

## Modéliser la croissance cellulaire et tissulaire

Jean Clairambault

*Contenu du cours :*

0) *Introduction : Quoi modéliser : cycle de division cellulaire, croissance de populations de cellules et contrôle de la croissance.*

1) *Rappels et compléments de mathématiques (kit de survie) : Equations différentielles ordinaires (EDO) et systèmes dynamiques autonomes dans  $\mathbb{R}^n$ , stabilité, points stationnaires et cycles limites, bifurcations, exemples. Notions sur les équations aux dérivées partielles (EDP) : équations d'évolution structurées en espace (équations de réaction-diffusion) ou structurées en âge, exemples.*

2) *Modèles EDO macroscopiques simples (sans structure d'espace) en dynamique des populations de cellules.*

3) *Modèles EDP en dynamique des populations, structurés en espace : équations de réaction-diffusion, processus d'invasion cellulaire.*

4) *Modèles EDO moléculaires pour le cycle de division cellulaire (une cellule) : oscillateur mitotique de Goldbeter, modèles à 2 phases, modèles de Tyson et Novak ;*

5) *Modèles EDP structurés en âge pour une population de cellules en prolifération : Von Foerster-McKendrick et dérivés avec division cellulaire, prolifération ou quiescence ;*

6) *Modèles avec contrôle de la prolifération cellulaire : contrôle physiologique (circadien) et pharmacologique (anticancéreux), applications possibles en thérapeutique.*

[http://www-c.inria.fr/bang/JC/Jean\\_Clairambault.html](http://www-c.inria.fr/bang/JC/Jean_Clairambault.html)  
[jean.clairambault@inria.fr](mailto:jean.clairambault@inria.fr)

# Chapitre 1

## Modéliser quoi et pour quoi faire ?

Dans ces exposés on tentera de donner une idée des méthodes utilisées en modélisation de la croissance cellulaire et tissulaire, méthodes qui font naturellement intervenir des systèmes dynamiques de dimension finie. Les systèmes présentés seront toujours continus, commandés ou non, et presque 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 peu souvent le cas, et les études menées sur ces systèmes d’équations passent généralement par des simulations numériques.

Il ne s’agit pas ici, sauf exception, de présenter des démonstrations mathématiques, mais d’indiquer des thèmes d’étude, avec des méthodes, et 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 chercheurs dans le domaine des mathématiques appliquées.

### 1.1 Décrire la croissance cellulaire et tissulaire

- Vision microscopique : A la base de toute croissance tissulaire : le cycle de division cellulaire, divisé classiquement en 4 phases : G1 (gap 1), S (pour synthèse de l’ADN), G2 (gap 2) et M (pour mitose). Ceci pour les cellules en prolifération, on dit aussi “dans le cycle”. Celles qui ne le sont pas (la majorité, même dans les tissus qui se renouvellent) sont dites quiescentes, ou “en phase G0”. Des protéines, les cyclines, activées par d’autres protéines, les CDK (kinases cycline-dépendantes), rythment par les variations de leurs concentrations la progression de chaque cellule dans le cycle jusqu’à la division cellulaire effective (cytokinèse).

Les mécanismes biochimiques à l’œuvre sont actifs dans dans chaque cellule en prolifération individuellement, et les cellules d’un même tissu peuvent être synchronisées ou non dans leur progression dans le cycle, autant qu’on le sache non

pas par communication intercellulaire mais par des messages neurohormonaux externes.

Les modèles utilisés pour cette description microscopique sont des systèmes d'équations différentielles ordinaires (EDO non linéaires), qui peuvent être de très gros systèmes, mais dans lesquels on cherchera à individualiser des mécanismes décrits par des sous-modules de plus petite taille, accessibles à une étude mathématique.

- Vision “mésoscopique” : Plutôt que de considérer chaque cellule individuellement, on peut considérer l'ensemble des cellules (de même nature) d'un tissu comme une population divisée en compartiments : les phases G0, G1, S, G2 et M, structurées par une variable d'âge dans la phase pour les cellules en prolifération, et des fonctions de transition d'une phase à la suivante.

Ces échanges d'une phase à l'autre sont irréversibles (unidirectionnels), sauf pour les échanges entre G0 et G1, mais même dans ce cas seulement jusqu'au “point de restriction” en fin de phase G1 : une fois le point de restriction franchi, une cellule est inéluctablement conduite (sauf accident) à passer par toutes les phases suivantes jusqu'à se diviser en deux.

On utilisera alors pour décrire ce point de vue des équations aux dérivées partielles (EDP) dans lesquelles la variable structurante (=de position) ne sera pas l'espace, mais l'âge dans la phase. Le terme source sera donné par une moyenne pondérée sur toutes les cellules de la phase précédente, et dépendant du temps  $\left( n_{i+1}(t, a = 0) = \int_0^{+\infty} K_i(t, \alpha) n_i(t, \alpha) d\alpha \right)$  pour inclure un contrôle synchronisant extérieur.

D'autres représentations sont possibles ; en particulier dans le cas de la moelle osseuse hématopoïétique on utilise souvent non pas des EDP, mais des équations différentielles à retard.

- Vision macroscopique : Description phénoménologique de la croissance tissulaire, i.e., sans s'occuper des mécanismes biochimiques sous-jacents, mais en privilégiant (en physicien plutôt qu'en chimiste) une représentation ajustée d'aussi près que possible à des mesures expérimentales de croissance tissulaire.

On utilisera pour ce type de représentation des modèles de dynamique des populations, EDO ou EDP structurées en espace, avec par exemple avec échanges entre cellules quiescentes et cellules proliférantes, mais en général sans représentation détaillée du cycle de division cellulaire.

Par exemple pour la croissance tumorale, parmi les premiers modèles proposés, à une variable, on peut citer les modèles exponentiel simple :  $\frac{dx}{dt} = kx$ , ou, lorsqu'on veut représenter une croissance bornée, plus réaliste : exponentiel borné vers  $+\infty$

[alias de Bertalanffy] :  $\frac{dx}{dt} = k(x_{max} - x)$  ; logistique :  $\frac{dx}{dt} = kx(x_{max} - x)$  ; ou encore de Gompertz :  $\frac{dx}{dt} = kx \ln \frac{x}{x_{max}}$ .

