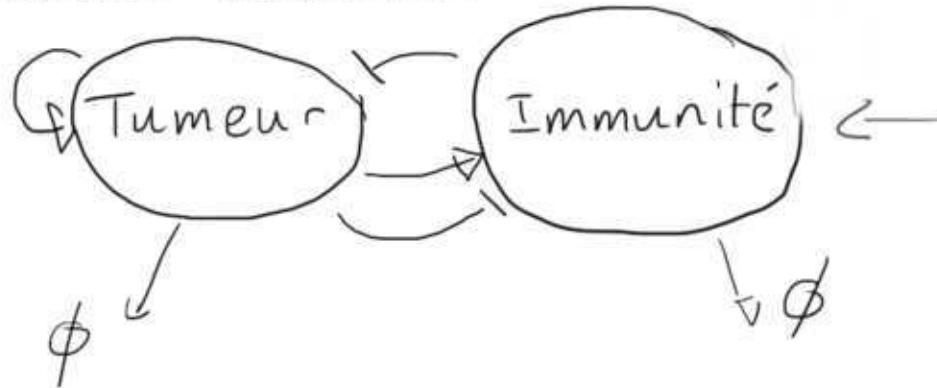


Etude du modèle d'interaction tumeur-immune



x : densité de cellules tumorales

y : densité de cellules immunitaires
(lymphocytes)

$$\frac{dx}{dt} = rx(1-x) - d_x x - \gamma xy e^{-cx}$$

croissance logistique mort linéaire "camouflage"

mort sous action du syst. immunitaire

$$\frac{dy}{dt} = s + \alpha xy e^{-cx} - d_y y$$

product. basale de lymphocytes "camouflage"

réponse immunitaire effet

mort naturelle mort des lymphocytes

$$\begin{pmatrix} dx/dt \\ dy/dt \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f(x,y) \\ g(x,y) \end{pmatrix}$$

STRATEGIE

20/01/2022

1/

- Identifier les équilibres $\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt} = 0$
- Characteriser les équilibres : types, stabilité
- Construire les portraits de phases
- Construire les diagrammes de bifurcation

- Approche géométrique / qualitative : établir des conditions suffisantes pour characteriser l'existence et la stabilité des équilibres / attracteurs :

Pour un point d'équilibre (\bar{x}, \bar{y}) on cherche à characteriser la matrice Jacobienne

$$J(\bar{x}, \bar{y}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix} \quad \begin{matrix} x = \bar{x} \\ y = \bar{y} \end{matrix}$$

1. Points d'équilibre

$$(i) f(x,y) = 0 = rx(1-x) - dx - \gamma xy e^{-xc}$$

$$(ii) g(x,y) = 0 = s + \alpha xy e^{-xc} - dy$$

Au lieu de résoudre (i) et (ii) on calcule les nullclines (isoclines de niveau 0) qu'on trace dans l'espace de phase

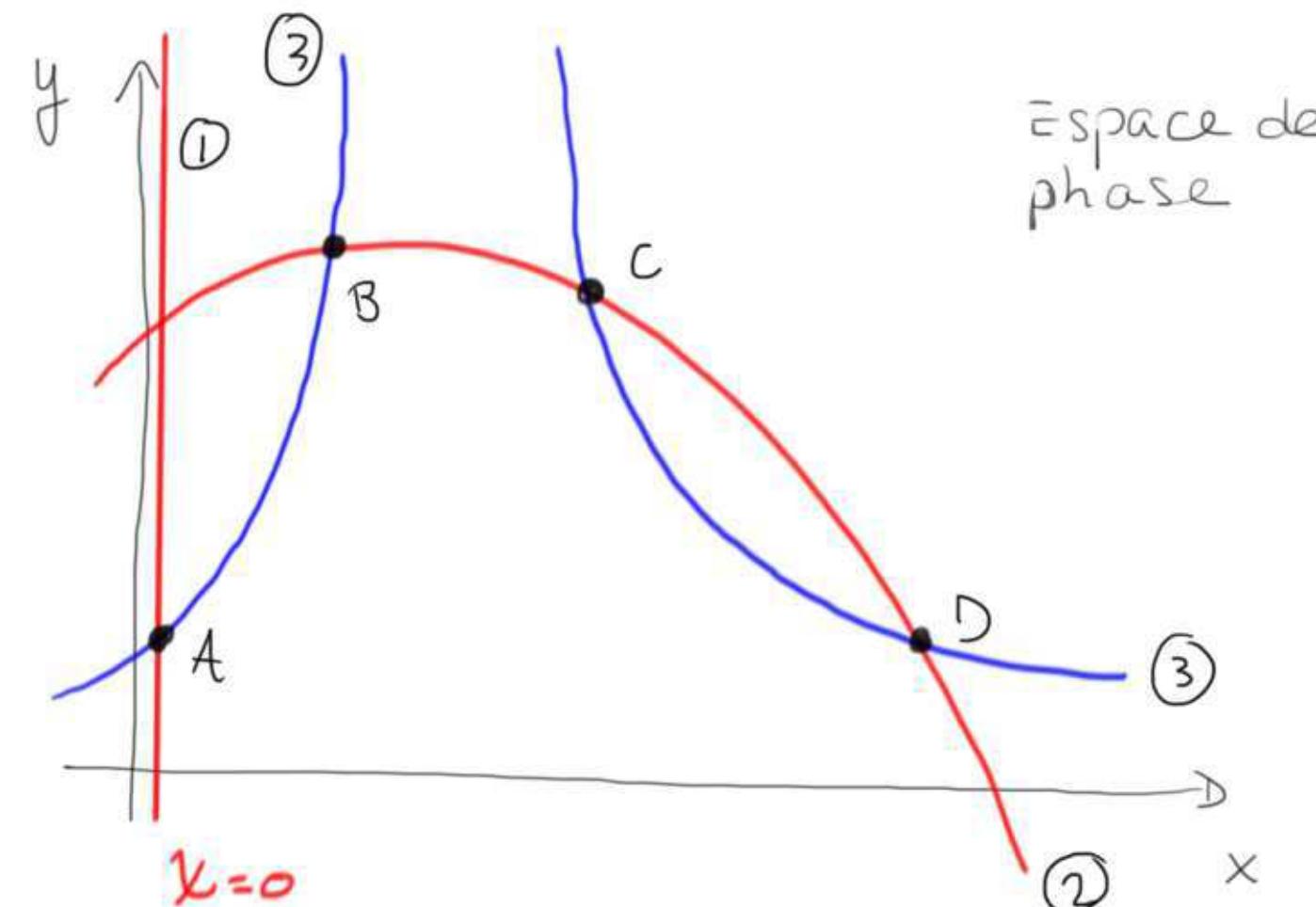
$(x, y) \in \mathbb{R}^2$. (i) donne les nullclines verticales

$(dx/dt = 0)$ et (ii) donne les nullclines horizontales $(dy/dt = 0)$.

f et g sont linéaires en y . On en profite pour isoler y pour obtenir

$$(i) \boxed{x=0} \text{ ou } \boxed{y = \frac{r(1-x) - dx}{\gamma e^{-cx}} = F^{-1}(x)}$$

$$(ii) \boxed{y = \frac{s}{\alpha x e^{-xc} - dy} = g^{-1}(x)}$$



En fonction des paramètres, jusqu'à 4 points d'équilibre A B C D

$A = \left(\frac{0}{s/d_y}\right)$ disease-free equilibrium
pas de tumeur, immunité non-activée

B : charge tumorale faible, immunité activée

C : col instable ? D : charge tumorale élevée, immunité faible

2. Caractérisation des équilibres

Sans calculer les Jacobiens on veut trouver des conditions suffisantes pour caractériser ces équilibres

