

# **SYSTÈMES DYNAMIQUES ET BIOLOGIE : QUELQUES EXEMPLES**

Jean Clairambault<sup>1</sup>

Daniel Claude<sup>2</sup>

23 mai 1996

1. Université Paris VIII et INRIA-Rocquencourt ; e-mail: Jean.Clairambault@inria.fr

2. Université Paris XI et L2S (CNRS-Supélec) ; e-mail : claude@ibm1.lss.supelec.fr

**Journée de formation pour les professeurs de Mathématiques Spéciales. Séminaire (ENSTA-UPS) de préparation aux TIPE sur les systèmes dynamiques. ENSTA, Paris, mai 1996.**

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Systèmes dynamiques en biologie : exemples de modélisation et de commande.</b>	<b>1</b>
1.1	Modèles de l'excitabilité cellulaire . . . . .	1
1.1.1	Les équations de Hodgkin et Huxley . . . . .	2
1.1.2	Un modèle apparenté pour une cellule pacemaker cardiaque . . . . .	3
1.1.3	Des modèles simplifiés des précédents . . . . .	5
1.2	Démarche des quadrupèdes : synchronisation d'oscillateurs et symétries d'équations différentielles . . . . .	7
1.3	Exemples en dynamique des populations . . . . .	12
1.3.1	L'équation logistique . . . . .	12
1.3.2	Un modèle différentiel à retard en dimension 1 . . . . .	13
1.3.3	Un exemple de modèle prédateurs-proies ; existence de cycles limites . . . . .	16
1.3.4	Une modélisation de la réponse immunitaire . . . . .	19
1.3.5	Pêche à la baleine . . . . .	23
1.4	Déplacement d'un cycle limite en biologie : de la pathologie à la physiologie . . . . .	25
1.4.1	Modélisation et commande d'une régulation homéostatique asso- ciée à un couple hormonal et représentée par un cycle limite . . . . .	26
1.4.2	Déplacement d'un cycle limite . . . . .	27
1.4.3	Commande par retour d'état . . . . .	28
1.4.4	Principe de verrouillage et commande non linéaire adaptative . . . . .	30
1.4.5	Conclusion . . . . .	33
<b>2</b>	<b>Le système cardiovasculaire et sa commande par le système nerveux autonome.</b>	<b>33</b>
2.1	Le cœur au microscope . . . . .	34
2.1.1	Modèles électrophysiologiques à l'échelle unicellulaire . . . . .	34
2.1.2	Courbes de recalage de phase . . . . .	34
2.1.3	Entraînement électrique et propagation intracardiaque . . . . .	37
2.1.4	Couplage excitation-contraction . . . . .	37
2.2	L'automatisme cardiaque vu par le clinicien . . . . .	37
2.3	La pression artérielle et ses facteurs . . . . .	38
2.4	Régulation à plus long terme de la pression artérielle . . . . .	39
<b>3</b>	<b>Quelques méthodes d'analyse des données</b>	<b>40</b>
3.1	Statistiques élémentaires, méthodes spectrales et temps-fréquence . . . . .	40
3.2	Méthodes supposant un "attracteur étrange" . . . . .	40

3.3	Tests de déterminisme et de non-linéarité. . . . .	44
3.3.1	Données substituées . . . . .	44
3.3.2	Prédiction non linéaire . . . . .	45
<b>4</b>	<b>Références : équations, théorèmes, programmes...</b>	<b>46</b>
4.1	Livres d'intérêt général . . . . .	46
4.1.1	Mathématiques . . . . .	46
4.1.2	Mathématiques et biologie . . . . .	47
4.1.3	Traitement des données . . . . .	47
4.2	Articles et chapitres de livres . . . . .	47
4.2.1	Mathématiques . . . . .	47
4.2.2	Mathématiques et biologie . . . . .	48
4.2.3	Traitement des données . . . . .	51
4.3	Logiciels et programmes . . . . .	52
4.3.1	SCILAB . . . . .	52
4.3.2	Autres programmes du domaine public . . . . .	52

# SYSTÈMES DYNAMIQUES ET BIOLOGIE

Le but de cet exposé est de donner un aperçu de problèmes rencontrés en biologie et en médecine (avec une incursion du côté de l'écologie) et qui font naturellement intervenir des systèmes dynamiques de dimension finie. Ces systèmes peuvent être différentiels ou aux différences, avec ou sans retard, commandés ou non, mais toujours non linéaires, car il n'y a pour ainsi dire pas de phénomènes linéaires purs en biologie. Certains des modèles présentés ici ont des propriétés mathématiques bien connues, mais c'est en fait assez rarement le cas, et les études menées sur ces systèmes d'équations passent le plus souvent par des simulations numériques.

Il ne s'agit pas ici, sauf exception, de présenter des démonstrations mathématiques, mais de proposer des thèmes d'étude, avec quelques méthodes, et d'indiquer des directions de recherche dans un domaine en expansion (mais encore peu développé en France), dans lequel les progrès se font avant tout de manière pluridisciplinaire, par une collaboration effective entre biologistes et mathématiciens appliqués.

## 1 Systèmes dynamiques en biologie : exemples de modélisation et de commande.

### 1.1 Modèles de l'excitabilité cellulaire

Les modèles que nous présentons ici sont tous des modèles à base physiologique, i.e., dont les équations ont été écrites par des biologistes, ou en collaboration avec des biologistes. N'entrent pas dans cette catégorie les modèles de Van der Pol et Van der Mark (**Van der Pol et Van der Mark 1928**) et de Zeeman (**Zeeman 1972**), qui sont des *modèles par analogie*, systèmes d'équations dont les solutions ressemblent aux courbes expérimentales mais n'ont pas de base physiologique, ou encore, comme le dit G. Israel (**ISRAEL 1996**), des "modèles de modèles". Un inconvénient majeur de cette démarche par analogie, qui présente néanmoins l'intérêt de capter des éléments "génériques" de la "géométrie du système", réside dans l'aspect trop réducteur de la description de systèmes non linéaires pour lesquels la prise en compte des commandes appliquées à ces systèmes et de leurs interactions est indispensable.

Tout autre est la démarche qui consiste à partir de la physiologie, et à simplifier le système d'équations obtenu pour décrire une partie limitée du phénomène étudié. C'est le cas des modèles de FitzHugh et Nagumo (**FitzHugh 1961, Nagumo 1962**), Van Capelle et Durrer (**Van Capelle et Durrer 1980**), Morris et Lecar (**Rinzel 1987, Rinzel et Ermentrout 1989**), présentés à la fin de cette section.

### 1.1.1 Les équations de Hodgkin et Huxley

Ces équations (**Hodgkin et Huxley 1952**), qui valurent aux biologistes A. Hodgkin et A. Huxley le prix Nobel, modélisent les phénomènes électriques observés initialement dans l'axone géant de calmar. Elles fournissent aussi bien un modèle de l'excitabilité cellulaire que, en y rajoutant un terme de diffusion, de la propagation de l'influx nerveux (mais on ne présentera ici que l'aspect excitation). Elles décrivent le potentiel d'action, c'est-à-dire la dépolarisation (ou changement de polarité) de la membrane cellulaire, qui est au repos chargée positivement à l'extérieur et négativement à l'intérieur, dépolarisation suivant une entrée passive, i.e. due à une différence de concentration de part et d'autre de la membrane, d'ions sodium et une sortie simultanée d'ions potassium par des canaux membranaires spécifiques. Ces canaux sont commandés par des portes, et les variables dynamiques considérées sont, en plus du potentiel transmembranaire, des "variables de porte" évoluant entre 0 (canaux fermés) et 1 (canaux ouverts). 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  $\alpha_y$  et  $\beta_y$  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  $y_\infty$  se comportent en fonction du potentiel transmembranaire schématiquement comme un "échelon" (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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 les équations ci-après, le " ' " est la dérivation par rapport au temps, les potentiels sont en mV, les conductances  $\overline{g_{Na}}$  et  $\overline{g_K}$  en mmho/cm<sup>2</sup>, et la capacité membranaire  $C_m$  en  $\mu F/cm^2$ .

– Équations pour le courant sodique  $i_{Na}$  :

$$i_{Na} = m^3 h \overline{g_{Na}} (V - V_{Na}), \text{ avec } \overline{g_{Na}} = 120, V_{Na} = -115$$
$$m' = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \tag{1}$$

$$h' = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (2)$$

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

– Équations pour le courant potassique  $i_K$  :

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

$$n' = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad (3)$$

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

– 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 :

$$V' = -\frac{1}{C_m}(i_{Na} + i_K + i_L), C_m = 1 \quad (4)$$

### 1.1.2 Un modèle apparenté pour une cellule pacemaker cardiaque

Le modèle de Noma et Irisawa (**Noma et Irisawa 1982**, venant modifier un modèle un peu antérieur **Yanagihara, Noma, Irisawa 1980**) pour le potentiel transmembranaire  $E$  (en millivolts) de la cellule pacemaker du nœud sino-atrial (NSA) est composé de 8 équations différentielles du premier ordre. Il dérive du modèle de Hodgkin et Huxley, mais a la particularité de présenter des solutions périodiques, ce qui décrit bien une cellule douée d'automatisme.

La 8<sup>e</sup> équation résulte, comme la 4<sup>e</sup> du modèle de Hodgkin et Huxley, de la technique du potentiel imposé, les 7 premières concernant des variables de porte ; mais il y a plus de canaux ioniques que dans le modèle de Hodgkin et Huxley.

Tous les courants ioniques ne sont pas d'égale importance, et une étude graphique de chaque courant  $i$  en fonction de  $E$  montre que presque toute l'énergie est transportée par les deux premiers courants ( $i_s$  et  $i_k$ ). On peut utiliser cette observation pour simplifier le modèle, en ne retenant que 3 ou 4 équations, ce qui donne toujours un système oscillant (**Guevara et Lewis 1995** ou **BÉLAIR 1995**).

Le courant potassique acétylcholine-dépendant est l'expression du "frein vagal" : une augmentation de la concentration en acétylcholine libre au niveau de la jonction entre extrémité nerveuse et cellule pacemaker provoque un allongement du cycle, c'est-à-dire une baisse de la fréquence cardiaque. L'influence du système sympathique (beaucoup plus lente à se manifester) n'est pas représentée ici. Ce modèle permet de retrouver ainsi la

modulation en fréquence du cycle cardiaque par des concentrations variables en acétylcholine, telles qu'elles sont induites par la respiration (**Dexter, Levy et Rudy 1989, Clairambault 1995**): c'est l'arythmie sinusale respiratoire, phénomène physiologique qui fait battre le cœur plus lentement en expiration qu'en inspiration.

Ce modèle, avec ou sans courant acétylcholine-dépendant, permet aussi d'étudier, en appliquant un courant externe, la bifurcation d'une solution stationnaire (la mort) vers un cycle limite (battements cardiaques réguliers) ou une orbite homocline en dimension 3 (coexistence de potentiels d'action et d'oscillations subliminales), en fonction des valeurs des paramètres (**Guevara et Jongsma 1992**).

– Équations pour le courant sodique-calcique lent  $i_s$  :

$$i_s = df\bar{i}_s, \text{ avec } \bar{i}_s = 15(e^{\frac{E-40}{25}} - 1)$$

$$d' = \alpha_d(1 - d) - \beta_d d \quad (1)$$

$$f' = \alpha_f(1 - f) - \beta_f f \quad (2)$$

$$\alpha_d = \frac{1.2}{1 + e^{-\frac{E}{12}}}, \beta_d = \frac{0.25}{1 + e^{\frac{E+30}{8}}}, \alpha_f = \frac{0.0007(E + 45)}{e^{\frac{E+45}{9.5}} - 1}, \beta_f = \frac{0.036}{1 + e^{-\frac{E+21}{9.5}}}$$

– Équations pour le courant potassique  $i_k$  :

$$i_k = p\bar{i}_k, \text{ avec } \bar{i}_k = 0.91\left(\frac{e^{0.0277(E+90)} - 1}{e^{0.0277(E+40)}}\right)$$

$$p' = \alpha_p(1 - p) - \beta_p p \quad (3)$$

$$\alpha_p = \frac{0.008}{1 + e^{-\frac{E+4}{13}}}, \beta_p = \frac{0.00017(E + 40)}{e^{\frac{E+40}{13.3}} - 1}$$

– Équations pour le courant  $i_h$  (ou "funny" current  $i_f$ ) :

$$i_h = q\bar{i}_h, \text{ avec } \bar{i}_h = 0.2(E + 25)$$

$$q' = \alpha_q(1 - q) - \beta_q q \quad (4)$$

$$\alpha_q = 0.00034\frac{E + 100}{e^{\frac{E+100}{4.4}} - 1} + 0.0000495, \beta_q = 0.0005\frac{E + 40}{1 - e^{-\frac{E+40}{6}}} + 0.0000845$$

– Équations pour le courant sodique rapide  $i_{Na}$  :

$$i_{Na} = hm^3\bar{i}_{Na}, \text{ avec } \bar{i}_{Na} = 0.5(E - 40)$$

$$h' = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad (5)$$

$$m' = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad (6)$$

$$\alpha_h = 0.001209e^{-\frac{E+20}{6.534}}, \beta_h = \frac{1}{e^{-\frac{E+30}{10}} + 1}, \alpha_m = \frac{E + 37}{1 - e^{-\frac{E+37}{10}}}, \beta_m = 40e^{-0.056(E+62)}$$

- Équations pour le courant potassique ACh-dépendant  $i_{k\_ACh}$  ([ACh] est en nanomoles, p.ex. [ACh]=50 ) :

$$i_{k\_ACh} = u \overline{i_{k\_ACh}}, \text{ avec } \overline{i_{k\_ACh}} = 0.27(E + 90)$$

$$u' = \alpha_u(1 - u) - \beta_u u \quad (7)$$

$$\alpha_u = \frac{0.01232}{1 + \frac{4200}{[ACh]}}, \beta_u = 0.01e^{0.0133(E+40)}$$

- Équation pour le courant de fuite  $i_L$  :

$$i_L = 1.2(1 - e^{-\frac{E+60}{25}}) + 0.15 \frac{E - 2}{1 - e^{-\frac{E-2}{5}}}$$

- Équation rassemblant tous les courants :

$$E' = -\frac{1}{C_m}(i_s + i_k + i_h + i_{Na} + i_{k\_ACh} + i_L), C_m = 1 \quad (8)$$

- Un jeu de valeurs initiales raisonnables (**Guevara et Jongsma 1992**) :

$$d_0 = -0.030477, f_0 = 0.86991, p_0 = 0.2089, h_0 = 0.92720$$

$$m_0 = 0.06426, q_0 = 0.012767, u_0 = 0.1, E_0 = -60$$

### 1.1.3 Des modèles simplifiés des précédents

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 celui de Hodgkin et Huxley, dans l'étude de processus de diffusion, en ajoutant un terme en  $\frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$ , mais cet aspect ne sera pas abordé ici). 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  $m_\infty$ . 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 (en reprenant les notations de **MURRAY 1993**) :

$$\frac{dv}{dt} = f(v) - w + I_a \quad (1)$$

$$\frac{dw}{dt} = bw - \gamma w \quad (2)$$

avec  $f(v) = v(a - v)(v - 1)$ ,  $0 < a < 1$ ,  $b > 0$ ,  $\gamma > 0$  (p.ex.  $a = 0.25$ ,  $b = \gamma = 0.002$ ). Ici,  $v$  joue le rôle du potentiel membranaire, et  $w$  celui d'une variable générale d'excitabilité.  $I_a$  joue le rôle d'un courant externe de stimulation, à faire varier comme un paramètre pour passer de solutions stationnaires à des solutions périodiques (voir **MURRAY 1993** pp. 161 sq.).

Le modèle de Van Capelle et Durrer (**Van Capelle et Durrer 1980**) suit la même idée d'une réduction à un modèle bidimensionnel. Il a été utilisé pour étudier également les bifurcations de Hopf provoquées soit par la variation d'un paramètre interne au modèle, soit par l'application d'un courant externe (**Landau 1990**) mais aussi le couplage entre cellules cardiaques, et en particulier l'entraînement d'une cellule non pacemaker par une cellule pacemaker : voir **Landau 1987**. On trouvera dans ces deux articles une description explicite du modèle.

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, c'est-à-dire en rajoutant une troisième équation au système, Morris et Lecar, puis J. Rinzel (**Morris et Lecar 1981**, **Rinzel 1987**, **Rinzel et Ermentrout 1989**, **Wang et Rinzel 1995**) obtiennent une modélisation des phénomènes de décharge neuronale en bouffées (*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  $\beta$  du pancréas (**Chay et Keizer 1983**). De telles bouffées semblent 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** :

$$\frac{dv}{dt} = -\overline{g_{Ca}}m_\infty(v)(v - 1) - \overline{g_K}w(v - v_K) - \overline{g_L}(v - v_L) + i \quad (1)$$

$$\frac{dw}{dt} = \varphi \frac{w_\infty(v) - w}{\tau_w(v)} \quad (2)$$

$$\frac{di}{dt} = \varepsilon(v^* - v - \alpha i) \quad (3)$$

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

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

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

## 1.2 Démarche des quadrupèdes : synchronisation d'oscillateurs et symétries d'équations différentielles

La locomotion des animaux montre plusieurs allures correspondant aux mouvements des membres à diverses fréquences. En considérant que le mouvement de chaque membre est donné par un oscillateur, et compte tenu des symétries corporelles et des couplages apparaissant dans les allures observées, on est naturellement conduit à considérer des symétries d'oscillateurs couplés, ces symétries étant aussi bien spatiales que temporelles.

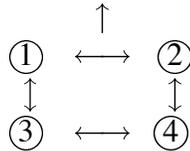
Soit  $\Gamma$  un groupe de Lie compact préservant l'orthogonalité sur  $\mathbb{R}^n$ , et soit  $S^1$  le groupe quotient  $\mathbb{R}/T\mathbb{Z}$ , où  $T$  est un réel positif fixé. On dira qu'une solution  $t \mapsto x(t)$  de période  $T$  d'une équation différentielle ordinaire admet une symétrie spatio-temporelle  $(\gamma, \varphi) \in \Gamma \times S^1$  si on a :

$$x(t) = \gamma x(t - \varphi)$$

(Toute symétrie spatiale  $\gamma$  est identifiée à  $(\gamma, 0)$ , et le produit de deux symétries spatio-temporelles est défini par :  $(\gamma, \varphi) \cdot (\delta, \psi) = (\gamma\delta, \varphi + \psi)$  ).