## 1.2 Contrôle de la croissance cellulaire et tissulaire :

- Stimulation ou inhibition d’une variable biochimique par des facteurs endogènes : par exemple facteurs de croissance et synthèse de la cycline D, induisant la progression d’une cellule dans la phase G1.
- Modification d’un taux de transition de phase ou d’un de taux de mort dans la phase : par des facteurs physiologiques tels que les variations de l’horloge circadienne venant directement (gènes Bmal1, Wee1, Cdk1 et transition G2/M) ou indirectement (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, cortisol et transition G1/S) inhiber des transitions de phases, ou encore par des médicaments (cytotoxiques) bloquant les transitions de phases, soit directement (inhibiteurs de Cdk, poisons du fuseau mitotique), soit indirectement (lésions de l’ADN induisant l’activité de la protéine p53 avec blocage des transitions G1/S et G2/M et déclenchement secondaire de l’apoptose (mort cellulaire programmée). Le taux de croissance de la population en est indirectement affecté.
- Modification directe d’un taux de croissance d’une population : vision macroscopique, plus phénoménologique, du contrôle par l’adjonction dans une équation décrivant globalement la dynamique de la population d’un terme ne dépendant que d’une variable externe (concentration en médicament), p. ex. dans le modèle de Gompertz on remplace  $k \ln \frac{x}{x_{max}}$  par  $k \ln \frac{x}{x_{max}} - f(M)$  en facteur de  $x$ , si  $f(M)$  représente l’effet du médicament sur le taux instantané de mort dans la population.

## 1.3 Dans quel but élaborer de tels modèles ?

- Expliquer et prédire la dynamique cellulaire et tissulaire normale dans les tissus à renouvellement rapide, en particulier dans ses rapports avec l’horloge circadienne moléculaire.
- Comprendre qualitativement et quantitativement ses dérégulations pathologiques
- Intervenir pour rétablir une dynamique physiologique par une commande pharmacologique de la croissance tissulaire : donner un cadre théorique à la thérapeutique des maladies prolifératives (cancer, maladies inflammatoires) et à leur optimisation.

# Chapitre 2

## Rappels et compléments de mathématiques

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

### 2.1 Systèmes dynamiques linéaires à coefficients constants

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

### 2.1.1 Classification des systèmes linéaires en dimension 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2.2 Systèmes non linéaires : propriétés locales

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

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

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

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

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

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



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

## 2.3 Systèmes non linéaires : propriétés globales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2.4 Bifurcations des systèmes dynamiques

Une bifurcation d'un système dynamique, c'est une modification de la nature de ses points stationnaires ou de ses cycles limites (stabilité ou instabilité d'une ou plusieurs solutions suivant les conditions initiales) due au changement de la valeur d'un paramètre du système, le paramètre de bifurcation.

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

- Bifurcation selle-nœud :  $x' = a - x^2, y' = -y$  : pour  $a < 0$ , il n'y a pas de solution stationnaire, et pour  $a > 0$ , il y en a 2 :  $(-\sqrt{a}, 0)$ , point-selle (valeurs propres  $2\sqrt{a}$  et  $-1$ ) et  $(\sqrt{a}, 0)$ , nœud stable (valeurs propres  $-2\sqrt{a}$  et  $-1$ ).
- Bifurcation transcritique : pour l'équation logistique  $x' = x(a - bx)$  avec  $b \geq 0$  ; si  $b = 0$ , stabilité du seul point fixe 0 ssi  $a < 0$  ; si  $b > 0$ , deux solutions : 0 (stable pour  $a < 0$ , instable sinon) et  $a/b$  (le contraire). Il y a croisement en  $(0, 0)$  de deux diagrammes : stabilité puis instabilité de la solution nulle, instabilité puis stabilité de la solution  $a/b$ , lorsque  $a$  franchit en croissant la valeur 0.
- Bifurcation fourche ("pitchfork") :  $x' = x(a - bx^2)$  :  
si  $b > 0$ , bifurcation surcritique en  $a = 0$  (passage de 1 à 2 solutions stationnaires stables au franchissement de la valeur critique  $a = 0$ ) : en  $a = 0$ , la solution nulle, de stable pour  $a < 0$ , devient instable pour  $a > 0$ . Apparaissent aussi pour  $a > 0$  deux solutions stables, qui sont  $\pm\sqrt{a/b}$ , séparées par la solution nulle (dite alors

*séparatrice* devenue instable : il y a *bistabilité*, c'est-à-dire que suivant que la valeur initiale  $x_0$  est positive ou négative -i.e., d'un côté ou de l'autre de la séparatrice  $x = 0$  dans le plan  $(x, a)$ -, la solution stationnaire  $x_\infty$  sera positive ( $\sqrt{a/b}$ ) ou négative ( $-\sqrt{a/b}$ ), restant toujours du signe de  $x_0$ .

et si  $b < 0$ , bifurcation sous-critique en  $a = 0$  : il n'y a pas de solution stationnaire stable du tout si  $a > 0$ , et passage de 1 à 10 solution stationnaire stable au franchissement de la valeur critique  $a = 0$ . Dans ce cas, au contraire du précédent, en  $a = 0$ , la solution nulle cesse d'être stable, ce qu'elle était pour  $a < 0$ , avec en plus les deux solutions instables  $\pm\sqrt{a/b}$  jouant le rôle de séparatrices : pour  $a < 0$ , suivant la position de la valeur initiale  $x_0$  par rapport à la courbe séparatrice  $x^2 = a/b$ , il y a convergence vers  $x = 0$  en temps grand ou au contraire "explosion en temps fini", lorsqu'il existe une valeur de  $t$  qui annule la solution  $\frac{1}{x^2} = \frac{b}{a} + ke^{-2at}$  avec  $k = \frac{-b}{ax_0^2} \left( x_0^2 - \frac{a}{b} \right)$ .

- Bistabilité et hystérésis : lorsqu'il y a bistabilité (coexistence pour les mêmes valeur du paramètre de deux solutions stationnaires stables possibles, en fonction des conditions initiales) une modification du paramètre peut faire disparaître l'une de ces solutions stationnaires stables lorsque le paramètre franchit un seuil dans un sens, ou l'autre lorsque le paramètre franchit un seuil dans l'autre sens :

$a < \theta_1 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x_{\infty,1}$ ;  $\theta_1 \leq a \leq \theta_2 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x_{\infty,1}$  ou  $x_{\infty,2}$  (suivant la valeur de la condition initiale  $x(0)$ );  $a > \theta_2 \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = x_{\infty,2}$ . Lorsque ces deux seuils ( $\theta_1$  et  $\theta_2$ ) sont distincts, on dit que le système (bistable) présente de l'hystérésis (ou hystérèse).

En pratique, la solution stationnaire stable saute d'une branche à l'autre du *diagramme de bifurcation*, qui représente les solutions stationnaires  $x_\infty(a)$  comme fonction (multivoque) du paramètre  $a$ , le saut se faisant en  $\theta_2$ , de  $x_{\infty,1}$  à  $x_{\infty,2}$ , lorsque  $a$  croît et en  $\theta_1$ , de  $x_{\infty,2}$  à  $x_{\infty,1}$ , lorsque  $a$  décroît.