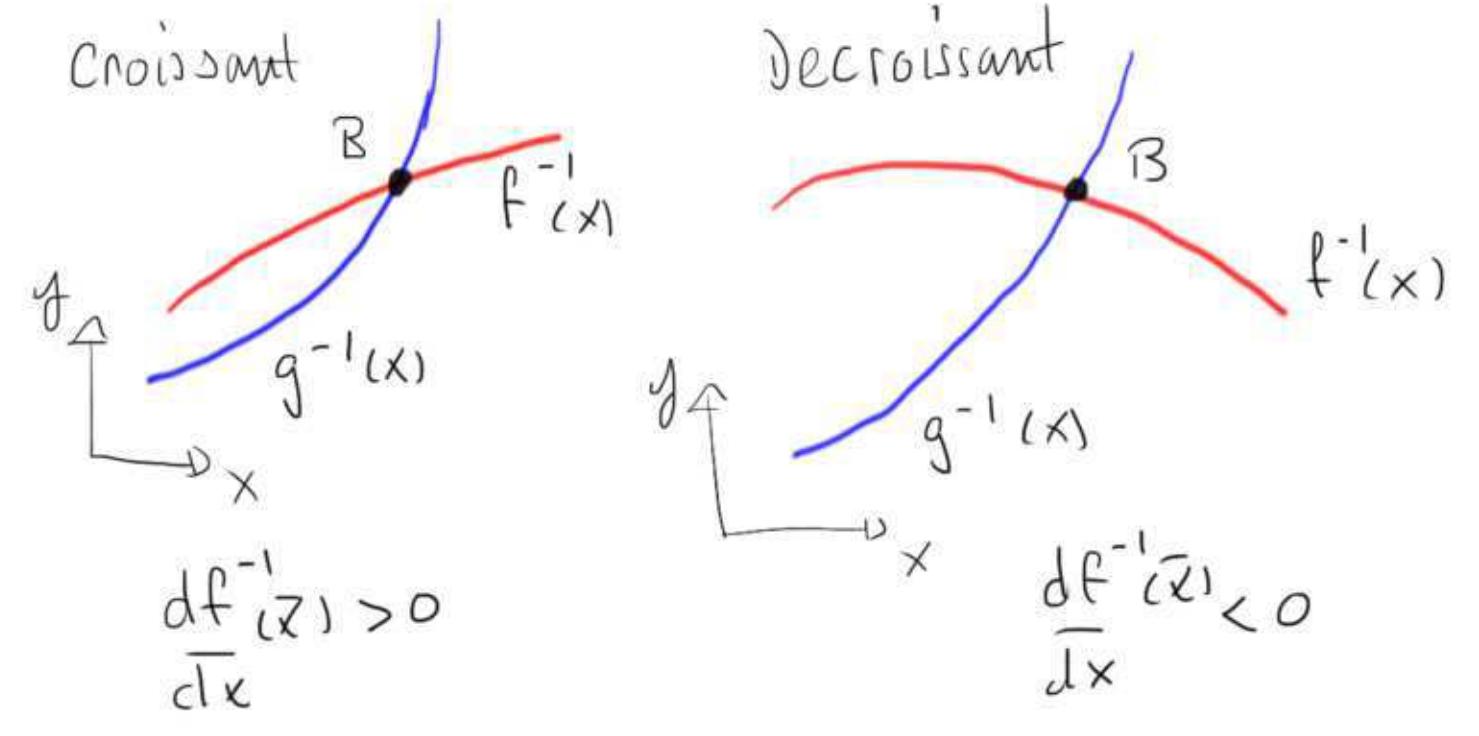
Prenons d'abord le point B , s'il existe. Il est défini par l'intersection des nullclines verticales et horizontales.

Soit $B = \begin{pmatrix} \bar{x} \\ \bar{y} \end{pmatrix}$ les coordonnées de B .

On a $\bar{y} = f^{-1}(\bar{x})$ et $\bar{y} = g^{-1}(\bar{x})$.

Par définition de B on peut supposer que $\frac{dg^{-1}(x)}{dx} > 0$. Par contre $\frac{df^{-1}(x)}{dx}$

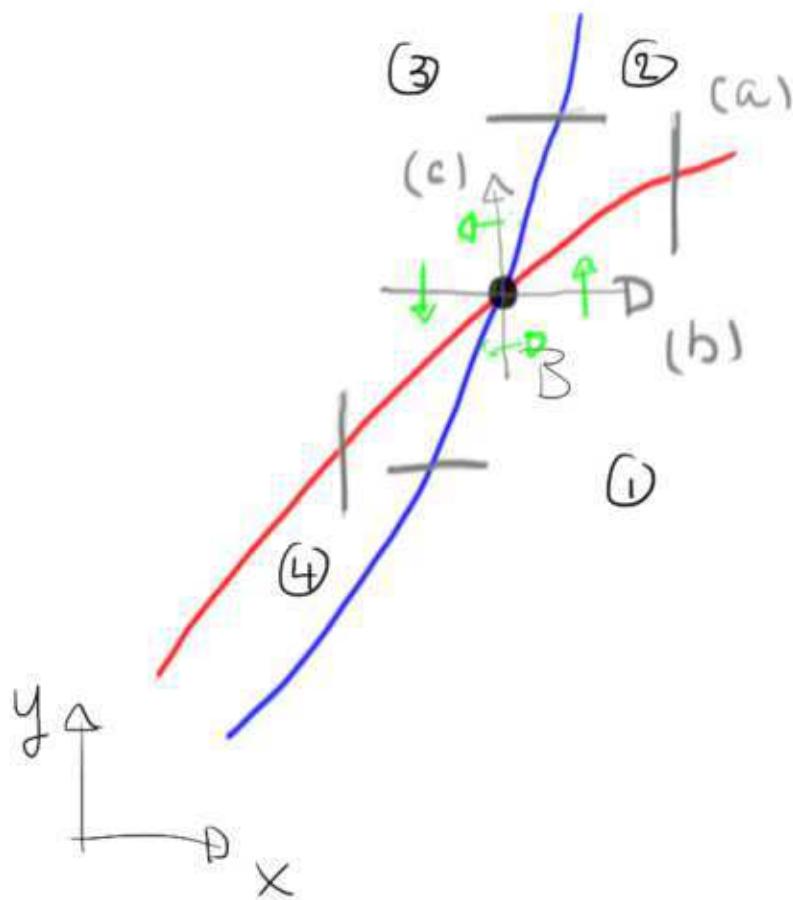
peut prendre des valeurs positives ou négatives.



Notre objectif est de trouver assez d'information sur la Jacobienne $J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix}$ pour déterminer le type et la stabilité de B .

Tout d'abord le cas f^{-1} croissant en \bar{x}

(suite ...)



(a) Les nullclines donnent l'orientation des trajectoires (mais pas le sens). Les trajectoires ne changent de sens qu'aux nullclines, on a donc 4 régions ① - ④ où les trajectoires ont le même sens.

(b) On fixe $y = \bar{y}$ et on laisse varier x ; comme \bar{x} est "petit" on peut supposer que $g(x, \bar{y})$ est croissant

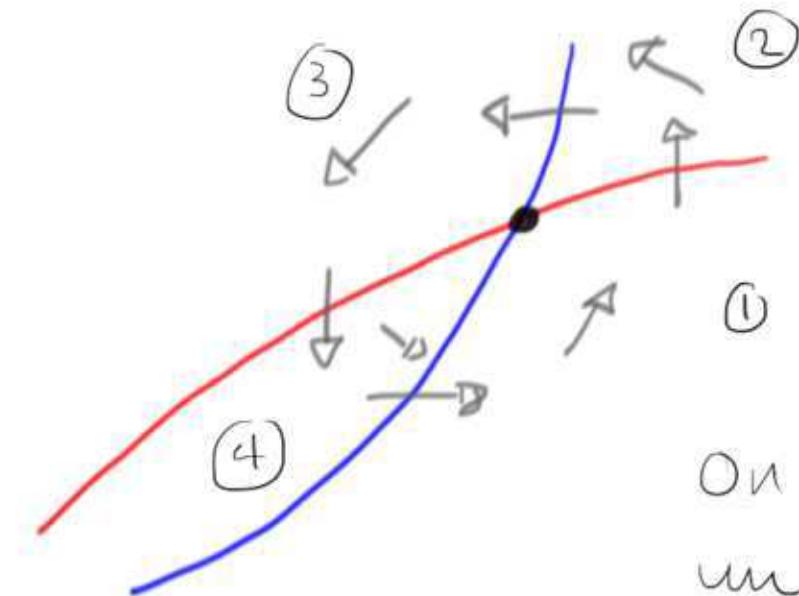
i.e. $\frac{\partial g}{\partial x} > 0$. Comme $g(\bar{x}, \bar{y}) = 0$, on a

$$g(x, \bar{y}) < 0 \text{ si } x < \bar{x} \text{ et } g(x, \bar{y}) > 0 \text{ si } x > \bar{x}$$

(c) On fixe $x = \bar{x}$ et on varie y . $f(\bar{x}, y)$ est décroissante en y : $\frac{\partial f}{\partial y} < 0$ et

$f(\bar{x}, y) < 0$ si $y > \bar{y}$ et $f(\bar{x}, y) > 0$ si $y < \bar{y}$

Ces quatre cas permettent de déterminer les signes de f et g dans les 4 régions ① à ④ :



On a possiblement un foyer.