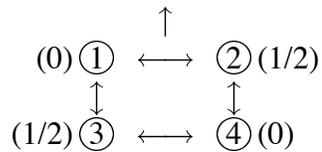
Pour un réseau d'oscillateurs,  $\Gamma$  désignera ici le groupe des automorphismes qui préservent le type de réseau d'oscillateurs considéré, ainsi que le type de couplage entre des oscillateurs particuliers appartenant au réseau. Les oscillations recherchées seront obtenues par bifurcation de Hopf, ce qui suppose que chaque oscillateur possède au moins deux degrés de liberté.

Dans le cas d'un quadrupède, on considèrera ici seulement le cas où il y a un réseau de quatre oscillateurs couplés entre eux d'une manière identique selon le schéma suivant, où la flèche ( $\uparrow$ ) représente la tête de l'animal, ① et ② les oscillateurs cérébraux commandant les membres antérieurs, et ③ et ④ ceux commandant les membres postérieurs :



chaque oscillateur étant défini par un système différentiel de dimension 2 au moins.

Par exemple, pour le trot d'un cheval, on observe la situation suivante :



Les pattes ① et ④, ainsi que ② et ③ sont en phase, mais les pattes ① et ② présentent un déphasage de  $T/2$ , où  $T$  désigne la période de l'allure.

Ainsi, en notant  $x(t) = (x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t))$  les évolutions temporelles du mouvement ramenées à un repère lié au centre de gravité de l'animal, on a :

$$x_2(t) = x_1(t + T/2); x_3(t) = x_1(t + T/2); x_4(t) = x_1(t).$$

Pour cette allure (le trot), les symétries spatio-temporelles à considérer forment un groupe  $\mathcal{T}$  constitué de :

1. la permutation identité  $(I, 0)$  ;
2. la symétrie droite-gauche  $((1\ 2)(3\ 4), 1/2)$  ;
3. la symétrie avant-arrière  $((1\ 3)(2\ 4), 1/2)$  ;
4. la rotation d'angle  $\pi$   $((1\ 4)(2\ 3), 0)$  .

Ces symétries respectent bien, en outre, les couplages indiqués, à condition que ceux-ci soient symétriques en les variables  $x_1, x_2, x_3, x_4$ . Si  $\mathcal{O}_1$  désigne l'oscillateur ①, l'allure correspondant au trot peut s'écrire :  $(\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_1+1/2, \mathcal{O}_1+1/2, \mathcal{O}_1)$ . Si on désigne par  $\Gamma = D_4 \times S^1$ , où  $D_4$  est le groupe (diédral) engendré par  $\alpha = (1\ 2\ 4\ 3)$  et  $\beta = (1\ 2)(3\ 4)$ , le groupe des symétries spatio-temporelles associé au réseau des quatre oscillateurs couplés considéré, pourvu que les couplages entre oscillateurs soient donnés par une même fonction :  $(i, j) \mapsto c(i, j)$  et vérifient :  $c(2, 3) = c(3, 2)$  et  $c(1, 4) = c(4, 1)$ , ou bien que les paramètres du système prennent des valeurs adéquates pour satisfaire la structure particulière de couplage choisie, on trouve que :

$$D_4 = \{I, \alpha, \alpha^2, \alpha^3, \beta, \alpha\beta, \alpha^2\beta, \alpha^3\beta\}$$

et on montre que le sous-groupe d'isotropie  $\mathcal{T}$  de  $\Gamma$  associé au trot est donné par :

$$\mathcal{T} = \{(I, 0), (\beta, 1/2), (\alpha^2, 0), (\alpha^2\beta, 1/2)\}$$

Ce sous-groupe conserve bien la structure de couplage et une allure rectiligne.

Réciproquement, on peut envisager de caractériser les diverses allures à partir des sous-groupes d'isotropie de  $\Gamma$ . Par exemple, si on considère le sous-groupe engendré par  $(\alpha, \theta)$ , où  $\theta \in S^1$ , on doit avoir :

$$(\alpha, \theta).(\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_3, \mathcal{O}_4) = (\mathcal{O}_2 + \theta, \mathcal{O}_4 + \theta, \mathcal{O}_1 + \theta, \mathcal{O}_3 + \theta)$$

d'où :

$$\mathcal{O}_1 = \mathcal{O}_1 + 4\theta \pmod{1}, \text{ soit } \theta = 1/4$$

et :

$$\mathcal{O}_3 = \mathcal{O}_1 + 1/4, \mathcal{O}_4 = \mathcal{O}_1 + 1/2, \mathcal{O}_2 = \mathcal{O}_1 + 3/4$$

d'où l'allure :

$$(\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_1 + 3/4, \mathcal{O}_1 + 1/4, \mathcal{O}_1 + 1/2)$$

qui peut être assimilée au galop dit rotatoire. Le sous-groupe d'isotropie associé est donné par :

$$\mathcal{G} = \{(I, 0), (\alpha, 1/4), (\alpha^2, 1/2), (\alpha^3, 3/4)\}$$

D'autre part, l'étude des bifurcations de Hopf fait apparaître le sous-groupe  $\mathcal{H}$  engendré par  $(\alpha\beta, 0)$  et  $(\alpha^2, 1/2)$ . On trouve :

$$\mathcal{H} = \{(I, 0), (\alpha^2, 1/2), (\alpha\beta, 0), (\alpha^3\beta, 1/2)\}$$

En considérant le réseau d'oscillateurs  $(\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_3, \mathcal{O}_4)$ , on doit avoir :

$$(\alpha^2, 1/2).(\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_3, \mathcal{O}_4) = (\mathcal{O}_4+1/2, \mathcal{O}_3+1/2, \mathcal{O}_2+1/2, \mathcal{O}_1+1/2) = (\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_3, \mathcal{O}_4)$$

ce qui effectue sur le réseau d'oscillateurs une rotation d'angle  $\pi$  et un déphasage d'une demi-période.

De plus, on doit aussi trouver :

$$(\alpha\beta, 0).(\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_3, \mathcal{O}_4) = (\mathcal{O}_4, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_3, \mathcal{O}_1) = (\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_3, \mathcal{O}_4)$$

ce qui assure une symétrie par rapport à l'axe  $\mathcal{O}_2$ - $\mathcal{O}_3$ .

On obtient ainsi :

$$\mathcal{O}_1 = \mathcal{O}_4 = \mathcal{O}_4 + 1/2 ; \mathcal{O}_2 = \mathcal{O}_3 + 1/2 ; \mathcal{O}_3 = \mathcal{O}_2 + 1/2 ; \mathcal{O}_4 = \mathcal{O}_1 = \mathcal{O}_1 + 1/2$$

On doit donc avoir en particulier :

$$\mathcal{O}_1 = \mathcal{O}_1 + 1/2$$

ce qui signifie que l'oscillateur  $\mathcal{O}_1$  a une période de  $T/2$  et que l'on obtient l'allure :

$$(\mathcal{O}_1, \mathcal{O}_2, \mathcal{O}_2 + 1/2, \mathcal{O}_1)$$

avec un accrochage de fréquence 2:1 particulièrement intéressant.

L'étude de ce réseau d'oscillateurs permet d'établir le tableau suivant :

	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_2$	$\mathcal{O}_3$	$\mathcal{O}_4$	allure
1.	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_1$	saut groupé
2.	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_1+1/2$	$\mathcal{O}_1+1/2$	$\mathcal{O}_1$	trot
3.	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_1+1/4$	$\mathcal{O}_1+3/4$	$\mathcal{O}_1+1/2$	galop rotatoire
4.	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_1+3/4$	$\mathcal{O}_1+1/4$	$\mathcal{O}_1+1/2$	galop rotatoire
5.	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_1+1/2$	$\mathcal{O}_1+1/2$	saut rotatoire et transverse
6.	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_1+1/2$	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_1+1/2$	amble
7.	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_2$	$\mathcal{O}_2+1/2$	$\mathcal{O}_1$	accrochage 2:1 (période de $\mathcal{O}_1 = T/2$ )
8.	$\mathcal{O}_1$	$\mathcal{O}_2$	$\mathcal{O}_2$	$\mathcal{O}_1+1/2$	accrochage 2:1 (période de $\mathcal{O}_2 = T/2$ )

Le système explicite suivant illustre un accrochage 2:1, mais demanderait une caractérisation complète des sous-groupes d'isotropie, car ce qui a été montré plus haut ne s'applique pas directement, en particulier en ce qui concerne la structure des couplages entre les oscillateurs :

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= y_1 - \alpha x_1 \left( \frac{x_1^2}{3} - 1 \right) + \beta + \varepsilon x_1^2 + \gamma(2x_1 - x_2 - x_4) \\
 \frac{dy_1}{dt} &= -x_1 \\
 \frac{dx_2}{dt} &= y_2 - \alpha x_2 \left( \frac{x_2^2}{3} - 1 \right) + \beta + \varepsilon x_2^2 + \delta(2x_2 - x_1 - x_3) \\
 \frac{dy_2}{dt} &= -x_2 \\
 \frac{dx_3}{dt} &= y_3 - \alpha x_3 \left( \frac{x_3^2}{3} - 1 \right) + \beta + \varepsilon x_3^2 + \gamma(2x_3 - x_2 - x_4) \\
 \frac{dy_3}{dt} &= -x_3 \\
 \frac{dx_4}{dt} &= y_4 - \alpha x_4 \left( \frac{x_4^2}{3} - 1 \right) + \beta + \varepsilon x_4^2 + \delta(2x_4 - x_3 - x_1) \\
 \frac{dy_4}{dt} &= -x_4
 \end{aligned}$$

avec  $\alpha = 1$ ,  $\beta = 2$ ,  $\gamma = -0.5$ ,  $\delta = 1$ ,  $\varepsilon = 0.5$ .

On peut aussi reprendre le même système et en étudier les propriétés lorsque des couplages différents sont mis entre les oscillateurs. On peut considérer ainsi le système :

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= y_1 - \alpha x_1 \left( \frac{x_1^2}{3} - 1 \right) + \beta + \varepsilon x_1^2 + \gamma(x_1 - x_2) + \delta(x_1 - x_4) \\
\frac{dy_1}{dt} &= -x_1 \\
\frac{dx_2}{dt} &= y_2 - \alpha x_2 \left( \frac{x_2^2}{3} - 1 \right) + \beta + \varepsilon x_2^2 + \gamma(x_2 - x_1) + \delta(x_2 - x_3) \\
\frac{dy_2}{dt} &= -x_2 \\
\frac{dx_3}{dt} &= y_3 - \alpha x_3 \left( \frac{x_3^2}{3} - 1 \right) + \beta + \varepsilon x_3^2 + \gamma(x_3 - x_4) + \delta(x_3 - x_2) \\
\frac{dy_3}{dt} &= -x_3 \\
\frac{dx_4}{dt} &= y_4 - \alpha x_4 \left( \frac{x_4^2}{3} - 1 \right) + \beta + \varepsilon x_4^2 + \gamma(x_4 - x_3) + \delta(x_4 - x_1) \\
\frac{dy_4}{dt} &= -x_4
\end{aligned}$$

On peut alors observer diverses allures en fonction de  $\gamma$  et  $\delta$ , selon que  $\gamma = \delta$  ou  $\gamma \neq \delta$ , avec :

$\alpha = 1, \beta = 2, \gamma = -0.5, \delta = -0.5, \varepsilon = 0.5$  : saut groupé ;

$\alpha = 1, \beta = 2, \gamma = 1, \delta = 1, \varepsilon = 0.5$  : trot ;

$\alpha = 1, \beta = 0, \gamma = 0.02, \delta = 0.02, \varepsilon = 1$  : galop rotatoire ;

$\alpha = 1, \beta = 2, \gamma = -0.5, \delta = -0.7, \varepsilon = 0.5$  : saut groupé ;

$\alpha = 1, \beta = 0, \gamma = 0.5, \delta = 0.7, \varepsilon = 0.1$  : pas ;

$\alpha = 1, \beta = 0, \gamma = 0.01, \delta = 2, \varepsilon = 0.1$  : saut rotatoire et transverse ;

$\alpha = 1, \beta = 0, \gamma = 2, \delta = 0.01, \varepsilon = 0.1$  : trot.

Références :

**Collins et Stewart 1992, Collins et Stewart 1993a, Collins et Stewart 1993b, Collins et Stewart 1994, Collins et Richmond 1994, Golubitsky 1988.**

## 1.3 Exemples en dynamique des populations

### 1.3.1 L'équation logistique

Ou : Quelques propriétés d'“un modèle mathématique simple à la dynamique très compliquée” (May 1976).

Les équations aux différences du premier ordre apparaissent dans de nombreux contextes, aussi bien en biologie qu'en économie ou dans les sciences humaines. Quoique simples et déterministes, ces équations peuvent exhiber des trajectoires d'une grande richesse comportementale, partant de points d'équilibre stables, passant par des cycles limites stables, à travers toute une hiérarchie de bifurcations conduisant jusqu'à un comportement chaotique. En fait, il est surprenant de constater qu'une seule équation aux différences du premier ordre, non linéaire bien sûr, est à même de posséder tous ces comportements. Il s'agit de l'équation logistique :

$$x_{n+1} = ax_n(1 - x_n)$$

qui trouve son origine en dynamique des populations (Verhulst 1838). En effet, si  $N(t)$  est la taille de la population à l'année  $t$ , on suppose que  $N$  suit la loi :

$$N(t + 1) = \alpha N(t) - \beta N(t)^2$$

ce qui correspond à un accroissement (de taux  $\alpha - 1$ ) tempéré par un terme quadratique d'autorégulation. En posant  $x = \beta N/\alpha$ , on obtient bien une loi de la forme :  $x(t + 1) = ax(t)(1 - x(t))$ , où  $t \in \mathbb{N}$  et  $a > 0$ , qui dépend du seul paramètre  $a$ , et dont on restreint l'évolution à l'intervalle  $[0, 1]$  ( $N(t)$  ne pouvant dépasser la valeur limite  $\alpha/\beta$ ).

Comme  $a/4$  est le maximum de la fonction

$$F_a : x \mapsto ax(1 - x),$$

obtenu pour  $x = \frac{1}{2}$ , cette équation ne prendra de sens que pour  $a < 4$ . D'autre part,  $x = 0$  est toujours un point fixe de  $F_a$ , et comme pour tout  $x \in [0, 1]$  et tout  $t \in \mathbb{N}$   $x(t) < a^t x(0)$ , le point  $x = 0$  est globalement attracteur pour  $a < 1$ . Ainsi, les comportements non triviaux requièrent :  $1 < a < 4$  (sinon, la population s'éteint).

Par exemple, avec  $a_1 = 2.707$  et  $a_2 = 3.414$ , on constate que le second point fixe de  $F_a$ , soit  $x_a^* = 1 - 1/a$ , qui est donné par l'intersection du graphe de  $F_a$  avec la première bissectrice, sera stable pour  $a = a_1$  (où  $\frac{dF}{dx} \Big|_{x=x_{a_1}^*} = 2 - a_1 = -0.707$ , en valeur absolue plus petit que un, i.e., la tangente au point d'intersection fait avec l'axe des abscisses un angle inférieur à  $\pi/4$ ), et instable pour  $a = a_2$  (où  $\frac{dF}{dx} \Big|_{x=x_{a_2}^*} = 2 - a_2 = -1.414$ ). On voit de même que, pour  $1 < a < 3$ , le point d'équilibre  $x_a^*$  est localement stable ; en fait on peut montrer qu'il est globalement stable, pour  $x \in ]0, 1[$ .

Pour comprendre ce qui se passe lorsque  $a \in ]3, 4[$ , il est nécessaire de considérer les itérées  $F_a^k$  de  $F_a$  ( $F^k = F \circ F \circ \dots \circ F$ ,  $k$  fois). On remarque que si  $x^*$  est un point fixe de  $F$ ,

$x^*$  est encore un point fixe de  $F^2$ , et la dérivée de  $F^2$  vérifie :

$$\left. \frac{dF^2}{dx} \right|_{x^*} = \left[ \left. \frac{dF}{dx} \right|_{x^*} \right]^2$$

Ainsi, si  $x^*$  est point fixe stable pour  $F$ , il le reste pour  $F^2$ . En revanche, si  $x^*$  est instable, il le reste pour  $F^2$ , mais il apparaît en dehors du cycle  $\{x^*, F(x^*)\}$  deux autres cycles de période 2. En effet, lorsque  $x^*$  est instable et que la pente de la tangente au point d'intersection avec la première bissectrice est en valeur absolue supérieure à 1, on obtient l'existence de deux autres points d'intersection. Ceci se traduit géométriquement par une augmentation de l'amplitude du "creux" entre les deux maxima de  $F_a^2$ , le minimum local passant au-dessous de la première bissectrice.

On peut dresser le tableau suivant :

	$a$
début d'instabilité du point fixe $x^* \neq 0$	3
début de la région d'existence de trajectoires chaotiques (point d'accumulation des cycles de période $2^n$ )	3.5700
première apparition de cycles d'ordre impair	3.6786
apparition d'un cycle de période 3 (et donc existence de cycles de toute période et de chaos)	3.8284
fin de la zone d'existence des trajectoires chaotiques	4

On observe de plus qu'il apparaît des cycles stables dans la zone paramétrique d'existence de comportements chaotiques, mais le voisinage de  $a$  correspondant devient très étroit lorsque la période  $k$  du cycle augmente ( $a$  doit être connu à moins de 0.0211 près dès que  $k \geq 3$ ).

Références : **Li et Yorke 1975, May 1976.**

### 1.3.2 Un modèle différentiel à retard en dimension 1

On présente ici un exemple venu de l'hématologie, d'après M.C. Mackey et L. Glass :

Dans un grand nombre de situations, on considère que certaines pathologies sont liées à l'augmentation d'un retard apparaissant dans une équation différentielle censée modéliser l'évolution en temps continu d'une variable représentant une grandeur biologique.

