

Table des matières

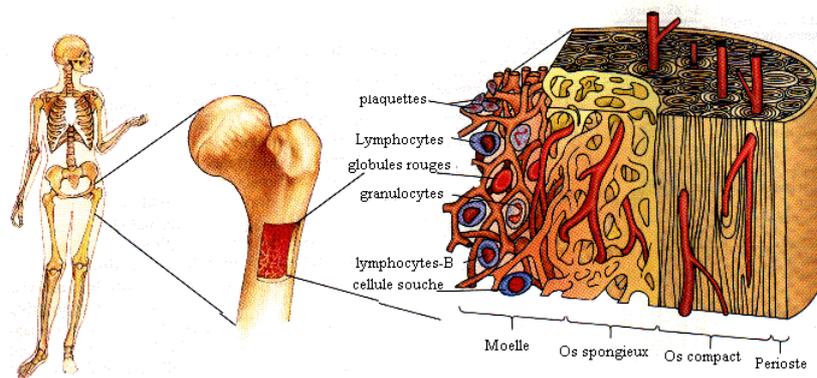
1	Introduction biologique de l'hématopoïèse et du cycle cellulaire	5
2	Équation de Michaelis-Menten	15
3	Fonction de Hill	19
4	Quelques modèles du cycle cellulaire	25
4.1	Modèles continus et structurés	25
4.1.1	Les modèles à 1 structure	25
4.1.1.1	Modèle structuré en âge	25
4.1.1.2	Modèle structuré en maturité	26
4.1.1.3	Modèle structuré en taille	27
4.1.2	Modèles à 2 structures	29
4.1.2.1	Modèle structuré en taille et en maturité	29
4.1.2.2	Modèle structuré en âge et en taille	29
4.1.3	Modèles à 1 structure avec phase de repos	30
4.1.3.1	Modèle structuré en âge avec une phase de repos	30
4.1.3.2	Modèle structuré en âge avec une phase de repos	31
4.1.3.3	Modèle structuré en maturité avec une phase de repos	32
4.1.4	Modèle de division structuré en âge et maturité avec phase de repos	32
4.2	Modèles hybrides	33
5	Méthode des caractéristiques	35
6	Modèles agrégés	43
7	Équations à retard : un aperçu de la théorie	47
7.1	Introduction générale	47
7.2	Origine des équations à retard	49
7.3	Équations différentielles à retard : résultats d'existence et d'unicité	49
7.4	Cas d'une équation autonome	51

Chapitre 1

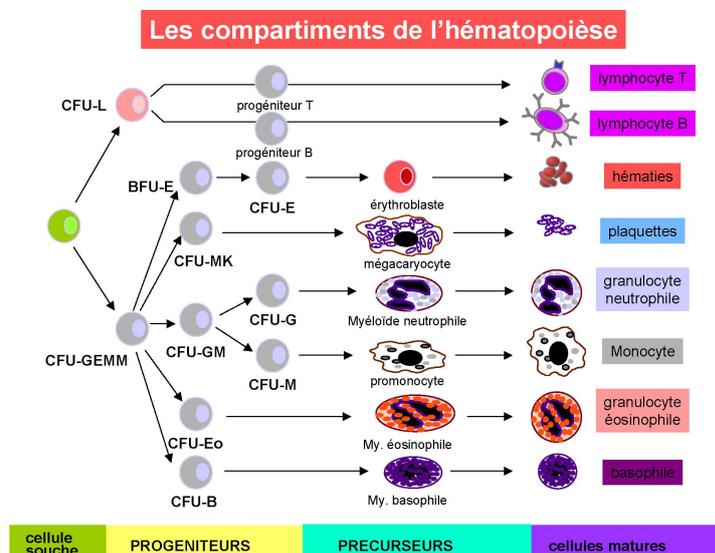
Introduction biologique de l'hématopoïèse et du cycle cellulaire

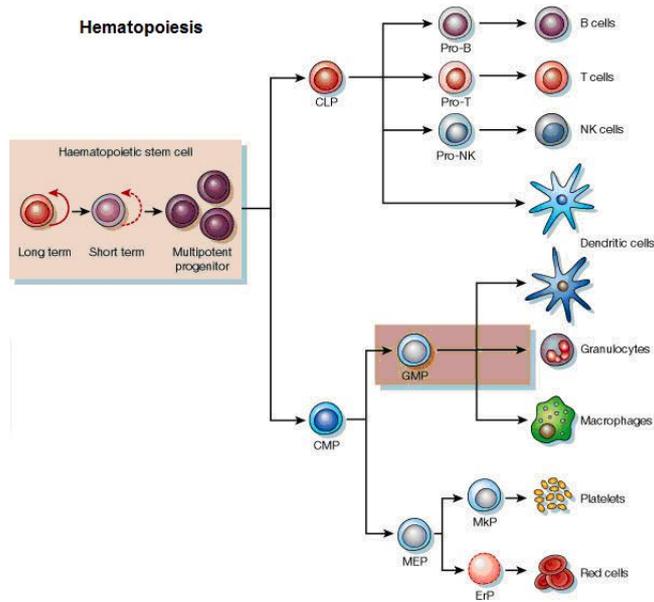
Définition de l'hématopoïèse : Ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines.

Où cela se passe-t-il ?



Rentrons un peu plus dans les détails :

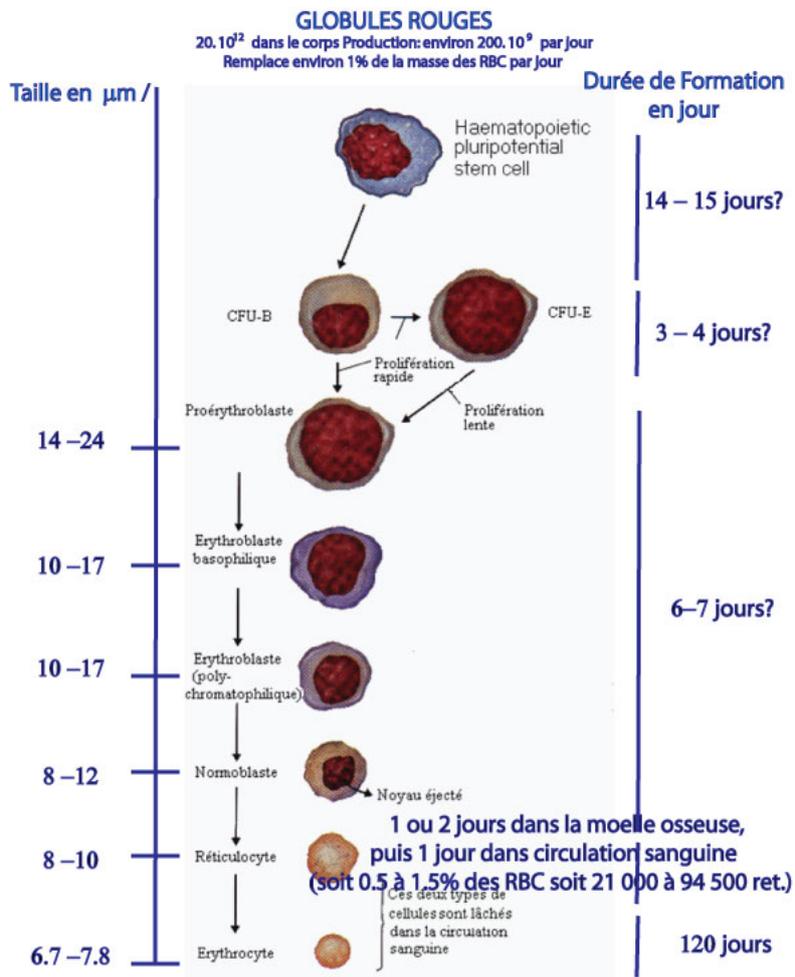




Passons en revue détaillée les différentes lignées :

