_a très faible ou très fort, mais pas dans les valeurs intermédiaires qui donnent la stabilité du point stationnaire intersection des nullclines $w = I_a + f(v)$ et $\gamma w = bv$), une condition initiale ($v(0) > a$, $w(0) = 0$) (dépoliarisation membranaire) provoque une "grande excursion" de la solution qui va, comme dans le cas du système de Van der Pol, lorsque le paramètre b est petit, faire rejoindre au point courant ($v(t)$, $w(t)$) la cubique, la lui faire quitter brutalement, puis rejoindre à nouveau,

pour arriver finalement lentement sur le point stationnaire stable (avec p.ex. $a = 0.25$, $b = 0.02$, $\gamma = 0.1$, $I_a=0$).

(On pourra consulter à ce propos l'article très pédagogique, contenant de nombreuses animations, "FitzHugh-Nagumo_model" de *Scholarpedia*.)

- *Modèles d'oscillations en salves* En mélangeant une dynamique rapide de type FitzHugh-Nagumo à une dynamique lente obtenue en couplant dynamiquement aux autres variables le paramètre I_a ci-dessus (pour faire alterner le point stationnaire d'une position stable à une position instable), c'est-à-dire en rajoutant une troisième équation au système. Dans une forme un peu différente du modèle de FitzHugh-Nagumo, qui s'écrit :

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= v - \frac{1}{3}v^3 - w + I_a \\ \frac{dw}{dt} &= k(v + a - bw)\end{aligned}$$

John Rinzel rajoute en 1986 une variable y qui vient moduler additivement et lentement le courant externe appliqué I_a :

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= v - \frac{1}{3}v^3 - w + y + I_a \\ \frac{dw}{dt} &= k(v + a - bw) \\ \frac{dy}{dt} &= \varepsilon(-v + c - dy)\end{aligned}$$

avec ε très petit.

Cette modification a le sens suivant: si on suppose, en oubliant le système de FitzHugh-Nagumo initial, que $\dot{v} = y$, alors l'équation $\dot{y} = \varepsilon(-v + c - dy)$ se dérive en $\ddot{y} + \varepsilon d\dot{y} + \varepsilon y = 0$, i.e. le courant $y = \dot{v}$ varie suivant un oscillateur harmonique lentement amorti. Introduire la variable y dans le nouveau système revient alors à superposer (=ajouter) les solutions des deux systèmes. J. Rinzel propose les paramètres suivants: $I_a = 0.3125$, $a = 0.7$, $b = 0.8$, $c = -0.775$, $d = 1.0$, $k = 0.08$, $\varepsilon = 0.0001$ pour obtenir des oscillations en salves à amplitude constante, et grande (un cycle limite stable dans le plan de phase (v, w)) séparées par des oscillations amorties proches de l'équilibre (*J. Rinzel, Proc. Int. Congress of Mathematicians, Berkeley, 1986*). On pourra étudier numériquement le comportement du système en fonction de I_a .

Mais comme Hodgkin et Huxley, Morris et Lecar, puis J. Rinzel (Morris et Lecar 1981, Rinzel 1987, Rinzel et Ermentrout 1989, Wang et Rinzel 1995) préfèrent partir d'un modèle à base plus physiologique, fondé sur le métabolisme calcique dans

les cellules excitables. Ils obtiennent une modélisation des phénomènes de décharge neuronale en bouffées, ou salves, (*bursts*) qui s'observent expérimentalement dans la transmission de l'influx nerveux, mais aussi par exemple dans la sécrétion pulsatile d'insuline par les cellules β du pancréas (Chay et Keizer 1983). De telles bouffées sont liées à la dynamique lente de l'accumulation intracellulaire de calcium, et de son élimination. Les équations (sans dimension) de Morris-Lecar ainsi modifiées s'écrivent, en suivant Rinzel et Ermentrout (1989) :

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= -\overline{g_{Ca}}m_\infty(v)(v-1) - \overline{g_K}w(v-v_K) - \overline{g_L}(v-v_L) + i \\ \frac{dw}{dt} &= \varphi \frac{w_\infty(v) - w}{\tau_w(v)} \\ \frac{di}{dt} &= \varepsilon(v^* - v - \alpha i)\end{aligned}$$

$$\text{avec : } m_\infty(v) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh\left(\frac{v-v_1}{v_2}\right) \right],$$

$$w_\infty(v) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh\left(\frac{v-v_3}{v_4}\right) \right], \quad \tau_w(v) = \left(\cosh\left(\frac{v-v_3}{2v_4}\right) \right)^{-1},$$

$v_1 = -0.01$, $v_2 = 0.15$, $v_3 = 0.1$, $v_4 = 0.145$, $\overline{g_{Ca}} = 1$, $\overline{g_K} = 2$, $\overline{g_L} = 0.5$, $v_K = -0.7$, $v_L = -0.5$, $v^* = -0.22$, $\varepsilon = 0.002$, $\alpha = 0$ (valeurs déterminées pour obtenir des bouffées); φ est un paramètre de contrôle, à choisir entre 0.2 et 1.

4.2 Équations de réaction-diffusion

On a déjà rencontré, de façon allusive, une équation de réaction-diffusion : l'équation de FitzHugh-Nagumo avec diffusion pour la propagation de l'influx électrique le long d'un nerf, par exemple, qui s'écrit :

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= f(v) + D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - w + I_a \\ \frac{dw}{dt} &= bv - \gamma w\end{aligned}$$

Le terme de diffusion $D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ (D est un coefficient de diffusion) rend compte d'une dissipation d'énergie : diffusion du potentiel transmembranaire le long de l'axone (d'une cellule excitable vers ses voisins), tandis que le terme $f(v)$ est un terme source, représentant

l'apport de potentiel résultant des phénomènes chimiques liés à l'ouverture et à la fermeture des canaux ioniques transmembranaires. Dans cette EDP, à la différence du cas de l'EDO (i.e., sans terme de diffusion), il n'y a pas de solution périodique locale (en espace) : soit la diffusion (dissipation d'énergie) est trop forte et alors le potentiel s'effondre localement (sans propagation) suivant une gaussienne, soit la réaction l'emporte sur la diffusion et il y a alors création d'un *potentiel d'action* : propagation à vitesse constante le long de l'axone d'un motif de forme constante représentant la variation du potentiel transmembranaire en fonction du temps, dépolarisation suivie d'une repolarisation : c'est ainsi qu'on peut décrire la propagation de l'influx nerveux le long de l'axone. Ce modèle, l'un des premiers après les équations de Hodgkin et Huxley à proposer un cadre dans lequel un traitement mathématique est possible (alors que le modèle physiologique de Hodgkin et Huxley est beaucoup plus difficile), est encore largement utilisé, et Richard FitzHugh († 2007) est légitimement considéré comme "le père de la neurologie mathématique".