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

- Bifurcation de Hopf :

La bifurcation de Hopf *surcritique*, c'est quand une modification continue des paramètres d'un système dynamique transforme une solution stationnaire stable en

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

Il y a aussi la bifurcation de Hopf *sous-critique*, dans laquelle un cycle limite *in-stable* vient se confondre avec une solution stationnaire stable, la rendant brusquement instable, avec la possibilité d'un saut de grande amplitude vers un autre cycle limite, lui, stable. Un exemple en est le système :  $r' = r(a + r^2 - r^4), \theta' = \omega + br^2$  en  $a = 0$  (ici c'est le terme  $-r^5$  qui stabilise les solutions, que  $a$  soit  $> 0$  ou  $< 0$ , alors que le terme cubique  $+r^3$  au contraire déstabilise le système linéaire  $r' = ar$ ) : pour  $a < 0$ , il y a toujours un point stationnaire stable ( $r = 0$ ) et de plus, si  $-1/4 < a < 0$ , il y a bistabilité : un cycle limite stable (=attracteur), le cercle  $r^2 = 1/2 + \sqrt{1/4 + a}$  séparé de l'origine (point stationnaire stable) par un cycle limite instable (=répulsor), le cercle  $r^2 = 1/2 - \sqrt{1/4 + a}$ . Pour  $-1/4 < a < 0$ , ce cycle limite instable joue le rôle de séparatrice : quand la condition initiale  $r_0$  est du côté de 0, les trajectoires convergent vers 0, et quand elle est du côté du cycle limite stable (=attracteur), elles convergent vers ce cycle limite stable. Mais surtout (c'est ce qui caractérise la bifurcation de Hopf sous-critique), lorsque  $a \leq 0$  s'annule, le cycle limite instable se rétrécit jusqu'à englober le point stationnaire stable  $r = 0$  qui devient alors instable ; les solutions sautent alors vers l'autre cycle limite, car pour  $a \geq 0$ , il ne reste plus de stable que le cycle limite stable  $r^2 = 1/2 + \sqrt{1/4 + a}$ . En résumé : bifurcation de Hopf *sous-critique* quand à la bifurcation (i.e., quand les valeurs propres complexes conjuguées de la jacobienne traversent l'axe imaginaire pur, voir ci-dessous le théorème de Hopf) on passe d'une solution stationnaire instable à un cycle limite instable plus une solution stationnaire stable -qui est alors un *foyer* stable-, et *surcritique* quand on passe d'une solution stationnaire stable à un cycle limite stable plus une solution stationnaire instable -qui est alors un *foyer* instable (ou encore, en anglais : "subcritical HB: sink; supercritical HB: source"). On peut aussi dans les cas génériques ci-dessus caractériser la bifurcation de Hopf surcritique/sous-critique par le signe du terme non linéaire dominant dans le développement de  $r' - ar$  ou, plus généralement, en exprimant le système en coordonnées cartésiennes dans  $\mathbb{R}^2$ , le signe devant  $X$  de la partie réelle

de  $\frac{X' - (J_{X_0}F).X}{\|X\|^2}$  : -, c'est une surcritique, +, c'est une sous-critique (pour un système dynamique différentiable suffisamment général, on peut se ramener topologiquement au voisinage d'un point singulier à l'une de ces deux formes).

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

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

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

Pour parler de manière moins empirique de la bifurcation de Hopf, on peut citer le **Théorème** (Hopf, 1942)

Soit un champ de vecteurs :  $\frac{dX}{dt} = F(x, a)$  dépendant d'un paramètre (de bifurcation)  $a$ , dont l'origine est pour tout  $a \in \mathbb{R}$  un point stationnaire, et dont le champ

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

## 2.5 Exercices d'application

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

c/ Montrer que la couronne  $\{1 < x^2 + y^2 < 2\}$  est une région de confinement pour le flot (on montrera que le vecteur tangent à toute trajectoire fait aux bords de cette région un angle obtus avec le vecteur normal unitaire sortant, i.e. que le champ est toujours *rentrant* dans cette région du plan). En déduire, à l'aide du théorème de Poincaré-Bendixson, que le système admet une orbite périodique.

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

- (i) En posant  $y = x'$ , transformer cette équation en un système autonome dans  $\mathbb{R}^2$ . Trouver ses points fixes et les classer.
- (ij) Montrer que ce système a un cycle limite circulaire, trouver son amplitude et sa période.
- (iij) Déterminer la stabilité de ce cycle limite.
- (iv) Montrer qu'il n'y a pas d'autres orbites périodiques.

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

En utilisant la décomposition en éléments simples

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5) Résumer le comportement asymptotique de ce système en fonction de  $\gamma$ .

## 2.6 Bibliographie restreinte

- Beuter-Glass-Mackey-Titcombe. *Nonlinear dynamics in physiology and medicine*. A. Beuter, L. Glass, M.C. Mackey, M.S. Titcombe, Springer, 2003.
- Drazin. *Nonlinear systems*. P.G. Drazin, Cambridge University Press, 1992.
- Edelstein-Keshet. *Mathematical models in biology* L. Edelstein-Keshet, Birkhäuser, 1988.
- Fall-Marland-Wagner-Tyson. *Computational cell biology*. P. Fall, E.S. Marland, J.M. Wagner, J.J. Tyson, Springer, 2002.
- Françoise. *Oscillations en biologie*. J.-P. Françoise, Springer, 2005.
- Glass et Mackey *From clocks to chaos: the rhythms of life* L. Glass, M.C. Mackey, Princeton, 1988.
- Goldbeter. *Biochemical oscillations and cellular rhythms: the molecular bases of periodic and chaotic behaviour*. A. Goldbeter, Cambridge University Press, 1996.
- Guckenheimer et Holmes. *Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields*. J. Guckenheimer, Ph. Holmes, Springer, 1983.
- Hirsch et Smale I. *Differential Equations, Dynamical Systems, and Linear Algebra*. M. Hirsch, S. Smale, Academic Press, 1974.
- Hirsch et Smale II. *Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos*. M. Hirsch, S. Smale, Academic Press, 2004.
- Jordan et Smith. *Nonlinear ordinary differential equations*. D.W. Jordan, P. Smith, Oxford University Press, 1977, 1987, 1999.
- Keener et Sneyd. *Mathematical physiology*. J. Keener, J. Sneyd, Springer, 1998.
- Murray. *Mathematical biology*. J. Murray, Springer, 1989, 2002.
- Perko. *Differential equations and dynamical systems*. L. Perko, Springer, 1991.
- Seydel. *From equilibrium to chaos. Practical bifurcation and stability analysis*. R. Seydel, Elsevier, 1988.
- Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos*. S. Strogatz, Addison-Wesley, 1994.
- Wiggins. *Introduction to applied nonlinear systems and chaos*. S. Wiggins, Springer, 1990.