Ainsi, dans le cadre de l'évolution temporelle de la concentration en globules blancs dans le sang, représentée par la variable  $x(t)$ , L. Glass et M. C. Mackey ont proposé l'équation différentielle suivante :

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

$\gamma, \beta, \theta$  et  $n$  sont des constantes réelles strictement positives et  $\tau$  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  $\tau$  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 taylorien à l'ordre 1 donne le système linéarisé sous la forme :

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

avec

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

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  $\lambda$  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  $\mu = \Re(\lambda) < 0$ . Pour une équation en dimension 1, cette condition est assurée si on a :

$$|A| > |B|$$

ou

$$|A| < |B| \text{ et } \tau < \frac{\text{Arccos}\left(-\frac{A}{B}\right)}{(B^2 - A^2)^{\frac{1}{2}}}$$

En fait, en songeant à l'apparition d'une bifurcation de Hopf, il est intéressant de regarder le cas où  $\lambda$  est imaginaire pur, c'est-à-dire :  $\mu = 0$  et  $\lambda = i\omega$ . Dans ce cas, on doit avoir :

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

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

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

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 :

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

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 seulement que :

$$2\tau \leq T$$

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  $\tau$  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  $\tau$  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. Pour  $\tau = 20$ , les deux points d'équilibre sont bien entendu instables et on voit apparaître un comportement aperiodique qui est en fait un comportement chaotique.

Il est à noter que l'étude du comportement général de l'équation en fonction des paramètres  $n$ ,  $\gamma$ ,  $\beta$  et  $\tau$  ne peut être envisagée encore actuellement que par intégration numérique.

Références : **Mackey et Glass 1977, GLASS & MACKEY 1988, Hayes 1950.**

### 1.3.3 Un exemple de modèle prédateurs-proies ; existence de cycles limites

Lorsque deux populations sont en interaction, l'une étant la prédatrice de l'autre, il est assez naturel d'imaginer que si la proie trouve toutes les ressources alimentaires nécessaires à son développement, une évolution oscillatoire peut apparaître. En effet, l'augmentation de la population des proies favorise l'augmentation de la population des prédateurs et, si la consommation des proies par les prédateurs dépasse la capacité de reproduction de celles-ci, leur population diminue. Par suite, l'absence de proies en quantité suffisante entraîne la diminution de la population des prédateurs et, si la population des prédateurs

tombe sous un certain seuil, alors les naissances dans la population des proies peuvent l'emporter sur les décès. Un nouveau cycle peut alors apparaître. De plus, intuitivement, on devine que quelles que soient les conditions initiales ou les perturbations ponctuelles, l'évolution couplée des deux populations pourra tendre vers un phénomène périodique caractérisé mathématiquement par un cycle limite attracteur.

Si  $N(t)$  désigne l'évolution dans le temps de la population des proies et  $P(t)$  celle des prédateurs, l'interaction qui lie ces deux populations peut être représentée d'une manière assez réaliste par le système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\begin{aligned}\frac{dN(t)}{dt} &= N(t) \left[ r \left( 1 - \frac{N(t)}{K} \right) - k \frac{P(t)}{N(t) + D} \right] \\ \frac{dP(t)}{dt} &= P(t) s \left[ 1 - h \frac{P(t)}{N(t)} \right]\end{aligned}$$

où les six constantes  $r, K, k, D, s$  et  $h$  sont positives.

Avec six paramètres, l'étude complète d'une telle équation peut sembler extrêmement complexe, mais en fait, le changement d'échelle spatio-temporelle suivant :

$$\tau = rt, \quad x(\tau) = N(t)/K, \quad y(\tau) = hP(t)/K, \quad a = k/hr, \quad b = s/r, \quad d = D/K$$

ramène l'étude au système à trois paramètres positifs  $a, b$ , et  $d$  :

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

Comme  $\{x = 0, y = 0\}$  est une solution du système, on sait qu'une initialisation réaliste  $x(0) > 0, y(0) > 0$  conduit à une trajectoire qui reste toujours dans le premier quadrant. Ainsi, l'étude locale se ramène à déterminer les points d'équilibre  $(x^*, y^*)$  avec  $x^* > 0$  et  $y^* > 0$ . Il existe alors un seul point d'équilibre solution du système d'équations algébriques :

$$x^* = y^*, \quad x^{*2} + (a + d - 1)x^* - d = 0$$

dont la seule solution admissible est donnée par :

$$x^* = \frac{1}{2} \left[ (1 - a - d) + \{(1 - a - d)^2 + 4d\}^{\frac{1}{2}} \right] \quad \text{et} \quad y^* = x^*$$

On calcule alors le linéarisé du système différentiel au voisinage de ce point et on trouve, en posant :

$$\delta x = x - x^* , \delta y = y - y^*$$

que :

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} \delta x \\ \delta y \end{bmatrix} = A \begin{bmatrix} \delta x \\ \delta y \end{bmatrix}$$

avec :

$$A = \begin{bmatrix} x^* \left( \frac{ax^*}{(x^* + d)^2} - 1 \right) & \frac{-ax^*}{x^* + d} \\ b & -b \end{bmatrix}$$

Si on cherche les régions de stabilité du point fixe, on est ramené à déterminer les zones dans lesquelles les valeurs propres  $\lambda$  de la matrice  $A$  vérifient  $\Re(\lambda) < 0$ . On a donc à résoudre l'équation :

$$\lambda^2 - (trA)\lambda + detA = 0$$

et une condition nécessaire et suffisante de stabilité locale est donnée par :

$$trA < 0 \text{ et } detA > 0$$

soit, après calculs :

$$x^* \left( a \frac{x^*}{(x^* + d)^2} - 1 \right) < b \text{ et } 1 + \frac{ad}{(x^* + d)^2} > 0$$

Or,  $detA$  est bien toujours positif et ainsi la condition de stabilité locale est assurée par le signe de la trace de la matrice  $A$ . En partant de l'équation algébrique dont  $x^*$  est solution et en exprimant la valeur de  $x^*$  en fonction des paramètres  $a, b, d$ , on trouve :

$$a \frac{x^*}{x^* + d} = 1 - x^* , \text{ et } trA = (1 - x^*) \frac{1 - d - 2x^*}{a} - b$$

d'où

$$trA = \alpha\beta - b$$

avec  $\alpha = a - \{(1 - a - d)^2 + 4d\}^{\frac{1}{2}}$  et  $\beta = \frac{1}{2a}(1 + a + d - \{(1 - a - d)^2 + 4d\}^{\frac{1}{2}})$ . Il s'agit d'étudier le signe de  $trA$ , en fonction des paramètres  $a, b, d$ , restreints au domaine  $a \geq 0$ ,  $b \geq 0$  et  $d \geq 0$ . Or,  $\alpha$  et  $\beta$ , considérées comme des fonctions de  $d$ , sont des fonctions décroissantes, avec  $\alpha$  qui atteint sa valeur maximum pour  $d = 0$ , et  $\beta$  qui est toujours positive dans le domaine paramétrique considéré. Ainsi, dans le cas où  $d = 0$ , on aura :

$$trA = 2a - 1 - b \text{ si } 0 < a \leq 1 \text{ et } trA = \frac{1}{a} - b \text{ si } a > 1$$

En conséquence, le point  $(x^*, x^*)$  est localement stable dans tout le domaine paramétrique :

$$0 < a < \frac{1}{2}, b > 0, d > 0$$

En revanche, si  $a > \frac{1}{2}$ , il existe un domaine paramétrique dans lequel le point  $(x^*, x^*)$  est localement instable. Ce domaine, dans le plan  $b = 0$ , est délimité par la courbe d'équation :

$$a - ((1 - a - d_l)^2 + 4d_l)^{\frac{1}{2}} = 0$$

d'où, puisque  $d$  est positif :

$$d_l(a) = (a^2 + 4a)^{\frac{1}{2}} - (1 + a)$$

Ceci définit une fonction croissante qui converge vers 1 quand  $a$  tend vers l'infini, et de plus, on a toujours  $d < a$ . En outre, dans le plan  $d = 0$ , le domaine est délimité par  $b < 2a - 1$  si  $a \in ]\frac{1}{2}, 1[$  et par  $b < 1/a$  si  $a \geq 1$ .

Dans le cas où le point d'équilibre est instable, on peut tracer les isoclines ou essayer la technique du microscope, issue de l'analyse non-standard, pour montrer, à l'aide du théorème de Poincaré-Bendixson, qu'il existe toujours un cycle limite.

C'est le cas, par exemple, avec les valeurs suivantes :

$$a = 1, b = 0.05, d = 0.2$$

Références : **Callot 1992, MURRAY 1993.**

### 1.3.4 Une modélisation de la réponse immunitaire

L'interaction du système immunitaire avec une population cible composée soit de bactéries, de virus, d'antigènes ou de cellules tumorales, met en place un processus dynamique qui peut être décrit par un système de deux équations différentielles ordinaires couplées. Quoique cette modélisation soit à placer au niveau du paradigme, elle a l'intérêt de démontrer qu'un modèle très simplifié de l'interaction non linéaire entre le système immunitaire et diverses cibles, est à même d'engendrer une grande richesse de comportements similaires à ceux qui sont observables expérimentalement. En désignant par  $T$  la concentration des cellules cibles à détruire et  $E$  la concentration des agents immunitaires, un modèle d'état  $(T, E)$ ,  $T \geq 0$  et  $E \geq 0$ , est le suivant :

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= rT - kTE \\ \frac{dE}{dt} &= f(T) + g(E) - dE \end{aligned}$$

avec  $r > 0$ ,  $k > 0$  et  $d > 0$ , et :

$$f(T) = \frac{pT^u}{m^v + T^v}$$

avec  $p > 0$ ,  $m > 0$ ,  $u > 0$  et  $v \geq u$ ,

$$g(E) = \frac{sE^n}{c^n + E^n}$$

avec  $s > 0$ ,  $c > 0$  et  $n > 0$ .

Ce modèle comporte dix paramètres, mais, en effectuant un changement d'échelle de temps et des changements d'échelle sur les variables  $T$  et  $E$ , on peut prendre  $m = c = d = 1$  et considérer le système avec sept paramètres :

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= rT - kTE \\ \frac{dE}{dt} &= f(T) + g(E) - E \end{aligned}$$

avec  $r > 0$  et  $k > 0$ , et :

$$f(T) = \frac{pT^u}{1 + T^v}$$

avec  $p > 0$ ,  $u \geq 1$  et  $v \geq u$ ,

$$g(E) = \frac{sE^n}{1 + E^n}$$

avec  $s > 0$  et  $n \geq 1$ .

On remarque que le point d'équilibre  $(0, 0)$  définit un point-selle et est par conséquent toujours instable. Divers choix de paramètres sont à même d'illustrer des situations bien connues.

a) En prenant :

$$r = 2.3, k = 2, p = 1, s = 2.5, u = 1, v = 1, n = 1,$$

on peut observer les phénomènes suivants :

1. Quelle que soit la concentration initiale  $T(0)$ , la trajectoire du système convergera vers le point  $(0, E_m)$ . On remarque d'abord une croissance de  $T$  puis une décroissance rapide vers zéro pendant que  $E$  tend vers  $E_m$ . Ceci indique que les agents à combattre seront totalement détruits et que la concentration des agents immunologiques tendra vers une valeur d'équilibre  $E_m$  strictement positive.
2. Dans le cas d'une attaque ultérieure, le temps nécessaire à la suppression des cellules cibles sera considérablement diminué.

b) Dans le cas où :

$$r = 0.15, k = 0.1, p = 0.7, s = 2, u = 1, v = 2, n = 3,$$

il existe deux bassins d'attraction, l'un associé au point d'équilibre  $(0, E_m)$  et l'autre contenant des trajectoires convergeant toutes vers  $(+\infty, 0)$ . On observe deux phénomènes importants :

1. Dans le cas où la concentration  $T$  des cellules infectantes dépasse un certain seuil  $T_c$ , il faut prescrire un traitement qui diminue la concentration des cellules cibles ou augmente les défenses par injection d'agents immunitaires, de manière à faire repasser la séparatrice et changer de bassin d'attraction.
2. Par contre, une fois l'infection combattue, une seconde infection, correspondant à l'initialisation  $(T(0), E_m)$  est à l'origine d'une trajectoire dans le bassin d'attraction du point  $(0, E_m)$ , ce qui garantit que l'infection sera supprimée au bout d'un certain temps.

c) Enfin, dans le cas où :

$$r = 1.2, k = 1, p = 0.28, s = 2, u = 2, v = 2, n = 3,$$

il existe encore deux bassins d'attraction,  $(0, E_m)$  est encore un point d'équilibre localement attractif, mais le bassin "mortel" contient tous les points  $(T, 0)$  et par conséquent, bien qu'il existe une zone assurant des possibilités curatives, la moindre infection sera toujours mortelle si on ne peut injecter aucun agent immunitaire.

Les exemples ci-dessus illustrent l'existence d'un point d'équilibre  $(0, E_m)$  globalement ou localement stable. D'autres situations, représentant diverses facettes de la chronicité, peuvent apparaître. Ainsi, avec :

$$r = 4.5, k = 3, p = 3, s = 0.5, u = 2, v = 2, n = 1,$$

on trouve un point d'équilibre globalement attracteur  $(T_p, E_p)$  avec  $T_p \neq 0$  et  $E_p \neq 0$ . Ceci correspond à l'existence d'un cas chronique où il existe toujours une infection résiduelle stable.

Par contre, si on prend :

$$r = 0.5, k = 1, p = 0.35, s = 1.75, u = 4, v = 4, n = 3,$$

on trouve un cycle limite globalement attracteur montrant à terme une évolution chronique périodique.

On peut aussi avoir trois bassins d'attraction, le premier contenant  $(0, 0)$  et un autre point d'équilibre stable  $(T_p, E_p)$ , le second bassin contenant le point d'équilibre localement stable  $(0, E_m)$  et le troisième bassin conduisant à des trajectoires convergeant vers

$(+\infty, 0)$ , ces trois bassins étant associés respectivement aux intervalles  $[0, T_s]$ ,  $[T_s, T_h]$ ,  $[T_h, +\infty]$ , qui définissent chacun une zone particulière de concentration initiale en cellules cibles. Il suffit de prendre :

$$r = 0.3, k = 1, p = 0.7, s = 2, u = 1, v = 2, n = 3.$$

On peut avoir aussi des cas chroniques avec deux bassins d'attraction associés aux points d'équilibre localement stables  $(T_p, E_p)$  et  $(0, E_m)$ . Le premier bassin contenant  $(0, 0)$ , la thérapeutique d'apparence paradoxale consiste alors à augmenter la concentration des agents infectieux pour tomber dans le bon bassin. Ce cas se présente avec les valeurs suivantes :

$$r = 2.7, k = 4.5, p = 1, s = 1.5, u = 2, v = 2, n = 9.$$

On peut même avoir le cas de deux bassins d'attraction, l'un dans lequel les trajectoires convergent vers  $(+\infty, 0)$ , et l'autre qui contient le point d'équilibre localement stable  $(T_p, E_p)$ . Le fait que le premier bassin contienne les deux axes de coordonnées aura pour effet, vu sa forme, qu'une thérapeutique ayant pour objet soit de diminuer les concentrations des cellules infectantes, soit d'augmenter les agents immunologiques, pourrait conduire dans les deux cas au désastre mortel. Ceci peut s'observer avec :

$$r = 0.6, k = 0.5, p = 0.7, s = 1.6, u = 1, v = 2, n = 3.$$

Bien entendu, l'introduction de retards dans les équations serait à même de reproduire plus fidèlement les aspects physiologiques en prenant en compte les délais nécessaires à la synthèse, la production, la prolifération, la différenciation et le transport des différents agents cellulaires ou autres. Ceci conduirait certainement à d'autres types de complexité. Cependant, le seul fait de considérer l'un des paramètres comme variable dans le temps suffit à permettre l'apparition de comportements chaotiques. Par exemple, si la vitesse de production,  $r$ , des cellules infectantes, varie d'une manière sinusoïdale, on obtient un comportement chaotique avec les valeurs suivantes des paramètres :

$$r(t) = A \sin(\omega t), k = 1, p = 0.5, s = 1.4, u = 1, v = 1, n = 3, A = 0.7, \omega = 0.97.$$

Tous ces exemples montrent, une fois de plus, combien de simples variations de paramètres, dans un système de basse dimension et de complexité raisonnable, sont à même de produire une très grande richesse comportementale qui présente une analogie frappante avec les événements réellement identifiables dans bien des observations cliniques.

Références : **an der Heiden 1995** ou **BÉLAIR 1995**.

### 1.3.5 Pêche à la baleine

Une difficulté majeure rencontrée dans les activités halieutiques consiste à déterminer la valeur maximum des prélèvements que l'on peut effectuer sur la population d'une espèce sans risquer à terme son extinction. Il s'agit d'un problème important mais difficile pour lequel la modélisation, grâce à ses possibilités prédictives, est d'une importance cruciale. Cependant, le manque de fiabilité des données expérimentales ainsi qu'une échelle de temps naturelle de l'ordre de l'année, rendent particulièrement difficile une modélisation précise et réaliste et on doit se contenter de modèles approximatifs.