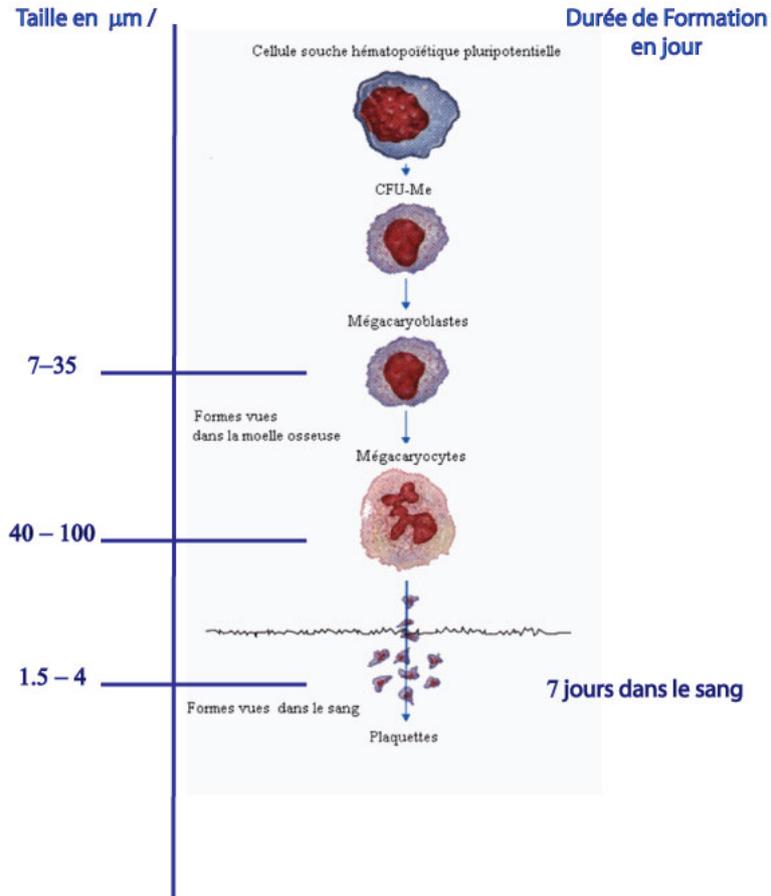
- rouge (érythropoïèse)
- plaquette (mégacaryopoïèse)
- blanche (leukopoïèse)

Erythropoïèse :



Mégacaryopoïèse :

PLAQUETTES
 10^{12} dans le corps Production: environ $100 \cdot 10^9$ par jour
($150 \cdot 10^3$ à $450 \cdot 10^3$ par microlitre)

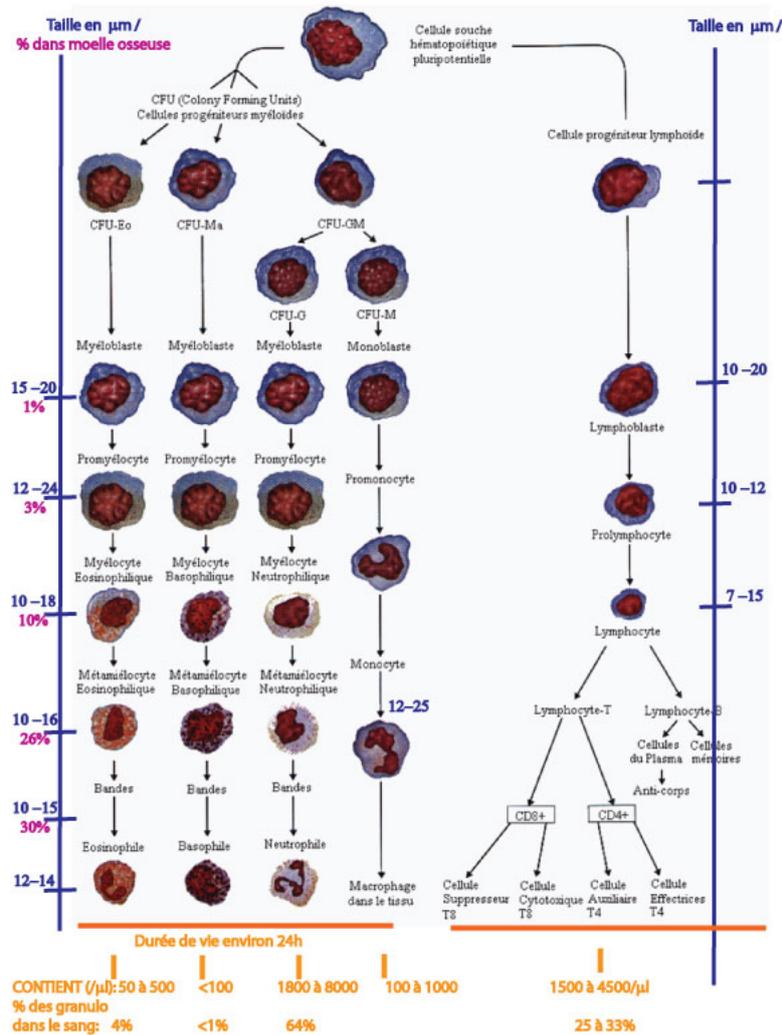


Leukopoïèse :



GLOBULES BLANCS (MYELOIDES ET LYMPHOIDES)

Production: environ $50 \cdot 10^9$ par jour



Modéliser le cycle cellulaire

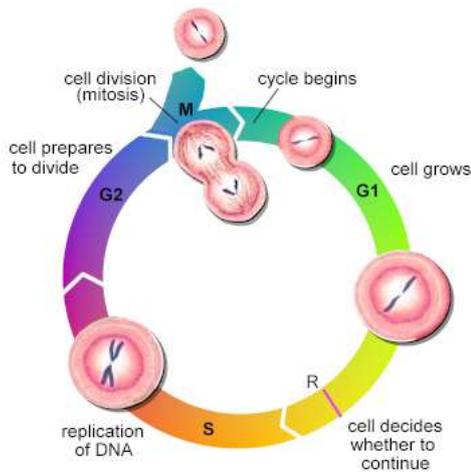


Schéma du cycle cellulaire.
 -Extérieur de l'anneau : I=Interphase, M=Mitose
 -Intérieur de l'anneau : M=Mitose, G₁=Gap1, G₂=Gap2, S=Synthèse
 -Non inclus dans l'anneau: G₀=Gap₀/Repos.
 La durée de la mitose a été exagérée dans le diagramme.

Phase de repos

Le terme post-mitotique est quelques fois utilisé pour se référer aux cellules au repos ou en sénescence. Les cellules non proliférantes entrante en général dans la phase de repos G₀ à la phase

G1 et peuvent rester quiescentes pendant une longue période, voire indéfiniment. (Un exemple le plus courant est le neurone). C'est également le cas pour les cellules pleinement différenciées. La sénescence cellulaire quant à elle est un état qui apparaît en réponse à un défaut dans l'ADN ou une dégradation qui rendrait les cellules filles non viables ; c'est en général une alternative biologique qui amène à l'auto-destruction d'une telle cellule par **Apoptose**.

Interphase

Phase G1 (Gap) : la première phase de l'interphase va de la fin de la phase M précédente jusqu'au début de la synthèse de l'ADN, elle est appelée G1 (G désignant le terme anglais Gap ou Growth). Pendant cette phase, l'activité biosynthétique de la cellule, qui a été considérablement ralentie dans la phase M se poursuit à son maximum. Cette phase est marquée par une synthèse de plusieurs enzymes nécessaires pour la phase S, et principale celles utilisées pour la réplication de l'ADN. La durée de la phase G1 varie considérablement, même parmi les cellules différentes d'une même espèce.