De l'analyse des nullclines, on a que

$$\frac{\partial f}{\partial y} < 0$$

$$\text{et } \frac{\partial g}{\partial x} > 0$$

Est-ce qu'on peut trouver $\frac{\partial f}{\partial x}$ et $\frac{\partial g}{\partial y}$?

Une façon de faire est de remarquer

que $\frac{d}{dx} f(\bar{x}, \bar{y} = f^{-1}(\bar{x})) = \frac{\partial f}{\partial x} + \frac{\partial f}{\partial y} \cdot \frac{\partial f^{-1}}{\partial x} = 0$

du fait que \bar{x}, \bar{y} se situe sur une isocline et donc que $f(x, f^{-1}(x))$ est constante

De même,

$$\frac{\partial g}{\partial x} + \frac{\partial g}{\partial y} \frac{\partial f^{-1}}{\partial x} = 0$$

D'où $\frac{\partial f^{-1}}{\partial x} = -\frac{\partial f}{\partial x} / \frac{\partial f}{\partial y}$ et $\frac{\partial f^{-1}}{\partial x} = -\frac{\partial g}{\partial x} / \frac{\partial g}{\partial y}$

- $\frac{\partial f^{-1}}{\partial x} > 0$ par hypothèse

$$\frac{\partial f}{\partial x} < 0 \Rightarrow \frac{\partial f}{\partial x} > 0$$

- $\frac{\partial f^{-1}}{\partial x} > 0$ et $\frac{\partial g}{\partial x} > 0 \Rightarrow \frac{\partial g}{\partial y} < 0$

On a donc

$$J = \begin{pmatrix} + & - \\ + & - \end{pmatrix}$$

Sion introduit la notation $f_x = \frac{\partial f}{\partial x}, \dots$

on a $\det J = f_x g_y - g_x f_y$

$$\Rightarrow \frac{\det J}{f_y g_x} = \frac{f_x}{f_y} - \frac{g_x}{g_y} = -\frac{\partial f^{-1}}{\partial x} + \frac{\partial f^{-1}}{\partial x}$$

f_y et $g_y > 0$ donc le signe de $\det J$ est déterminé en comparant $\frac{\partial f^{-1}}{\partial x}$ et $\frac{\partial f^{-1}}{\partial x}$.

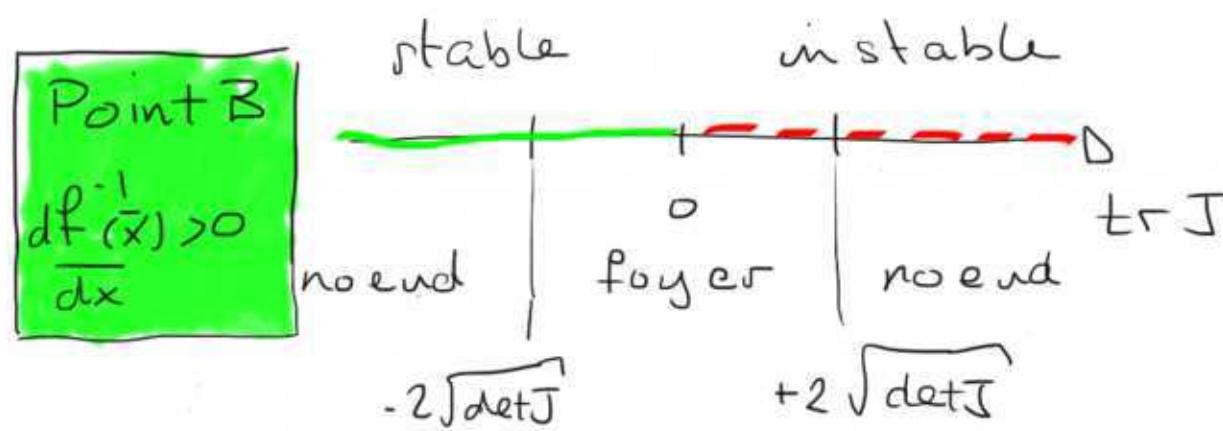
comme $\frac{\partial f^{-1}}{\partial x} > \frac{\partial f^{-1}}{\partial x} \Rightarrow \boxed{\det J > 0}$

la trace de J $\text{tr}J = f_x + g_y$

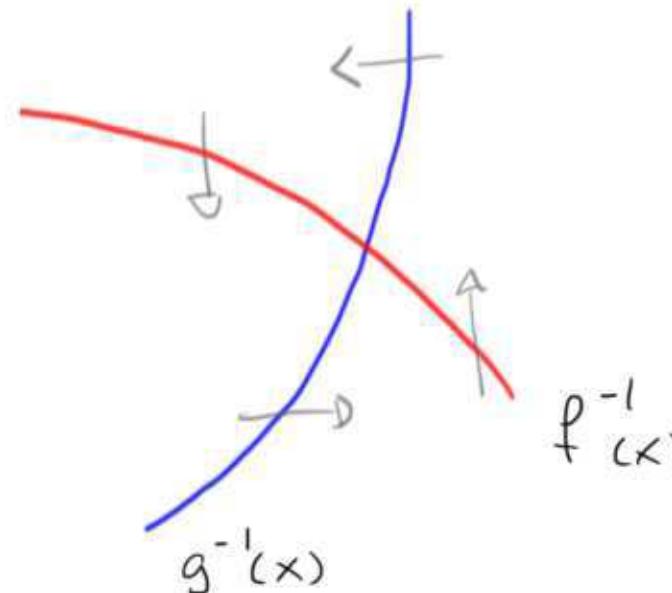
on a 2 cas : $\begin{cases} 4\det J > (\text{tr}J)^2 \text{ foyer} \\ 4\det J < (\text{tr}J)^2 \text{ noeud} \end{cases}$

$\text{tr}J < 0$ stable (asymptotiquement)

$\text{tr}J > 0$ instable



on ne peut déterminer le type de B exactement, mais il est en principe possible d'avoir un noeud ou un foyer, stable ou instable.



Quand $\frac{df^{-1}(x)}{dx} < 0$, la situation est légèrement plus simple. On a toujours $g_x > 0$ (i.e. l'immunité est activée par la tumeur) et $f_y < 0$ (toujours vrai). Aussi $g_y < 0$, mais

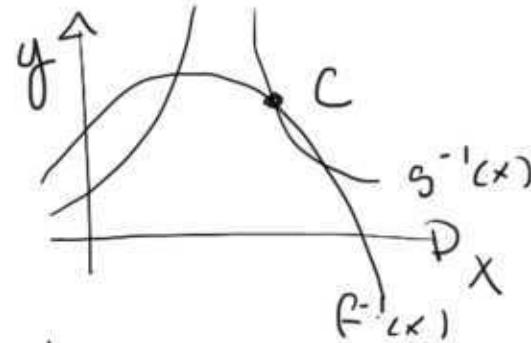
$$\frac{df^{-1}(x)}{dx} < 0 \Rightarrow f_x < 0 \quad \text{On admet une Jacobienne}$$

$$J = \begin{pmatrix} - & - \\ + & - \end{pmatrix} \quad \det J = (+) - (-) > 0$$

et $\text{tr}J = (-) + (-) < 0 \Rightarrow B$ est as. stable
soit un noeud,
soit un foyer.

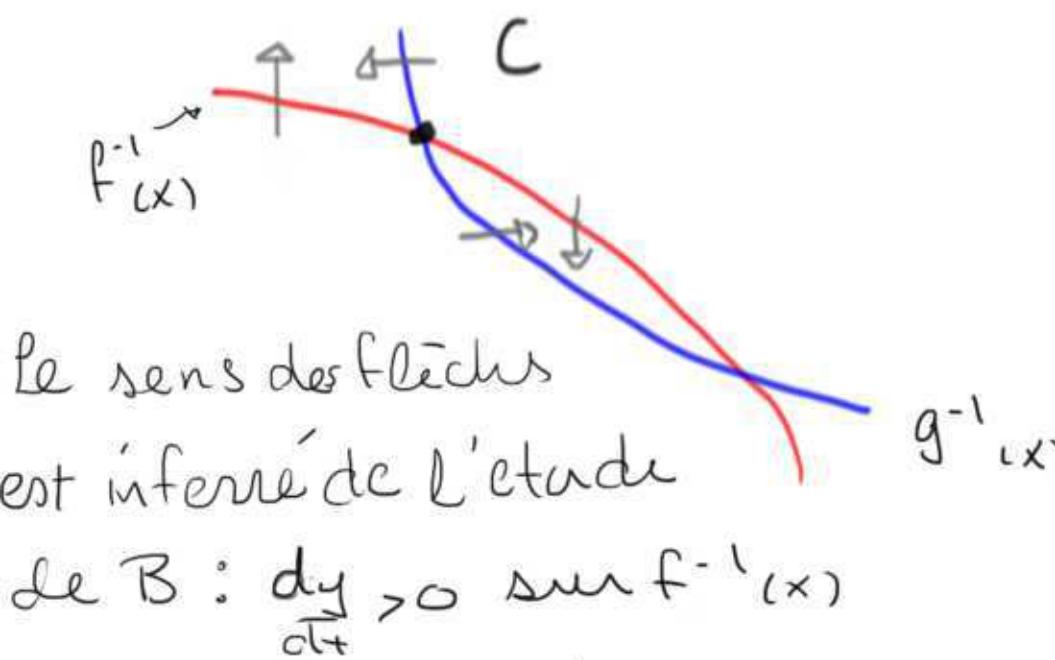
7/

On passe maintenant au point C



on a $g'(x)$ décroissante
et (probablement) $f'(x)$ décroissante aussi.