Mais le paradigme des équations de réaction-diffusion est l'équation de conservation de la masse pour une espèce chimique u , soumise à des variations par transport (diffusion dans le milieu) et production (ou disparition) locale due à une réaction chimique. Pour une région Ω de l'espace, on a donc :

$$\frac{d}{dt} \int_{\Omega} u dV = \int_{\Omega} f(u) dV - \int_{\partial\Omega} \vec{J}_u \cdot \vec{n} dS$$

(production de u par unité de temps – flux de sortie de u à travers $\partial\Omega$, où \vec{n} est le vecteur normal sortant sur $\partial\Omega$). Mais d'après le théorème de Stokes, $\int_{\partial\Omega} \vec{J}_u \cdot \vec{n} dS = \int_{\Omega} \vec{\nabla} \cdot \vec{J}_u dV$, soit pour un volume Ω infinitésimal :

$$\frac{du}{dt} = f(u) - \vec{\nabla} \cdot \vec{J}_u$$

À présent, la loi de Fick dit que le flux \vec{J}_u est en fait un coefficient de diffusion D fois le gradient de u , i.e., $\vec{J}_u = -D\vec{\nabla}u$, d'où :

$$\frac{du}{dt} = \vec{\nabla} \cdot (D\vec{\nabla}u) + f(u)$$

et si D est constant :

$$\frac{du}{dt} = D\nabla^2 u + f(u)$$

On mentionnera en particulier dans cette catégorie les modèles de KPP[=Kolmogorov-Petrovsky-Piskounov]-Fisher (pour l'invasion tumorale représentée par un front de propagation de cellules tumorales), de Gatenby-Gawlinski (propagation d'une population

de cellules tumorales au détriment d'une population de cellules saines), et Anderson-Chaplain (invasion du tissu environnant par digestion de la matrice extra-cellulaire), mais il y en a beaucoup d'autres.

Décrivons seulement le modèle de KPP-Fischer, qui peut s'écrire dans sa version la plus simple, à une dimension (diffusion radiale d'une tumeur sphéroïde) :

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \rho n(1 - n)$$

Ici, le terme $D \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}$ représente une diffusion fickienne, et le terme $\rho n(1 - n)$ est le terme de réaction, qui représente par exemple la modification du milieu par progression des cellules tumorales aux dépens des cellules saines. Noter que la forme logistique de ce terme de réaction interdit à la variable de densité de cellules, n , d'exploser : elle a, hors diffusion, deux valeurs d'équilibre, 0, instable, et 1, stable. La propagation des cellules tumorales consiste en le passage en tout point de la densité 0 à la densité 1.

Le caractère remarquable des équations de réaction-diffusion tient au fait qu'elles admettent pour solutions des fronts de propagation d'onde à vitesse constante (voir des simulations et surtout voir Murray, ch. 11). Notons que si le terme de réaction est n au lieu de $n(1-n)$, alors on en connaît une solution analytique, qui est dans \mathbb{R}^n : $\frac{H(t)}{(2\sqrt{\pi Dt})^n} e^{-\frac{\|x\|^2}{4Dt} + \rho t}$, où H est la fonction de Heaviside... mais dans le cas logistique $n(1 - n)$, il n'y a pas de solution analytique connue.

En remplaçant t par t/ρ et x par $\sqrt{D/\rho}.x$, on peut dédimensionnaliser cette équation en la même avec $D = 1$, $\rho = 1$: $\frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + n(1 - n)$ et chercher des solutions sous la forme d'ondes solitaires $n(x, t) = U(z)$ avec $z = x - ct$ en dimension 1 (i.e., se propageant à vitesse constante c) ; l'équation devient alors : $U'' + cU' + U(1 - U) = 0$, soit en posant $V = U'$: $U' = V$, $V' = -cV - U(1 - U)$, système plan qui admet 2 points stationnaires : $(0, 0)$ et $(1, 0)$. En $(0, 0)$, le déterminant du linéarisé est 1 et la trace $-c$: stabilité ssi $c > 0$; en $(1, 0)$, le déterminant du linéarisé est -1 : point-selle. Les valeurs propres correspondantes sont : en $(0, 0)$: $\lambda = -\frac{c}{2} \pm \frac{\sqrt{c^2 - 4}}{2}$ si $|c| \geq 2$ (nœud stable si $c > 0$) et $\lambda = -\frac{c}{2} \pm i \frac{\sqrt{4 - c^2}}{2}$ si $|c| \leq 2$ (foyer stable si $c > 0$) ; en $(1, 0)$: $\lambda = -\frac{c}{2} \pm \frac{\sqrt{c^2 + 4}}{2}$ (point-selle). Comme on cherche une onde stationnaire qui se propage d'un bord à l'autre du domaine, disons de $z \rightarrow -\infty$ à $z \rightarrow +\infty$, elle va se propager du point stationnaire instable $U = 1$ (donc $\lim_{z \rightarrow -\infty} U(z) = 1$) vers le point stationnaire stable $U = 0$ (donc $\lim_{z \rightarrow +\infty} U(z) = 0$) à condition que $c > 0$ (stabilité) et $c \geq 2$ (si on élimine la possibilité d'oscillations qui au voisinage de 0 ne pourraient pas permettre d'assurer la positivité de la variable biologique $U(z) = n(c, t)$). En revenant à l'équation initiale,

ceci impose que la vitesse de propagation de l'onde stationnaire satisfasse à $c \geq \sqrt{\rho D}$ (en fait c'est cette vitesse minimale qui est observée). Ce modèle a été utilisé en dimension 3 par J. Murray et K. Swanson pour représenter la propagation de tumeurs cérébrales. Mais d'une part la vitesse de propagation, mesurable sur des images à intervalles réguliers, ne permet pas d'estimer séparément ρ et D , et d'autre part le coefficient de diffusion D dépend fortement de la substance, blanche ou grise, dans laquelle la tumeur se propage. On peut néanmoins obtenir des prédictions d'évolution d'images tumorales cérébrales de plus en plus fiables... ce qui ne fait malheureusement pas avancer la thérapeutique.

4.3 Mouvements cellulaires, chimiotaxie.

Équations de Keller-Segel.

Le modèle de Keller et Segel (1971), conçu à l'origine pour représenter l'agrégation et les mouvements collectifs des amibes (êtres unicellulaires eucaryotes) *Dictyostelium Discoideum*, s'apparente aux équations de réaction-diffusion, mais en faisant intervenir une espèce chimique en plus de la densité de cellules, avec lesquelles il y a interactions productrices de mouvement. Le modèle s'écrit :

$$\begin{aligned}\frac{\partial p}{\partial t} &= \nabla^2 p - \operatorname{div}(p\chi(w)\nabla w) \\ 0 &= \nabla^2 w + (p - 1)\end{aligned}$$

où p représente la densité des cellules, et w la concentration en une molécule, dite chimio-attractrice, émise par les cellules et guidant leurs déplacements, qui est à l'origine de leur agrégation. De nombreux autres modèles ont suivi, dont le suivant, proposé par J. Murray :

$$\begin{aligned}\frac{\partial p}{\partial t} &= \operatorname{div}(D_n \nabla n) - \operatorname{div}\left(\frac{k_1 n}{(k_2 + c)^2} \nabla c\right) + k_3 \cdot n \left(\frac{k_4 s^2}{k_9 + s^2} - n\right) \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= \operatorname{div}(D_c \nabla c) + k_5 \frac{n^2}{k_6 + n^2} s - k_7 n c \\ \frac{\partial s}{\partial t} &= \operatorname{div}(D_s \nabla s) - k_8 \frac{s^2}{k_9 + s^2} n \left[+ \frac{s_0 - s}{\tau} \right]\end{aligned}$$

Dans ce système d'équations, représentant le mouvement de bactéries (*E. Coli*) douées de chimiotactisme dans une boîte de Petri, il y a aussi un nutriment, s , recherché et consommé par les bactéries, qui est soit en quantité illimitée, soit produit par un terme source. Ces bactéries prolifèrent suivant une loi logistique, et produisent et consomment du chimioattracteur c . Il faut bien sûr compléter ces équations d'évolution par la donnée de conditions initiales et de conditions aux limites sur les bords du domaine plan représenté.