Phase S (Synthèse) : la phase S suivante commence avec la synthèse de l'ADN ; quand celle-ci s'achève, tous les chromosomes se sont répliqués, autrement dit, chacun des chromosome possède deux filles appelées chromatides. Et donc, durant cette phase, la quantité d'ADN a doublé, bien que la ploïdie de la cellule reste la même (NB : La ploïdie d'une cellule caractérise le nombre d'exemplaires de ses chromosomes). Les taux de transcription d'ARN et de synthèse de protéine sont très bas pendant cette phase. Une exception toutefois reste la production d'histone qui n'est effectuée que dans cette phase pratiquement (NB : les histones sont des protéines basiques s'associant à l'ADN pour former la structure de base de la chromatine. Les histones jouent un rôle important dans l'empaquetage et le repliement de l'ADN). La durée de la phase S est relativement constante dans toutes les cellules d'une même espèce.

Phase G2 : les cellules entrent dans la phase G2 qui dure jusqu'à ce que la cellule entre en mitose. Une fois encore, s'opère une synthèse non négligeable de protéines pendant cette phase, impliquant principalement la production de microtubules qui sont nécessaires durant le processus de mitose. L'inhibition de la synthèse de cette protéine pendant cette phase empêche la cellule d'entrer en mitose.

Phase M (Mitose) : la phase M est relativement courte, elle consiste en une division nucléaire (karyokinèse) et une division cytoplasmique (cytokinèse). Dans les plantes et les algues la cytokinèse est accompagnée par la formation d'une nouvelle paroi. La phase M a été structurée en 5 phases distinctes connues sous le nom de prophase, prométaphase, métaphase, anaphase et télophase, conduisant à la cytokinèse.

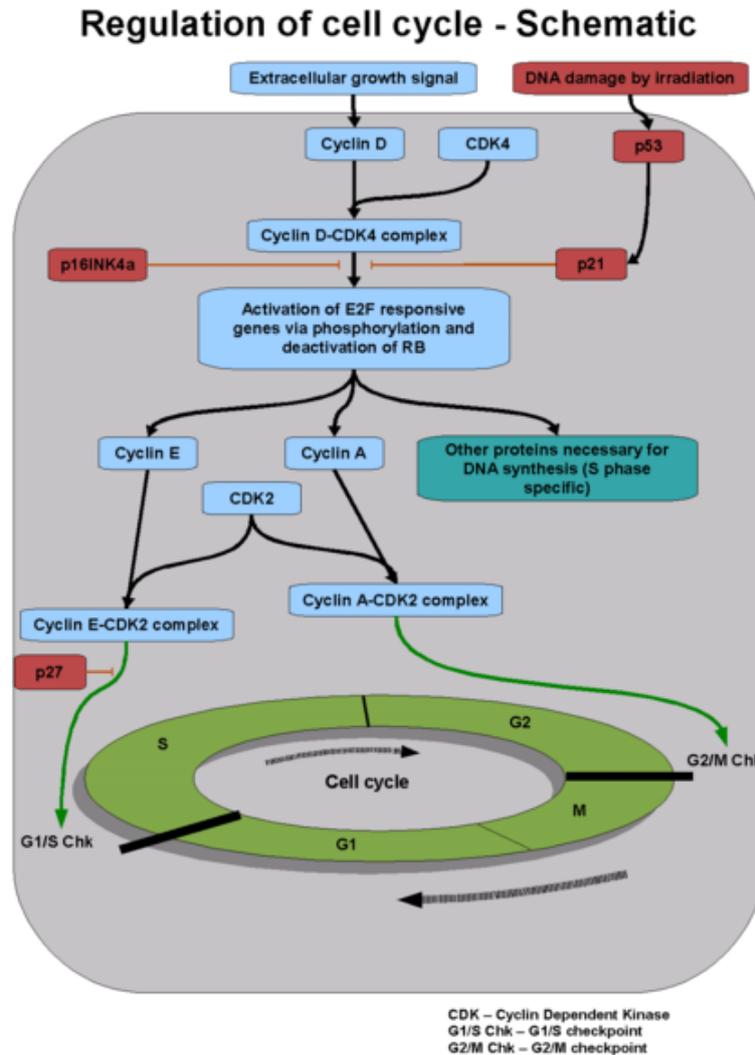
La régulation du cycle cellulaire implique des processus cruciaux pour la survie de la cellule, incluant la détection et la réparation des dégâts génétiques autant que la prévention de la division cellulaire non contrôlée. Les événements moléculaires qui contrôlent le cycle cellulaire sont structurés et ont une direction bien précise : autrement dit, chacun des processus se déclenche d'une façon séquentielle et il est impossible d'inverser le cycle.

Régulation du cycle cellulaire

Les cyclines sont une famille de plusieurs protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. Au moment d'agir pendant le cycle cellulaire d'une jeune cellule, les cyclines sont produites et interagissent avec leurs protéines kinases cycline-dépendantes (Cdk) spécifiques afin de les activer en formant des facteurs de promotion de la maturation, ce qui déclenchera la progression de la cellule vers l'interphase. Les niveaux des cyclines chutent ensuite entraînant l'inactivation des Cdk, ce qui déclenchera le processus de mitose puis mènera finalement à l'aboutissement de la division de la cellule devenue mère en deux cellules filles. Le cycle recommence ensuite

avec une remontée des niveaux de ces protéines dans les cellules filles, qui par leurs variations régissent le cycle cellulaire ont été appelées cyclines.

La découverte des cyclines, des Cdk et de leurs rôles dans la régulation du cycle cellulaire par Leland H. Hartwell, Sir Tim Hunt et Sir Paul Nurse leur aura valu de recevoir en 2001 le prix Nobel de physiologie ou médecine.



Rôle des cyclines et CDK

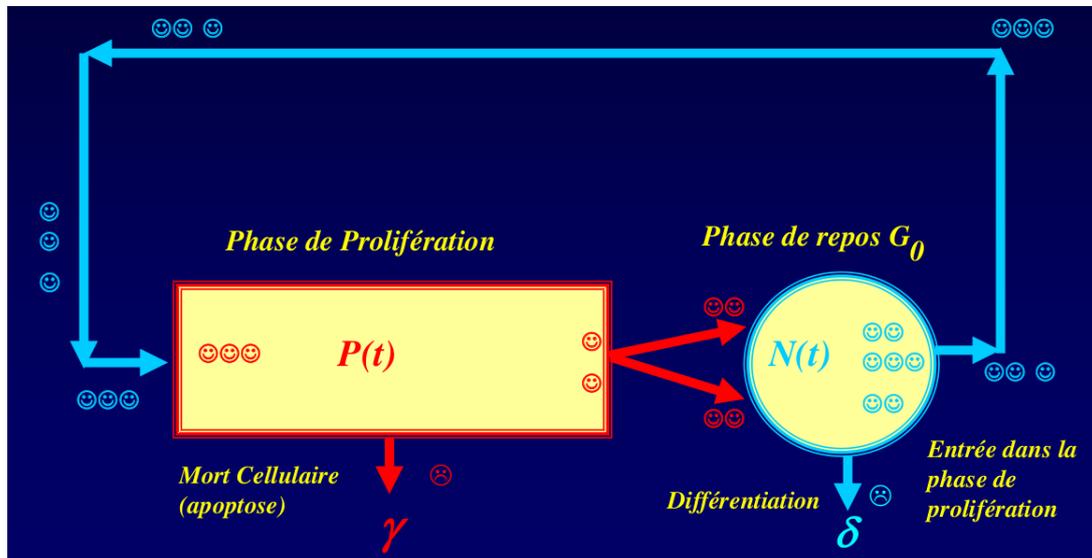
Deux classes clés de molécules régulatrices, les cyclines et les cyclines dépendantes kinases (CDK), déterminent la progression de la cellule pendant le cycle cellulaire.