# Chapitre 3

## Modèles de croissance cellulaire en dynamique des populations

### 3.1 Modèles EDO les plus simples, à une variable

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

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

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

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

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

## 3.2 Des modèles EDO plus élaborés, avec ou sans contrôle

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

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

où  $\beta$  est un taux de naissance et les  $\mu$  sont des taux de mort dans chacune des deux sous-populations. On pourra représenter les trajectoires avec le choix de pa-

ramètres :  $\beta_P = 1, \mu_P = 0.5, \mu_Q = 0$  puis  $0.01, \alpha = 1, \beta = 0.0001, \gamma = \delta = 1, K = L = 1000$ .

- *JC 2003. (On reviendra sur ce modèle dans la partie “Contrôle” à propos d’optimisation du débit de perfusion.)* Modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique macroscopique de l’action d’un médicament simultanément sur deux populations de cellules disjointes : une population de cellules saines (muqueuse jéjunale, où les cellules matures  $A$  sont dans un équilibre physiologique entre élimination des cellules altérées dans la lumière intestinale et renouvellement par des cellules jeunes en provenance des cryptes, de flux instantané  $Z$ , équilibre physiologique représenté par un oscillateur harmonique amorti ( $A, Z$ )) et sur une population de cellules tumorales suivant une croissance gompertzienne :

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

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

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

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

$$\begin{aligned}f(C) &= F. \left\{ 1 + \cos\left(2\pi\frac{t - \varphi_S}{T}\right) \right\} \cdot \frac{C^{\gamma_S}}{C_{S50}^{\gamma_S} + C^{\gamma_S}} \\ g(D) &= H. \left\{ 1 + \cos\left(2\pi\frac{t - \varphi_T}{T}\right) \right\} \cdot \frac{D^{\gamma_T}}{D_{T50}^{\gamma_T} + D^{\gamma_T}}\end{aligned}$$

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

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

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

### 3.3 Modèles EDP en espace pour les phénomènes d'invasion : équations de réaction-diffusion

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

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

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

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

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

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

et si  $D$  est constant :

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

On mentionnera en particulier dans cette catégorie les modèles de KPP[=Kolmogorov-Petrovsky-Piskounov]-Fischer (pour l'invasion tumorale représentée par un front de propagation de cellules tumorales), de Gatenby-Gawlinski (propagation d'une population de cellules tumorales au détriment d'une population de cellules saines), et Anderson-Chaplain (invasion du tissu environnant par digestion de la matrice extra-cellulaire), mais il y en a beaucoup d'autres.

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

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

Ici, le terme  $D \frac{\partial^2 n}{\partial x^2}$  représente une diffusion fickienne, et le terme  $\rho n(1 - n)$  est le terme de réaction, qui représente la modification du milieu par progression des cellules tumorales aux dépens des cellules saines. Le caractère remarquable des équations de réaction-diffusion tient au fait qu'elles admettent pour solutions des fronts de propagation d'onde à vitesse constante (voir des simulations et surtout voir Murray, ch. 11). Notons que si le terme de réaction est  $n$  au lieu de  $n(1 - n)$ , alors on en connaît une solution analytique, qui est dans  $\mathbb{R}^n$  :  $\frac{H(t)}{(2\sqrt{\pi Dt})^n} e^{-\frac{\|x\|^2}{4Dt} + \rho t}$ , où  $H$  est la fonction de Heaviside. . . mais dans le cas logistique  $n(1 - n)$ , il n'y a pas de solution analytique connue. En remplaçant  $t$  par  $t/\rho$  et  $x$  par  $\sqrt{D/\rho} \cdot x$ , on peut dédimensionnaliser cette équation en la même avec  $D = 1$ ,  $\rho = 1$  :  $\frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + n(1 - n)$  et chercher des solutions sous la forme d'ondes solitaires  $n(x, t) = U(z)$  avec  $z = x - ct$  en dimension 1 (i.e., se propageant à vitesse constante  $c$ ) ; l'équation devient alors :  $U'' + cU' + U(1 - U) = 0$ , soit en posant  $V = U' : U' = V, V' = -cV - U(1 - U)$ , système plan qui admet 2 points stationnaires :  $(0, 0)$  et  $(1, 0)$ . En  $(0, 0)$ , le déterminant du linéarisé est 1 et la trace  $-c$  : stabilité ssi  $c > 0$  ; en  $(1, 0)$ , le déterminant du linéarisé est  $-1$  : point-selle. Les valeurs propres correspondantes sont : en  $(0, 0)$  :  $\lambda = -\frac{c}{2} \pm \frac{\sqrt{c^2 - 4}}{2}$  si  $|c| \geq 2$  (nœud stable si  $c > 0$ ) et  $\lambda = -\frac{c}{2} \pm i \frac{\sqrt{4 - c^2}}{2}$  si  $|c| \leq 2$  (foyer stable si  $c > 0$ ) ; en  $(1, 0)$  :  $\lambda = -\frac{c}{2} \pm \frac{\sqrt{c^2 + 4}}{2}$  (point-selle). Comme on cherche une onde stationnaire qui se propage d'un bord à l'autre du domaine, disons de  $z \rightarrow -\infty$  à  $z \rightarrow +\infty$ , elle va se propager du point stationnaire instable  $U = 1$  (donc  $\lim_{z \rightarrow -\infty} U(z) = 1$ ) vers le point stationnaire stable  $U = 0$  (donc  $\lim_{z \rightarrow +\infty} U(z) = 0$ ) à condition que  $c > 0$  (stabilité) et  $c \geq 2$  (si on élimine la possibilité d'oscillations qui au voisinage de 0 ne pourraient pas permettre d'assurer la positivité de la variable biologique  $U(z) = n(c, t)$ ). En revenant à l'équation initiale, ceci impose que la vitesse de propagation de l'onde stationnaire satisfasse à  $c \geq \sqrt{\rho D}$  (en fait c'est cette vitesse minimale qui est observée). Ce modèle a été utilisé en dimension 3 par J. Murray et K. Swanson pour représenter la propagation de tumeurs cérébrales. Mais d'une part la vitesse de propagation, mesurable sur des images à intervalles réguliers, ne permet pas d'estimer séparément  $\rho$  et  $D$ , et d'autre part le coefficient de diffusion  $D$  dépend fortement de la substance, blanche ou grise, dans laquelle la tumeur se propage. On peut néanmoins obtenir des prédictions d'évolution d'images tumorales cérébrales de plus en plus fiables. . . ce qui ne fait malheureusement pas avancer la thérapeutique.