Chapitre 5

Modèles d'événements moléculaires

5.1 Réactions biochimiques.

5.1.1 Loi d'action de masse.

La loi d'action de masse stipule que la vitesse d'une réaction chimique est proportionnelle au produit des concentrations des réactants. Comme dans le cas des interactions entre prédateurs et proies en écologie, elle rend compte du fait que la vitesse de réaction est proportionnelle à la probabilité de rencontre entre molécules. La loi d'action de masse tient compte de la stœchiométrie : s'il faut 2 molécules de X pour réagir avec une de Y pour en former une de Z (i.e., $2X + Y \rightarrow Z$), alors $\frac{d[Z]}{dt} = k[X]^2[Y]$, d'où l'existence de nombreuses non-linéarités dans la représentation des réactions entre espèces chimiques.

Regardons par exemple le cas où une molécule X stimule un pour un, de façon réversible sa propre synthèse (autocatalyse) à partir d'une autre molécule Y par la réaction $Y + X \rightleftharpoons 2X$ avec des constantes de réaction directe k_1 et inverse k_{-1} . Alors la production d'une nouvelle molécule de X sera due à la rencontre un pour un d'une molécule de X et d'une molécule de Y , au taux k_1 ; mais cette réaction directe, a priori en chaîne, est limitée par l'existence de la réaction inverse, qui fait disparaître une molécule de X chaque fois qu'elle en rencontre une autre, au taux k_{-1} , si bien qu'au total la cinétique de la réaction s'écrit : $\frac{d[X]}{dt} = -k_{-1}[X]^2 + k_1[X][Y]$, i.e. (en supposant $[Y] = Cte$, ce qui est légitime si Y est en surplus illimité devant X) c'est une équation logistique qui décrit l'évolution de la concentration de X , c'est-à-dire la cinétique de $[X]$, avec 0 pour point stationnaire instable et $\frac{k_1}{k_{-1}}[Y]$ pour valeur asymptotique.

5.1.2 Cinétique enzymatique.

Une autre source de non-linéarités est la représentation de réactions enzymatiques : $S + E \rightleftharpoons C \rightarrow E + P$, avec les taux k_1 , k_{-1} et k_2 , respectivement et E , S , et P désignent dans cette réaction enzymatique le substrat, l'enzyme, et le produit de la réaction, et C est le complexe intermédiaire $E \sim S$. La loi d'action de masse s'écrit ici :

$$\begin{aligned}\frac{d[S]}{dt} &= -k_1[E][S] + k_{-1}[C] \\ \frac{d[E]}{dt} &= -k_1[E][S] + k_{-1}[C] + k_2[C] \\ \frac{d[C]}{dt} &= k_1[E][S] - k_{-1}[C] - k_2[C] \\ \frac{d[P]}{dt} &= k_2[C]\end{aligned}$$

De la somme de la deuxième et de la troisième équation on tire que $[E] + [C] = Cte = [E]_0$ et de la somme des équations (1), (3) et (4) que $[S] + [C] + [P] = Cte = [S]_0$, d'où $[E] = [E]_0 - [C]$ et $[P] = [S]_0 - [S] - [C]$. On fait alors l'hypothèse (naturelle pour les biochimistes) dite de quasi-équilibre, i.e., que le complexe C , aussitôt formé par la première réaction, est aussitôt détruit par la seconde, si bien que $\frac{d[C]}{dt} = 0$ et $[C] = [C]_0$. Reportant alors dans la première équation la valeur de $[C]$ qui résulte de cette hypothèse : $[C] = \frac{k_1[E]_0[S]}{k_{-1} + k_2 + k_1[S]}$, et en posant $K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$ on obtient : $\frac{d[S]}{dt} = \dots = \frac{-k_2[E]_0[S]}{K_m + [S]}$. Le substrat $[S]$ obéit alors à une cinétique dite *michaélienne* (ou *de Michaelis-Menten* : par définition, la vitesse de réaction est une fonction homographe nulle à l'origine du substrat), qui décrit bien les réactions enzymatiques usuelles. Les paramètres de cette cinétique sont la constante d'affinité K_m et la vitesse maximale $V_{max} = k_2[E]_0$ de la réaction. Cette équation différentielle est à variables séparables, donc résoluble, mais... on n'obtient que t en fonction de $[S]$, et non le contraire.

Il peut y avoir un phénomène de *coopérativité* dans une réaction enzymatique lorsque l'enzyme E possède deux sites de liaison et commence par lier une molécule de S pour former un premier complexe C_1 , qui lui-même va lier avec beaucoup plus d'affinité une deuxième molécule de substrat S pour former un second complexe C_2 , qui seulement à ce stade va donner le produit de la réaction : $C_2 \rightarrow C_1 + P$. On peut montrer alors avec des hypothèses supplémentaires que $\frac{d[S]}{dt} = \frac{V_{max}[S]^2}{K^2 + [S]^2}$, et plus généralement, s'il y a n sites de liaison sur l'enzyme et que la n^e liaison intervient avec beaucoup plus d'affinité que toutes celles qui l'ont précédée, que la cinétique peut s'écrire : $\frac{d[S]}{dt} = \frac{V_{max}[S]^n}{K^n + [S]^n}$,

cinétique dite de Hill (la vitesse de réaction est une fonction homographique composée avec une fonction monôme du substrat). Plus n (a priori entier, mais les fonctions de Hill ajustées sur des courbes d'évolution d'allure sigmoïde sont souvent utilisées avec des exposants non entiers) est grand, plus le comportement de la cinétique est de l'ordre du "switch" entre 0 et 1, la transition raide se faisant au voisinage du point d'inflexion, qui est d'autant plus proche de K (valeur de $[S]$ donnant $V_{max}/2$ pour la fonction de Hill) que n est grand.

5.1.3 Phénomènes de seuil : Goldbeter-Koshland.

Lorsque deux cinétiques enzymatiques concurrentes sont en présence, l'une activatrice, l'autre inhibitrice de la même réaction biochimique, on peut avoir une "ultrasensibilité d'ordre zéro" (Goldbeter-Koshland). Ce phénomène se produit lorsque deux formes de la même protéine, l'une active, A , l'autre inactive, I , coexistent, la quantité totale de protéine étant conservée : $I \rightleftharpoons A$, avec $[I] + [A] = C = Cte$. La cinétique d'activation s'écrit :

$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{V_a[I]}{J_a + [I]} - \frac{V_i[A]}{J_i + [A]}$$

Pour de très faibles valeurs des constantes d'affinité J_a et J_i , lorsque le rapport $\frac{V_a}{V_i}$ (qui peut dépendre d'autres variables) franchit en croissant la valeur seuil 1, le taux de protéine active $\frac{[A]}{[A] + [I]}$ passe brusquement de 0 à 1 : tant que $V_a < V_i$, la protéine reste intégralement sous sa forme inactive, mais lorsque $V_a > V_i$, elle bascule totalement vers sa forme active.