La plupart des gènes codant les cyclines et les CDK sont conservés parmi tous les eukaryotes, mais en général, les organismes plus complexes ont des systèmes de contrôle du cycle cellulaire plus élaborés qui incorporent plus de composantes individuelles. Plusieurs des principaux gènes ont été identifiés en premier chez la levure. Lors de la nomenclature génétique *cdc* signifiait cell division cycle suivi par un numéro d'identification, par exemple *cdc25*.

Les cyclines forment des sous unités de régulations et les CDK des sous unités catalytiques ; les cyclines n'ont pas d'activité catalytique, et les CDK sont inactives en l'absence d'une cycline partenaire. Quand elles sont activées par une cycline, les CDK produisent une réaction biochimique appelée phosphorylation qui active ou inactive les protéines cibles pour orchestrer une entrée coordonnée dans la phase qui suit dans le cycle cellulaire. Des combinaisons différentes de cyclin-CDK déterminent un processus de protéines ciblées. Les CDK sont exprimées à l'intérieur de la cellule tandis que les cyclines sont synthétisées lors des différentes étapes du cycle cellulaire,

en réponse à des nombreuses variétés de signaux.

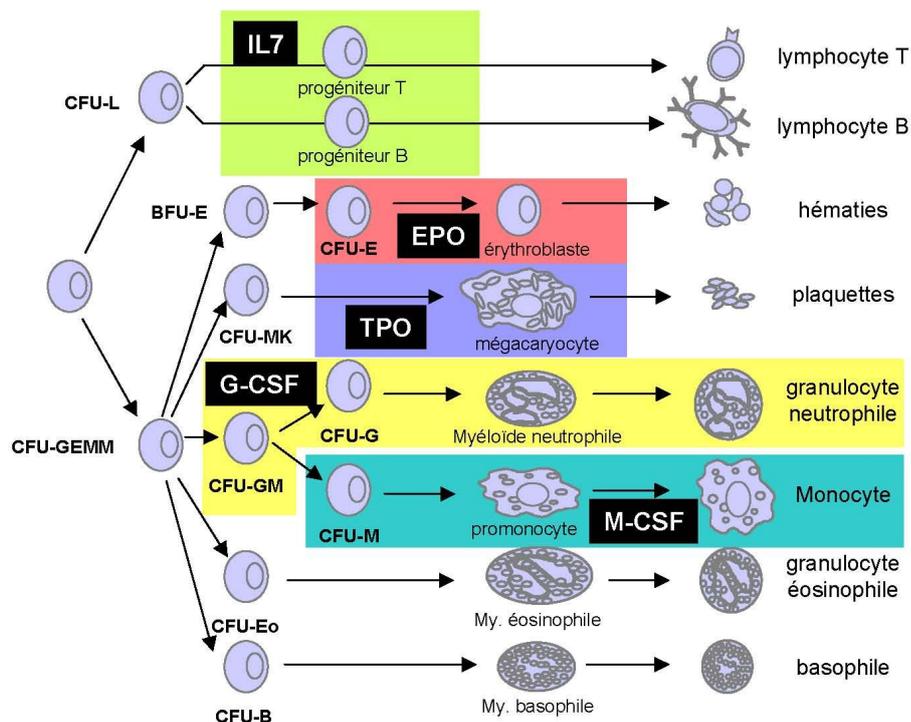
Le cycle cellulaire



Les différents contrôles agissant sur la division de cellules hémapoïétiques

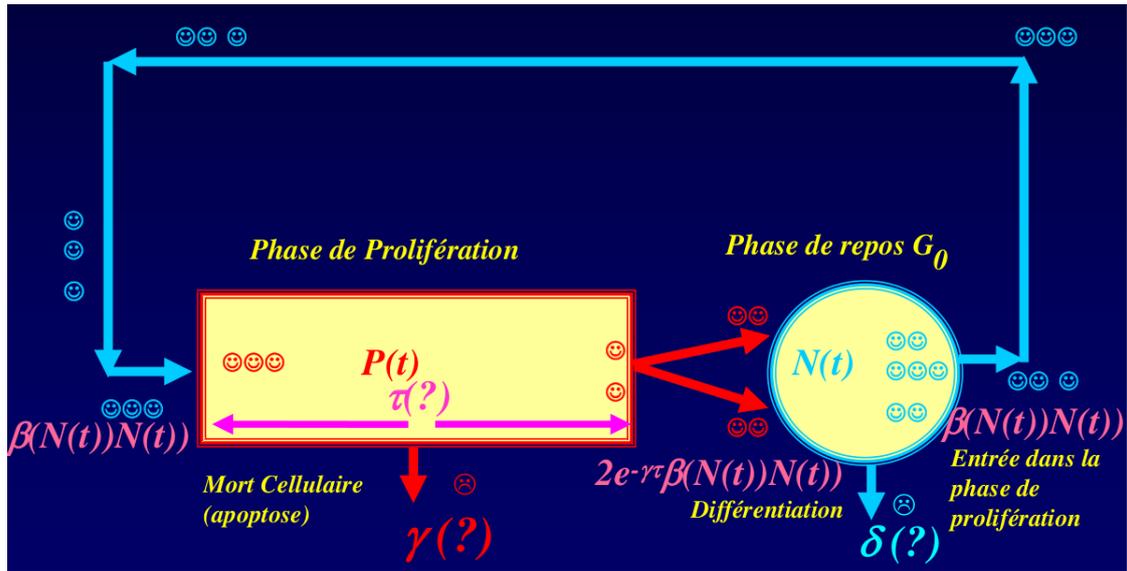
Les facteurs de croissance

Exples: IL-7 « interleukine 7 », EPO « erythropoïétine », TPO « thrombopoïétine », G-CSF « granulocyte colony stimulating factor », M-CSF « monocyte colony stimulating factor »



Comment contrôler et où ?