Dans le cas de la pêche à la baleine, on considère le modèle simplifié suivant :

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\mu N(t) + \mu N(t-T) \left\{ 1 + q \left[ 1 - \left( \frac{N(t-T)}{K} \right)^z \right] \right\} - Y(t)$$

où  $N(t)$  désigne le nombre de baleines au temps  $t$ ,  $T > 0$  un retard lié au temps nécessaire à un individu pour devenir sexuellement adulte et  $Y(t)$  une entrée caractérisant le nombre moyen d'individus pêchés au temps  $t$ . Le paramètre  $\mu$  désigne le coefficient de mortalité,  $q$  un coefficient de fécondité et  $K$  la valeur d'équilibre quand  $Y = 0$ . Cette équation différentielle à retard présente un très riche spectre de comportements, partant du point d'équilibre globalement stable, en passant par des cascades de cycles limites illustrant le phénomène de doublement de période, allant vers des comportements d'apparence chaotique pour terminer par des non-linéarités très sévères conduisant néanmoins à des cycles limites de forme relativement simple. Une étude locale montre qu'une condition nécessaire et suffisante pour que le point d'équilibre  $N(t) = K$  soit localement stable est donnée par l'égalité :

$$\mu T < \frac{\pi - \text{Arccos}\left(\frac{1}{b}\right)}{(b^2 - 1)^{\frac{1}{2}}} \text{ avec } b = zq - 1$$

On peut illustrer la grande richesse comportementale de l'équation en prenant  $Y = 0$ ,  $\mu = 1$ ,  $q = 1$ ,  $T = 2$  et en donnant à  $z$  les valeurs suivantes :

- 1.  $z = 3$  (cycle limite stable) ;
- 2.  $z = 3.5$  (cycle limite stable avec doublement de période) ;
- 3.  $z = 3.7$  (trajectoires d'apparence chaotique) ;
- 4.  $z = 3.8$  (trajectoires d'apparence chaotique) ;
- 5.  $z = 4$  (cycle limite stable d'apparence relativement simple).

Les valeurs utilisées par l'“International Whaling Commission” en fonction des diverses espèces de baleines, sont :

- 1.  $\mu = 0.06$ ,  $q = 0.95$ ,  $T = 8$ ,  $z = 2.4$

- 2.  $\mu = 0.07, q = 0.85, T = 9, z = 1.0$
- 3.  $\mu = 0.095, q = 1.09, T = 6, z = 2.4$
- 4.  $\mu = 0.055, q = 0.25, T = 10, z = 2.4$

Si on considère maintenant une activité de pêche, caractérisée par  $Y \neq 0$ , on doit d'abord considérer le nouveau point d'équilibre de l'équation. Celui-ci est donné par  $N^* = N(t) = N(t - T)$ , et on a donc :

$$Y = \mu q N^* \left[ 1 - \left( \frac{N^*}{K} \right)^z \right]$$

L'étude de cette fonction révèle qu'elle atteint son maximum  $Y_m$  pour la valeur  $N_m^*$  donnée par  $N_m^* = K(1 + z)^{-\frac{1}{z}}$  et alors on a :

$$Y_m = \mu q K \frac{z}{(1 + z)^{1 + \frac{1}{z}}}$$

Ainsi, dans le cas où le système décrivant l'évolution  $N(t)$  de la population de baleines convergerait vers son point d'équilibre  $N^*$ , cette formule déterminerait le prélèvement maximum qui resterait compatible avec la survie de l'espèce, dans le cas où  $N_m^*$  n'aurait pas une valeur trop faible (quand  $z = 2.4$ , on trouve  $N_m^* = 0.6K$ ).

Cependant, on doit tenir compte de nombreux autres éléments intervenant dans l'évolution de la population concernée. Il en est ainsi des incertitudes de la structure du modèle, du manque de précision dans la connaissance de ses paramètres, du caractère oscillatoire vraisemblable de la loi d'évolution  $t \mapsto N(t)$ , des perturbations qui peuvent affecter la population  $N(t)$ , pêche exclue, telles que épidémies, maladies individuelles, insuffisances alimentaires, variations climatiques, pollutions accidentelles, etc. Il faut donc être très prudent dans la stratégie de pêche adoptée et pour cette raison, on ne dépasse jamais  $0.9Y_m$ . Une autre idée consiste à utiliser les techniques classiques de l'automatique et à prendre pour  $Y$  un retour d'état. Le cas le plus simple est celui du retour proportionnel qui prend la forme :

$$Y(t) = \mu E N(t)$$

L'effort de pêche  $E$  est une constante correspondant à un prélèvement proportionnel à la mortalité naturelle  $\mu N$ , et dans ce cas l'équation devient :

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\mu(1 + E)N(t) + \mu N(t - T) \left( 1 + q \left( 1 - \left\{ \frac{N(t - T)}{K} \right\}^z \right) \right)$$

et le point d'équilibre  $N^{**}$  est donné par :

$$N^{**} = K \left[ \frac{q - E}{q} \right]^{\frac{1}{z}}$$

Le paramètre  $E$  peut servir à régler le temps de réponse du système quand on s'écarte de l'équilibre, mais il peut aussi être utilisé pour supprimer un comportement chaotique ou un cycle limite et assurer une convergence asymptotique vers le point d'équilibre rendu attracteur. On peut aussi envisager un retour d'état non linéaire de la forme :

$$Y(t) = \mu E \frac{N(t)}{1 + N(t)/A}$$

Cette expression indique que  $Y$  est borné par  $\mu EA$ , ce qui est un avantage ; mais l'équation modifiée par cette expression de  $Y$  peut présenter plusieurs bassins d'attraction. Ceci a comme conséquence qu'un prélèvement maladroit pourrait conduire à l'extinction de l'espèce, alors qu'un prélèvement voisin pourrait se révéler tout à fait adapté.

Bien entendu, d'autres modélisations, tenant mieux compte des réalités biologiques, et d'autres stratégies de pêche ont été envisagées comme on peut le voir dans la littérature spécialisée.

Références : **May 1980, MURRAY 1993.**

## **1.4 Déplacement d'un cycle limite en biologie : de la pathologie à la physiologie**

Les régulations biologiques font appel en général à plusieurs agents aux actions couplées et non linéaires dont l'évolution résulte d'oscillateurs non linéaires forcés qui sont, de même, sous-jacents à bien des comportements observés en physique et en chimie.

Ces oscillateurs non linéaires peuvent donner lieu à un équilibre biologique homéostatique se présentant sous la forme d'une convergence asymptotique vers une valeur déterminée, comme dans le cas de la glycémie, ou bien laissant s'installer un cycle limite stable, autour d'une valeur fixée, comme dans le cas du couplage vasopressine-corticoïdes dans le cadre du système surrénal-posthypophysaire. De plus, dans bien des systèmes biologiques, les oscillateurs non linéaires sous-jacents sont forcés par un synchronisateur, comme dans le cas du système surrénal-posthypophysaire où la synchronisation "jour-nuit" force le cycle limite à avoir une période circadienne.

Bien que l'homéostasie ait un caractère autonome, dans le cas de régulations hormonales on peut envisager l'administration d'hormones exogènes similaires aux hormones endogènes en admettant, en conséquence, que le système ne fait pas de différence entre les hormones endogènes et exogènes. Ceci fournit alors la base d'une action à visée thérapeutique.

La stratégie thérapeutique consiste à chercher les lois temporelles que doivent suivre les hormones exogènes qui représentent les commandes, pour que, après un certain transitoire, le système assure aux régulations qu'il régit de s'approcher du comportement physiologique.

Le but de la commande est donc de minimiser la différence entre l'évolution pathologique contrôlée et l'évolution physiologique.

#### 1.4.1 Modélisation et commande d'une régulation homéostatique associée à un couple hormonal et représentée par un cycle limite

On considère deux agents hormonaux endogènes représentés par les deux variables  $x$  et  $y$ , assujetties aux contraintes naturelles de positivité liées à la positivité des concentrations hormonales. La modélisation s'appuie sur le fait que l'évolution du système biologique, représentée par le couple  $(x, y)$ , est simultanément commandée par la variation des variables  $\mathcal{X} = x + X$  et  $\mathcal{Y} = y + Y$ , où  $X$  et  $Y$  désignent les agents hormonaux exogènes qui forment la base de l'action thérapeutique.

Ainsi, dans le cas où il n'y a pas de stimulus spécifique, on peut proposer la description par espace d'état suivante :

$$\begin{cases} \dot{x} = D_1(\kappa_1, p_1, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) \\ \dot{y} = D_2(\kappa_2, p_2, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) \end{cases}$$

où  $\kappa_1, \kappa_2, p_1$  et  $p_2$  désignent des paramètres vectoriels constants, et  $S(t)$  un synchronisateur, commun en chronobiologie. On considère de plus que lorsque la commande  $X, Y$  et le synchronisateur  $S$  sont tous nuls, la valeur  $(0, 0)$  est un point critique du système.

Le modèle est censé représenter le système de régulation aussi bien dans le cas physiologique que dans un cas pathologique ; la distinction se faisant par la différence de valeur des paramètres. Ainsi, le système physiologique est caractérisé par les paramètres  $\kappa^\varphi = (\kappa_1^\varphi, \kappa_2^\varphi)$  qui fixent les développements  $D_1^\varphi$  et  $D_2^\varphi$ , et un système pathologique est associé à un jeu de paramètres différents  $\kappa^\psi = (\kappa_1^\psi, \kappa_2^\psi)$ , déterminant le développement de  $D_1^\psi$  et de  $D_2^\psi$ .

Par contre, les paramètres  $p_1$  et  $p_2$  sont supposés communs aux systèmes physiologique et pathologique. Par exemple, le transfert intestinal d'un diabétique n'est pas en général modifié bien que la régulation glycémique soit devenue pathologique.

On suppose de plus que  $D_1$  et  $D_2$  sont des applications  $\mathbb{R}$  linéaires des paramètres  $\kappa_1$  et  $\kappa_2$ , respectivement. Ce fait est naturel dans une procédure de modélisation.

Quand  $X = 0$  et  $Y = 0$ , on considère que le système physiologique comme le système pathologique admettent chacun un cycle limite stable de période  $T$ , dénommés respectivement cycle limite physiologique et cycle limite pathologique, sous l'influence du synchronisateur  $S$  qui admet une période  $T$  que l'on sait être circadienne dans le cas du système surrénoposthypophysaire.

La stratégie thérapeutique consiste à chercher les lois temporelles que doivent suivre les hormones exogènes  $X$  et  $Y$  de sorte que, au besoin après une période transitoire, l'état du système contrôlé suive d'aussi près que possible un comportement physiologique sous les contraintes  $X \geq 0, Y \geq 0, x \geq 0, y \geq 0$  qu'il est nécessaire d'imposer puisque l'équation différentielle n'est pas à même de les prendre en compte directement. Afin de préserver les rythmes biologiques, une autre contrainte importante est l'exigence de garder aux évolutions hormonales, endogènes  $x$  et  $y$  ou commandées  $\mathcal{X} = x + X$  et  $\mathcal{Y} = y + Y$ , la périodicité donnée par le synchronisateur. En effet, les divers oscillateurs en jeu dans une régulation particulière, peuvent intervenir sur plusieurs autres sous-systèmes biologiques et un changement de période pourrait être risqué et entraîner des dommages importants. Par conséquent, les commandes  $X = \mathcal{X} - x$  et  $Y = \mathcal{Y} - y$ , et les hormones exogènes correspondantes, doivent, sauf sur une période transitoire, avoir elles aussi une évolution périodique de période  $T$ .

D'autre part, à l'aide de techniques usuelles en théorie du contrôle, on peut définir un nouvel état  $(x, y, \mathcal{X}, \mathcal{Y})$  conduisant le système pathologique à être récrit comme un système non linéaire, affine en l'entrée, où  $a_1, a_2$  représentent alors les nouvelles commandes du système et  $s_1, s_2$  les sorties mesurables :

$$\begin{cases} \dot{x} = D_1(\kappa_1^\psi, p_1, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) \\ \dot{y} = D_2(\kappa_2^\psi, p_2, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) \\ \dot{\mathcal{X}} = D_1(\kappa_1^\varphi, p_1, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) + a_1 \\ \dot{\mathcal{Y}} = D_2(\kappa_2^\varphi, p_2, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) + a_2 \\ s_1 = \mathcal{X} \\ s_2 = \mathcal{Y} \end{cases}$$

ce système étant soumis aux contraintes  $\mathcal{X} \geq x \geq 0, \mathcal{Y} \geq y \geq 0$  et  $\mathcal{X}$  et  $\mathcal{Y}$  bornés.

La commande effective appliquée au système est fournie par :

$$(X, Y) = (\mathcal{X} - x, \mathcal{Y} - y)$$

avec pour objectif de donner à  $(\mathcal{X}, \mathcal{Y})$  un comportement identique au couple hormonal physiologique.

#### 1.4.2 Déplacement d'un cycle limite

Le modèle a dans le cas de paramètres physiologiques, comme dans le cas de paramètres pathologiques, le même synchronisateur  $S$  de période  $T$ .

On peut démontrer qu'une condition nécessaire et suffisante pour qu'il existe une commande de période  $T$ , après un transitoire possible, qui conduise les sorties du système pathologique à suivre le cycle limite physiologique, est que les paramètres pathologiques  $\kappa_1^\psi$  et  $\kappa_2^\psi$  appartiennent chacun à un hyperplan respectivement associé aux paramètres physiologiques  $\kappa_1^\varphi$  et  $\kappa_2^\varphi$ . Mais, un hyperplan étant un ensemble de mesure nulle, on peut énoncer :

**Théorème :** *En général, aucune commande ne permet aux sorties du système pathologique de suivre le cycle limite physiologique.*

Cependant, si on considère que le système physiologique comme le système pathologique, sont structurellement stables, c'est-à-dire que des petites variations des paramètres entraînent de légères déformations des évolutions, la notion de cycle limite doit être étendue à l'ensemble des cycles limites des systèmes physiologiques ou pathologiques donnés avec des paramètres  $\kappa^{\varphi'}$  ou  $\kappa^{\psi'}$  pris respectivement dans un voisinage de  $\kappa^{\varphi}$  ou  $\kappa^{\psi}$ .

De plus, tous ces systèmes étant forcés par le même synchronisateur  $S$ , le fait qu'ils possèdent tous des cycles limites de période  $T$  est tout à fait envisageable.

Une conséquence du théorème permet d'affirmer qu'il existe toujours des paramètres  $\kappa^{\psi'}$ , pris dans un voisinage de  $\kappa^{\psi}$ , tels que les solutions du système pathologique associé explosent, quel que soit le cycle limite physiologique suivi par  $\mathcal{X}$  et  $\mathcal{Y}$ , à partir de paramètres  $\kappa^{\varphi'}$  proches de  $\kappa^{\varphi}$ , lorsqu'on est dans les rares conditions où ceci est possible. Ainsi, on doit abandonner l'idée de retrouver un comportement physiologique de période  $T$ . En outre, à cause de la prise en compte additionnelle des contraintes pharmacocinétiques et biologiques sur la variation de concentration des hormones exogènes, généralement, on ne doit envisager au mieux que la plus grande réduction possible de la taille d'un cycle limite résiduel. Cela signifie que l'équation d'erreur, associée à la différence entre l'évolution pathologique contrôlée et le comportement physiologique, ne peut pas converger asymptotiquement vers zéro.

Enfin, comme il est impossible de préciser une trajectoire envisageable pour les variables  $x$  et  $y$ , le grand intérêt du concept de platitude d'un système (**Fliess 1995**) est sans objet dans ce cas.

### 1.4.3 Commande par retour d'état

Afin de réduire autant que possible la dimension d'un petit cycle résiduel associé à la différence entre les sorties du système pathologique contrôlé et le cycle limite physiologique, tout en évitant les inconvénients d'une commande en boucle ouverte, on peut envisager une commande en boucle fermée utilisant un retour d'état. Ainsi, on considère le système :

$$\begin{cases} \dot{x} &= D_1(\kappa_1^{\psi}, p_1, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) \\ \dot{y} &= D_2(\kappa_2^{\psi}, p_2, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) \\ \dot{\mathcal{X}} &= D_1(\kappa_1^{\varphi}, p_1, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) + a_1 \\ \dot{\mathcal{Y}} &= D_2(\kappa_2^{\varphi}, p_2, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) + a_2 \\ s_1 &= \mathcal{X} \\ s_2 &= \mathcal{Y} \end{cases}$$

et dans le but de déformer le champ de vecteurs physiologique, on peut prendre pour  $a_1, a_2$  un retour d'état du type :

$$\begin{cases} a_1 = F_1(\theta_1, x, \mathcal{X}, y, \mathcal{Y}, S) \\ a_2 = F_2(\theta_2, x, \mathcal{X}, y, \mathcal{Y}, S) \end{cases}$$

où  $\theta_1, \theta_2$  désignent des vecteurs de paramètres constants. On suppose de plus que  $F_1$  et  $F_2$  sont des fonctions  $\mathbb{R}$ -linéaires respectives des paramètres  $\theta_1$  et  $\theta_2$  de sorte que :

$$F_1(0, x, \mathcal{X}, y, \mathcal{Y}, S) = 0$$

et

$$F_2(0, x, \mathcal{X}, y, \mathcal{Y}, S) = 0$$

D'un point de vue médical, il serait très intéressant de pouvoir utiliser des bouclages du type

$$\begin{cases} a_1 = G_1(\theta_1, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) \\ a_2 = G_2(\theta_2, \mathcal{X}, \mathcal{Y}, S) \end{cases}$$

où  $G_1$  et  $G_2$  désignent des fonctions  $\mathbb{R}$ -linéaires des paramètres  $\theta_1$  et  $\theta_2$  respectivement. Ces bouclages ne requièrent en effet que des mesures portant sur la concentration hormonale sanguine liée à  $\mathcal{X}$  et  $\mathcal{Y}$ , mesures qui sont les plus aisées à instrumenter. Cependant, une démonstration similaire à celle du théorème conduit à énoncer :

**Proposition :** *En général, il n'y a pas de commande par retour de sortie qui permette aux sorties  $(\mathcal{X}, \mathcal{Y})$  du système pathologique contrôlé de suivre un cycle limite de période  $T$  tout en assurant en même temps aux variables endogènes  $(x, y)$  de suivre également un cycle limite de période  $T$ .*

Ainsi, seule reste la possibilité de chercher des bouclages portant à la fois sur la concentration hormonale totale  $\mathcal{X}, \mathcal{Y}$  ainsi que sur la production hormonale endogène  $x, y$  qui est inobservable à partir des sorties du système mais qui peut être prédite à l'aide de l'équation du système pathologique, l'initialisation pouvant être connue.

En outre, avec des lois de commande  $X$  et  $Y$  qui sont des fonctions périodiques de période  $T$ , il est intéressant de forcer les équations par des expressions du type :

$$\begin{cases} a_1 = \tilde{F}_1(\theta'_1, \mathcal{X} - x) + \beta_1 \\ a_2 = \tilde{F}_2(\theta'_2, \mathcal{Y} - y) + \beta_2 \end{cases}$$

où  $\beta_1$  et  $\beta_2$  désignent deux paramètres réels constants.