Comme $f_{yy} < 0$ on a $f_x < 0$ aussi.



Le sens des flèches
est inféré de l'étude

de B : $\frac{dy}{dx} > 0$ sur $f'(x)$

jusqu'au point C

et $\frac{dx}{dt} < 0$ au-dessus
de $f'(x)$

les nullclines nous donnent donc que dy passe de positif à négatif quand x augmente : $g_x < 0$

$$\frac{dg^{-1}}{dx} < 0 \Rightarrow g_y < 0. \text{ On obtient}$$

$$\bar{J} = \begin{pmatrix} - & - \\ - & - \end{pmatrix}$$

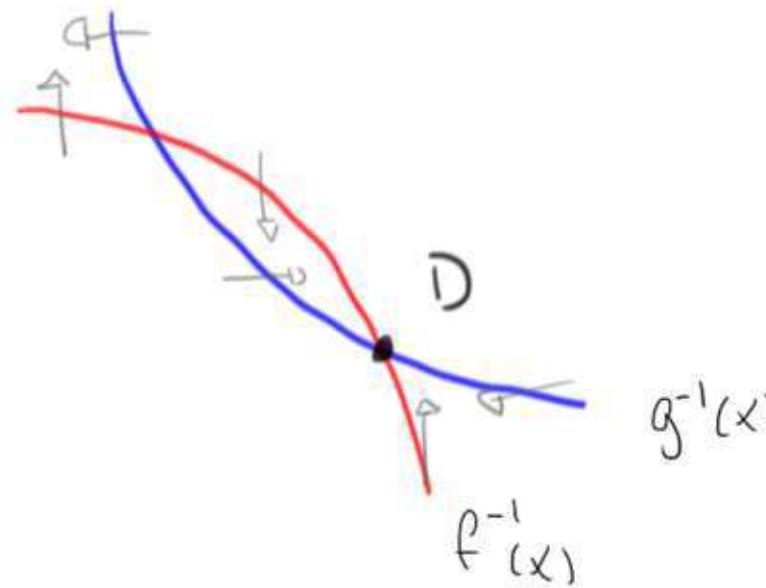
On obtient le signe du $\det \bar{J} = f_x g_y - g_x f_y$
en notant que $\det \bar{J} = \frac{f_x}{f_y g_y} - \frac{g_x}{f_y} = - \frac{df^{-1}}{dx} + \frac{dg^{-1}}{dx}$,

et que $\frac{dg^{-1}}{dx} < \frac{df^{-1}}{dx} : \det \bar{J} < 0$ ce qui implique

que C est un col

Pour le point d'équilibre D, on

a



avec $\frac{df^{-1}}{dx} < 0$ $\frac{dg^{-1}}{dx} < 0$ et

$$\frac{df^{-1}}{dx} < \frac{dg^{-1}}{dx}.$$

Comme pour le point C,

$$J = \begin{pmatrix} - & - \\ - & - \end{pmatrix}, \text{ mais}$$

cette fois-ci $\det J > 0$

de plus $\operatorname{tr} J < 0$, ce qui fait que D est stable.

Pour déterminer si D est un foyer ou un noeud on calcule le discriminant $\Delta = (\operatorname{tr} J)^2 - 4 \det J$

$$= (f_x + g_y)^2 - 4(f_x g_y - g_x f_y) = (f_x - g_y)^2 + 4g_x f_y > 0$$

$\Delta > 0 \Rightarrow$ D est un noeud stable (car valeurs propres réelles et négatives)

Enfin, le point A = $\begin{pmatrix} 0 \\ s/d_y \end{pmatrix}$ s'analyse simplement.

$f_y = 0$! et $f_x > 0$ par hypothèse de croissance. $g_y < 0$ et $g_x > 0$: $J = \begin{pmatrix} + & 0 \\ + & - \end{pmatrix}$