En posant $X = [A]/([I] + [A]) = [A]/C$, on trouve facilement qu'il y a deux points stationnaires, solutions de l'équation du second degré en X :

$$V_a \frac{1 - X}{J_a/C + 1 - X} = V_i \frac{X}{J_i/C + X}$$

qui s'écrit encore, en divisant par V_i et en posant $k = V_a/V_i > 0$:

$$(1 - k)X^2 + \left[k \left(1 - \frac{J_i}{C} \right) - \frac{J_a}{C} \right] X + k \frac{J_i}{C} = 0$$

Les deux racines (distinctes sauf si $V_a = V_i$) sont réelles et donnent donc lieu à deux points stationnaires, d'expression analytique plutôt compliquée, très proches de 0 et 1 pour les petites valeurs de J_i et J_a , points en lesquels il reste encore à calculer la dérivée par rapport à X de l'expression $V_a \frac{1 - X}{J_a/C + 1 - X} - V_i \frac{X}{J_i/C + X}$. Si elle est négative, le point stationnaire est stable, et il est instable dans le cas contraire. Les simulations (un calculateur symbolique comme Maple permettrait sans doute de s'en passer pour conclure ;

exercice : faire les calculs en Maple !... à défaut, vérifier avec scilab le caractère de “switch” de la fonction $X_\infty = f(V_a/V_i)$ en faisant varier autour de 1 le paramètre V_a/V_i et en simulant le système en prenant par exemple $J_a = J_i = 0.001$, pour observer ses états stationnaires), les simulations, donc, montrent que le point stationnaire proche de 0 est stable pour $0 < k = V_a/V_i < 1$, et que pour $k = V_a/V_i > 1$, c’est le point stationnaire proche de 1 qui est stable. Cette situation évoque une bifurcation transcritique (par exemple $\frac{dx}{dt} = ax(1 - x)$ lorsque le paramètre a change de signe en 0 : 0 seul point stationnaire stable si $a < 0$, et 1 seul point stationnaire stable si $a > 0$), et on peut vraisemblablement s’y ramener par un changement de variable, mais les calculs sont peu engageants.

Cette curiosité mathématique en tout-ou-rien, étudiée et introduite sous cette forme par Goldbeter et Koshland en 1981 est très utilisée pour représenter des transitions raides en biologie et sa justification repose sur la physiologie des réactions biochimiques sous-jacentes (alternance d’activation et d’inhibition). On la rencontrera représentée dans les sections suivantes à propos du cycle de division cellulaire, dans lequel des transitions brusques, de G_1 à S et de G_2 à M , sont observées pour les concentrations de cyclines activées, cyclines E et B , respectivement).

5.2 Modèles EDO d’oscillateurs biologiques : des horloges circadiennes moléculaires.

Les horloges circadiennes moléculaires ont été mises en évidence depuis au moins trente ans chez les insectes (drosophile), puis chez les plantes, mammifères et enfin chez l’homme au début des années 2000. Les modèles, au moins les plus simples, reposent sur le principe d’un oscillateur à trois variables d’état, représentant dans une cellule la transcription d’un gène (i.e., la synthèse d’ARN messager, dans le noyau), sa traduction en une protéine dans le cytoplasme par les ribosomes, et la synthèse, toujours dans le cytoplasme, d’un facteur dérivé de cette protéine, qui va rentrer dans le noyau pour y venir inhiber la transcription. Il y a là tous les ingrédients pour obtenir des oscillations, et ce sont ces oscillations qui sont à l’origine des rythmes circadiens cellulaires, qu’on trouve aussi bien dans des neurones synchronisés (pacemaker circadien des noyaux suprachiasmatiques) que dans les cellules des organes périphériques. Mais dans la réalité physiologique, si ces oscillations reposent bien sur un principe d’inhibition de la transcription, il y a en fait plusieurs boucles d’activation-inhibition, qui sont liées aux gènes *Bmal1+Clock* et *Per+Cry* soit indépendamment, soit avec intervention du gène *RevErb α* , boucles d’activation-inhibition qu’on ne peut représenter qu’avec un plus grand nombre de variables.

Un modèle simple est celui de Leloup et Goldbeter pour la représentation des oscillations circadiennes de la protéine *FRQ* chez la moisissure *Neurospora Crassa*, mais on

peut aussi le tenir pour une forme simplifiée d'oscillateur *PER* de la drosophile. Il s'écrit :

$$\begin{aligned}\frac{dRNA_m}{dt} &= V_s \frac{K^n}{K^n + Z^n} - V_m \frac{RNA_m}{K_m + RNA_m} \\ \frac{dPER}{dt} &= k_s RNA_m - V_d \frac{PER}{K_d + PER} - k_1 PER + k_2 Z \\ \frac{dZ}{dt} &= k_1 PER - k_2 Z\end{aligned}$$

avec par exemple : $V = 1.6, K = 1, n = 4, V_m = 0.41, K_m = 0.5, k_s = 0.36, V_d = 1.4, K_d = 0.13, k_1 = 0.5, k_2 = 0.6$, avec le choix de valeurs initiales $(0, 1, 1)$.

V_s est la vitesse de transcription (production d'ARN messenger à partir d'ADN dans le noyau), V_m la vitesse de dégradation de l'ARN messenger, k_s est la vitesse de traduction de l'ARN messenger en protéine par les ribosomes dans le cytoplasme, V_d la vitesse de dégradation de la protéine, k_1 et k_2 les vitesses de transformation dans le cytoplasme de la protéine en protéine "nucléaire" qui va rentrer dans le noyau pour venir y réprimer la transcription.

On peut prendre ce système d'équations comme élément constitutif d'un réseau d'oscillateurs couplés pour représenter le pacemaker central hypothalamique circadien. Le réseau est constitué au niveau des noyaux suprachiasmatiques (le pacemaker) par un ensemble d'oscillateurs circadiens (neuronaux) qui communiquent entre eux par couplage diffusif (communication électrique -synapses : ce sont des neurones-, ou encore juxtacrine -signalisation VIP-VPAC2 notamment), et au niveau périphérique, par d'autres ensembles d'oscillateurs circadiens, sans communication entre eux, mais tous sous le contrôle d'un messenger en provenance du pacemaker, supposé ici inhiber la transcription (par $Z(i) \mapsto Z(i) + W$, où W est le messenger périphérique, par exemple un glucocorticoïde) :

$$\begin{aligned}\frac{dRNA_m(i)}{dt} &= V_s \frac{K^n}{K^n + Z(i)^n} - V_m(i) \frac{RNA_m(i)}{K_m + RNA_m(i)} \\ \frac{dPER(i)}{dt} &= k_s RNA_m(i) - V_d \frac{PER(i)}{K_d + PER(i)} - k_1 PER(i) + k_2 Z(i) + K_e \sum_{j \neq i} [PER(j) - PER(i)] \\ \frac{dZ(i)}{dt} &= k_1 PER(i) - k_2 Z(i)\end{aligned}$$

(Ici, les horloges circadiennes moléculaires neuronales échangent librement leurs protéines *PER* par l'égalisation des concentrations représentée par le terme source $K_e \sum_{j \neq i} [PER(j) - PER(i)]$.)