Dans le cas de bouclages de ce type, si le système, sans le synchronisateur  $S$ , admet un cycle limite stable et est structurellement stable, on peut raisonnablement s'attendre à trouver des lois de commande robustes vis-à-vis de petites variations des paramètres ou

de légères déformations des lois de commande, le synchronisateur continuant à assurer la périodicité.

Cette méthode a été appliquée à un modèle du système surreno-posthypophysaire et les paramètres  $\theta_1$  et  $\theta_2$  ont été calculés pour réduire autant que possible le petit cycle limite de la dynamique de l'erreur entre les sorties du système pathologique contrôlé et le cycle limite physiologique.

D'autre part, tous les développements précédents pourraient laisser croire à l'impossibilité, en général, de retrouver le comportement physiologique et par conséquent pourraient conduire à renoncer à tout espoir d'existence d'une thérapie. Cependant, une voie thérapeutique possible, basée sur une thèse de verrouillage, est présentée ci-dessous.

#### 1.4.4 Principe de verrouillage et commande non linéaire adaptative

En fait, afin d'essayer de contourner les obstructions géométriques explicitées plus haut et de présumer l'existence d'une thérapeutique, il est nécessaire de comprendre comment peuvent s'installer certaines pathologies caractérisées par une modification des *paramètres* d'un système qui sont passés de valeurs définissant un comportement physiologique à des valeurs pathologiques. Réciproquement, on doit conjecturer l'existence de situations où une possibilité de réversion permet aux paramètres pathologiques de retrouver les valeurs physiologiques. Ceci conduit à introduire le *concept de verrouillage*.

Cette thèse peut s'énoncer de la manière suivante : *quand pour certains systèmes biologiques, les sorties  $\mathcal{X}$  et  $\mathcal{Y}$  du système contrôlé suivent un comportement périodique sur une assez longue période, le système essaie de copier ce comportement en adaptant ses paramètres de sorte qu'il se comporte alors comme le ferait un système non commandé.*

Ce procédé repose sur l'hypothèse que le système ne fait pas de différence entre les hormones endogènes et les hormones exogènes et "ignore" ainsi qu'il est commandé.

Il est à noter que cette thèse de verrouillage apparaît en particulier en psychiatrie dans les travaux de P. Watzlawick et J. H. Weakland (WATZLAWICK 1977) et est sous-jacente, de notre point de vue, au réflexe conditionnel de I. Pavlov et au concept d'imprégnation de K. Lorenz. En biologie, un exemple réversible de verrouillage est donné par l'engramme de l'occlusion dentaire : l'image cérébrale de l'engrènement dentaire peut en effet changer, mais l'évolution vers une autre position peut demander une période transitoire de durée assez longue.

L'éventualité du verrouillage de certains oscillateurs non linéaires biologiques suggère un contrôle adaptatif non linéaire des déséquilibres biologiques associés, grâce au changement possible de la valeur des paramètres du système, seule voie conduisant à un contrôle limité dans le temps.

Le contrôle non linéaire adaptatif envisagé se réfère à la théorie de la commande adaptative avec modèle de référence, ici le modèle physiologique dont on cherche à reproduire le comportement.

Les paramètres des bouclages utilisés sont estimés par optimisation afin de réduire la

taille du cycle limite résiduel donné par la différence entre les sorties  $\mathcal{X}, \mathcal{Y}$  du système contrôlé et le cycle limite physiologique.

Une fois les paramètres du bouclage fixés, si la thèse du verrouillage peut s'appliquer, les paramètres du système pathologique changent et on obtient alors un nouveau système de paramètres  $\kappa^{\psi'}$ , qui ont la propriété de donner au système un comportement plus proche de l'évolution physiologique que ne l'était celle du système pathologique initial. On peut alors itérer le procédé et espérer à terme retrouver les paramètres physiologiques.

On peut observer que lorsqu'un système contrôlé se verrouille, il peut montrer un transitoire assez long avant que la trajectoire du système ne converge vers un cycle limite plus complexe, ou même, il peut présenter un transitoire chaotique. Ces changements de comportement pourraient être détectés aisément en pratique et indiqueraient les instants où il faut procéder à un changement des commandes sur les systèmes pathologiques successifs.

Cette technique a été utilisée sur un modèle du système surreno-posthypophysaire et une commande, basée sur une correction polynomiale, a permis de déplacer pas à pas le cycle limite pathologique et de retrouver en cinq itérations le cycle limite physiologique. Le modèle considéré, issu des travaux de É. Bernard-Weil (**Bernard-Weil 1985, 1986**), est le suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x} = \sum_{j=1}^3 [k_j(u(z_1))^j + c_j(v(z_2) + S)^j] \\ \dot{y} = \sum_{j=1}^3 [k'_j(u(z_1))^j + c'_j(v(z_2) + S)^j] \\ s_1 = \mathcal{X} \\ s_2 = \mathcal{Y} \end{array} \right.$$

avec  $\mathcal{X} = x + X$ ,  $\mathcal{Y} = y + Y$ ,  $z_1 = \mathcal{X} - \mathcal{Y}$ ,  $z_2 = \mathcal{X} + \mathcal{Y} - m$  et  $k_j, k'_j, c_j, c'_j$  ( $j = 1, 2, 3$ ) les paramètres du système. Les fonctions  $u(\cdot), v(\cdot)$  et  $S(t)$  sont données par :

$$u(z_1) = z_1, \quad v(z_2) = m \ln(1 + z_2/m), \quad S(t) = A \sin(\cos \omega t + B)$$

Quand le contrôle  $(X, Y)$  et le synchronisateur sont nuls,  $(x, y) = (m/2, m/2)$  est un point d'équilibre du système.

Le système physiologique est associé aux paramètres  $k_j^{\varphi}, c_j^{\varphi}, k'_j{}^{\varphi}, c'_j{}^{\varphi}$  ( $j = 1, 2, 3$ ) qui déterminent les développements  $D_1^{\varphi}$  et  $D_2^{\varphi}$ , et de même pour le système pathologique avec les paramètres  $k_j^{\psi}, c_j^{\psi}, k'_j{}^{\psi}, c'_j{}^{\psi}$  ( $j = 1, 2, 3$ ) et les développements  $D_1^{\psi}$  et  $D_2^{\psi}$ .

Quand  $X = Y = 0$ , aussi bien dans le cas physiologique que dans le cas pathologique, le modèle du système surreno-posthypophysaire admet un cycle limite stable avec une période circadienne fixée par le synchronisateur.

L'intégration numérique du système peut être effectuée avec une méthode de Runge-Kutta d'ordre quatre, avec un pas de temps de 0.1, 120 pas correspondant à une durée de 24 heures. On prend de plus :

$$m = 0.8, \quad A = 0.1, \quad B = -0.5235, \quad \omega = 4\pi/24$$

où  $m/2 \simeq 1.1 \mu g/ml$  de concentration plasmatique de vasopressine  $\simeq 77ng/ml$  de concentration plasmatique de cortisol, et  $B$  correspond à la valeur maximum de synchronisateur à 8 heures du matin.

Les paramètres physiologiques et pathologiques qui ont été communiqués par É. Bernard-Weil sont donnés dans le tableau ci-dessous. Dans ce tableau, Identif  $i$  ( $i = 1, 2, 3, 4$ ) désigne les paramètres des systèmes pathologiques successifs qui sont obtenus par l'utilisation du principe de verrouillage et à l'aide d'une commande appliquée au système précédent, en partant du système pathologique original. On observe que dans le cas pathologique initial, contrairement au cas physiologique, il y a un excès de vasopressine (hormone  $y$ ) par rapport au cortisol (hormone  $x$ ).

Valeurs paramétriques des différents systèmes

	Patho.	Identif 1	Identif 2	Identif 3	Identif 4	Physio.
$k_1$	-0.4750	-0.5771	-0.8787	-0.4595	-0.3555	-0.3357
$c_1$	0.2000	0.4328	1.0027	0.7649	0.7995	0.8265
$k_2$	-2.5000	-3.0934	-3.3091	-2.4514	-2.0864	-2.0839
$c_2$	0.5000	2.0078	2.5681	3.2448	3.2552	3.2518
$k_3$	-2.8000	-3.4540	-3.1916	-2.9032	-2.8738	-2.8747
$c_3$	0.3600	-0.4500	-0.0489	0.0849	0.0787	0.0791
$k'_1$	-0.6000	-0.3237	0.0426	0.0297	-0.0358	-0.0304
$c'_1$	-0.0100	-0.2309	-0.3526	-0.3630	-0.2429	-0.2389
$k'_2$	-0.0100	0.7538	0.5889	0.5475	0.3921	0.4176
$c'_2$	-0.5345	-0.9587	-0.5710	-0.7405	-0.5982	-0.5870
$k'_3$	-0.2000	0.5836	-0.5585	-0.5059	-0.2438	-0.2371
$c'_3$	-2.0000	-0.9770	-1.4236	-1.5411	-1.4583	-1.4558

La correction polynomiale donnée par les relations

$$a_1 = \sum_{j=1}^3 \alpha_j [\mathcal{X} - x - \beta]^j, \quad a_2 = \sum_{j=1}^3 \alpha'_j [\mathcal{Y} - y - \beta']^j$$

est définie par les paramètres  $\alpha_j, \alpha'_j$  ( $j = 1, 2, 3$ ) et  $\beta, \beta'$  suivants :

Les valeurs paramétriques des différents contrôles successifs (Contrôle  $i$  ( $i = 1, 2, 3, 4, 5$ )) données dans le tableau ci-dessus permettent de déterminer les lois de commande successives qui en cinq étapes, permettent de passer du système pathologique au physiologique, en appliquant le principe de verrouillage.

	Contrôle 1	Contrôle 2	Contrôle 3	Contrôle 4	Contrôle 5
$\alpha_1$	-2.0094	-0.4439	2.1631	-1.9517	-1.6287
$\alpha_2$	-2.5540	-2.2633	-2.8225	-0.7936	-0.8949
$\alpha_3$	-0.5908	-1.7844	-4.4767	0.0969	-0.0644
$\beta$	0.0278	0.1255	-0.4065	0.0153	0.0438
$\alpha'_1$	-1.8468	-0.3163	-0.8776	-0.0148	-0.2586
$\alpha'_2$	0.0004	-0.0419	-2.4593	-0.1526	-0.0120
$\alpha'_3$	-0.8784	-0.6451	-3.2037	-0.7509	-0.4483
$\beta'$	0.2891	0.2745	0.1729	0.3134	0.0918

### 1.4.5 Conclusion

Des contrôles particuliers en biologie, à but thérapeutique, ont pour objet de déplacer un cycle limite, représentant une homéostasie pathologique, jusqu'à atteindre le cycle limite associé à l'homéostasie physiologique.

Pour une vaste classe de systèmes non linéaires résultant de la modélisation de systèmes biologiques, il n'est pas en général possible de retrouver à l'aide d'une commande un cycle limite physiologique à partir d'un cycle limite pathologique. La seule possibilité consiste à réduire autant que possible la dimension d'un petit cycle limite résiduel, ensemble limite de l'équation d'erreur associé au problème de commande.

D'un point de vue médical, on pourrait en conclure qu'il existe des situations dans lesquelles il est impossible de retrouver un comportement physiologique à partir d'un comportement pathologique chronique et qu'on doit alors abandonner tout espoir de thérapie. Cependant, une approche possible, basée sur une thèse de verrouillage, envisage le changement des paramètres afférents à la pathologie et suggère alors un contrôle non linéaire adaptatif pouvant conduire pas après pas jusqu'au système physiologique.

Références : **Bernard-Weil 1985, 1986, Claude 1995** ou **BÉLAIR 1995, Claude et Nadjjar 1994, Fliess 1995**

## 2 Le système cardiovasculaire et sa commande par le système nerveux autonome.

Certains des phénomènes physiologiques décrits, surtout ceux qui le sont à l'échelle microscopique, sont modélisés de manière satisfaisante par des systèmes dynamiques explicites (dont les équations sont données dans les références). D'autres, faisant intervenir un grand nombre de cellules et des organes très différents, n'ont pas encore donné lieu à une modélisation acceptée par les biologistes, et on se contentera de décrire leurs principes de fonctionnement.

## 2.1 Le cœur au microscope

### 2.1.1 Modèles électrophysiologiques à l'échelle unicellulaire

Le modèle de Noma-Irisawa a été décrit plus haut. Il s'agit d'un modèle du potentiel d'action de la cellule du nœud sinusal, et ce n'est pas le seul (voir p.ex. **Demir et Clark 1994**, et aussi la revue de **Wilders et Jongsma 1991**) ; pour d'autres cellules cardiaques, il existe d'autres modèles : notamment **McAllister, Noble et Tsien 1975** pour la fibre de Purkinje (qui fait la transition entre tissu de conduction et tissu myocardique ventriculaire), **DiFrancesco et Noble 1985**, **Beeler et Reuter 1977** et **Luo et Rudy 1991** pour la cellule ventriculaire.

Ces modèles peuvent être de dimension élevée (29 pour celui de S. Demir et J. Clark), suivant la finesse du niveau d'observation et la précision des données expérimentales ; ils ont tous, comme celui de Hodgkin et Huxley, une base biologique.

Le système nerveux autonome (voir plus bas) est étudié par ses effets à l'échelon cellulaire sur les concentrations en neuromédiateurs : acétylcholine pour le parasympathique, noradrénaline pour le sympathique (**Dexter, Levy et Rudy 1989**, **Demir et Clark 1994**, **Clairambault 1995**). Ces concentrations modifient la dynamique des systèmes étudiés en agissant sur les constantes  $\alpha_y$  et  $\beta_y$  dans les équations de type Hodgkin-Huxley, ou sur les conductances  $g_y$ . L'acétylcholine allonge le cycle cardiaque, et la noradrénaline le raccourcit.

### 2.1.2 Courbes de recalage de phase

L'effet sur le potentiel d'action d'une cellule excitable, présentant une solution périodique, d'une perturbation périodique par un courant externe en forme de peigne de Dirac a été étudié notamment par M. Guevara, L. Glass et M. Mackey (**Mackey et Glass 1977**, **Glass et Mackey 1979**, **Guevara et Glass 1981, 1982**). La méthode d'analyse se ramène à l'étude d'applications du cercle dans lui-même par la notion de courbe de recalage de phase (*phase resetting curve*).

Soit  $T$  la période de l'oscillateur non perturbé. À un instant  $t = \theta T$ , repéré par rapport au temps 0, correspondant au pic maximum précédent du potentiel d'action (qui commence et termine le cycle), on applique un bref courant dépolarisant ( $\theta$  est appelé la phase du stimulus). Le potentiel d'action est brusquement décalé verticalement (p.ex. vers le haut, si le stimulus est dépolarisant), et le cycle cardiaque au cours duquel s'est produit la perturbation n'a plus la longueur de base  $T$ , mais une longueur  $T_1(\theta)$ . Si le décalage de phase  $\Delta(\theta) = \frac{T - T_1(\theta)}{T}$  est positif, la phase avance (le cycle se termine plus tôt), s'il est négatif, la phase retarde. C'est le graphe de cette fonction  $\Delta$  qu'on appelle courbe de recalage de phase.

Soit à présent  $\theta_n$  la phase précédant immédiatement le  $n^{\text{e}}$  stimulus, supposé périodique de période  $P$ . Si le stimulus ne perturbait rien du tout, la phase  $\theta_{n+1}$  serait simplement  $\theta_n + P/T$  ; mais le décalage provoqué par le stimulus est de  $\Delta(\theta_n)$ , d'où la nouvelle phase

en fonction de l'ancienne :

$$\theta_{n+1} = \theta_n + \Delta(\theta_n) + P/T$$

équation aux différences que l'on peut résoudre numériquement à partir de la courbe de recalage de phase. Mais toute la question est de savoir si la perturbation périodique peut entraîner l'oscillateur (de période initiale, non perturbée,  $T$ ), et à quelles conditions. On dira qu'il y a *accrochage de phase (ou de fréquence)*  $M:N$  ( $M \in \mathbb{N}$ ,  $N \in \mathbb{N}$ ) s'il y a  $M$  cycles de l'oscillateur initial pour  $N$  cycles du stimulus.

Ainsi, un accrochage de phase  $M : 1$  s'obtient pour une valeur  $\theta^*$  de la phase telle que :

$$\theta^* + M = \theta^* + \Delta(\theta^*) + \frac{P}{T} = F(\theta^*)$$

car un accrochage de phase  $M : 1$  correspond à un stimulus appliqué à l'oscillateur initial, qui parcourt  $M$  "tours de roue", avant d'amener la phase du stimulus de  $\theta_n$  à  $\theta_{n+1} \equiv \theta_n \pmod{1}$ , soit  $\theta_{n+1} = \theta_n + M$ , ce qui correspond bien à une valeur  $\theta^*$  de  $\theta_n$  comme indiqué dans l'équation ci-dessus :  $\theta^*$  est donc un point fixe de  $\theta \mapsto F(\theta) - M$ .