# Chapitre 4

## Modèles du cycle de division cellulaire

### 4.1 Modèles EDO à base moléculaire

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

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

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

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

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

La déphosphorylation de  $P\sim cdc2$  dans le dimère  $P\sim cdc2$ -cycline est activée (autocatalyse) par le produit de la réaction, le MPF actif  $cdc2$ -cycline, c'est ce qui est représenté par le facteur  $\alpha + u^2$ . En suivant Strogatz (ex. 7.5.7), on suppose que les paramètres  $b \gg 1$  et  $\alpha \ll 1$  sont fixés et tels que  $8\alpha b < 1$  (par exemple on peut choisir :  $\alpha = 0.0000125$  et  $b = 100$ ). Reste alors le paramètre  $c$  qu'on choisit comme paramètre d'étude (de bifurcation, éventuellement). Les nullclines sont en  $u$  :  $v = V(u) = u + \frac{u}{b(\alpha + u^2)}$  et en  $v$  :  $u = c$ . Un seul point stationnaire :

$(u^*, v^*) = \left( c, c + \frac{c}{b(\alpha + c^2)} \right)$ . La  $u$ -nullcline  $V$  a pour dérivée par rapport à  $u$  :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le calcul de la trace donne en fait :

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

En  $c_1$  et en  $c_2$ , d'une part le discriminant  $\Delta J = (\text{tr} J)^2 - 4 \det J$  est négatif puisque  $\det J$  est toujours positif et il y a donc deux valeurs propres complexes conjuguées,

d'autre part on voit sur l'expression de  $\text{tr}J$  que cette trace (double de la partie réelle de valeurs propres) s'annule à l'ordre 1 en  $c - c_1$  ou  $c - c_2$ , donc sa dérivée par rapport au paramètre de bifurcation  $c$  y est non nulle. Il y a donc bien bifurcation de Hopf en  $c_1$  comme en  $c_2$ .

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

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

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

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

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

L'intersection des nullclines fait apparaître (graphiquement et numériquement) soit 1, soit 3 points stationnaires (2 en cas de contact) : 3 pour les petites valeurs de  $A$ , deux stables séparés par un instable : il y a alors bistabilité, et un seul lorsque  $A$  dépasse une valeur seuil  $\theta_2$  (un point stationnaire stable et un instable se confondent puis disparaissent). Cette bistabilité est ici apparemment sans hystérésis ; cependant si on autorise artificiellement  $A$  à prendre des valeurs négatives, on obtient un seuil inférieur  $\theta_1$  négatif et le système est bien intrinsèquement hystérétique ; mais dans un cadre biologique où les variables sont des concentrations, on ne peut pas le voir. Ici, pas d'oscillations, seulement des solutions stationnaires.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le modèle s'écrit :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## 4.2 Modèles EDP avec structuration en âge

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

– *Complément : méthode des caractéristiques pour les EDP linéaires.*

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

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

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

$$\frac{\partial n}{\partial x} \frac{dx}{ds} + \frac{\partial n}{\partial t} \frac{dt}{ds} + k(x, t).n = \frac{dn}{ds} + k(s).n = 0.$$

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

*Application à l'équation intégrale de Volterra :*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

On part de l'équation de renouvellement :

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

On supposera toujours que les taux de naissance  $B$  et  $d$  sont des fonctions bornées de l'âge, avec  $1 < \int B(x) dx < +\infty$ . Sous ces hypothèses, on peut rechercher

alors une solution de la forme  $n(t, x) = e^{\lambda t} N(x)$ . En supposant pour simplifier que  $d = 0$  (si ce n'était pas le cas, on s'y ramènerait comme plus haut en introduisant  $e^{\int_0^x d(u)du}$ ), l'équation de renouvellement *stationnaire*, i.e., le temps ne jouant plus aucun rôle, s'écrit alors :

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

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

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

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

La dualité s'écrit :

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

soit :

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

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

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

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

On peut montrer alors, sous des hypothèses de croissance ( $\int B(x) dx > 1$ ) et de compacité (en bornant l'intervalle en âge sur lequel on intègre), et à l'aide du

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

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

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

et

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

En revenant alors au problème initial :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$i, 1 \leq i \leq I$ , et l'existence et l'unicité pour chaque phase  $i$ , d'un triplet  $(\lambda, N_i, \varphi_i)$ , chacun étant solution pour la phase  $i$  du problème

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

et du problème dual (en  $\varphi_i$ ), avec les relations de normalisation

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

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

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

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

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

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

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

On avait déjà rencontré un tel modèle dans le cadre des EDO : le modèle de Gyllenberg et Webb 1989. On considère aussi dans ce modèle d'évolution structuré en âge

deux sous-populations, l'une constituée de cellules dans le cycle de division, i.e., en prolifération ( $p$ ), et l'autre de cellules qui vieillissent, mais ne se divisent pas, i.e., quiescentes ( $q$ ), avec des échanges entre ces deux phases. Le système peut s'écrire :

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

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

### 4.3 Modèles à retard pour l'hématopoïèse

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

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

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

Où l'on impose les conditions initiales:

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

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

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

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

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

Soit:

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

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

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

Soit :

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Définissons ici  $f(x) = K(x)e^{-\int_0^x K(u)du}$ , en imposant pour permettre la division cellulaire effective la condition  $\int_0^\infty K(x) dx = +\infty$ . La fonction  $f$  est alors une densité de probabilité et on a  $K(x) = \frac{f(x)}{\int_x^\infty f(\xi) d\xi}$ . On peut alors réécrire ainsi le

terme source pour les cellules quiescentes :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Au final on obtient :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\theta$  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 de Taylor à l'ordre 1 donne le système linéarisé sous la forme :

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

avec

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

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 :

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

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

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

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

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

soit, en séparant les parties réelles des parties imaginaires :

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

d'où

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

et

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

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 :

$$4\tau \leq T$$

Pour ce qui concerne l'équation :

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

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

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

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

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

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

Or, avec  $\beta > \gamma$ , on montre que le point  $y^* = 0$  est un point d'équilibre toujours instable dès que  $\tau$  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. Dans le cas où  $\tau = 20$ , les deux points d'équilibre sont instables et on voit apparaître un comportement apériodique qui est en fait un comportement chaotique.