Pour revenir au modèle initial (un seul oscillateur), A. Goldbeter l'a par la suite légèrement modifié, en lui ajoutant deux phosphorylations cytoplasmiques pour représenter de manière plus réaliste les oscillations circadiennes de la protéine *PER* :

$$\begin{aligned}
\frac{dM}{dt} &= v_s \frac{K_I^n}{K_I^n + P_N^n} - v_m \frac{M}{K_m + M} \\
\frac{dP_0}{dt} &= k_s M - V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} + V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} \\
\frac{dP_1}{dt} &= V_1 \frac{P_0}{K_1 + P_0} - V_2 \frac{P_1}{K_2 + P_1} - V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} + V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} \\
\frac{dP_2}{dt} &= V_3 \frac{P_1}{K_3 + P_1} - V_4 \frac{P_2}{K_4 + P_2} - k_1 P_2 + k_2 P_N - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2} \\
\frac{dP_N}{dt} &= k_1 P_2 - k_2 P_N
\end{aligned}$$

Sur ce système, on peut remarquer que $\frac{d}{dt}(P_0 + P_1 + P_2 + P_N) = k_s M - v_d \frac{P_2}{K_d + P_2}$: production de la quantité totale de protéine $P_0 + P_1 + P_2 + P_N$ par traduction à partir de l'ARN messager M et dégradation (fonction croissante mais saturable de P_2) par le *protéasome* à la vitesse v_d à partir de P_2 .

En changeant la valeur du paramètre v_d , représentant le taux de dégradation de la protéine biphosphorylée P_2 , paramètre supposé génétiquement déterminé, on modélise des cycles circadiens de *Drosophiles* mutantes -qui existent dans la nature-, à période circadienne plus courte (16 h) ou plus longue (28,5 h) que 24 h (23,71 précisément). Dans certaines conditions d'entraînement en amplitude et en phase à l'origine, une modification périodique à la période de 24 heures du paramètre k_s , représentant le taux de traduction d'ARN messager en protéine PER (non phosphorylée) peut ramener la période des mutantes à la période "physiologique" (i.e., de l'animal non mutant) de 24 heures.

Depuis ces modèles, A. Goldbeter et J.-C. Leloup en ont proposé d'autres, à base plus physiologique, mais avec beaucoup plus de variables (19 et plus). Une autre option est d'aller vers au contraire plus de simplicité pour produire des modèles rustiques d'oscillations basés sur ce même principe d'inhibition de la transcription. De ce point de vue, le modèle le plus simple est sans doute celui de Goodwin, qui s'écrit :

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= \frac{V}{K + z^m} - ax \\
\frac{dy}{dt} &= bx - cy \\
\frac{dz}{dt} &= dy - \frac{ez}{L + z} - fz
\end{aligned}$$

La non-linéarité essentielle du modèle est celle (fonction de Hill décroissante avec un exposant de Hill élevé, par exemple égal à 9) qui représente l'inhibition de la transcription (production d'ARN messager, variable x) par la variable z . La deuxième non-linéarité

(pour la synthèse de Z) est seulement optionnelle. Ce modèle a aussi été utilisé pour représenter les oscillations de la protéine *FRQ* chez la moisissure *Neurospora Crassa*.

On pourra simuler ce système avec par exemple $V = 1, K = 1, m = 9, a = 0.2, b = 1, c = 0.1, d = 1, e = 0, f = 0.1$.

Dans tous ces modèles, il existe toujours des plages de paramètres donnant lieu à des cycles limites, qu'on peut parfois mettre en évidence analytiquement, en exhibant soit une bifurcation de Hopf (passage d'un foyer stable à un foyer instable lorsque la partie réelle de deux valeurs propres conjuguées change de signe, avec apparition d'un cycle limite stable) soit une région de confinement sans point stationnaire des projections planes du système (théorème de Poincaré-Bendixson, qui n'est valable que dans le plan).

5.3 Modèles EDO à base moléculaire du cycle cellulaire

Un petit échantillon de modèles EDO du cycle cellulaire est présenté ici. Ces modèles reposent tous sur la représentation de réactions biochimiques intracellulaires qui impliquent cyclines, kinases cycline dépendantes et leurs facteurs de transcription.

- *Tyson 1991*. Un des premiers modèles à base moléculaire du cycle de division cellulaire rend compte pour la levure du boulanger (“budding yeast”) de l'activation d'une cycline (la cycline B chez les mammifères) par la kinase cycline-dépendante *cdc2* (alias *cdk1* chez les mammifères) lors de la transition G_2/M . Il est décrit dans un article de J. Tyson dans PNAS en 1991 (*Tyson, J.J. Modeling the cell division cycle: cdc2 and cyclin interactions. Proc. Natl. Acad. Sci USA Vol. 88, pp. 7328-7332, Aug. 1991, Cell Biology*). Le dimère *cdk1*-cycline, aussi appelé “mitosis promoting factor” ou MPF, est la molécule qui fait basculer la cellule de la phase G_2 à la phase M . Le cycle de réactions biochimiques conduisant à la synthèse et à la dégradation du MPF est ce qui est décrit par ce modèle. Une succession de simplifications et dédimensionnalisations conduit au modèle réduit :

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= f(u, v) = b(v - u)(\alpha + u^2) - u \\ \frac{dv}{dt} &= g(u, v) = c - u\end{aligned}$$

dans lequel u représente la concentration en MPF (actif), v la somme des concentrations en MPF et preMPF (=dimère P~*cdc2*-cycline inactif à cause d'un phosphate lié à la *cdc2*).

On pourra représenter les trajectoires avec le choix de paramètres : $\alpha = 0.0000125$, $b = 100$, et c variant entre 0 et 1.

La déphosphorylation de P~*cdc2* dans le dimère P~*cdc2*-cycline est activée (autocatalyse) par le produit de la réaction, le MPF actif *cdc2*-cycline, c'est ce qui est

représenté par le facteur $\alpha + u^2$. En suivant Strogatz (ex. 7.5.7), on suppose que les paramètres $b \gg 1$ et $\alpha \ll 1$ sont fixés et tels que $8\alpha b < 1$ (par exemple on peut choisir : $\alpha = 0.0000125$ et $b = 100$). Reste alors le paramètre c qu'on choisit comme paramètre d'étude (de bifurcation, éventuellement). Les nullclines sont en u : $v = V(u) = u + \frac{u}{b(\alpha + u^2)}$ et en v : $u = c$. Un seul point stationnaire : $(u^*, v^*) = \left(c, c + \frac{c}{b(\alpha + c^2)} \right)$. La u -nullcline V a pour dérivée par rapport à u :

$$V'(u) = 1 + \frac{\alpha - u^2}{b(\alpha + u^2)^2} = \dots = \frac{1}{(\alpha + u^2)^2} \left[(u^2 + \alpha - \frac{1}{2b})^2 - \frac{1}{4b^2}(1 - 8\alpha b + 4\alpha^2 b^2) \right]$$

et passe par deux extrema : $c_1 = \sqrt{-\alpha + \frac{1}{2b} - \frac{1}{2b}\sqrt{1 - 8\alpha b + 4\alpha^2 b^2}} \approx \sqrt{\alpha}$ et

$c_2 = \sqrt{-\alpha + \frac{1}{2b} + \frac{1}{2b}\sqrt{1 - 8\alpha b + 4\alpha^2 b^2}} \approx \sqrt{1/b - 3\alpha} \approx \sqrt{1/b}$. La jacobienne

au point stationnaire est $J = \begin{bmatrix} -bc^2 + \frac{2c^2}{\alpha + c^2} - 1 - \alpha b & b(\alpha + c^2) \\ -1 & 0 \end{bmatrix}$, de déterminant

toujours positif, et de trace $-bc^2 + \frac{2c^2}{\alpha + c^2} - 1 - \alpha b$. Il y aura stabilité ssi $\text{tr}J < 0$,

ce qui, en faisant le calcul, est vrai pour $c < \sqrt{-\alpha + \frac{1 - \sqrt{1 - 8\alpha b}}{2b}} \approx c_1$ ou

$c = \sqrt{-\alpha + \frac{1 + \sqrt{1 - 8\alpha b}}{2b}} \approx c_2$, ceci toujours avec l'approximation $8\alpha b \ll 1$.