Il faut donc résoudre, à l'aide de la courbe de recalage de phase, graphe de  $\theta \mapsto \Delta(\theta)$ , l'équation en  $\theta$  :

$$\Delta(\theta) = M - \frac{P}{T}$$

pour obtenir une phase du stimulus donnant un accrochage  $M : 1$ . Si on suppose  $\Delta$  de classe  $C^1$ , un point fixe  $\theta^*$  de  $\theta \mapsto F(\theta) - M$  sera garanti dès que  $-2 < \Delta'(\theta^*) < 0$  (th. du point fixe et formule des accroissements finis appliquée à  $F - M$ ). La forme de la courbe de recalage de phase montre qu'il y a en général un point  $\theta^*$  et un seul qui soit fixe et stable ( $-2 < \Delta'(\theta^*) < 0$ ). Les cas  $\Delta'(\theta^*) < -2$  (point fixe instable) peuvent conduire à un comportement très compliqué et à du chaos (**GLASS & MACKAY 1988**)

De même, un accrochage de fréquence  $M : N$  s'obtiendra pour un  $\theta^*$  point fixe de  $F^N - M$ , où  $F^N = F \circ F \circ \dots \circ F$  ( $N$  fois), correspondant à  $M$  tours de roue sur l'oscillateur pour  $N$  applications du stimulus, soit :

$$\frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} \Delta(\theta_j) \Big|_{\theta_0=\theta^*} = \frac{M}{N} - \frac{P}{T}$$

Ce point fixe sera stable si

$$|(F^N)'(\theta^*)| < 1, \text{ i.e. si } \left| \prod_{i=0}^{N-1} F'(\theta_i) \right|_{\theta_0=\theta^*} < 1$$

La survenue d'un tel accrochage de fréquence ne dépend que de 2 paramètres : le rapport des périodes  $\frac{P}{T}$ , soit  $\alpha$ , et l'intensité du stimulus, soit  $b$ . La représentation dans le plan

( $\alpha, b$ ) de ces zones d'accrochage de phase, pour des modèles simples (sinusoïdaux) de la courbe de recalage de phase (**GLASS & MACKEY 1988, DEVANEY 1989**) montre des *langues d'Arnold*, zones d'accrochage de phase  $M : N$  stables. Les courbes de recalage de phase ont été proposées comme méthode d'analyse de certaines arythmies cardiaques (**Guevara et Glass 1982**). Pour un cœur normal, il y a accrochage 1:1 entre l'oscillateur pacemaker du nœud sinusal et les oscillateurs situés plus bas dans le tissu de conduction, de fréquence intrinsèque toujours plus basse (J.Rinzel et B. Ermentrout montrent dans **Rinzel et Ermentrout 1989** un tel exemple d'entraînement de l'oscillateur de Morris-Lecar par un oscillateur plus rapide). Mais des accrochages  $M : N$  se voient en pathologie cardiologique dans les *blocs auriculoventriculaires (BAV) du 2<sup>e</sup> degré*. Ces accrochages  $M : N$  peuvent être fixes (p.ex. BAV Möbitz 2 : 1, où l'entraînement des cellules ventriculaires par le pacemaker auriculaires n'a lieu qu'une fois sur deux) ou variables (p.ex. BAV Wenckebach 6 : 5  $\rightarrow$  5 : 4  $\rightarrow$  4 : 3  $\rightarrow$  3 : 2  $\rightarrow$  2 : 1, allongement du temps PR de conduction auriculoventriculaire jusqu'à disparition d'un complexe ventriculaire QRS).

Pour un homéomorphisme  $f$  du cercle conservant l'orientation, on définit le nombre de rotation  $\rho(f, \theta_0)$ , pour un point  $\theta_0$  du cercle, par :

$$\rho(f, \theta_0) = \lim_{N \rightarrow +\infty} \frac{F^N(\theta_0) - \theta_0}{N}$$

où  $F$  est un relèvement de  $f$  à  $\mathbb{R}$  i.e.,  $p \circ F = f \circ p$ , si  $p$  est la projection de  $\mathbb{R}$  sur le cercle donnée par  $p(x) = \exp(i\pi x)$ ; on montre que ce nombre est indépendant de  $\theta_0$ , et ne dépend que de la classe de conjugaison de  $f$  dans le groupe des homéomorphismes du cercle, i.e.,  $\rho(h \circ f \circ h^{-1}) = \rho(f)$ ,  $h$  homéomorphisme du cercle.

S'il y a accrochage de fréquence  $M : N$ , le nombre de rotation  $\rho(f_\alpha)$  de l'application  $f_\alpha : \theta \mapsto \theta + \Delta(\theta) + \alpha$ , considérée *modulo 1*, i.e. comme une application du cercle dans lui-même, est rationnel et égal à  $M/N$  :

$$\rho(f_\alpha) = \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} \Delta(\theta_j) \Big|_{\theta_0=\theta^*} + \alpha = \frac{M}{N}$$

Et inversement, si  $\rho(f_\alpha)$  est rationnel, alors  $f_\alpha$  a un point périodique (th. de Poincaré, cf. p.ex. **Chenciner 1983**). Si l'on représente, pour le modèle sinusoïdal  $\Delta(\theta) = b \sin(2\pi\theta)$ , le graphe de l'application :  $\alpha \mapsto \rho(f_\alpha)$ , considérée comme application de  $[0, 1]$  dans lui-même, on obtient un *escalier du diable*, qui est une courbe (continue !) de Cantor : tout rationnel est atteint pour un ensemble de  $\alpha$  formant un intervalle de mesure non nulle, et inversement, tout irrationnel n'est atteint qu'une seule fois (cf. **DEVANEY 1989**). Alors que les accrochages de phase  $M : N$  ont trouvé des illustrations en pathologie, il ne semble pas que la notion de nombre de rotation ait encore trouvé des applications en clinique.

Il faut noter que l'effet d'un stimulus isolé (non périodique) peut aussi être étudié par recalage de phase. En particulier, A.T. Winfree (**WINFREE 1980, 1987**) a ainsi montré

(après Best: **Best 1979**, sur les équations de Hodgkin et Huxley), que l'application d'un seul stimulus d'intensité bien choisie à un moment bien choisi du cycle d'un oscillateur peut entraîner son annihilation (la bifurcation vers une solution stationnaire). Les zones du plan  $(\theta, b)$ ,  $\theta$  étant la phase du stimulus isolé, entre 0 et 1, et  $b$  son intensité, où un tel phénomène apparaît ont été dénommés par Winfree *trous noirs*. (Winfree a même proposé ce modèle, appliqué au cycle menstruel, pour la régulation des naissances...)

### 2.1.3 Entraînement électrique et propagation intracardiaque

On a déjà cité l'étude de l'entraînement d'une cellule non-pacemaker par une cellule pacemaker par M. Landau (**Landau 1987**), à l'aide du modèle de F. Van Capelle et D. Durrer. L'analyse de la synchronisation (la mise en phase) de modèles de Hodgkin-Huxley mis en réseau fait aussi l'objet de l'article **Hansel 1993**. La synchronisation de cellules pacemaker cardiaques a également été étudiée dans **Wilders 1993**. Il existe aussi beaucoup de modèles de propagation de l'influx électrique dans des réseaux de cellules excitables, qui utilisent soit des automates cellulaires, soit des modèles de type Hodgkin-Huxley pour chaque cellule, et par exemple un couplage en réseau plan suivant les lois de Kirchhoff. Les simulations exigent souvent de très gros ordinateurs (voir notamment **Winslow 1993**).

### 2.1.4 Couplage excitation-contraction

C'est la dernière étape, et la plus mal connue, entre la naissance de l'automatisme cardiaque dans le nœud sinusal et la contraction de la fibre myocardique qui provoque au niveau macroscopique l'éjection de sang dans le circuit vasculaire à chaque systole. Le médiateur cellulaire principal est le calcium, qui permet la formation de ponts actine-myosine, et par là la contraction musculaire. La fréquence cardiaque a un effet propre, et positif, par l'intermédiaire du calcium intracellulaire sur la contractilité myocardique (phénomène de l'escalier de Bowditch). En effet, plus la fréquence cardiaque est élevée, plus le temps augmente, pendant lequel les canaux sodiques-calciques lents (gouvernés par les variables de porte  $d$  et  $f$  dans les modèles de Beeler-Reuter, Noma-Irisawa, Luo-Rudy, etc., et à l'origine d'un courant de calcium entrant) sont ouverts, ce qui met une plus grande quantité de calcium à la disposition de l'appareil contractile. Une modélisation du couplage excitation-contraction passe donc par une description du métabolisme du calcium intracellulaire. Des aspects physiologiques détaillés (avec quelques équations) sont passés en revue dans **NATHAN 1986**.

## 2.2 L'automatisme cardiaque vu par le clinicien

L'électrocardiogramme est la projection à la surface du thorax de l'intégration de tous les dipôles électriques cardiaques, et comporte deux accidents principaux : une petite onde

concave arrondie, l'onde P, représente la dépolarisation des cellules auriculaires (parmi lesquelles celles du pacemaker sinusal), et un pic plus ample et plus étroit, l'onde R, de détection facile, reflet de la dépolarisation beaucoup plus simultanée des cellules ventriculaires (à l'origine de l'éjection systolique).

L'analyse du rythme cardiaque et de sa variabilité, d'un grand intérêt pour l'étude du système autonome, se fait en général sur la suite des intervalles RR, qui peut être vue comme la suite des temps de retour de la trajectoire d'un système dynamique (évoluant dans un espace à préciser) à une hypersurface de dépolarisation  $E = 0$ . Mais le passage de considérations microscopiques (cellulaires, reposant sur des équations de type Hodgkin-Huxley) à une modélisation d'organe n'est pas chose facile, et on se contente le plus souvent d'une modélisation "aveugle" (voir ci-dessous la section 3).

Macroscopiquement, l'effet d'une stimulation sympathique est une augmentation de la fréquence cardiaque et de sa variabilité à basse fréquence, ainsi qu'une diminution de sa variabilité à haute fréquence ; une stimulation parasympathique a les effets opposés (coup de frein vagal). La capacité à récupérer rapidement d'un effort physique intense est le reflet du bon état du système nerveux autonome, surtout de sa branche parasympathique ; inversement, une faible variabilité à haute fréquence est un facteur de mauvais pronostic, par exemple chez les survivants après un infarctus du myocarde (risque de mort subite accru), d'où l'intérêt de l'étude du rythme cardiaque en santé publique.

### 2.3 La pression artérielle et ses facteurs

Le système cardio-vasculaire peut être considéré comme un circuit hydraulique commandé par une partie du système nerveux qui est indépendante de la vie de relation : le système nerveux autonome. À l'intérieur de ce circuit, la grandeur réglée, la pression artérielle, est entretenue dans des limites physiologiquement admissibles par une pompe : le cœur. Cette pompe est mise à feu à chaque battement par un pacemaker physiologique : le nœud sino-atrial, situé dans l'oreillette droite. Ce pacemaker module en fréquence le débit de la pompe. L'autre facteur du débit, modulant en amplitude, est le volume d'éjection systolique, volume de sang éjecté à chaque cycle de la pompe. Le volume d'éjection systolique dépend à son tour du retour veineux, c'est-à-dire de la pression veineuse centrale, et de la contractilité du myocarde, qui, elle, dépend directement du système nerveux autonome. La pression artérielle est le produit du débit cardiaque par un facteur de postcharge vasculaire dont le seul facteur dépendant du système nerveux autonome est constitué par les résistances périphériques, qui représentent la constriction des capillaires sanguins dans les tissus où se font les échanges gazeux ( $O_2$ - $CO_2$ ).

Ces trois facteurs de la pression artérielle : fréquence cardiaque, volume d'éjection systolique, et résistances périphériques, sont contrôlés par deux systèmes de régulation.

L'un, à long terme, dit humoral, parce que son action s'exerce par l'intermédiaire d'hormones circulantes, en particulier l'adrénaline d'origine surrénalienne, a des effets qui ne sont pas visibles à court terme ; sa dynamique est en effet trop lente pour cela

(temps de réponse supérieur à une minute). L'autre est le système nerveux autonome, dont les centres sont anatomiquement situés dans le tronc cérébral et la moelle épinière. Il est mis en jeu à très court terme (entre une demi-seconde et une minute) par les capteurs de pression de l'aorte et des carotides (bouclage par l'arc baroréflexe) qui renvoient un message aux centres quand il y a un étirement des fibres qui les constituent. Sa branche descendante (des centres nerveux vers le système cardio-vasculaire) sympathique (médiateur : la noradrénaline) augmente la fréquence cardiaque (effet chronotrope +) et la contractilité du myocarde (effet inotrope +), et a une action vasoconstrictrice qui se traduit par une augmentation des résistances périphériques, tandis que sa branche parasympathique, d'action beaucoup plus rapide (médiateur : l'acétylcholine), a les effets inverses, du moins sur la fréquence cardiaque, qui est le principal facteur de régulation de la pression artérielle.

C'est le système nerveux autonome qui permet par exemple l'adaptation de la pression artérielle au passage à la position debout, ou le passage rapide du repos à l'exercice physique. On trouvera dans la revue **Vermeiren 1995** quelques-uns des modèles qui ont déjà été proposés pour décrire cette régulation. Voir aussi **Guyton 1963** et **HOPPENS-TEADT & PESKIN 1992**. Il reste encore beaucoup à faire, car si les modèles à l'échelon cellulaire, ou de réseaux cellulaires, sont souvent acceptés par les physiologistes, qui sont disposés à vérifier expérimentalement sur des préparations cellulaires des comportements qualitatifs prévus par les mathématiciens, il n'en va pas de même pour la modélisation d'organe, plus complexe, et qui rencontre encore beaucoup de scepticisme.

D'autres effets du système nerveux autonome : sur la conduction auriculo-ventriculaire (effets dromotropes), sur l'excitabilité des cellules pacemaker (effets bathmotropes), ou sur la relaxation de l'appareil contractile (effets lusotropes), bien que moins importants, sont à considérer. Ils ont notamment un intérêt pharmacologique, et les médicaments du système nerveux autonome (p.ex. les  $\beta$ -bloquants) et les antiarythmiques (p.ex. les quinidiniques) sont étudiés aussi par ces effets.

## 2.4 Régulation à plus long terme de la pression artérielle

La régulation à plus long terme de la pression artérielle joue plus sur un niveau moyen de pression que sur une dérivée. Elle est assurée à moyen terme par les catécholamines circulantes (régulation humorale : adrénaline, noradrénaline), qui ont un effet "de consigne" sur les facteurs de la pression artérielle mentionnés plus haut, et à long terme par la réabsorption rénale (contrôle du volume sanguin total, facteur de la pression veineuse centrale notamment). C'est sur cette régulation que jouent les médicaments antihypertenseurs, et c'est ainsi qu'on donne volontiers des  $\beta$ -bloquants aux hypertendus jeunes, dont le cœur et les vaisseaux ont une grande adaptabilité, et des diurétiques aux sujets plus âgés, qui présentent une compliance cardio-vasculaire plus faible, et dont on peut surtout diminuer le volume sanguin circulant.

## 3 Quelques méthodes d'analyse des données

### 3.1 Statistiques élémentaires, méthodes spectrales et temps-fréquence

Pour étudier un système dynamique quand on n'a pas de modèle et qu'on ne dispose que de données expérimentales, on peut commencer par pratiquer sur ces données des traitements statistiques élémentaires : calcul des moments d'ordre 1 et 2 et de la fonction d'autocorrélation. L'analyse spectrale (transformation de Fourier, éventuellement à court terme, i.e., sur des fenêtres glissantes de taille réduite lorsque le signal étudié a peu de chances d'être stationnaire) apporte bien sûr des renseignements sur les périodicités. C'est ainsi que dans l'étude du rythme cardiaque (du signal RR, i.e. suite des distances de crête à crête sur l'ECG, signal pour lequel on n'a pas de modèle), on a identifié deux pics principaux ; l'un en haute fréquence (autour de 0.25 Hz) correspond à l'arythmie sinusale respiratoire, un autre en moyenne fréquence (autour de 0.1 Hz) à l'activité baroréflexe ; enfin une bande en très basse fréquence (au-dessous de 0.05 Hz) a une origine physiologique plus difficile à établir. Certains signaux présentent un spectre d'allure en  $f \mapsto 1/f^\beta$ , et cette caractéristique a même été proposée comme condition nécessaire de chaos. En fait, on ne dispose pas toujours d'enregistrements suffisamment longs (ou alors ils ne sont pas du tout stationnaires) pour pouvoir examiner le spectre dans les très basses fréquences. Les méthodes temps-fréquence (transformation de Fourier à court terme, transformation de Wigner-Ville), ou temps-échelle (ondelettes, de divers types) peuvent aussi être employées, et on commence à les trouver dans la plupart des logiciels de traitement du signal ; elles sont adaptées aux signaux non stationnaires et permettent de détecter des transitoires par un examen du plan temps-fréquence ou temps-échelle.

### 3.2 Méthodes supposant un “attracteur étrange”

Il est tentant, lorsque les données expérimentales présentent une allure irrégulière, et qu'on soupçonne la présence de non-linéarités dans le système dynamique sous-jacent, de les traiter comme une trajectoire d'un système déterministe différentiable et chaotique, à temps continu ou discret, situé sur un attracteur dans un espace de dimension à déterminer, et dont on n'observe qu'une projection, sur une droite pour un signal unidimensionnel.

Une revue récente des méthodes d'analyse “chaotique”, appliquées à la physiologie, est présentée dans **Elbert 1994** ; une illustration, sur des données de rythme cardiaque, de certaines de ces méthodes, est proposée dans **Mansier et Clairambault 1996**.

Sans rien savoir du modèle sous-jacent, on fait donc l'hypothèse que les données sont situées sur la trajectoire d'un système dynamique déterministe différentiable

$$x_{n+1} = \Phi(x_n)$$

pour un système à temps discret, ou

$$x(s+t) = \Phi^t(x(s))$$

pour un système à temps continu, où  $t \mapsto \Phi^t$  est le flot du champ de vecteurs  $\xi$  tel que l'équation

$$\frac{dx}{dt} = \xi(x)$$

admette la trajectoire considérée comme l'une de ses courbes intégrales (bien sûr, on n'a aucun accès à une expression analytique de  $\Phi$ , ni même de  $\xi$ ).

On suppose de plus que toutes les trajectoires observées convergent vers un attracteur  $A$ , i.e., un ensemble compact de  $\mathbb{R}^d$  invariant par  $\Phi$ , et que de plus ces trajectoires sont chaotiques, c'est-à-dire, si sensibles aux conditions initiales qu'une amplification exponentielle de l'écart entre deux points initiaux rend toute prévision de position autre qu'à très court terme impossible. On suppose aussi que toute trajectoire (ou encore : l'orbite de tout point de  $A$  par  $\Phi$ ) est dense dans  $A$ , et qu'il existe une unique mesure  $\rho$  sur  $A$  invariante par  $\Phi$ , telle que pour toute fonction  $g$  continue de  $\mathbb{R}^d$  dans  $\mathbb{R}$ ,

$$\int_A g d\rho = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{k=0}^{N-1} g(\Phi^k(x))$$

la limite existant pour presque tout  $x \in A$  et étant alors indépendante de  $x$ . Cette hypothèse d'ergodicité (la moyenne temporelle définit la moyenne spatiale) est essentielle pour que les calculs ci-dessous aient un sens. L'existence d'une telle mesure est assurée par le théorème de Sinai-Ruelle-Bowen pour les attracteurs hyperboliques (**GUCKENHEIMER & HOLMES 1983**), mais on n'a bien sûr aucun moyen de tester l'hyperbolicité d'un système dynamique dont on ne connaît qu'une série de données expérimentales. Tout au plus peut-on essayer d'estimer la stationnarité des données, et ainsi la validité de l'hypothèse ergodique ; mais les tests de stationnarité pour des données de petite taille ( $1000 \leq N \leq 10000$ ) ne sont pas satisfaisants.