Présentation des paramètres du cycle cellulaire



Contrôle : deux autres exemples

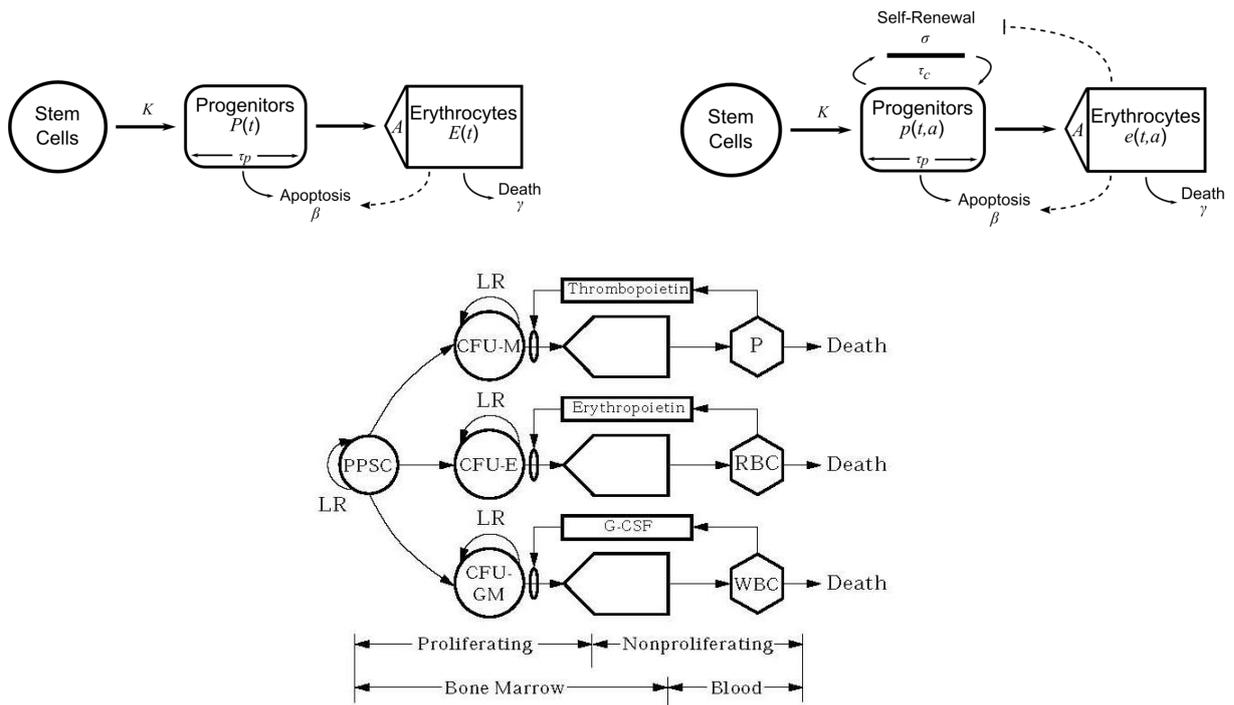
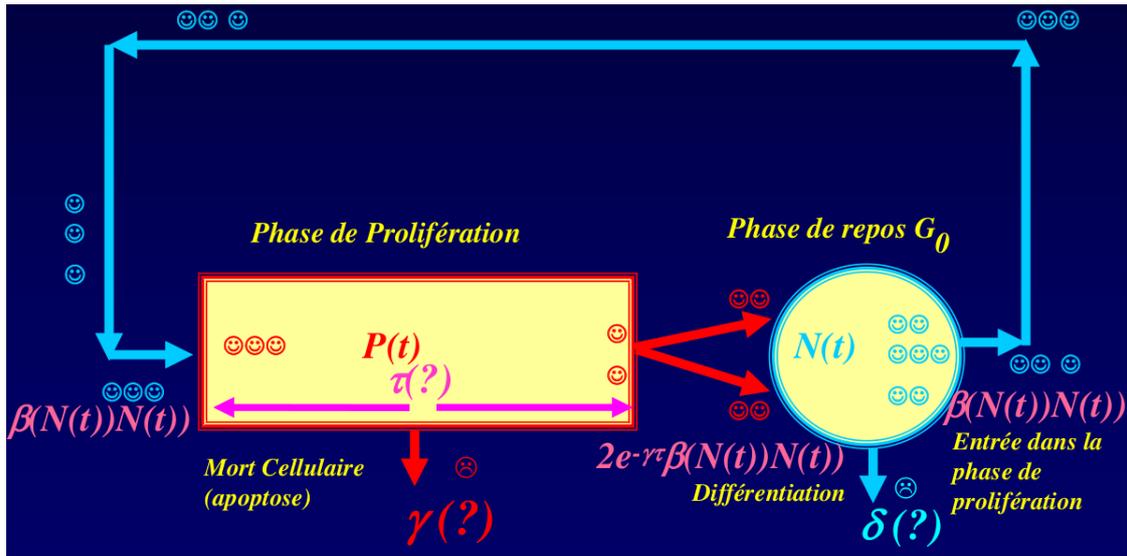


FIG. 1. The architecture of hematopoietic regulation. This figure gives a schematic representation of the architecture and control of platelet (P), red blood cell (RBC), and white blood cell (WBC, including neutrophils and monocytes) production. (Basophil and eosinophil lines not indicated.) Various presumptive control loops mediated by thrombopoietin (TPO), erythropoietin (EPO), and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) are indicated, as well as putative local regulatory (LR) loops within the various committed and pluripotential stem cell populations. CFU refers to the various colony forming units (M = megakaryocyte, E = erythroid, and GM = granulocyte/monocyte) which are the *in vitro* analogs of the *in vivo* committed stem cells (CSC). PPSC denotes the pluripotential myeloid stem cell population. Adapted from Mackey (1996).

Revenons au cycle cellulaire.



Comment définit-on en général les fonctions de contrôle ?

Rétro-contrôle positif - rétro-contrôle négatif

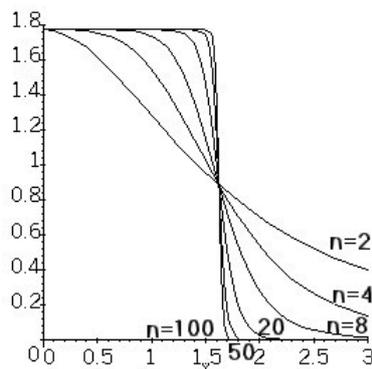
- Michaelis Menten (en cours)
- Fonction de Hill (une généralisation)

Expression de $\beta(N)$

$$\beta(N) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + N^n}$$

où

- β_0 est le taux maximum de tous les mouvements allant de G0 vers la prolifération
- θ est la population de cellules en G0 pour laquelle le taux de cellules en mouvement de G0 vers la prolifération est de 1/2 sa valeur maximum β_0
- n caractérise la sensibilité du taux d'entrée β par rapport aux changements de taille de G0.



Approximation des solutions

Observons que si $n \rightarrow +\infty$ alors la boucle de contrôle β peut être approximée par une fonction de Heaviside.

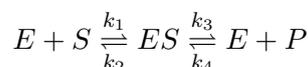
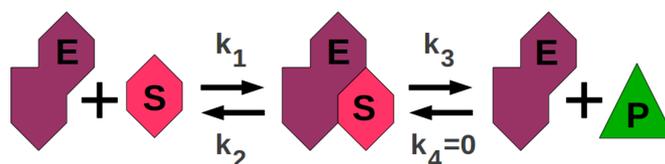
$$\beta(x) = \beta_0 [1 - H(x - \theta)] \quad \text{où} \quad H(y) = \begin{cases} 1 & \text{si } y \geq 0 \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

Chapitre 2

Équation de Michaelis-Menten

Leonor Michaelis (1875-1949, Allemagne) et Maud Menten (1879-1960, Canada) sont à l'origine de ces travaux.

Cette équation permet de décrire la cinétique d'une réaction catalysée par une enzyme (E) agissant sur un substrat (S) pour donner un produit.



On note k_1 , k_2 , k_3 et k_4 les constantes des vitesses de réactions chimiques.

On fait ensuite les deux hypothèses simplificatrices :

1. Pas de réaction inverse entre le complexe ES et $(E + P)$.
Autrement dit, quand le produit est formé on ne peut pas revenir en arrière (cad $k_4 = 0$).
2. Hypothèse de pré-équilibre rapide : on suppose que la réaction $E + S \rightleftharpoons ES$ est beaucoup plus rapide que la réaction $ES \rightarrow E + P$.
Autrement dit, k_1 et k_2 sont très grands par rapport à k_3
Donc quand la réaction $ES \rightarrow E + P$ a lieu on est déjà à l'état d'équilibre pour la formation de ES .
Donc $\frac{d[ES]}{dt} = 0$.

Soit v la vitesse de la transformation d'un substrat par une enzyme.

– Vitesse de formation du complexe $[ES]$:



– Vitesse d'élimination du complexe $[ES]$:



Lorsqu'on est à l'état d'équilibre $\frac{d[ES]}{dt} = 0$, la concentration enzyme-substrat est constante, et on a donc la vitesse de formation qui est égale à la vitesse d'élimination.

Autrement dit,

$$k_1[E][S] = (k_2 + k_3)[ES]$$

c'est-à-dire

$$[ES] = \frac{k_1}{k_2 + k_3} [E][S], \quad (2.1)$$

soit encore

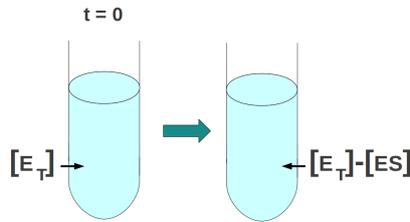
$$\frac{[E][S]}{[ES]} = \frac{k_2 + k_3}{k_1} = K_m, \quad (2.2)$$

constante de Michaelis.

Problème : $[ES]$ est en général très difficile à évaluer expérimentalement. On cherche donc à s'en débarrasser à l'aide d'autres informations.