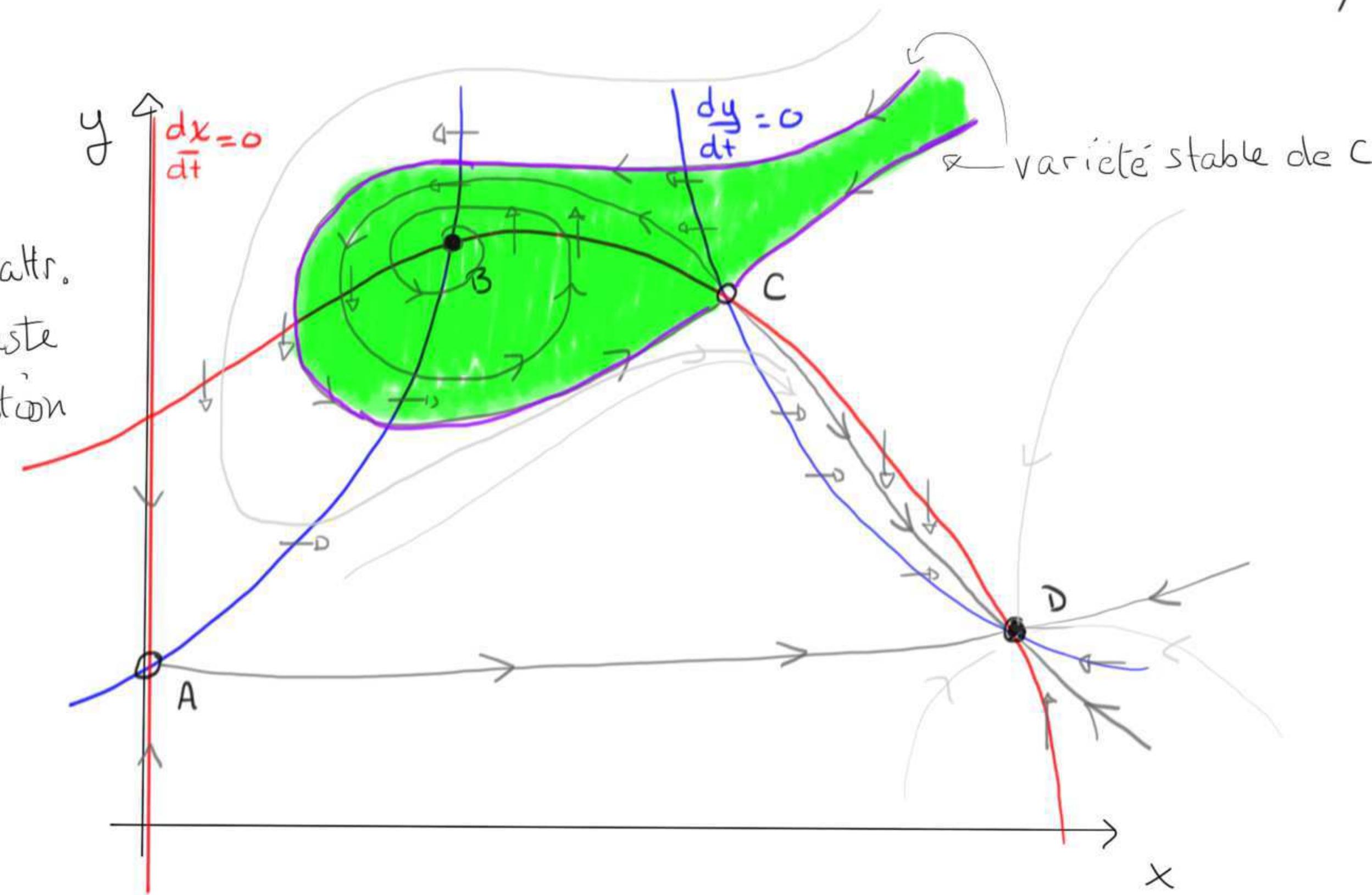
Du coup $\det J < 0$ et on a que

A est un col

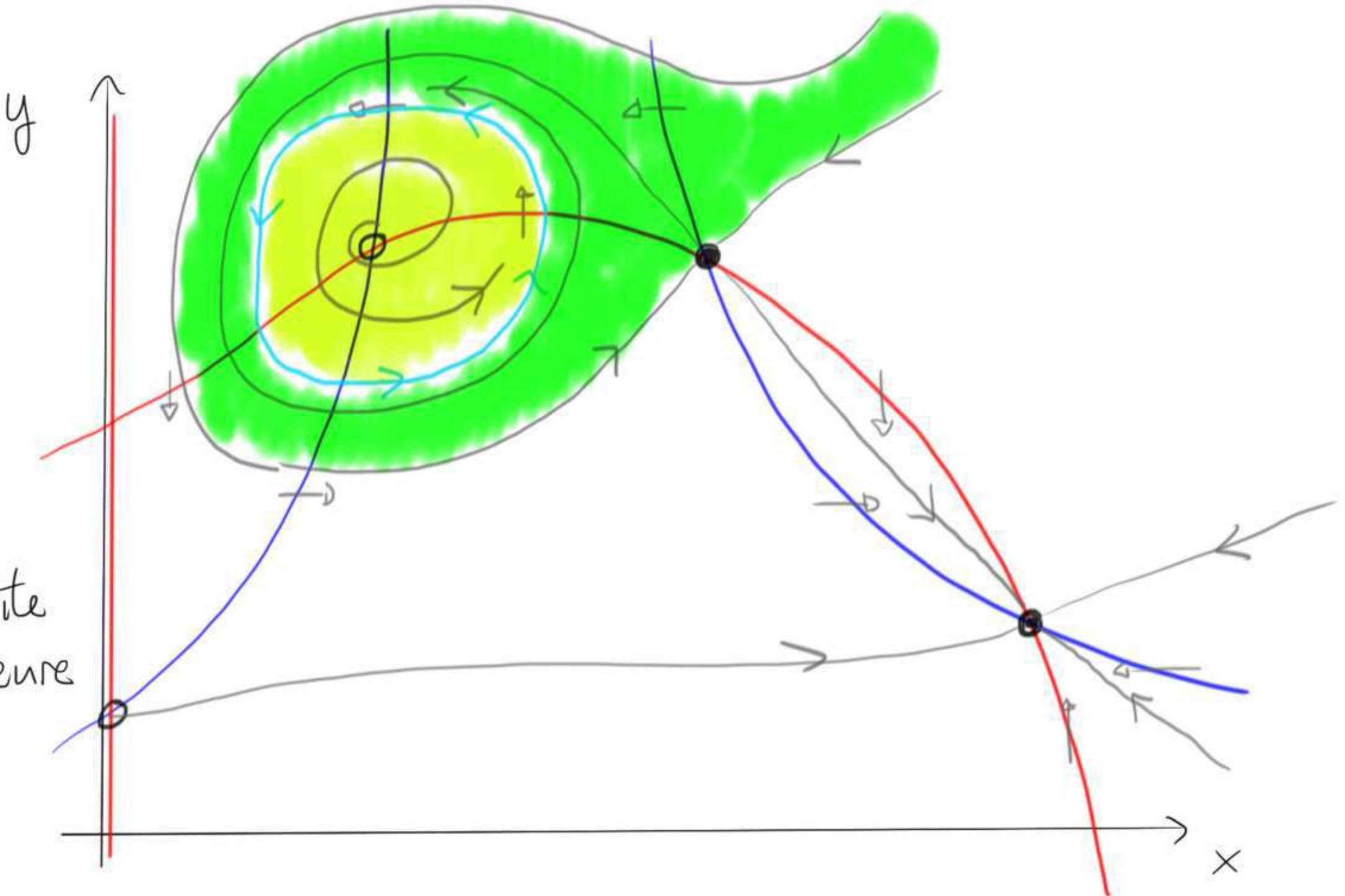
On est prêt à tracer les portraits de phase

Portrait de phase
si B est un foyer
stable

En vert, le bassin d'attr.
du point B. Tout le reste
c'est le bassin d'attraction
de D

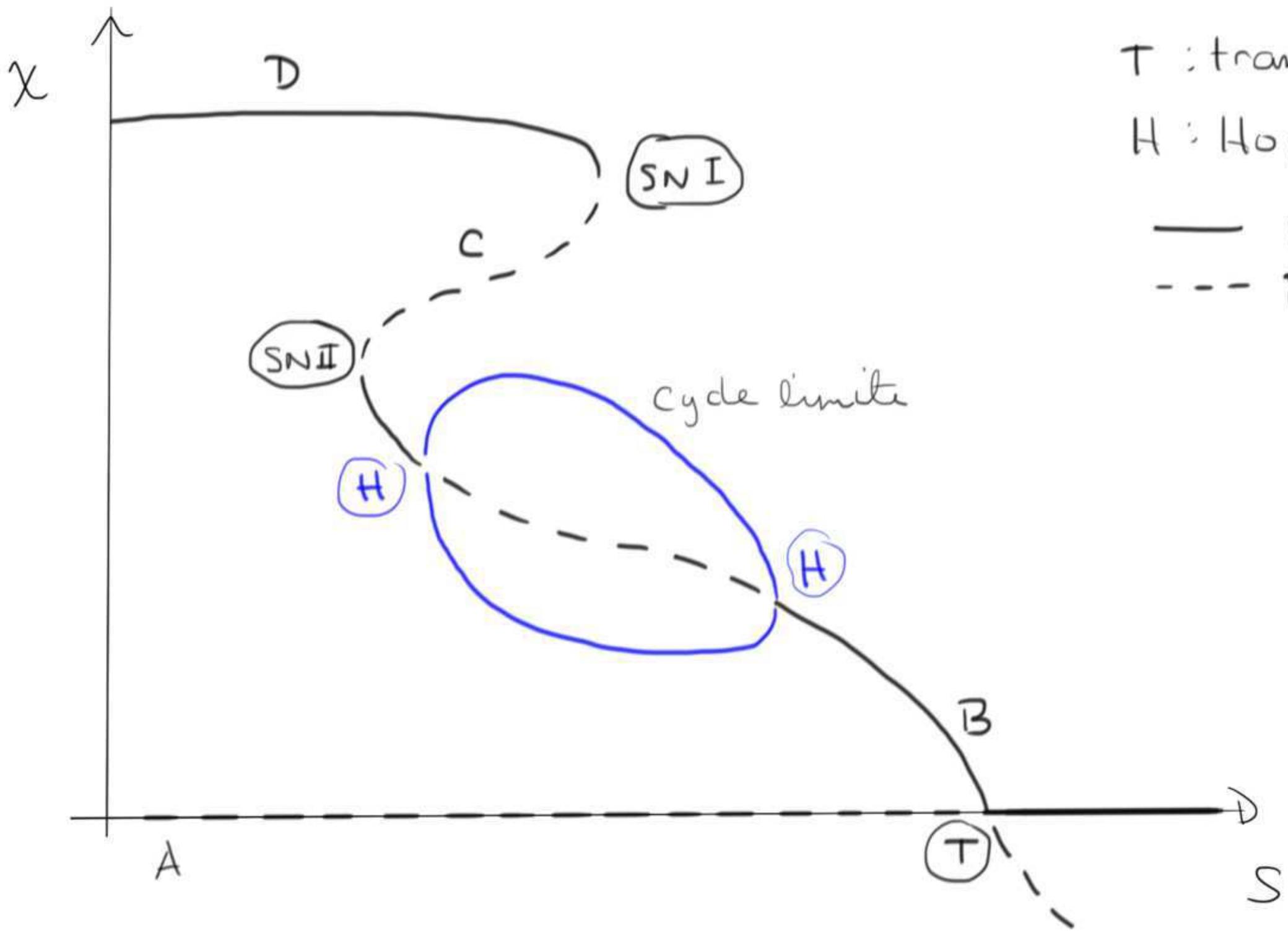
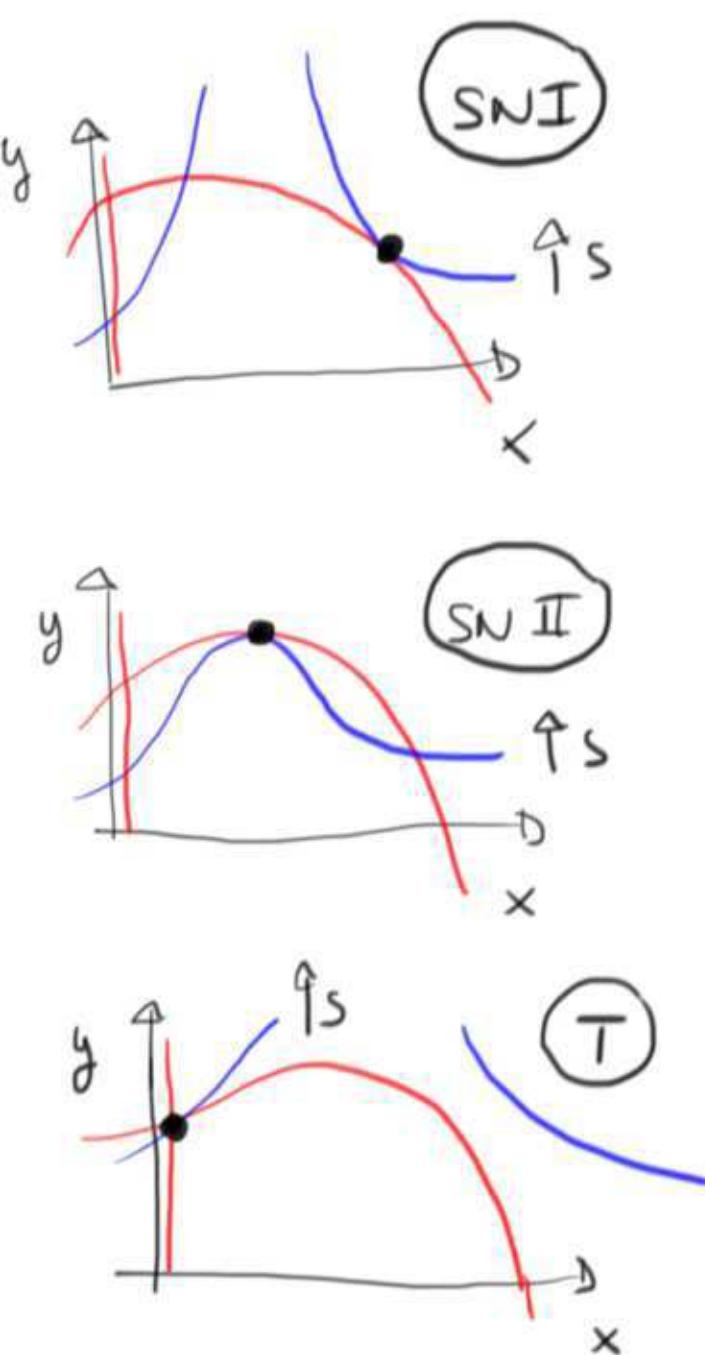