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

Dans cet article (Adimy, M., Crauste, F., Ruan, S. *Periodic oscillations in leukopoiesis models with two delays. J. Theor. Biol., Vol. 242(2), pp. 288-99, 2006*, les auteurs, reprenant un modèle de 2003 de Bernard et al. (Bernard, S., Bélair, J., Mackey, M. *Oscillations in cyclical neutropenia: new evidence based on mathematical modeling. J. Theor. Biol., Vol. 223(3), pp. 283-98, 2006*) proposent de regarder en sortie du compartiment proliférant -qui intervient ici par la durée qu'y passent les cellules proliférantes, c'est le premier retard  $\tau_1$ - un compartiment quiescent ( $Q$ ) qui n'est pas le compartiment circulant, mais un compartiment de maturation dans la moelle, dans lequel les cellules après différenciation transitent vers un autre compartiment de division cellulaire. Ce deuxième compartiment, dit d'amplification, va jouer le même rôle pour le compartiment circulant ( $W$  pour "white blood cells") que le compartiment proliférant initial pour les cellules quiescentes ; il lui est affecté un deuxième retard  $\tau_2$ . Ce système, au comportement très riche, s'écrit :

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = -[K + k(W(t)) + \beta(Q(t))] Q(t) + 2e^{-\gamma_1\tau_1} \beta(Q(t - \tau_1)) Q(t - \tau_1) \\ \frac{dW}{dt} = -\gamma_2 W(t) + Ak(W(t - \tau_2)) Q(t - \tau_2) \end{cases}$$

avec des fonctions  $k$  et  $\beta$  décroissant vers 0, de la forme :

$k(W) = \frac{k_0}{1 + W^n}$  et  $\beta(Q) = \frac{\beta_0}{1 + Q^n}$ . On renvoie à l'article d'Adimy et al. pour son analyse détaillée. Mentionnons seulement le fait que l'étude numérique de la

frontière entre zones de stabilité et d'instabilité des solutions fait apparaître des tracés complexes dans le plan des retards  $(\tau_1, \tau_2)$ .

## 4.4 Contrôle de la prolifération cellulaire, physiologique ou pharmacologique.

### 4.4.1 Contrôle physiologique et pharmacologique de la prolifération cellulaire par le système circadien : cadre EDP

Sur le modèle de Von Foerster-Mckendrick à plusieurs phases, il est naturel de chercher à représenter l'action des médicaments cytotoxiques qui sont utilisés dans le traitement du cancer. En effet, la plupart de ces molécules agissent soit en créant des lésions sur l'ADN, soit en bloquant des mécanismes indispensables au bon déroulement du cycle de division cellulaire : par exemple duplication de l'ADN ou mise en place du fuseau mitotique. Il en résulte un blocage du cycle aux points de contrôle, dont les principaux sont entre les phases  $G_1$  et  $S$ , entre  $G_2$  et  $M$ , et à l'intérieur de la phase  $M$ , entre métaphase et anaphase.

La sortie du système à contrôler dans ce contexte est la valeur propre de Perron (alias coefficient de Malthus), qui gouverne le comportement asymptotique en temps de la population.

D'autre part, on a pu montrer expérimentalement, par des méthodes relevant de la biologie moléculaire à l'aide d'animaux transgéniques, qu'un mauvais fonctionnement du système circadien augmente le risque de survenue de cancer et accélère sa progression (et ceci a été corroboré par des observations cliniques). Le système circadien est constitué de toutes les horloges moléculaires (qui existent individuellement dans chaque cellule nucléée) qui sont rythmées sur une base de 24 h (on admet une fourchette entre 20 et 28), synchronisées par un pacemaker central situé dans l'hypothalamus, qui transmet ses messages à la périphérie par des voies nerveuses (système nerveux autonome) ou hormonales (notamment le cortisol). De plus, des protéines de contrôle du cycle cellulaire comme les cyclines E (responsable par l'élévation brusque de sa concentration de la transition  $G_1/S$ ) ou B (ditto  $G_2/M$ ) connaissent des variations circadiennes de leur concentration. Enfin, ceci a été confirmé par une expérience particulièrement spectaculaire (due à E. Filipinski dans l'unité INSERM de F. Lévi à Villejuif) : une perturbation des rythmes circadiens centraux de souris porteuses de tumeurs accélère la croissance tumorale. Comment confronter le modèle de Von Foerster-McKendrick à ces données de l'expérience ?

La première question qui se pose est : quelle est dans ce modèle la cible du contrôle circadien ? Il est naturel d'incriminer en premier lieu les taux  $d_i$  de mort dans les phases, puisque les augmenter est a priori un moyen de diminuer la prolifération cellulaire. Mais une autre cible naturelle est l'ensemble des transitions de phases  $K_{i \rightarrow i+1}$ , puisque bloquer une seule de ces transitions arrête le cycle de division.

On a pu montrer en fait (c'est un théorème dû à B. Perthame, voir *Circadian rhythm and tumour growth*, *C.-R. Acad. Sci. (Paris)* 342:17-22, 2006) qu'une modulation des seuls taux de mort (sans toucher aux transitions) par une fonction périodique censée représenter un entraînement circadien efficace par opposition à un taux de mort constant de même moyenne, censé représenter un entraînement circadien déficient, loin de ralentir la croissance tumorale (évaluée par la valeur propre de Perron), l'accélère toujours, ce qui va dans un sens contraire aux observations expérimentales. Alors que la même modulation périodique, appliquée aux taux de transition de phases :  $K_{i \rightarrow i+1}(t, x) = \psi_i(t) \mathbb{1}_{[x_i^*, +\infty[}(x)$ , où  $\psi_i$  est une fonction périodique et  $x_i^*$  un âge dans la phase  $i$  à partir duquel la transition est possible, donne des résultats plus contrastés (pas de théorème, seulement des résultats numériques qui vont souvent dans le même sens que les observations expérimentales). *On peut en déduire que le contrôle circadien du cycle de division cellulaire s'exerce avant tout sur les transitions de phases, qui doivent donc être la cible privilégiée du contrôle, qu'il soit d'ailleurs circadien ou pharmacologique.*

Sur un modèle à 3 phases et 2 transitions contrôlées :  $G_1/S$  et  $G_2/M$ , la question se pose ensuite d'une synchronisation (par exemple par le système circadien) entre fonctions périodiques  $\psi_1$  et  $\psi_2$  (écluses ouvertes ou fermées en opposition de phase, comme dans le modèle de romond et Goldbeter ?). Des résultats numériques récents tendent à montrer qu'un contrôle périodique synchronisé en opposition de phases (une valve ouverte quand l'autre est fermée) ralentit la prolifération, i.e. diminue la valeur propre de Perron par comparaison à un contrôle constant (c'est-à-dire pas de contrôle du tout) de même moyenne  $\overline{K}_{i \rightarrow i+1}(t, x) = \langle \psi_i \rangle \mathbb{1}_{[0, +\infty[}(t) \mathbb{1}_{[x_i^*, +\infty[}(x)$ .