On suppose donc que les trajectoires sont ergodiques pour une mesure volume sur l'attracteur qui sera prosaïquement la mesure de comptage de masse totale 1 (les trajectoires visitent chaque région de l'attracteur de manière uniforme), et on cherche alors à estimer des caractéristiques de cet attracteur. En particulier sa dimension de Hausdorff  $d_0$  (qui peut être fractale, l'attracteur est alors dit "étrange"), ou même ses dimensions généralisées de Rényi  $d_q$  (dont la dimension d'information  $d_1$  et la dimension de corrélation intégrale  $d_2$ ), la dépendance sensible des conditions initiales des trajectoires (qui le recouvrent) du système dynamique supposé sous-jacent, à l'aide de ses exposants de Lyapounov, et l'entropie d'une mesure invariante sur cet attracteur, toujours calculée à partir des trajectoires observées.

La première étape est celle de la reconstruction de l'attracteur, à partir de la série de données unidimensionnelles observées, soit  $x_i, i = 1, 2, \dots, N$ , dans un espace  $\mathbb{R}^d$ , pour

un  $d \in \mathbb{N}$  suffisamment grand pour ne pas “écraser” l’attracteur. On utilise la méthode des retards, proposée par Ruelle et Takens (**Eckmann et Ruelle 1985**), qui consiste à construire en partant des  $x_i$  une trajectoire  $\{X_i = (x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+d-1}), i = 1, 2, \dots, N - d + 1\}$  dans  $\mathbb{R}^d$ , qui est supposée “représentative” de l’attracteur.

Sur ce nouveau jeu de données, on calcule une dimension, en général, non pas la dimension de Hausdorff (ou de *box-counting*)  $d_0$ , mais plutôt la dimension  $d_2$ , qui est donnée par l’algorithme de Grassberger et Procaccia (**Grassberger et Procaccia 1983**), les dimensions généralisées de Rényi étant données par :

$$d_q = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{1}{q-1} \frac{\ln \sum_{i=1}^{M_\varepsilon} p_{i,\varepsilon}^q}{\ln \varepsilon}$$

où  $M_\varepsilon$  est le nombre de boules  $B(X_i, \varepsilon)$  minimum nécessaire pour définir une partition de l’attracteur (ou de ce qu’on en connaît), et :

$$p_{i,\varepsilon} = \rho(B(x_i, \varepsilon)) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \text{card}\{j, 1 \leq j \leq N, \|X_i - X_j\| \leq \varepsilon\}$$

Pour que l’attracteur ne soit pas trop écrasé dans cette représentation, il faut que la dimension de plongement  $d$  soit correcte. On l’estime généralement en déterminant  $d_2$  pour différentes dimensions de plongement  $d$  et en prenant la première, soit  $D$ , à partir de laquelle  $d_2$  “ne bouge plus”, i.e., a atteint un plateau. Si  $D$ , dimension de corrélation intégrale (ce terme trouve son explication dans la méthode de Grassberger et Procaccia) de l’attracteur  $A$  peut s’assimiler à la dimension (au sens usuel) d’une variété, un théorème dû à Whitney garantit qu’on peut plonger cette variété dans un espace  $\mathbb{R}^{2D}$  ;  $d_2$  étant en général non entière, on plonge par la méthode des retards les données observées dans un espace  $\mathbb{R}^d$ ,  $d$  étant l’entier immédiatement supérieur (ou égal) à  $2D + 1$ .

Pour  $q = 1$ ,

$$d_1 = \lim_{q \rightarrow 1} d_q = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\ln \sum_{i=1}^{M_\varepsilon} p_{i,\varepsilon}}{\ln \varepsilon}$$

est la dimension d’information. On peut aussi définir l’entropie d’information (de Kolmogorov-Sinai) par (**Eckmann et Ruelle 1985**) :

$$K_1 = \lim_{r \rightarrow 0} \lim_{m \rightarrow \infty} \lim_{N \rightarrow \infty} [\phi_N^{m+1}(r) - \phi_N^m(r)]$$

où

$$\phi_N^m(r) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \ln C_i^m(r)$$

et :

$$C_i^m(r) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N H(r - \|X_i - X_j\|)$$

$m$  ( $= d$ ) désignant ici la dimension de plongement et  $H$  la fonction de Heaviside (fonction indicatrice de  $\mathbb{R}_+$ ).

Pincus (**Pincus et Goldberger 1994, Pincus 1995**) a proposé de définir une “entropie approchée”, qu’il note  $ApEn$ , est qui est obtenue en fixant  $N$  (on n’a de toute façon pas le choix, c’est la taille du jeu de données),  $m = 2$ , et  $r$  étant égal à un pourcentage (5% à 20%) de l’écart-type de la série observée. Il en a déduit une “mesure de complexité” qu’il a appliquée à des problèmes cliniques tels que la mort subite inexplicquée du nourrisson (**Pincus 1993**).

Enfin, une mesure souvent pratiquée sur des données expérimentales (ou aussi d’ailleurs sur des systèmes définis analytiquement) est celle des exposants de Lyapounov, mesure visant à estimer la dépendance sensible des conditions initiales, caractéristique des systèmes chaotiques.

Soient deux trajectoires  $t \mapsto X(t, X_0)$  et  $t \mapsto X(t, X_0 + \varepsilon)$  du même système dynamique chaotique de flot  $\Phi$ . Si la divergence des trajectoires à partir des conditions initiales  $X_0$  et  $X_0 + \varepsilon$  est exponentielle, on aura :

$$\|\varepsilon_t\| = \|X(t, X_0 + \varepsilon) - X(t, X_0)\| = \|\Phi^t(X_0 + \varepsilon) - \Phi^t(X_0)\| \simeq \|\varepsilon\|e^{\lambda_1 t}$$

pour un réel positif  $\lambda_1$ , qui est le premier exposant de Lyapounov. On peut se contenter de cette seule mesure de  $\lambda_1$  ; c’est ce que fait l’algorithme de **Wolf (Wolf 1985)**.

Mais il y a en fait  $d$  exposants de Lyapounov, si  $d$  est la dimension de plongement de l’attracteur  $A$ , que l’on obtient simplement en enlevant les  $\|\cdot\|$  dans l’égalité ci-dessus, à condition de supposer le flot  $\Phi$  au moins de classe  $C^1$  : le développement de Taylor à l’ordre 1

$$\Phi^t(X_0 + \varepsilon) - \Phi^t(X_0) = J_{X_0} \Phi^t . \varepsilon + o(\varepsilon)$$

(où  $J_X$  désigne la matrice jacobienne en  $X$ ) montre qu’une boule centrée en  $X_0$  pourra être déformée par le flot en un ellipsoïde, différemment suivant la direction considérée, dilatée dans une direction et simultanément contractée dans une autre.

Pour  $n \in \mathbb{N}$  ce qui revient à considérer un système dynamique à temps discret, on a donc

$$\|\Phi^n(X + \varepsilon) - \Phi^n(X)\|^2 \simeq \|J_X \Phi^n . \varepsilon\|^2 = \langle (J_X \Phi^n)^* (J_X \Phi^n) . \varepsilon, \varepsilon \rangle$$

Or, le théorème ergodique multiplicatif d’Oseledets (**Eckmann et Ruelle 1985**) nous assure que, pourvu que la fonction  $\max(0, \ln \|J_X \Phi\|)$  soit intégrable par rapport à la mesure invariante  $\rho$  sur l’attracteur  $A$ , la limite

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \{(J_X \Phi^n)^* (J_X \Phi^n)\}^{\frac{1}{2n}} = \Lambda_X$$

existe pour  $\rho$ -presque tout  $X \in A$ .

Ce sont les logarithmes des valeurs propres de la limite  $\Lambda_X$  qui sont les exposants de Lyapounov du système. Le plus grand,  $\lambda_1$ , mesure la divergence exponentielle des trajectoires sur  $A$ , mais la somme (la trace de  $\ln \Lambda_X$ ) présente aussi un intérêt : comme

$$(J_X \Phi^n)^* (J_X \Phi^n) \simeq \Lambda_X^{2n} \text{ et donc } |\det J_X \Phi^n| \simeq \exp \left( n \sum_{i=1}^d \lambda_i(X) \right)$$

on aura contraction des volumes par le flot si  $\sum_{i=1}^d \lambda_i < 0$  (le système est dit dissipatif), conservation si  $\sum_{i=1}^d \lambda_i = 0$  (système conservatif), dilatation si  $\sum_{i=1}^d \lambda_i > 0$  (système accréatif). Les systèmes dynamiques du monde physique ne sont jamais accréatifs, et les systèmes chaotiques les plus connus (Hénon, Lorenz, Rössler, etc.) sont dissipatifs (mais le chaos conservatif existe : cf. la transformation du boulanger).

Le calcul des exposants de Lyapounov a été beaucoup pratiqué sur des séries physiologiques, avec des résultats qui varient suivant les algorithmes utilisés, la taille du jeu de données, etc. En tout cas, Eckmann et Ruelle recommandent de disposer d'au moins  $N = 10^{D/2}$  mesures, si  $D$  est la dimension  $d_2$  de l'attracteur.

### 3.3 Tests de déterminisme et de non-linéarité.

L'application de ces techniques utilisant des propriétés stochastiques des systèmes dynamiques déterministes à n'importe quelle suite de nombres a été justement critiquée. On peut en effet pratiquer ces calculs sur des suites de nombres aléatoires, et trouver des dimensions non entières et des premiers exposants de Lyapounov positifs, il n'y a pourtant pas là d'attracteur étrange, et il faut pouvoir donner des arguments permettant d'exclure le cas de figure de données purement stochastiques imitant du chaos déterministe.

Une première observation est que la somme des exposants de Lyapounov, i.e., la trace de la matrice :

$$\log \lim_{n \rightarrow \infty} \{ (J_X \Phi^n)^* (J_X \Phi^n) \}^{\frac{1}{2n}},$$

si les hypothèses du théorème multiplicatif d'Oseledets sont valides, est négative si on est en présence d'un système chaotique, ou du moins de l'un des systèmes chaotiques tests bien connus : Hénon, Lorenz, etc., et positive pour une suite de nombres aléatoires gaussiens (**Briggs 1990**). L'algorithme d'Eckmann-Ruelle permet de tester cette alternative en donnant une estimation de tout le spectre de Lyapounov.

#### 3.3.1 Données substituées

Dans la même veine, J. Theiler (**Theiler 1992**) a proposé de construire systématiquement, pour chaque série temporelle observée, une "série substituée" (*surrogate data*), construite de manière à éliminer toute possibilité de dépendances non linéaires entre points de la série. On procède ainsi : d'abord on fait subir aux données initiales une transformation de Fourier ; puis on procède à une randomisation des phases (*phase shuffling*),

i.e., on redistribue les phases au hasard, en conservant les amplitudes ; puis on fait une transformation de Fourier inverse ; on aura pris garde auparavant d’avoir, après la randomisation, symétrisé les phases en remplaçant chaque valeur  $z(i)$ ,  $i = 1, \dots, N$  obtenue dans le domaine fréquentiel par  $\frac{1}{2} \left[ z(i) + \overline{z(N+2-i)} \right]$ , afin de récupérer des “données” qui soient bien réelles. Cette procédure ne touche pas au spectre (d’amplitude), et on peut, quitte à faire une modification affine des données, obtenir ainsi une série temporelle ayant même moyenne, même écart-type, et même spectre, mais dont toutes les autres propriétés, à commencer par les non-linéarités, auront été effacées. On compare alors les résultats des calculs (dimension de corrélation, exposants de Lyapounov, entropie) effectués sur les données originales et sur les données substituées : s’il n’y a pas de différence “nette”, on rejette l’hypothèse de non-linéarité du système dynamique sous-jacent.

Bien sûr, les générateurs de nombres vraiment aléatoires n’existent pas dans la réalité, et les procédés informatiques utilisés (calcul des restes dans les divisions euclidiennes successives de grands entiers par d’autres grands entiers) sont en fait des procédés déterministes. Mais on peut utiliser un grand nombre de données substituées (p.ex. 40) construites à partir de la même série expérimentale, avec différents générateurs de nombres aléatoires, pour la randomisation des phases, et comparer les résultats obtenus, en fixant un seuil de rejet de l’hypothèse nulle : p.ex. si la différence avec la moyenne obtenue sur les différents jeux de données substituées n’est pas d’au moins 10 écarts-types, on ne conclut pas à la non-linéarité des données de départ.

Cette technique, quasiment incontournable aujourd’hui quand on traite des données expérimentales par des méthodes non linéaires, illustre bien l’embarras dans lequel se trouve l’expérimentateur privé de modèle ; elle a néanmoins le mérite de fournir des tests qui orientent vers la recherche de non-linéarités dans la construction d’un modèle.

### 3.3.2 Prédiction non linéaire

Il existe de nombreuses méthodes de prédiction non linéaire, et on présentera ici seulement la plus connue : celle de G. Sugihara et R.M. May (**Sugihara et May 1990**). Elle consiste à prédire à court terme grâce à un échantillon d’apprentissage (p.ex. la première moitié des données) la trajectoire suivie par un point sur l’échantillon-test (la deuxième moitié) et à comparer trajectoire réelle et trajectoire prédite. On a plongé les données dans un espace de dimension  $d$  suffisante par la méthode de reconstruction d’un attracteur supposé à l’aide de retards (cf. plus haut), et on détermine pour chaque point  $X_i = (x_i, x_{i+1}, \dots, x_{i+d-1})$  ses  $d+1$  plus proches voisins, en prenant garde toutefois qu’ils constituent bien un simplexe (un repère affine) contenant  $X_i$  ; on suit alors l’évolution dans le temps,  $k$  pas plus loin (p.ex.  $0 \leq k \leq 15$ ), des points du simplexe, et on calcule la position  $Y_{i+k}$ , prédite à l’instant  $k$ , du point  $X_{i+k}$ , en gardant les mêmes coordonnées affines dans le nouveau repère (résultat de l’évolution du premier repère,  $k$  pas plus loin).

On représente alors graphiquement en fonction de  $k$  le coefficient de corrélation, calculé sur l’ensemble de l’échantillon-test, entre les  $x_{i+k}$  et les  $y_{i+k}$ , projections des  $Y_{i+k}$

sur le premier axe de coordonnées dans  $\mathbb{R}^d$ . Pour des données à base déterministe complètement prévisibles (p.ex. une série sinusoïdale éventuellement parasitée par un bruit gaussien), la valeur du coefficient de corrélation sera à peu près constante, et d'autant plus proche de 1 que le bruitage sera faible (alors qu'un bruit blanc gaussien pur donnera un coefficient de corrélation constamment proche de zéro), mais en tout cas ne présentera pas de décroissance avec  $k$  ; ce qui sera le contraire pour une série même complètement déterministe, mais imprévisible à très court terme, car chaotique : on observe une décroissance très rapide du coefficient de corrélation vers zéro.

## 4 Références : équations, théorèmes, programmes...

(N.B. : les références en lettres capitales renvoient à des livres, celles écrites en minuscules à des articles ou chapitres de livres.)

### 4.1 Livres d'intérêt général

#### 4.1.1 Mathématiques

**BELLMAN & COOKE 1963.** Bellman, R., Cooke, K.L. Differential-difference equations. *Academic press* (1963).

**BELTRAMI 1987.** Beltrami, E. Mathematics for dynamic modeling. *Academic Press* (1987).

**CHERBIT 1987.** Fractals, dimensions non entières et applications. G. Cherbit, Ed. *Mason* (1987).

**DEMAZURE 1989.** Demazure, M. Catastrophes et bifurcations. *Ellipses* (1989).

**DEVANEY 1989.** Devaney, R.L. An introduction to chaotic dynamical systems. *Addison-Wesley* (1989).

**DRAZIN 1992.** Drazin, P.G. Nonlinear systems. *Cambridge University Press* (1992).

**GOLUBITSKY 1988.** Golubitsky, M., Stewart, I.N., Schaeffer, D.G. Singularities and groups in bifurcation theory, Vol. II, *Springer* (1988).

**GUCKENHEIMER & HOLMES 1983.** Guckenheimer, J., Holmes, Ph. Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields. *Springer A.M.S.* (1983).

**HOPPENSTEADT 1993.** Hoppensteadt F.C. Analysis and simulation of chaotic systems. *Springer A.M.S.* (1993).

**IOOS & JOSEPH 1980, 1990.** Ioos, G., Joseph, D.D. Elementary stability and bifurcation theory. *Springer U.T.M.* (1980, 1990).

**KAPLAN & GLASS 1995.** Kaplan, D., Glass, L. Understanding nonlinear dynamics. *Springer T.M.S.* (1995).

**PERKO 1991.** Perko, L. Differential equations and dynamical systems. *Springer* (1991).

**SEYDEL 1988.** Seydel, R. From equilibrium to chaos. *Elsevier* (1988).

**SCHUSTER 1989.** Schuster, H.G. Deterministic chaos. *VCH Verlag* (1989).

**STROGATZ 1994.** Strogatz, S.H. Nonlinear dynamics and chaos. *Addison-Wesley* (1994).

#### **4.1.2 Mathématiques et biologie**

**BÉLAIR 1995.** Bélair, J., Glass, L., an der Heiden, U., Milton, J. (Eds.). Dynamical disease. *American Institute of Physics Press, USA* (1995). *Réédition du volume 5 de la revue Chaos de mars 1995 : "Focus issue: dynamical disease: mathematical analysis of human illness"*.