On remarque que

$$[E] = [E_T] - [ES]. \quad (2.3)$$



D'après (2.1), (2.2) et (2.3)

$$[ES] = \frac{1}{K_m} ([E_T] - [ES])[S]$$

$$[ES] + \frac{[ES][S]}{K_m} = \frac{[E_T][S]}{K_m}$$

$$[ES] \left(1 + \frac{[S]}{K_m} \right) = \frac{[E_T][S]}{K_m}$$

Donc

$$[ES] \frac{K_m + [S]}{K_m} = \frac{[E_T][S]}{K_m}$$

$$\Leftrightarrow [ES] = \frac{K_m}{K_m + [S]} \frac{[E_T][S]}{K_m}$$

$$[ES] = \frac{[E_T][S]}{K_m + [S]}. \quad (2.4)$$

Or, on a vu que v est la vitesse de transformation d'un substrat en produit grâce à l'enzyme, donc $v \simeq k_3[ES]$.

On a donc, d'après (2.4)

$$v = k_3 \frac{[E_T][S]}{K_m + [S]}. \quad (2.5)$$

L'enzyme, en présence d'une forte concentration en substrat, devient saturée. On aura alors à v_{max} $[ES] = [E_T]$ (on réquisitionne tous les enzymes quand le substrat est à saturation) et

$$v_{max} = k_3[E_T] \left(= \lim_{S \rightarrow +\infty} v \right).$$

On a alors

$$\frac{v}{v_{max}} = k_3 \frac{[E_T][S]}{K_m + [S]} \frac{1}{k_3[E_T]}$$

c'est-à-dire

$$\frac{v}{v_{max}} = \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

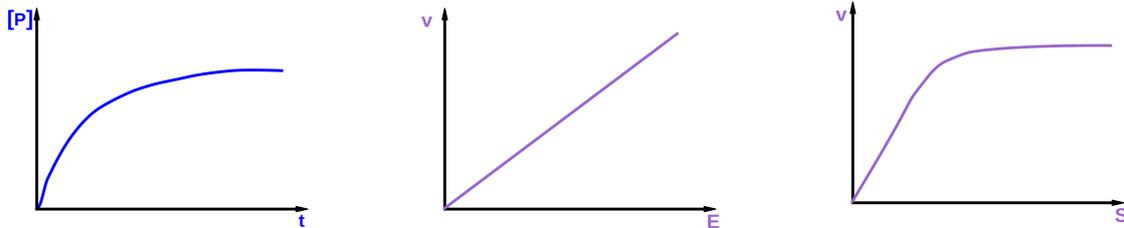
d'où

$$v = v_{max} \frac{[S]}{K_m + [S]}, \tag{2.6}$$

équation de Michaelis-Menten.

C'est l'équation décrivant la réaction enzymatique (fin des années 1920).

Défaut de cette réaction : elle ne permet pas de prendre en compte des comportements complexes comme la multiplicité des substrats ou l'existence de plusieurs sites actifs présentant des comportements coopératifs ou anti-coopératifs.

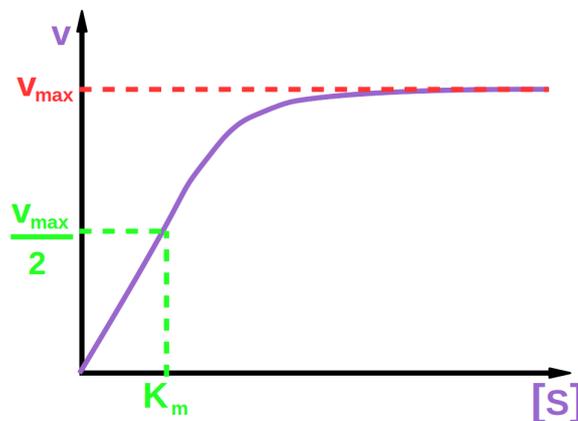


Interprétation de la constante de Michaelis K_m : si $\bar{v} = \frac{v_{max}}{2}$, on a

$$\frac{v_{max}}{2} = v_{max} \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

$$\frac{1}{2} = \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

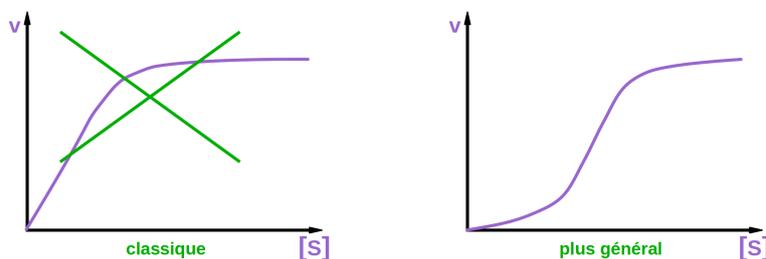
donc $K_m = [S]$.



Chapitre 3

Fonction de Hill

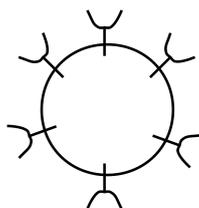
Comme on l'a dit précédemment, certaines enzymes (tels que l'hémoglobine) ne suivent pas la cinétique de saturation classique de Michaelis-Menten.



Ce processus est décrit par les **fonctions de Hill**.

Exemple avec le cas d'une cellule

Chaque cellule possède sur sa membrane des récepteurs sensibles aux régulateurs commandant sa mitose.



Lorsqu'une molécule d'un régulateur se lie à un récepteur, celui-ci devient actif et si tous les récepteurs nécessaires sont actifs, la mitose peut démarrer.

Remarque : Même si l'activation d'un récepteur reste un phénomène mal connu à l'heure actuelle, il apparaît clairement que la réponse cellulaire est proportionnelle au nombre de récepteurs membranaires activés.

Modélisation

Notations :

$[G]$: concentration de régulateurs

$[R]$: concentration de récepteurs libres

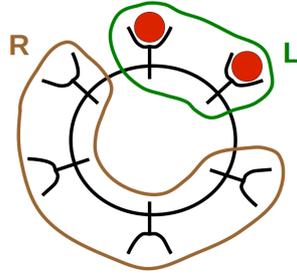
$[L]$: concentration de récepteurs activés

$[C]$: concentration de cellules étudiées

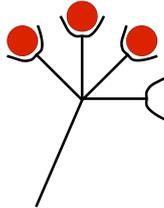
Nombre total de récepteurs :

$$[R] + [L] = m[C]$$

où m est le nombre moyen de récepteurs (spécifiques aux régulateurs) par cellule.



Si n molécules de régulateurs sont nécessaires pour activer un récepteur, alors la relation entre le récepteur et le régulateur s'effectue suivant la loi



Remarque : En général, $n = 1, 2, 3$.

Rappel de chimie : Loi de Gulberg et Waage (loi d'action de masse).

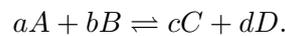
Pour toute réaction à l'équilibre, si

A, B : réactifs

C, D : produits

a, b, c, d : coefficients stœchiométriques

On a alors



On a à l'équilibre une relation

$$K(t) = \frac{(\mathcal{A}(C))^c (\mathcal{A}(D))^d}{(\mathcal{A}(A))^a (\mathcal{A}(B))^b}$$

où $K(t)$ est un paramètre qui ne dépend que de la température et \mathcal{A} est l'activité dont la définition en solution aqueuse est la suivante :

$\mathcal{A}(\text{solvant}) = \mathcal{A}(H_2O) = 1$

$\mathcal{A}(\text{solide}) = 1$

$\mathcal{A}(\text{corps soluble}) = \text{sa concentration en moles par litre (ce qui nous intéresse ici)}$.

$K(t)$ est donc sans dimension.

Interprétation :

1. Si $K \gg 1$, on a une réaction totale (cad \rightarrow et non \rightleftharpoons).
2. Si $K \ll 1$ la réaction est impossible.
3. Si $K \simeq 1$ la réaction est équilibrée.