Mais une autre cible potentielle du contrôle est la modulation des échanges entre phase proliférante et phase quiescente (échanges  $G_0/G_1$ ). Des molécules d'introduction récente en thérapeutique, anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinases, agissent en inhibant des récepteurs cellulaires à des facteurs mitogènes qui stimulent le recrutement de cellules de  $G_0$  en  $G_1$ . Représenter dans le modèle de Von Foerster-Mckendrick à plusieurs phases le mode d'action de ces molécules, et éventuellement de facteurs physiologiques sous la dépendance du système circadien, dans une perspective de contrôle de la prolifération cellulaire évaluée par la valeur propre de Perron est une voie qui n'a pas encore été explorée.

#### **4.4.2 Contrôle pharmacologique de la prolifération cellulaire : un problème de contrôle optimal pour la chronothérapie**

Dans un modèle EDO simplifié de chronothérapie anticancéreuse présenté plus haut (Basdevant et al. *Optimisation of time-scheduled regimen for anti-cancer drug infusion. Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, Vol. 39(6):1069-1086, 2005), les sorties sont les populations (en nombre de cellules) saines ( $A$ ), cibles de toxicité non désirée, i.e., les "bonnes" cellules à préserver, et tumorales ( $B$ ), cibles thérapeutiques, les cellules à éliminer ; l'entrée est le débit ( $t \mapsto i(t)$ ) d'une pompe de perfusion par voie



intraveineuse d'un médicament cytotoxique agissant sur les deux populations de cellules. L'influence du système circadien est décrite par une modulation périodique (sur 24 h) de l'efficacité et de la toxicité du médicament, les fonctions périodiques modulantes étant représentées ici par des cosinus en opposition de phase. En effet, sans qu'on sache l'expliquer, on a constaté expérimentalement -travaux de F. Lévi à l'U 776 de INSERM- que l'heure de plus grande efficacité antitumorale coïncidait avec l'heure de moindre toxicité pour les organes sains, et cette idée est exploitée en *chronothérapie des cancers*.

Le modèle dynamique, qui s'écrit :

$$\begin{aligned} \text{pour sa partie pharmacocinétique : } & \begin{cases} \frac{dP}{dt} = -\lambda P + \frac{i(t)}{V_{di}} \\ \frac{dC}{dt} = -\mu C + \xi_C P \\ \frac{dD}{dt} = -\nu D + \xi_D P \end{cases} \\ \text{et pour sa partie pharmacodynamique : } & \begin{cases} \frac{dA}{dt} = Z - Z_{eq} \\ \frac{dZ}{dt} = \{-\alpha - f(C)\} Z - \beta A + \gamma \\ \frac{dB}{dt} = -a \cdot B \cdot \ln(B/B_{max}) - g(D)B \end{cases} \end{aligned}$$

avec la modulation circadienne ("chronopharmacodynamique") :

$$\begin{cases} f(C) = F \cdot \left[ 1 + \cos \left( 2\pi \frac{t - \varphi_S}{\mathcal{T}} \right) \right] \cdot \frac{C^{\gamma_S}}{C_{S50}^{\gamma_S} + C^{\gamma_S}} \\ g(D) = H \cdot \left[ 1 + \cos \left( 2\pi \frac{t - \varphi_T}{\mathcal{T}} \right) \right] \cdot \frac{D^{\gamma_T}}{D_{T50}^{\gamma_T} + D^{\gamma_T}} \end{cases}$$

est ainsi le support d'un problème d'optimisation sous contraintes : comment maximiser la mort des cellules tumorales  $B$  tout en maintenant la population des cellules saines  $A$  toujours au-dessus d'un seuil critique (qui sera dans les applications à l'homme déterminé par le clinicien en fonction de l'état du patient) compatible avec une qualité de vie acceptable, en agissant uniquement sur la loi du débit gouvernant une pompe programmable de perfusion intraveineuse ?

Ce problème est résolu dans l'article cité plus haut, non pas par des méthodes d'optimisation  $L^2$  ni  $L^1$ , inadaptées à assurer un contrôle ponctuel des populations cellulaires (que la population des cellules saines à préserver descende un instant en-dessous du seuil tolérable et le patient meurt), mais bien  $L^\infty$  par l'introduction d'une fonction objective et d'une fonction de contrainte qui prennent en compte le maximum ou/et le minimum (suivant la stratégie thérapeutique adoptée) des populations cellulaires considérées. On introduit la fonction objective à minimiser :

$$G_B(i) = \min_{t \in [t_1, t_f]} B(t)$$

ou

$$G_B(i) = \max_{t \in [t_1, t_f]} B(t),$$

suivant qu'on veut minimiser le minimum absolu de la population tumorale (stratégie d'éradication) ou le maximum de cette population dans une période d'observation pendant et après traitement dans la perspective de chimiothérapies répétées de façon régulière (en supposant qu'on n'arrivera pas à éradiquer la tumeur, mais seulement à contenir sa masse dans des limites compatibles avec une qualité de vie acceptable pour le patient : stratégie de stabilisation).

Ici,  $i \in L^2([t_0, t_f])$  est le débit de perfusion de la pompe,  $t_0$  et  $t_f$  sont les bornes de l'intervalle temporel d'intervention, et  $t_1 > t_0$  un temps fixe de début d'observation après le commencement du traitement.

On introduit aussi la contrainte :

$$F_A(i) = \tau_A - \min_{t \in [t_0, t_f]} \frac{A(t)}{A_{eq}} \leq 0$$

où  $\tau_A$  est un pourcentage admissible du nombre initial (avant le début du traitement)  $A_{eq}$  de cellules saines, pourcentage en-dessous duquel la population de cellules saines ne doit en aucun cas descendre sous peine de mettre en jeu la vie du patient par toxicité non désirée du traitement.

On construit alors le lagrangien :

$$\mathcal{L}(i, \theta) = G_B(i) + \theta F_A(i), \text{ avec}$$

$$0 \leq i \leq i_{max}, i \in L^2([t_0, t_f]), \int_{t_0}^{t_f} i(t) \leq AUC_{max}, \text{ et, } \theta \geq 0$$

dont on cherche les points-selles à l'aide d'un algorithme de descente de type Uzawa, qui fait intervenir les gradients des fonctions objective  $G_B$  et de contrainte  $F_A$  par rapport à la fonction  $i \in L^2$ , calculés d'après le système d'EDO initial et son adjoint. Cette méthode de gradient conjugué non linéaire peut être remplacée par d'autres méthodes d'optimisation d'introduction plus récente, comme LBFGS\_B ou SQPAL.