Les valeurs de c^2 qui annulent la trace ne sont pas exactement c_1^2 et c_2^2 , mais n'en diffèrent à l'ordre 1 en αb que d'un terme $\alpha^2 b$, de l'ordre de 10^{-8} , négligeable devant $\sqrt{\alpha}$ comme devant $\sqrt{1/b}$ avec les valeurs choisies des paramètres α et b , et on identifiera ces valeurs de c^2 à c_1^2 et c_2^2 .

Entre ces deux valeurs, la trace est positive, l'unique point stationnaire est instable et on voit apparaître numériquement des solutions u et v périodiques, i.e., un cycle limite dans le plan de phase (u, v) . Y a-t-il une bifurcation de Hopf en c_1 et en c_2 ?

Le calcul de la trace donne en fait :

$$\text{tr}J = \frac{-b}{\alpha + c^2} \left(c^2 + \alpha - \frac{1 + \sqrt{1 - 8\alpha b}}{2b} \right) \left(c^2 + \alpha - \frac{1 - \sqrt{1 - 8\alpha b}}{2b} \right)$$

En c_1 et en c_2 , d'une part le discriminant $\Delta J = (\text{tr}J)^2 - 4 \det J$ est négatif puisque $\det J$ est toujours positif et il y a donc deux valeurs propres complexes conjuguées, d'autre part on voit sur l'expression de $\text{tr}J$ que cette trace (double de la partie réelle

de valeurs propres) s'annule à l'ordre 1 en $c - c_1$ ou $c - c_2$, donc sa dérivée par rapport au paramètre de bifurcation c y est non nulle. Il y a donc bien bifurcation de Hopf en c_1 comme en c_2 .

En résumé, on trouve donc un état stable pour les (très) faibles et les fortes concentrations en MPF, et des oscillations soutenues (i.e., un cycle limite stable) pour les valeurs intermédiaires.

- Tyson 1995. Dans ce modèle, décrit dans le premier article (*Checkpoints in the cell cycle from a modeler's perspective*, pp. 1 à 8) du premier volume du recueil “Progress in Cell Cycle Research”, L. Meijer Ed., Plenum Press, NY, les auteurs (J. Tyson, B. Novak, K. Chen et J. Val) considèrent d'abord un modèle de la transcription G_1/S à 2 variables :

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= k'_1 + k_1 S - k_2 N \\ \frac{dS}{dt} &= \frac{k_3(A + N)(1 - S)}{J_3 + 1 - S} - k_4 \frac{ES}{J_4 + S}\end{aligned}$$

où N est la concentration en cycline E et S et $1 - S$ représentent respectivement le facteur de transcription E2F activé par l'élimination de son inhibiteur pRB dans le dimère pRB-E2F, et $1 - S$ ce même facteur, inactif parce qu'inclus dans pRB-E2F.

L'activation de $1 - S$ en S est décrite par un “switch ultrasensible de Goldbeter-Koshland” (*zero-order sensitivity switch*, voir plus haut), et est catalysée par la cycline E (N) elle-même, dont l'action vient s'ajouter à celle d'une kinase starter de concentration A constante, cette activation étant aussi inhibée par une phosphatase de concentration E constante, qui vient accélérer la dégradation de E2F. (Noter qu'en fait S et $1 - S$ représentent des *fractions de* facteur de transition actif et inactif, respectivement.)

L'intersection des nullclines fait apparaître (graphiquement et numériquement) soit 1, soit 3 points stationnaires (2 en cas de contact) : 3 pour les petites valeurs de A , deux stables séparés par un instable : il y a alors bistabilité, et un seul lorsque A dépasse une valeur seuil θ_2 (un point stationnaire stable et un instable se confondent puis disparaissent). Cette bistabilité est ici apparemment sans hystérésis ; cependant si on autorise artificiellement A à prendre des valeurs négatives, on obtient un seuil inférieur θ_1 négatif et le système est bien intrinsèquement hystérétique ; mais dans un cadre biologique où les variables sont des concentrations, on ne peut pas le voir. Ici, pas d'oscillations, seulement des solutions stationnaires.

On pourra représenter les trajectoires avec le choix de paramètres : $k'_1 = 0.0001$, $k_1 = 0.04$, $k_2 = 0.1$, $k_3 = 1.5$, $k_4 = 4$, $J_3 = 0.01$, $E = 0.1$, $J_4 = 0.001$, et A (paramètre de bifurcation) variant entre 0 et 4, autour d'un seuil $\theta \approx 0.25$.

Puis ils ajoutent à ce modèle de transition G_1/S un modèle à 2 variables pour la transition G_2/M [qui n'a plus rien à voir avec celui de 1991] où de même que pour G_1/S les variables sont la cycline B (B) et son facteur de transcription (R) :

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= k'_1 + k_1S - k_2N \\ \frac{dS}{dt} &= \frac{k_3(A + N)(1 - S)}{J_3 + 1 - S} - k_4 \frac{(E + B)S}{J_4 + S} \\ \frac{dB}{dt} &= k'_5 + k_5R - k_6B \frac{J_6}{J_6 + N} \\ \frac{dR}{dt} &= \frac{k_7B(1 - R)}{J_7 + 1 - R} - k_8 \frac{E'R}{J_8 + R}\end{aligned}$$

où l'activation du facteur de transcription R est ici aussi due à une fonction de Goldbeter-Koshland, et où un couplage entre les deux mécanismes de transition est assuré par la substitution de $E + B$ à E dans le rôle de l'activation de la dégradation de E2F d'une part, et d'autre part par l'inhibition par la cycline E (N) de la dégradation de la cycline B (B).

On pourra représenter les trajectoires avec le choix de paramètres : $k'_1 = 0.0001$, $k_1 = 0.04$, $k_2 = 0.1$, $k_3 = 1.5$, $k_4 = 4$, $J_3 = 0.01$, $E = 0.1$, $J_4 = 0.001$, $k'_5 = 0.0006$, $k_5 = 0.06$, $k_6 = 0.4$, $J_6 = 0.033$, $k_7 = 10$, $J_7 = 1$, $k_8 = 4$, $E' = 0.1$, et A (toujours le paramètre de bifurcation) entre 0 et 4, en particulier autour d'un seuil $\theta \approx 0.25$.