En appliquant cette loi d'action de masse à notre relation, on obtient :

$$R + nG \rightleftharpoons L$$

$$[R][G]^n = \frac{[L]}{K(T)}$$

On considérera ici $K = 1/K(T)$.

On a alors

$$[R][G]^n = K[L].$$

On suppose le taux de différenciation F proportionnel à la concentration de récepteurs activés, autrement dit

$$F = f_0 \frac{[L]}{m[C]} \quad \longrightarrow \quad \frac{\text{concentration de récepteurs activés}}{\text{concentration de récepteurs total}} \quad (3.1)$$

On a

$$[L] = \frac{[R][G]^n}{K}. \quad (3.2)$$

On a vu également que

$$[R] + [L] = m[C]. \quad (3.3)$$

D'après (3.2) et (3.3),

$$\begin{aligned} [L] &= \frac{(m[C] - [L])[G]^n}{K} = \frac{m}{K}[C][G]^n - \frac{1}{K}[L][G]^n \\ \Rightarrow [L] \frac{K + [G]^n}{K} &= \frac{m}{K}[C][G]^n \\ \Rightarrow [L] &= \frac{m[C][G]^n}{K + [G]^n}. \end{aligned}$$

Donc

$$\frac{[L]}{m[C]} = \frac{[G]^n}{K + [G]^n}$$

et d'après (3.1)

$$\frac{[L]}{m[C]} = \frac{F}{f_0} = \frac{[G]^n}{K + [G]^n}.$$

Autrement dit

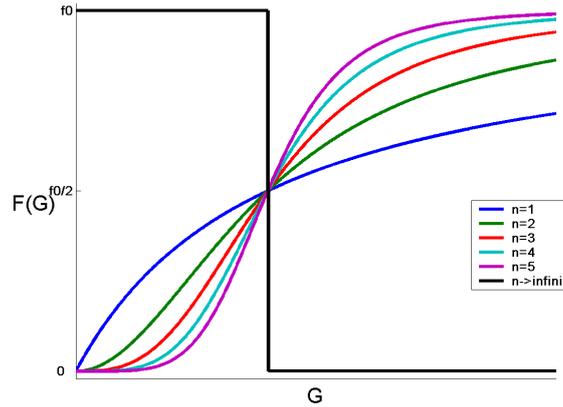
$$F = f_0 \frac{[G]^n}{K + [G]^n}.$$

Alors F est une fonction qui ne dépend que de $[G]$ (n , f_0 et K étant des paramètres). f_0 est le taux maximum que l'organisme peut atteindre (**saturation**)

$$f_0 = \lim_{[G] \rightarrow +\infty} (F([G])).$$

Par abus on note

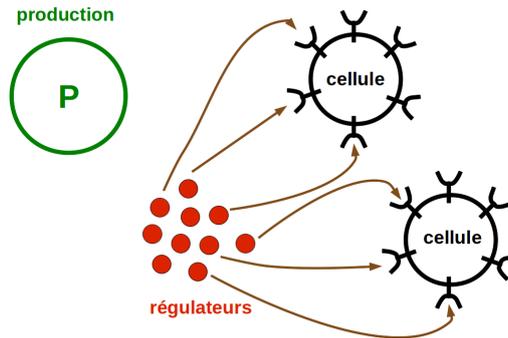
$$F(G) = f_0 \frac{G^n}{K + G^n}.$$



De plus, on suppose que l'attachement des régulateurs sur les récepteurs est linéaire par rapport au nombre de cellules avec un coefficient de proportionnalité σ tandis que le taux de production reste constant

$$\frac{dG}{dt} = \underbrace{P}_{\text{production (source)}} - \underbrace{\sigma CG}_{\text{perte des régulateurs qui s'attachent aux cellules}}$$

(autrement dit, plus il y a de cellules, plus la quantité de régulateurs se fixe sur les récepteurs).



À l'équilibre, c'est-à-dire quand G ne dépend plus de t , $\frac{dG}{dt} = 0$.

On a donc

$$0 = P - \sigma CG^* \quad (G^* = G \text{ à l'équilibre}).$$

Alors

$$G^* = \frac{P}{\sigma C}$$

et on voit que

$$\lim_{C \rightarrow 0} G^* = +\infty$$

(autrement dit, moins il y a de cellules, plus il y a de régulateurs).

En remplaçant G par G^* dans l'équation décrivant F on a

$$F(G) = f_0 \frac{G^n}{K + G^n}$$

qui devient

$$F(G^*) = \tilde{F}(C) = f_0 \frac{(P/\sigma C)^n}{K + (P/\sigma C)^n} = f_0 \frac{P^n}{K \sigma^n C^n + P^n}.$$

Autrement dit

$$\tilde{F}(C) = f_0 \frac{\frac{P^n}{K\sigma^n}}{C^n + \frac{P^n}{K\sigma^n}}.$$

Si on pose $\theta = \frac{P^n}{K\sigma^n}$,

θ a pour dimension des unités de cellules par kg,

P : production constante de régulateurs,

K : constante de la loi d'action de masse,

n : nombre de molécules de régulateurs nécessaires pour activer un récepteur (moyenne),

σ : taux moyen d'attachement d'un régulateur à une cellule.

Si $n > 1$: réaction de coopérativité positive.

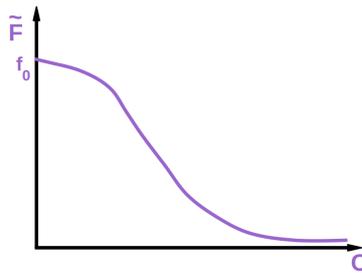
Si $n < 1$: réaction de coopérativité négative.

Si $n = 1$: réaction non coopérative.

On peut alors écrire

$$\tilde{F}(\theta) = f_0 \frac{\theta^n}{C^n + \theta^n}$$

où f_0 est le **taux maximum de prolifération**.



C'est la fonction β choisie dans ce cours (cf. chapitre 1).

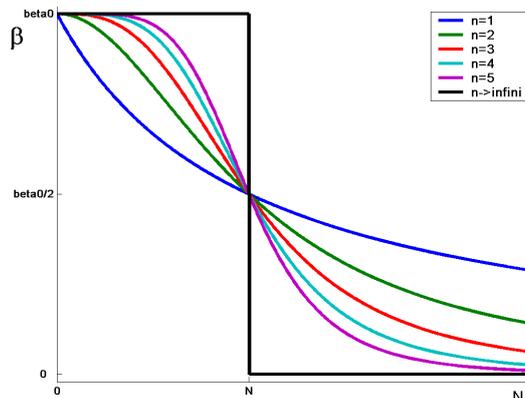
On avait

$$\beta(N) = \beta_0 \frac{\theta^n}{N^n + \theta^n}$$

fonction de Hill.

Que signifie θ ?

Soit \bar{N} la variable pour laquelle $\beta(\bar{N}) = \frac{1}{2}\beta_0$.



On a

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}\beta_0 &= \beta_0 \frac{\theta^n}{\bar{N}^n + \theta^n} \\ \bar{N}^n + \theta^n &= 2\theta^n \\ \Rightarrow \bar{N} &= \theta \end{aligned}$$

Donc θ est la valeur pour laquelle $\beta(\theta) = \frac{1}{2}\beta_0$.

Que se passe-t-il quand $n \rightarrow +\infty$?