Portrait de phase
quand β est un
foyer instable,
on a un cycle limite
(solution périodique)
En vert, la partie
extérieure du bassin
d'attraction du cycle limite
en jaune, la partie intérieure



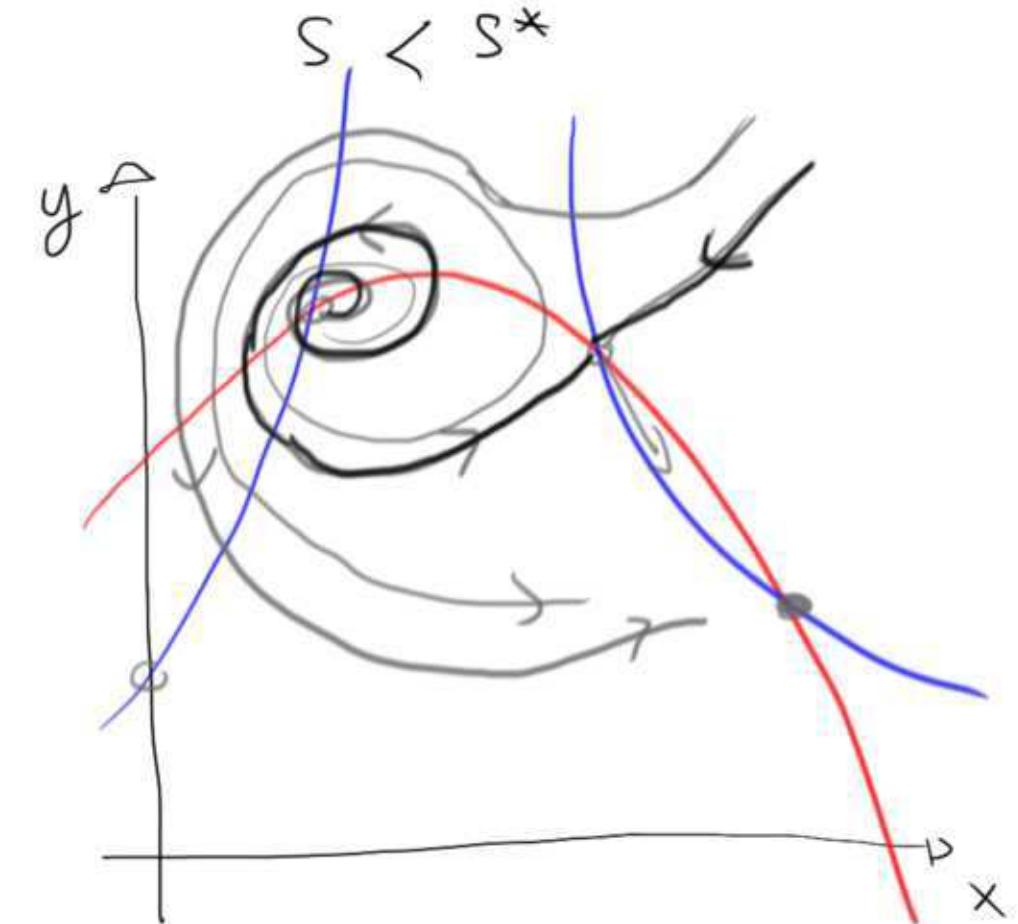
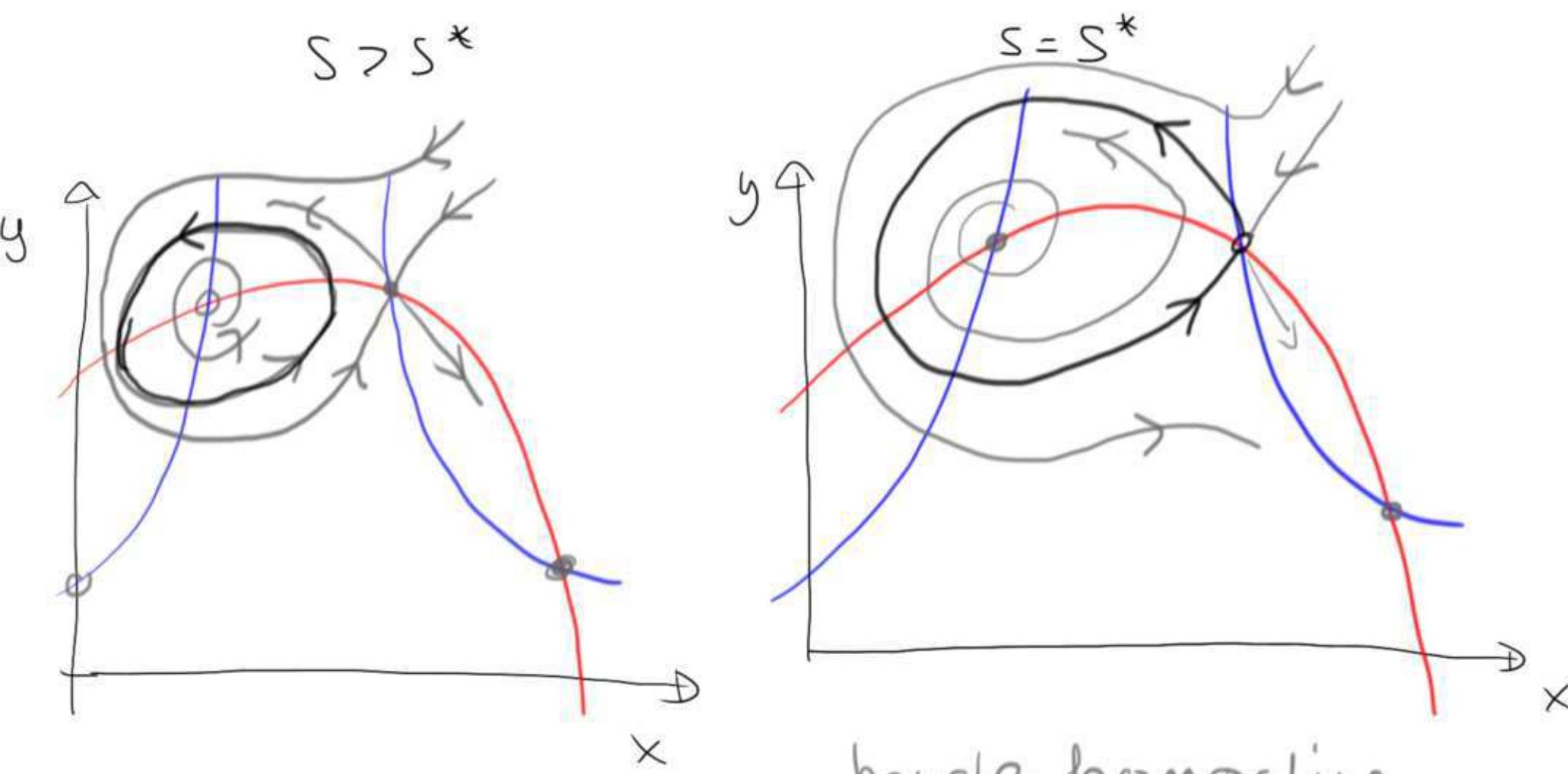
II