Le système est de dimension 4, mais on peut quand même en faire un portrait de phases dans le plan (N, B) en remarquant que les 2 premières nullclines permettent d'exprimer N et B en fonction du paramètre S , et les 2 autres N et B en fonction du paramètre R . On peut ainsi, prenant toujours A (concentration en kinase starter pour l'activation de pRB-E2F en E2F) comme paramètre de bifurcation, suivre graphiquement et numériquement les points stationnaires du système. Pour les petites valeurs de A , on trouve un seul point stationnaire, vers lequel convergent sans osciller toutes les trajectoires : c'est donc un nœud stable ; pour les grandes valeurs de A , un seul point stationnaire subsiste, vers lequel convergent en oscillant toutes les trajectoires : c'est donc un foyer stable. Entre ces valeurs, on trouve soit 1, soit 3 points stationnaires : tant que le nœud stable subsiste, pour les petites valeurs de A , avec l'apparition de 2 autres points stationnaires, tous deux instables, lorsque A croît, toutes les trajectoires convergent vers ce nœud stable ; mais quand il disparaît, en même temps que l'un des points stationnaires instables avec lequel il vient à se confondre, ne subsiste qu'un point stationnaire instable autour duquel apparaît à sa place un cycle limite stable. Il ne peut s'agir d'une bifurcation de Hopf surcritique, l'amplitude du cycle limite étant grande d'emblée, et s'il s'agissait d'une bifurcation de Hopf sous-critique, on devrait pouvoir mettre en évidence la coexistence (en

fonction des valeurs initiales), transitoirement suivant les valeurs du paramètre de bifurcation, d'une solution stationnaire stable et d'un cycle limite stable, ce qui ne semble pas être le cas ici ; mais il existe des bifurcations plus complexes que les bifurcations de Hopf. . .

On peut remarquer que dans ce modèle, les deux cyclines, E et B, sont plutôt en phase (leurs pics sont proches, leurs creux aussi). Romond et Goldbeter (voir plus bas) partent en 1999 de l'hypothèse inverse, à savoir que cycline E et cycline B sont en opposition de phase. D'ailleurs B. Novak présente en 1999 un modèle dans lequel les deux cyclines sont aussi en opposition de phase (*Novak, B. Modeling the eukaryotic cell division cycle. Bioinformatics, Lund, 1999*).

- *Goldbeter 1991*. Le modèle d'"oscillateur mitotique minimal" d'A. Goldbeter (*Goldbeter, A. A minimal cascade model for the mitotic oscillator involving cyclin and cdc2 kinase, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 88, pp. 9107-9111, Oct. 1991*), paru 2 mois après l'article de J. Tyson dans la même revue, ne s'occupe pas de facteurs de transcription, mais est centré sur l'activation à la transition G_2/M de la kinase cycline dépendante cdc2 (cdk1 chez les mammifères) ; rappelons que l'association sous forme de dimère d'une kinase cycline dépendante à la cycline est nécessaire à l'obtention d'une molécule active sur la transition de phase. Cette activation abrupte (fonction de Goldbeter-Koshland) de cdc2 consiste en une déphosphorylation, due à la phosphatase cdc25, elle-même stimulée par la cycline B, et elle est réversible (par phosphorylation), grâce à l'intervention de la kinase Wee1. Ce modèle offre ainsi une place naturelle à la protéine (c'est une kinase kinase) Wee1, qui inactive la kinase cdc2 en la phosphorylant (alors que J. Tyson dans son article de la même année ne décrivait pas cette inhibition et l'évoquait lui-même comme une limitation de son modèle).

Le modèle s'écrit :

$$\begin{aligned}\frac{dC}{dt} &= v_i - k_d C - v_d X \frac{C}{K_d + C} \\ \frac{dM}{dt} &= V_{M1} \frac{C}{K_C + C} \cdot \frac{(1 - M)}{K_1 + (1 - M)} - V_2 \frac{M}{K_2 + M} \\ \frac{dX}{dt} &= V_3 M \frac{(1 - X)}{K_3 + (1 - X)} - V_4 \frac{X}{K_4 + X}\end{aligned}$$

où C est la concentration en cycline B, M est la concentration en kinase cycline dépendante active (cdc2 chez la levure, cdk1 chez les mammifères) qui vient se dimériser avec la cycline B (formant le MPF) pour permettre la transition de phase au point de contrôle G_2/M , et X la concentration en en une protéase (ubiquitine ligase) qui vient accélérer la dégradation naturelle de la cycline (C) qui est par ailleurs synthétisée à une vitesse constante v_i . La kinase cycline dépendante cdc2

(M) accélère l'activation (par une phosphorylation réversible de type Goldbeter-Koshland) de la protéase (X) et son activation (par la phosphatase cdc25) est elle-même catalysée par la cycline (C) ; la vitesse de dégradation de cdc2 (M) est réglée par le terme V_2 , qui représente Wee1, et qui pourra être utilisé comme cible de blocage, physiologique ou pharmacologique, du cycle en G_2/M .

On pourra représenter les trajectoires avec le choix des paramètres : $v_i = 0.025$, $k_d = 0.01$, $v_d = 0.5$, $K_d = 0.02$, $V_{M1} = 3$, $K_C = 0.5$, $K_1 = 0.005$, $V_2 = 1.5$, $K_2 = 0.005$, $V_3 = 1.05$, $K_3 = 0.005$, $V_4 = 0.5$, $K_4 = 0.005$.

Dans une extension du modèle (voir son livre cité dans la bibliographie), A. Goldbeter introduit comme variable la phosphatase cdc25, de concentration notée P dans ce qui suit, phosphatase qui a l'action opposée de celle de la kinase Wee1, venant accélérer l'activation de cdc2 en s'introduisant sous la forme $v_1 = v_{M1}P$ dans la cinétique de cdc2. Cette phosphatase cdc25 (P) obéit aussi à une cinétique abrupte de type Goldbeter-Koshland et alors que dans le modèle précédent, l'activation de cdc2 par cette phosphatase (terme $v_1 \frac{C}{K_C + C}$ dans la deuxième équation) n'était dépendante que de la cycline, son activation est ici stimulée par l'intermédiaire de cdc25 (P) par la cycline (C), homographiquement, et par la cdk (M), de façon affine :

$$\frac{dP}{dt} = V_{M5}(M + \alpha) \frac{C}{K_C + C} \cdot \frac{(1 - P)}{K_5 + (1 - P)} - V_6 \frac{P}{K_6 + P}$$

On pourra représenter les trajectoires avec le choix des paramètres : $v_i = 0.025$, $k_d = 0.01$, $v_d = 0.25$, $K_d = 0.02$, $V_{M1} = 4$, $K_C = 0.5$, $K_1 = 0.005$, $V_2 = 1.5$, $K_2 = 0.005$, $V_3 = 1.05$, $K_3 = 0.005$, $V_4 = 0.5$, $K_4 = 0.005$, $V_{M5} = 3.19$, $\alpha = 0.25$, $K_5 = 1$, $V_6 = 1$, $K_6 = 1$.

Dans ces deux modèles, on peut trouver suivant le choix des paramètres aussi bien des solutions stationnaires que des solutions périodiques (cycles limites, c'est le cas pour les deux jeux de paramètres proposés). Aucun paramètre ne s'impose a priori pour mener une analyse de continuation-bifurcation, mais en choisissant v_d dans le modèle à 3 variables, et avec les paramètres indiqués dans le texte, sauf $V_3 = 1.2$, on obtient des bifurcations de Hopf pour $v_d \approx 0.02$, puis à nouveau pour $v_d \approx 1.36$.