**CRONIN 1981.** Cronin, J. Mathematics of cell electrophysiology. *Dekker* (1981).

**GLASS & MACKEY 1988.** Glass, L., Mackey, M.C. From clocks to chaos. The rhythms of life. *Princeton University Press* (1988).

**GOLDBETER 1996.** Goldbeter, A. Biochemical oscillations and cellular rhythms: the molecular bases of periodic and chaotic behaviour. *Cambridge University Press* (1996).

**HOPPENSTEADT & PESKIN 1992.** Hoppensteadt, F.C., Peskin, C.S. Mathematics in medicine and the life sciences. *Springer T.A.M.* (1992).

**ISRAEL 1996.** Israel, G. La mathématisation du réel. *Seuil* (1996).

**MURRAY 1989, 1993.** Murray, J.D. Mathematical Biology. *Springer, Biomathematics* (1989, 1993).

**NATHAN 1986.** R.D. Nathan (Ed.) Cardiac muscle: the regulation of excitation and contraction. *Academic Press* (1986).

**WATZLAWICK 1977.** Watzlawick, P., Weakland, J.H. The interactional view, works of the Mental Research Institute Palo Alto, 1967-1974. *W.W. Norton and Co.* (1977) (*traduction française : L'interaction, Seuil, 1981*).

**WINFREE 1980.** Winfree, A.T. The geometry of biological time. *Springer* (1980).

**WINFREE 1987.** Winfree, A.T. When time breaks down: the three-dimensional dynamics of electrochemical waves and cardiac arrhythmias. *Princeton University Press* (1987).

#### **4.1.3 Traitement des données**

**BERGÉ, POMEAU, VIDAL 1984.** Bergé, P., Pomeau, Y., Vidal, C. L'ordre dans le chaos. *Hermann* (1984).

**PARKER & CHUA 1989.** Parker, T.S., Chua, L.O. Practical numerical algorithms for chaotic systems. *Springer* (1989).

**BAKER & GOLLUB 1990.** Baker, G.L., Gollub, J.P. Chaotic dynamics: an introduction. *Cambridge University Press* (1990).

## **4.2 Articles et chapitres de livres**

### **4.2.1 Mathématiques**

**Callot 1992.** Callot, J.-L. Trois leçons d'analyse infinitésimale. In *Le labyrinthe du continu* (J.-M. Salanskis, H. Sinaceur Eds.), 369-381, *Springer France, Paris* (1992)

- Chenciner 1983.** Chenciner, A. Article “Systèmes dynamiques”, *Encyclopædia Universalis*. Preprint, Paris VII (1983).
- Eckmann et Ruelle 1985.** Eckmann, J.-P., Ruelle, D. Ergodic theory of chaos and strange attractors. *Rev. Modern Phys.* 57:617-656 (1985).
- Fliess 1995.** Fliess M., Lévine, J., Martin, Ph., Rouchon, P. Flatness and defect of nonlinear systems: introductory theory and applications. *Intern. Journal of Control*, 61:1327-1361 (1995).
- Hayes 1950.** Hayes, N.D. Roots of the transcendental equation associated with a certain difference-differential equation. *J. London Math. Soc.*, 25:226-232 (1950).
- May 1976.** May, R.M. Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature*, 261:459-467 (1976).
- Li et Yorke 1975.** Li, T.Y., Yorke, J.A. Period three implies chaos. *Amer. Math. Monthly*, 82:985-992 (1975).

#### 4.2.2 Mathématiques et biologie

- Beeler et Reuter 1977.** Beeler, G.W., Reuter, H. Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. *J. Physiol.* (Londres), 268:177-210 (1977).
- Bernard-Weil 1985.** Bernard-Weil, E. Lack of response to a drug: a system theory approach. *Kybernetes*, 14:25-30 (1985).
- Bernard-Weil 1986.** A general model for the simulation of balance, imbalance and control by agonistic-antagonistic biological couples. *Mathem. Modelling*, 7:1587-1600 (1986).
- Best 1979.** Best, E.N. Null space in the Hodgkin-Huxley equations: a critical test. *Biophys. J.*, 27:87-104 (1979).
- Chay 1995.** Chay, T.R. Bifurcations in heart rhythms. *Int. J. Bifurc. Chaos*, 5:1439-1466 (1995).
- Clairambault 1995.** Clairambault, J. A model of the autonomic control of heart rate at the pacemaker cell level through G-proteins. In: *Actes de la 17<sup>e</sup> conférence internationale IEEE-EMBS*, 1379-1380, Montréal (1995).
- Claude et Nadjar 1994.** Claude, D., Nadjar, N. Nonlinear adaptive control of adrenal-postpituitary imbalances and identifiability analysis. *Math. Biosci.*, 121:155-192 (1994).
- Claude 1995.** Claude, D. Shift of a limit cycle in biology: from pathological to physiological homeostasia. *Chaos*, 5:162-166 (1995).
- Collins et Stewart 1992.** Collins, J.J., Stewart, I.N. Symmetry-breaking bifurcation: a possible mechanism for 2:1 frequency-locking in animal locomotion. *J. Math. Biol.*, 30:827-838 (1992).
- Collins et Stewart 1993a.** Collins, J.J., Stewart, I.N. Coupled nonlinear oscillators and the symmetries of animal gaits. *J. Nonlinear Sci.*, 3:349-392 (1993).
- Collins et Stewart 1993b.** Collins, J.J., Stewart, I.N. Hexapodal gaits and coupled nonlinear oscillator models. *Biol. Cybern.*, 68:287-298 (1993).

- Collins et Stewart 1994.** Collins, J.J., Stewart, I.N. A group-theoretic approach to rings of coupled biological oscillators. *Biol. Cybern.*, 71:95-103 (1994).
- Collins et Richmond 1994.** Collins, J.J., Richmond, S.A. Hard-wired central pattern generators for quadrupedal locomotion. *Biol. Cybern.*, 71:375-385 (1994).
- Demir et Clark 1994.** Demir, S.S., Clark, J.W., Murphey, C.R., Giles, W.R. A mathematical model of a rabbit sinoatrial node cell. *Am. J. Physiol.* 266 (*Cell Physiol.* 35): C832-C852 (1994).
- Dexter, Levy et Rudy 1989.** Dexter, F., Levy, M.N., Rudy, Y. Mathematical Model of the Changes in Heart Rate Elicited by Vagal Stimulation. *Circ. Res.*, 65, pp. 1330-1339, 1989.
- DiFrancesco et Noble 1985.** DiFrancesco, D., Noble, D. A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 307:353-398 (1985).
- Elbert 1994.** Elbert, T., Ray, W.J., Kowalik, Z.J., Skinner, J.E., Graf, K.E., Birbaumer, N. Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol. Reviews*, 74:1-47 (1994).
- FitzHugh 1961.** FitzHugh, R. Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membranes. *Biophys. J.*, 1:445-466 (1961).
- Glass et Mackey 1979.** Glass, L., Mackey, M.C. A simple model for phase locking of biological oscillators. *J. Math. Biol.*, 7:339-352 (1979).
- Glass 1988.** Glass, L., Beuter, A., Larocque, D. Time delays, oscillations and control in physiological control systems. *Math. Biosci.*, 90:111-125 (1988).
- Guevara et Glass 1981.** Guevara, M.R., Glass, L., Shrier, A. Phase locking, period doubling bifurcations, and irregular dynamics in periodically stimulated cardiac cells. *Science*, 214:1350-1353 (1981).
- Guevara et Glass 1982.** Guevara, M.R., Glass, L., Shrier, A. Phase locking, period-doubling bifurcations and chaos in a mathematical model of a periodically driven oscillator: a theory for the entrainment of biological oscillators and the generation of cardiac dysrhythmias. *J. Math. Biol.*, 14:1-23 (1982).
- Guevara et Jongsma 1992.** Guevara, M.R., Jongsma, H.J. Three ways of abolishing automaticity in sinoatrial node: ionic modeling and nonlinear dynamics. *Am. J. Physiol.* 262 (*Heart Circ. Physiol.* 31), H1268-H1286 (1992).
- Guevara et Lewis 1995.** Guevara, M.R., Lewis, T.J. A minimal single-channel model for the regularity of beating in the sinoatrial node. *Chaos*, 5:174-183 (1995).
- Hansel 1993.** Hansel, D., Mato, G., Meunier, C. Phase dynamics for weakly coupled Hodgkin-Huxley neurons. *Europhys. Lett.*, 23:367-372 (1993).
- an der Heiden 1995.** Mayer, H., Zaenker, K.S., an der Heiden, U. A basic mathematical model of the immune response. *Chaos*, 5:155-161 (1995).
- de Hemptinne 1980.** de Hemptinne, A. L'électrogenèse cardiaque. *J. Physiol. (Paris)*, 76:323-33 (1980).

- Hodgkin et Huxley 1952.** Hodgkin, A., Huxley, A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.* (Londres), 117:500-544, 1952.
- Landau 1987.** Landau, M., Lorente, P., Henry, J., Canu, S. Hysteresis phenomena between periodic and stationary solutions in a model of pacemaker and nonpacemaker coupled cardiac cells. *J. Math. Biol.*, 25:491-509 (1987).
- Landau 1990.** Landau, M., Lorente, P., Michaels, D., Jalife, J. Bistabilities and annihilation phenomena in electrophysiological cardiac models. *Circulation Research*, 66:1658-1672 (1990).
- Luo et Rudy 1991.** Luo, C.H., Rudy, Y. A model of the ventricular cardiac action potential. *Circulation Research*, 68:1501-1526 (1991).
- Mackey et Glass 1977.** Mackey, M.C., Glass, L. Oscillations and chaos in physiological control systems. *Science*, 197:287-289 (1977).
- May 1980.** May, R.M. Mathematical models in whaling and fisheries management. In: *Some mathematical questions in biology* (R.C. Di Prima, Ed.). Lect. on math. in life sci., 13:1-64. Providence, Amer. Math. Soc. (1980).
- McAllister, Noble et Tsien 1975.** McAllister, R.E., Noble, D., Tsien, R.W. Reconstruction of the electrical activity of cardiac Purkinje fibers. *J. Physiol.* (Londres), 251:1-59 (1975).
- Morris et Lecar 1981.** Morris, C., Lecar, H. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys. J.*, 35:193-213 (1981).
- Nagumo 1962.** Nagumo, J.S., Arimoto, S., Yoshizawa, S. An active pulse transmission line simulating nerve axon. *Proc. IRE*, 50:2061-2071 (1962).
- Noma et Irisawa 1982.** Noma, A., Irisawa, H. Pacemaker mechanisms of rabbit sinoatrial cells. In: *Cardiac rate and rhythm* (L.N. Bouman, H.J. Jongasma, Eds.), 35-51, *Martinus Nijhoff, Londres* (1982).
- Pincus 1993.** Pincus, S.M., Cummins, T.R., Haddad, G.G. Heart rate control in normal and aborted-SIDS infants. *Am. J. Physiol.*, 264:R638-R646 (1993).
- Pincus et Goldberger 1994.** Pincus, S.M., Goldberger, A.L. Physiological time series: what does regularity quantify? *Am. J. Physiol.*, 266:H1643-H1656 (1994).
- Rinzel 1987.** Rinzel, J. A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems. In: *Proceedings of the International Congress of Mathematicians, Berkeley, CA, USA, 1986*, 1578-1593 (1987).
- Rinzel et Ermentrout 1989.** Rinzel, J., Ermentrout, G.B. Analysis of neural excitability and oscillations. In: *Methods in neuronal modeling: from synapses to networks* (C. Koch, I. Segev, Eds.), 135-169. "A Bradford book", *M.I.T. Press* (1989).
- Van Capelle et Durrer 1980.** Van Capelle, F.J.L., Durrer, D. Computer simulation of arrhythmias in a network of coupled excitable elements. *Circulation Research*, 47:454-466 (1980).
- Van der Pol 1926.** Van der Pol, B. On "relaxation-oscillations". *Phil. Mag.*, 7:978-992 (1926).

- Van der Pol et Van der Mark 1928.** Van der Pol, B., Van der Mark, J. The heartbeat considered as a relaxation oscillation and an electrical model of the heart. *Phil. Mag.*, 6:763-775 (1928).
- Verhulst 1838.** Verhulst, P.-F. Notice sur la loi que la population suit dans son accroissement. *Corr. Math. et Phys.*, 10:113-121 (1838).
- Vermeiren 1995.** Vermeiren, C., Le Vey, G., Médigue, C. Régulation à court terme du système cardiovasculaire par le système nerveux autonome : une revue des modèles. *Rapport de recherche INRIA n° 2592* (1995).
- Wang et Rinzel 1995.** Wang, X.-J., Rinzel, J. Oscillatory and bursting properties of neurons. In *The handbook of brain theory and neural networks* (M. Arbib, Ed.), MIT Press, Cambridge, MA (1995).
- Wilders et Jongsma 1991.** Wilders, R., Jongsma, H., Van Ginneken, A.C.G. Pacemaker activity of the rabbit sinoatrial node: a comparison of mathematical models. *Biophys. J.*, 60:1202-1216 (1991).
- Wilders 1993.** Wilders, R. From single channel kinetics to regular beating. *Thèse de doctorat, Université d'Amsterdam*, 147 p. (1993).
- Winslow 1993.** Winslow, R.L., Kimball, A.L., Varghese, A., Noble, D. Simulating sinus and atrial network dynamics on the Connection Machine. *Physica D*, 64:281-298 (1993).
- Yanagihara, Noma, Irisawa 1980.** Yanagihara, K., Noma, A., Irisawa, H. Reconstruction of sino-atrial node pacemaker potential based on the voltage clamp experiments. *Jap. J. Physiol.*, 30:841-857 (1980).
- Zeeman 1972.** Zeeman, E.C. Differential equations for the heartbeat and nerve impulse. In *Towards a theoretical biology* (C.H. Waddington, Ed.), Edinburgh University Press, vol. 4:8-67 (1972). Reproduit dans : *Catastrophe theory, selected papers 1972-1977, E.C. Zeeman*, 83-139, Addison-Wesley (1977).

#### 4.2.3 Traitement des données

- Abarbanel 1993.** Abarbanel, H.D.I., Brown, R., Sidorowich, J.J., Tsimring, L. Sh. The analysis of observed chaotic data in physical systems. *Rev. Modern Phys.*, 65:1331-1392 (1993).
- Briggs 1990.** Briggs, K. An improved method for estimating Liapunov exponents of chaotic time series. *Phys. Lett. A*, 151:27-32 (1990).
- Eckmann et Ruelle 1986.** Eckmann, J.-P., Oliffson Kamphorst, S., Ruelle, D., Ciliberto, S. Lyapunov exponents from time series. *Phys. Rev. A*, 34:4971-4979 (1986).
- Grassberger et Procaccia 1983.** Grassberger, P., Procaccia, I. Measuring the strangeness of strange attractors. *Physica D*, 9:189-208 (1983).
- Kantz et Schreiber 1995.** Kantz, H., Schreiber, T. Dimension estimates and physiological data. *Chaos*, 5:143-154 (1995).
- Mansier et Clairambault 1996.** Mansier, P., Clairambault, J., Charlotte, N., Médigue, C., Vermeiren, C., LePape, G., Carré, F., Gounaropoulou, A., Swynghedauw, B. Linear

and non-linear analyses of heart rate variability: a minireview. *Cardiovascular Research*, 31:371-379 (1996).

**Pincus 1995.** Pincus, S. Approximate entropy as a complexity measure. *Chaos*, 5:110-117 (1995).

**Sugihara et May 1990.** Sugihara, G., May, R.M. Nonlinear forecasting as a way of distinguishing chaos from measurement error in time series. *Nature*, 344:734-741 (1990).

**Theiler 1992.** Theiler, J., Eubank, S., Longtin, A., Galdrikian, B., Farmer, J.D. Testing for nonlinearity in time series: the method of surrogate data. *Physica D*, 58:77-94 (1992).

### 4.3 Logiciels et programmes

On citera pour mémoire MATLAB<sup>TM</sup>, MAPLE<sup>TM</sup> et MATHEMATICA<sup>TM</sup>, logiciels commerciaux, mais on insistera plus sur d'autres logiciels et programmes, tous du domaine public (gratuits) :

#### 4.3.1 SCILAB

SCILAB (développé à l'INRIA) peut être obtenu par ftp, pour stations de travail UNIX (Sun, HP, DEC,...), PC LINUX (version 2.2), et pour Macintosh (version 2.1.1). Versions compilées ou/et sources (fortran et C) : `ftp ftp.inria.fr`, puis `anonymous`, et `cd INRIA/Projects/Meta2/Scilab`,

ou encore : `ftp ftp.ibp.fr`, puis `anonymous`, et `cd /pub/linux/sunsite/apps/math/matrix`.

Sources avec `configure` et `Makefile` (pour Macintosh : seulement la version compilée, et seulement à l'INRIA). Si on utilise LINUX, attention à la version : les anciennes versions utilisent les fichiers de librairie au format *a.out*, les plus récentes sont au format *elf*. Les sources de la version 2.1.1 de SCILAB sont aussi disponibles sur des CD-ROM du commerce pour LINUX (notamment Infomag). Renseignements complémentaires par e-mail : `scilab@inria.fr`.

#### 4.3.2 Autres programmes du domaine public

L'archive `lyapunov.ucsd.edu` (faire `ftp lyapunov.ucsd.edu`, puis `anonymous`) : contient (ou contenait) les programmes DLIA, version étendue de l'algorithme d'Eckmann-Ruelle par K. Briggs, SCOUNT, algorithme de Grassberger et Procaccia par Th.-M. Krueel, et d'autres, en fortran ou en C. Si l'archive n'est plus maintenue à l'Université de Californie à San Diego, s'adresser directement aux auteurs : Th.-M. Krueel à l'Université de Würzburg (Allemagne) et K. Briggs à l'Université d'Adélaïde (Australie).

Logiciel SANTIS : récent (avril 96), non expérimenté. Fait du traitement linéaire : filtrage, TF, ondelettes, et non linéaire : dimension de corrélation, 1<sup>er</sup> exposant de Lyapou-

nov par l'algorithme de Wolf, *recurrence plots*, etc.). Faire `ftp ftp.physiology.rwth-aachen.de`, puis `anonymous`, et `cd /pub/santis`.