Diagramme de bifurcation
paramètre s



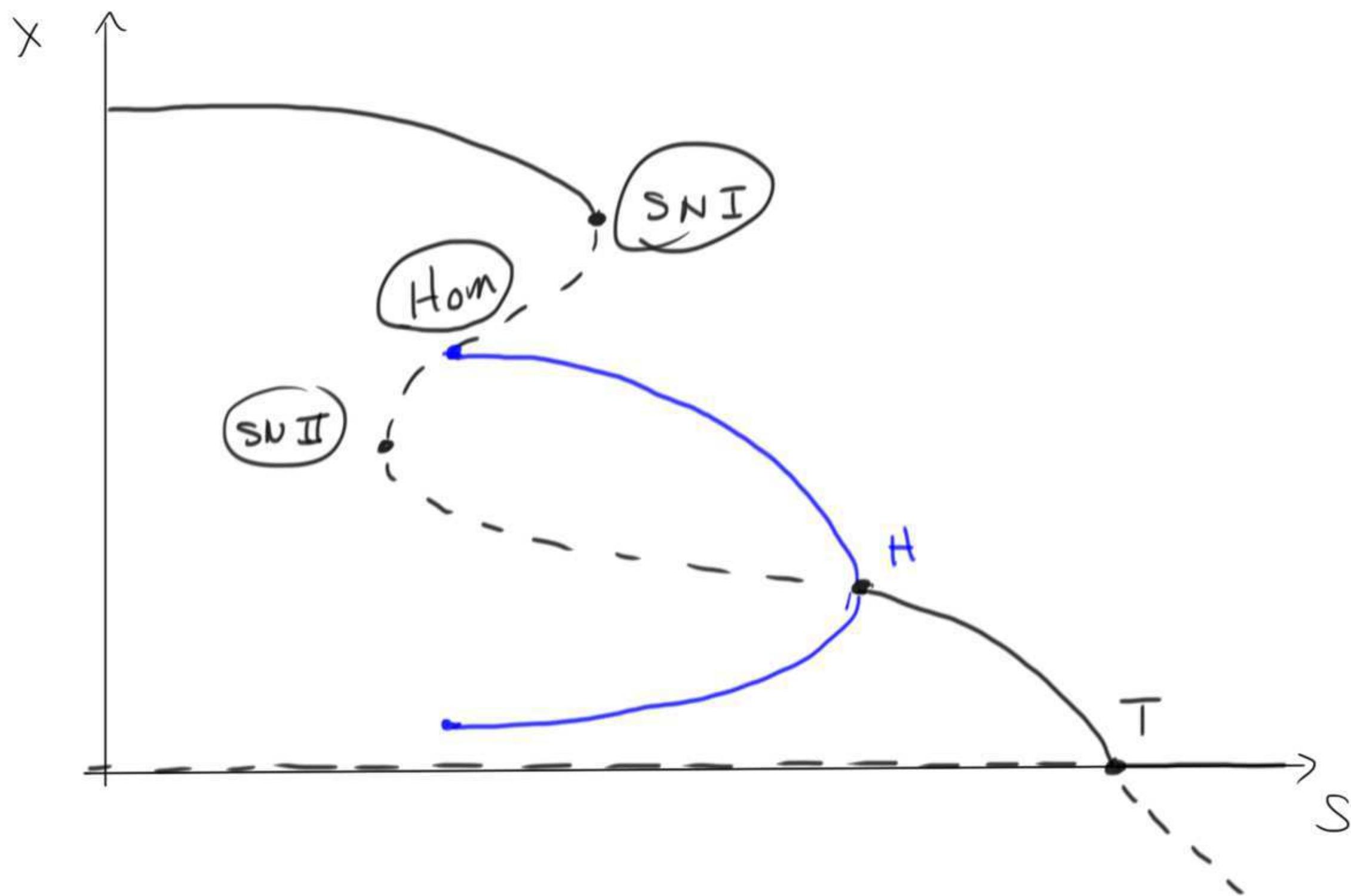
- SN : saddle node
T : transcritique
H : Hopf
— stable
- - - unstable

Bifurcations exotiques : Bifurcation homocline : se produit quand le cycle limite atteint le point col C



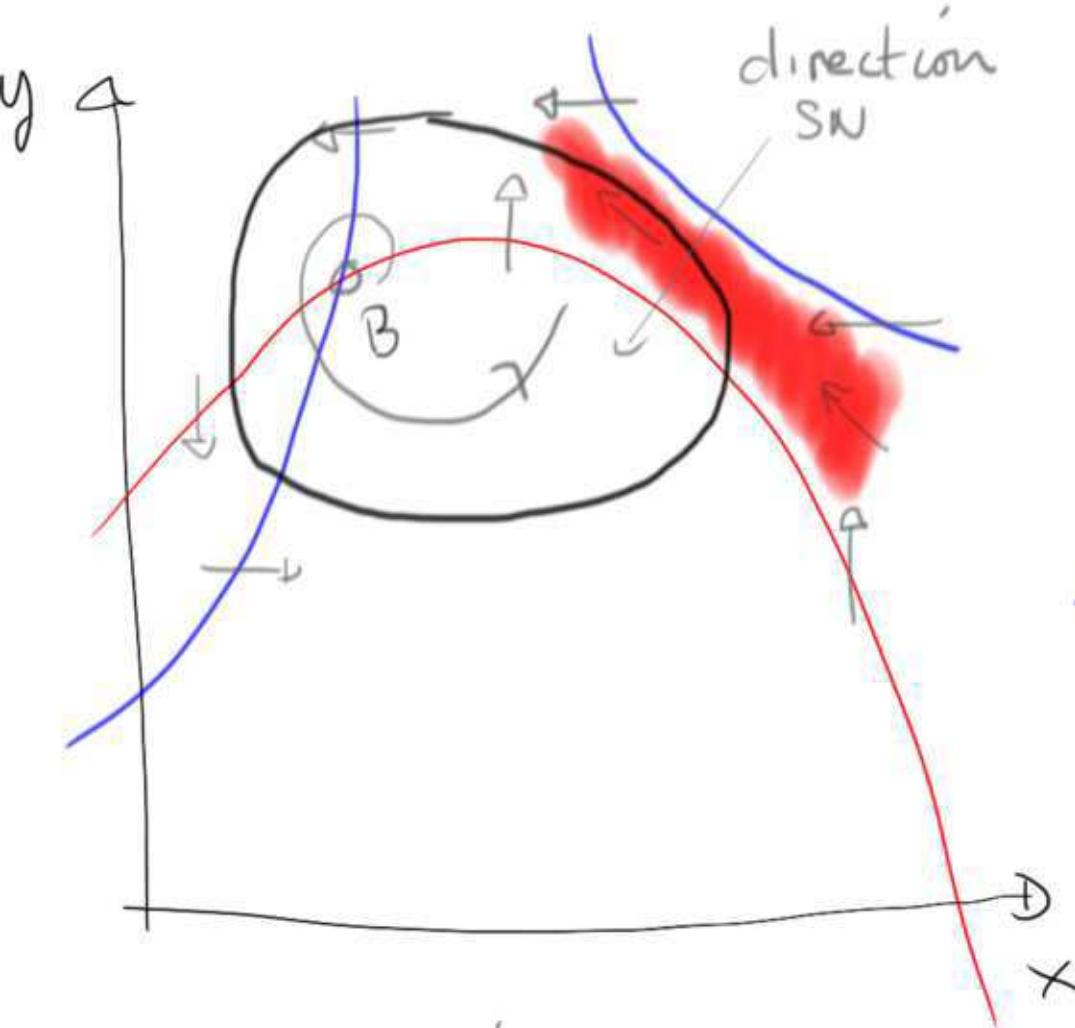
B et C sont instables
toutes les trajectoires
 $\rightarrow D$ sauf les
variétés stables de C
(en noir)