- *Romond 1999*. Quelques années plus tard, Romond et Goldbeter, dans un article des Annales de l'Académie des Sciences de New York (*Romond, P.-C., Rustici, M., Gonze, D., Goldbeter, A. Alternating oscillations and chaos in a model of two coupled biochemical oscillators driving successive phases of the cell cycle. Ann. NY Acad. Sci. 879, 180-193, 1999.*), se posent le problème de la synchronisation entre les transitions G_1/S (initiée par l'élévation du dimère cycline E-cdk2) et G_2/M (initiée par l'élévation du dimère cycline B-cdk1 chez les mammifères, alias cycline

B-cdk2 dans la levure) et ils construisent un modèle consistant essentiellement en une duplication du modèle minimal à 3 variables précédent, mais dans lequel la kinase cycline dépendante *cdk2* vient inhiber la synthèse de la cycline B, le taux de synthèse initiale v_i étant remplacé par un terme $v_{i1} \frac{K_{im1}}{K_{im1} + [cdk2]}$, et de même pour l'inhibition de la synthèse de la cycline D par la *cdk1*. Plus les paramètres K_{im1} et K_{im2} , qui quantifient le couplage par inhibition mutuelle de la synthèse des cyclines B et E, sont faibles, et plus l'inhibition est forte. Le modèle s'écrit :

$$\begin{aligned}
\frac{dC_1}{dt} &= v_{i1} \frac{K_{im1}}{K_{im1} + M_2} - k_{d1} C_1 - v_{d1} X_1 \frac{C_1}{K_{d1} + C_1} \\
\frac{dM_1}{dt} &= V_{M1} \frac{C_1}{K_{C1} + C_1} \cdot \frac{(1 - M_1)}{K_1 + (1 - M_1)} - V_2 \frac{M_1}{K_2 + M_1} \\
\frac{dX_1}{dt} &= V_{M3} M_1 \frac{(1 - X_1)}{K_3 + (1 - X_1)} - V_4 \frac{X_1}{K_4 + X_1} \\
\frac{dC_2}{dt} &= v_{i2} \frac{K_{im2}}{K_{im2} + M_1} - k_{d2} C_2 - v_{d2} X_2 \frac{C_2}{K_{d2} + C_2} \\
\frac{dM_2}{dt} &= U_{M1} \frac{C_2}{K_{C2} + C_2} \cdot \frac{(1 - M_2)}{H_1 + (1 - M_2)} - U_2 \frac{M_2}{H_2 + M_2} \\
\frac{dX_2}{dt} &= U_{M3} M_2 \frac{(1 - X_2)}{H_3 + (1 - X_2)} - U_4 \frac{X_2}{H_4 + X_2}
\end{aligned}$$

On pourra représenter les trajectoires avec le choix des paramètres : $v_{i1} = v_{i2} = 0.05$, $K_{im1} = K_{im2} = 0.03$, $k_{d1} = k_{d2} = 0.001$, $v_{d1} = v_{d2} = 0.025$, $K_{d1} = K_{d2} = 0.02$, $V_{M1} = U_{M1} = 0.3$, $V_{M3} = U_{M3} = 0.1$, $K_{C1} = K_{C2} = 0.5$, $K_1 = K_2 = H_1 = H_2 = 0.01$, $V_2 = U_2 = 0.15$, $K_3 = K_4 = H_3 = H_4 = 0.01$, $V_4 = U_4 = 0.05$

Ici, les indices 1 sont affectés à la transition G_2/M , et les indices 2 à la transition G_1/S , V_2 représente toujours l'inhibition par Wee1 de l'activation de *cdk1*, et U_2 peut représenter l'inhibition par la protéine p21, mais aussi par Wee1, de l'activation de *cdk2*. Les faibles valeurs de K_{im1} et K_{im2} (par exemple 0.03) donnent comme on pouvait s'y attendre des oscillations des cyclines B et E (et des *cdk 1* et 2) en opposition de phase. Ce parti pris de modélisation peut s'interpréter comme fondé sur une analogie avec un moteur à 2 temps (ou encore avec la pompe cardiaque : ouverture de la valve mitrale pour le remplissage ventriculaire, valve aortique fermée, suivie de la compression = contraction du myocarde ventriculaire, et de l'éjection dans l'aorte, valve mitrale fermée). Pour représenter le caractère unidirectionnel (pas de "régurgitation") du cycle cellulaire, il faut que (ou plutôt : il vaut mieux que, i.e., il se peut que cette synchronisation des transitions, vue au niveau d'une population de cellules, traduise l'optimisation d'une dépense énergétique) les transitions de phase ne puissent se produire en même temps. Des enregistrements

cellulaires des concentrations en cyclines permettront-ils de vérifier cette conjecture ? Cela reste sans doute encore à venir. De même, quelle est la réalité de ce couplage structurel ? N'est-il pas plutôt dû à des entraînements extérieurs (et notamment circadiens) qui seraient eux-mêmes en opposition de phase ? La réponse ne semble pas être connue.

Pour des valeurs plus élevées des paramètres K_{im1} et K_{im2} (par exemple 0.1), i.e., un couplage moins fort de G_1/S à G_2/M , on peut obtenir des oscillations chaotiques, et pour un couplage encore moins fort, on obtient tout simplement deux cycles limites indépendants (les deux oscillateurs sont déconnectés).

- Swat 2004. Dans un article plus récent (Swat, M., Kel, A., Herzog, HP. *Bifurcation analysis of the regulatory modules of the mammalian G_1/S transition*. *Bioinformatics*, Vol. 20, pp. 1506-11, 2004), les auteurs représentent dans un même modèle (à 9 variables) le recrutement de G_0 (phase quiescente) à G_1 (phase proliférante) et la transition G_1/S . Le recrutement de G_0 à G_1 est représenté par une bifurcation transcritique, continue et irréversible, décrivant la dynamique du point de restriction R en fin de phase G_1 , et la transition G_1/S , comme chez Tyson et Novak, est représentée par une bifurcation selle nœud d'un système bistable avec hystérésis, avec un saut irréversible d'une branche stable à une autre du diagramme de bifurcation, décrivant un switch (saut de concentration) de E2F, facteur de transcription de la cycline E.

Si on se concentre sur la transition G_1/S et les protéines $E2F1$ et pRB , en considérant qu'à la phase initiale de la transition les concentrations en $pRB \sim P$ (pRB monophosphorylée) et en cycline D sont encore stables, on obtient le sous-module pRB - $E2F1$ décrit par les équations :

$$\begin{aligned} \frac{d[pRB]}{dt} &= k_1 \frac{[E2F1]}{K_{m1} + [E2F1]} \cdot \frac{J_{11}}{J_{11} + [pRB]} - \varphi_{pRB}[pRB] \\ \frac{d[E2F1]}{dt} &= k_p + k_2 \frac{a^2 + [E2F1]^2}{K_{m2} + [E2F1]^2} \cdot \frac{J_{12}}{J_{12} + [pRB]} - \varphi_{E2F1}[E2F1] \end{aligned}$$

On pourra représenter les trajectoires avec le choix des paramètres : $k_1 = 1$, $K_{m1} = 0.5$, $J_{11} = 0.5$, $\varphi_{pRB} = 0.06$, $k_p = 0.05$, $k_2 = 1.6$, $a = 0.04$, $K_{m2} = 4$; $J_{12} = 5$, $\varphi_{E2F1} = 0.1$. Puis on pourra prendre φ_{pRB} comme paramètre de bifurcation, et suivre les solutions stationnaires pour φ_{pRB} variant entre 0.001 et 0.02 en croissant, puis en décroissant : on verra les solutions stationnaires sauter d'une branche stable à l'autre du diagramme de bifurcation. On peut aussi faire apparaître les points stationnaires sur des portraits de phase tracés pour chaque valeur de φ_{pRB} : on verra alors 1, puis 3 (2 stables et 1 instable), puis à nouveau 1 point d'intersection pour les nullclines.