Le résultat est un débit de perfusion optimal recommandé, qui montre des pics aux temps d'efficacité et de tolérabilité maximale. Ce débit optimal dépend de la stratégie choisie et du pourcentage  $\tau_A$  de cellules saines initiales qu'on veut préserver chez le patient : par exemple, chez un patient en bon état général, on pourra admettre de descendre jusqu'à  $\tau_A = 40\%$ , tandis que chez un autre, à l'état général plus précaire, on imposera  $\tau_A = 60\%$ .

Une limitation de cette méthode d'optimisation empirique (mais moins empirique que ce qui est pratiqué en clinique) tient au fait qu'un seul médicament y est représenté, alors que les chimiothérapies modernes sont quasiment toujours des bi- ou trithérapies (par exemple oxaliplatine + 5FU  $\pm$  irinotécan dans le traitement du cancer colorectal), car les différents médicaments utilisés agissent en synergie, en n'ayant pas les mêmes cibles sur le cycle de division cellulaire.

Une autre limitation tient à la difficulté d'identification des paramètres : tant qu'il ne s'agit que de paramètres relatifs au compartiment central (le sang circulant), il n'y a pas de problème, on peut les obtenir en routine clinique; mais pour l'identification des paramètres intratissulaires, il faut des mesures indirectes et surtout des connaissances a priori, reposant sur l'expérimentation animale, les cultures de cellules en présence de médicaments, et leur difficile extrapolation à la clinique.

#### **4.4.3 Ce qui reste encore à faire pour optimiser la thérapeutique en prenant en compte des modèles du cycle cellulaire : quelques indications pour la suite.**

- *Mécanismes cellulaires de détoxification ou d'activation des médicaments.* Une représentation par des équations différentielles des mécanismes moléculaires de détoxification des agents exogènes est vraisemblablement la clef de l'explication de la chronotoxicité des médicaments anticancéreux. Glutathion réduit pour l'oxaliplatine, dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) pour le 5-fluorouracile, sont produits sur un rythme de 24 h; de même, l'activation de l'irinotécan en SN38 par la carboxylestérase. On peut rapprocher de ces mécanismes la réparation après lésion de l'ADN, puisque certains des gènes (ERCC notamment) qui codent pour cette réparation ont une expression circadienne.

Les mécanismes d'apparition des résistances aux médicaments devront être intégrés comme des extensions stochastiques de modèles PK-PD moléculaire déterministes (marches aléatoires dans le génome) et considérés comme une contrainte supplémentaire dans l'optimisation thérapeutique. Ils incluront les mécanismes de transport transmembranaire, actif ou passif, de détoxification enzymatique, ou encore de réparation après lésion de l'ADN.

Comprendre comment les rythmes circadiens, et le contrôle des gènes qui les déterminent, diffèrent entre cellules saines et tumorales est aussi un enjeu majeur de la modélisation en pharmacologie des cancers. Jusqu'ici, seul le contrôle circadien sur la détoxification de l'oxaliplatine a été modélisé et suivant un modèle simplifié d'oscillateur de Van der Pol, mais des modèles plus élaborés de l'horloge comme ceux qui ont été développés par J.-C. Leloup et A. Goldbeter pourront être utilisés, notamment pour ce qu'on sait déjà du contrôle de la kinase cycline dépendante CDK1 (qui détermine la transition  $G_2/M$ ) par le gène de l'horloge circadienne *Bmal1*.

- *Le cycle cellulaire, son contrôle physiologique et pharmacologique.* Il s'agit en particulier de développer des modèles du cycle cellulaire divisé en phases prenant en compte les cyclines, les échanges entre populations de cellules proliférantes et quiescentes, et leur contrôle pharmacologique (PK-PD) moléculaire ou physiolo-

gique, notamment circadien. Pour cela, il faudra préciser les mécanismes des transitions de phases, de l'induction des enzymes de réparation de l'ADN ou de l'induction de la machinerie apoptotique, surtout p53-dépendante : la protéine cellulaire p53 joue un rôle majeur dans le contrôle de l'intégrité du génome aux transitions de phases, arrêtant le cycle de division en cas de lésions constatées sur l'ADN de la cellule en prolifération pour induire l'appel à des enzymes d'excision capables de réparer l'ADN endommagé, et quand ce n'est pas possible (cas de cassures double brin par exemple), lancer la cellule vers son suicide programmé, l'apoptose.

La recherche sur ce sujet est active au plan international, voir par exemple au sujet de la protéine sentinelle p53 l'article récent *Chickarmane, V, Ray A, Sauro, HM, Nadim, A. A model for p53 dynamics triggered by DNA damage. SIAM J. Appl. Dyn. Sys., Vol. 6, pp. 61-78, 2007.*

- *Optimisation du contrôle : un problème multifactoriel et multiéchelles.* Que l'on considère le contrôle de la prolifération cellulaire et tissulaire au niveau du nombre de cellules ou à celui d'un exposant de Malthus, les contraintes à considérer sont au moins de trois ordres : limitation de la toxicité non désirée pour les organes sains, limitation de l'acquisition de résistances aux traitements, et dépendances entre les mécanismes de contrôle physiologique à prendre en compte pour optimiser les synergies entre médicaments.

Enfin, les différents niveaux d'action des médicaments agissant sur la prolifération : intracellulaire, au niveau d'une population de cellules divisée en sous-populations, notamment proliférante et quiescente, au niveau du tissu et de son métabolisme énergétique (nutriments, oxygène, pH), et au niveau de l'organisme entier par la prise en compte de l'influence de l'horloge circadienne sur la prolifération, mais aussi de l'action perturbatrice sur cette même horloge, en particulier au niveau du pacemaker hypothalamique des noyaux suprachiasmatiques, aussi bien des cytokines produites par les tumeurs ou la réaction immunitaire de leur environnement que de certains médicaments cytotoxiques (l'horloge centrale semble bien être une cible de toxicité non désirée), font au total de ce problème cde contrôle un problème multiéchelles. Pour le traiter dans toutes ces dimensions, des méthodes de la biologie des systèmes, discipline récente qui intègre la biologie mathématique et la biologie moléculaire, semblent bien nécessaires. Voir à ce propos les articles de perspective de H. Westerhoff : *The evolution of molecular biology into systems biology. Nature Biotech. Vol. 22, pp. 1249-1252, 2004* et *Mathematical and theoretical biology for systems biology, and then . . . vice versa. J. Math. Biol., Vol. 54, pp. 147-150, 2007.*