Diagramme de Bifurcation avec
bifurcation homocline



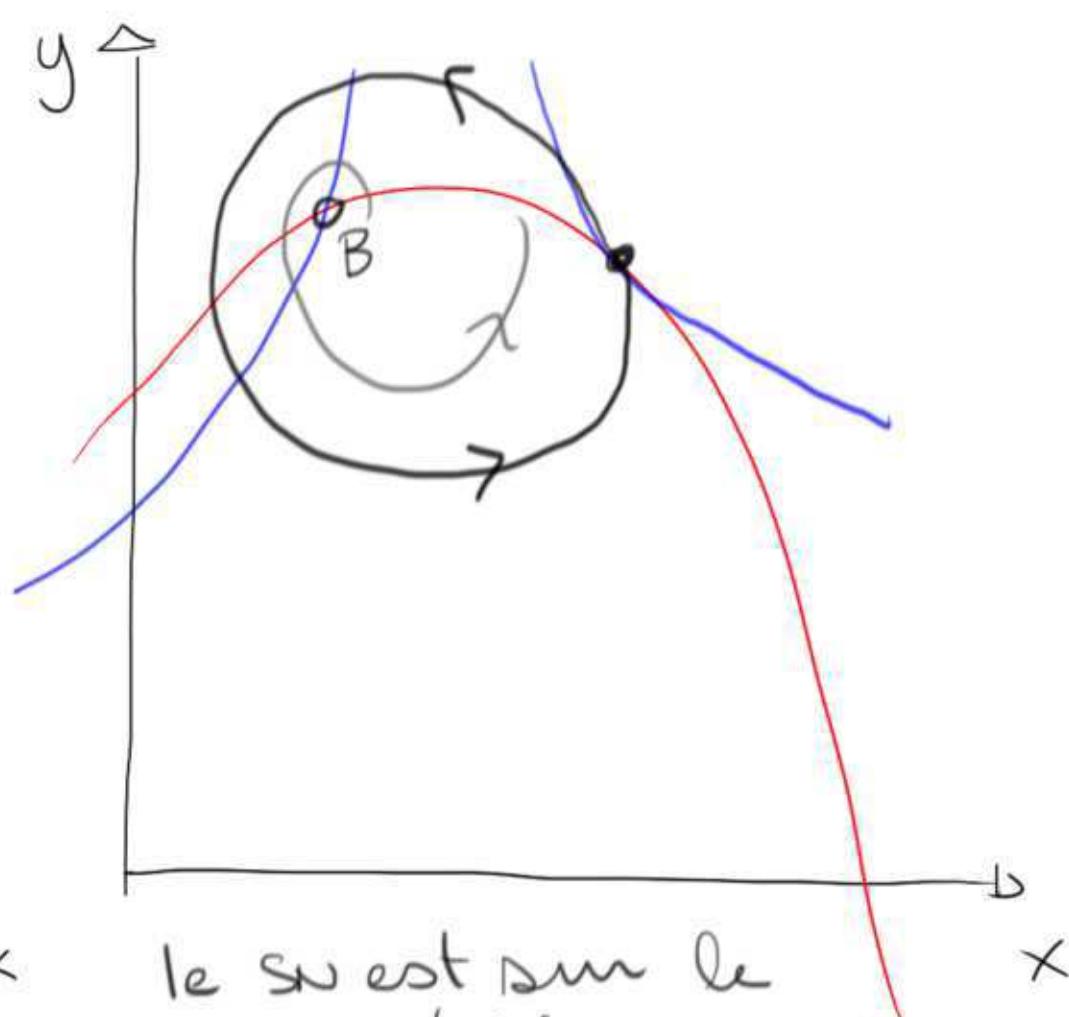
Bifurcation exotique : SNIC saddle-node on invariant cycle

$$S > S^*$$



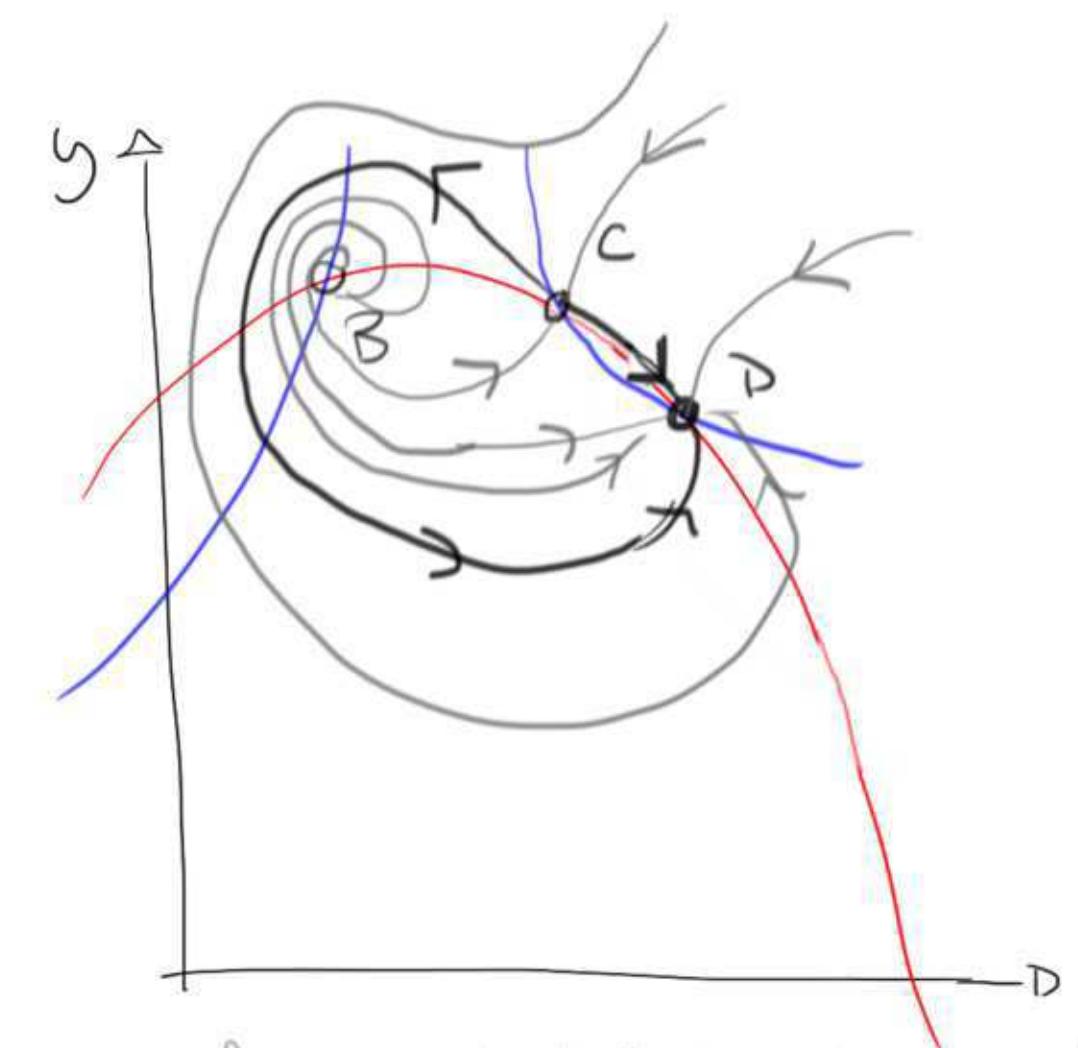
le cycle limite est coincé dans la partie rouge entre les nullclines
le col-noeud est en voie d'apparaître sur le cycle limite

$$S = S^*$$



le sn est sur le cycle limite, créant une boucle homoclinique

$$S < S^*$$



La variété stable de C connecte en D des deux côtés!

Diagramme de bifurcation
avec SNIC