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} \beta_0 \frac{\theta^n}{\bar{N}^n + \theta^n} = \lim_{n \rightarrow +\infty} \beta_0 \frac{1}{\left(\frac{\bar{N}}{\theta}\right)^n + 1} = \lim_{n \rightarrow +\infty} \beta_0 \frac{1}{e^{n \log(\bar{N}/\theta)} + 1}$$

- Si $0 < \theta < N$, $\lim_{n \rightarrow +\infty} \beta_0 \frac{\theta^n}{\bar{N}^n + \theta^n} = 0$
- Si $\theta = N$, $\lim_{n \rightarrow +\infty} \beta_0 \frac{\theta^n}{\bar{N}^n + \theta^n} = \frac{1}{2}\beta_0$
- Si $\theta > N$, $\lim_{n \rightarrow +\infty} \beta_0 \frac{\theta^n}{\bar{N}^n + \theta^n} = \beta_0$

Donc

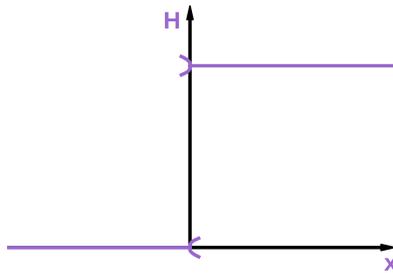
$$\beta(N) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \begin{cases} 0 & \text{si } \theta < N \\ \frac{1}{2}\beta_0 & \text{si } \theta = N \\ \beta_0 & \text{si } \theta > N. \end{cases}$$

Si on suppose que $N \neq \theta$, on note

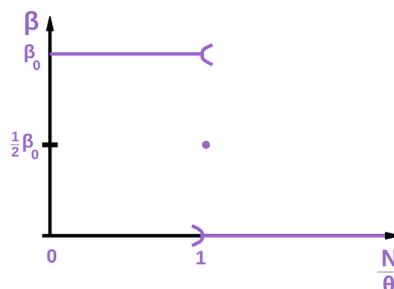
$$\beta(N) \xrightarrow{n \rightarrow +\infty} \beta_0 \left(1 - \begin{cases} 1 & \text{si } \theta < N \\ 0 & \text{si } \theta > N \end{cases} \right) = \beta_0 (1 - H(N - \theta))$$

où H est la **fonction de Heaviside**, c'est-à-dire

$$H : x \in \mathbb{R} \mapsto \begin{cases} 0 & \text{si } x < 0 \\ 1 & \text{si } x > 0 \end{cases}$$



Ici ce sera



Chapitre 4

Quelques modèles du cycle cellulaire

Avant de passer à des applications nous allons donner quelques modèles du **cycle cellulaire** (cellules sanguines ici).

Les premiers modèles datent de 1967 (Bell & Anderson).

4.1 Modèles continus et structurés

4.1.1 Les modèles à 1 structure

4.1.1.1 Modèle structuré en âge

↪ O. Arino (1999).

Soit $X = L^1[0, +\infty]$ muni de la norme $\|\Phi\| = \int_0^{+\infty} |\Phi(x)| dx$.

On a $p(t, a) =$ densité de la population cellulaire par rapport à l'âge a , $a \geq 0$.

La **population totale des cellules d'âge** compris entre a_1 et a_2 au temps t est donnée par

$$\int_{a_1}^{a_2} p(t, a) da.$$

La **population cellulaire totale** au temps t est

$$\int_0^{+\infty} p(t, a) da.$$

L'équation du cycle cellulaire est donnée ici par l'équation suivante :

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t, a) = - \left[\beta(a) + \mu(a) + \eta \int_0^{+\infty} p(t, a) da \right] p(t, a).$$

Conditions aux bords :

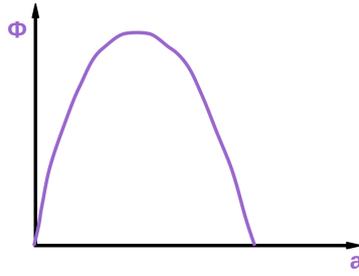
$$p(t, 0) = 2 \int_0^{+\infty} \beta(a) p(t, a) da \quad t \geq 0.$$

Condition initiale :

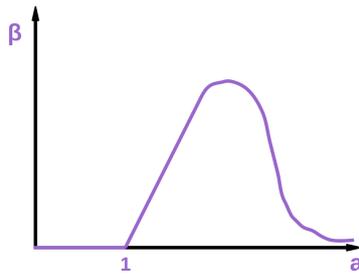
$$p(0, a) = \Phi(a) \quad \text{où } \Phi \in X \text{ et } a \geq 0$$

(distribution initiale de la population).

Exemple de fonction Φ :



Exemple de fonction β :



Paramètres :

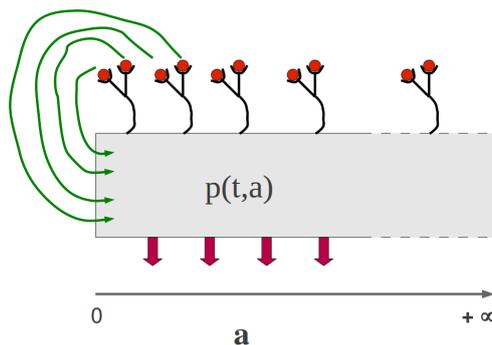
β : coefficient de division relatif à la distribution des âges de la division cellulaire

μ : coefficient de mortalité

$\eta \int_0^{+\infty} p(t, a) da$: effet d'entassement par rapport à la mortalité de la population
(autrement dit, la mortalité augmente quand la population augmente)

Interprétation de la condition aux bords :

Elle décrit la naissance de deux filles (donc âgées de 0 unités de temps) provenant de la division de la cellule mère de tous âges a compris entre 0 et $+\infty$ pondéré par le coefficient de division $\beta(a)$.



4.1.1.2 Modèle structuré en maturité

↪ M.C. Mackey (1978).

Soit $X = \mathcal{C}[0, 1]$ ou $X = \mathcal{C}_0[0, 1]$ où

- $\left\{ \begin{array}{l} \mathcal{C}[0, 1] : \text{espace des fonctions à valeurs réelles continues sur } [0, 1] \\ \mathcal{C}_0[0, 1] : \text{espace des fonctions à valeurs réelles continues sur } [0, 1] \text{ qui s'annulent en } 0 \end{array} \right.$

munis de la norme sup.

Soient :

- $p(t, x)$: densité de la population par rapport à la maturité x de la cellule ($x \in [0, 1]$)
- Population de cellules de maturité comprise entre x_1 et x_2 au temps t :

$$\int_{x_1}^{x_2} p(t, x) dx$$

Le modèle est décrit par l'équation suivante :

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} \left(\underbrace{x}_{\text{flot}} p(t, x) \right) = - \left[\mu + \eta \int_0^1 p(t, m) dm \right] p(t, x).$$

Condition initiale :

$$p(0, x) = \Phi(x) \quad \text{où } \Phi \in X \text{ et } x \in [0, 1].$$

Paramètres :

$\mu > 0$: contrôle la croissance de la population cellulaire

$\eta > 0$: contrôle de la décroissance de la population cellulaire avec l'effet d'entassement (ou surpopulation, crowding effect, en anglais)

Conditions aux bords :

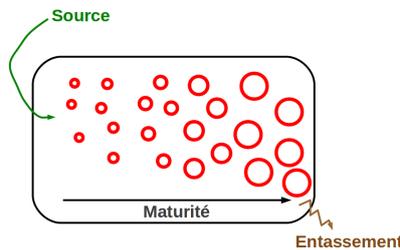
Elle est donnée implicitement par la singularité (qui vaut 0 en 0) du flot. C'est-à-dire que dans le deuxième terme du premier membre, la vitesse de maturation est x et vaut 0 en $x = 0$.

Par conséquent

$$\int_{x_1}^{x_2} \frac{1}{x} dx = \text{temps pour passer de la maturité } x_1 \text{ à la maturité } x_2$$

On a

$$\int_{x_1}^{x_2} \frac{1}{x} dx \xrightarrow{x_1 \rightarrow 0} +\infty$$



4.1.1.3 Modèle structuré en taille

↪ G.F. Webb (1987).

Soient $0 < s_0 < s_1 < 2s_0$ et $X = L^1(\frac{s_0}{2}, s_1)$ (on peut avoir division immédiatement).

$p(t, s)$: densité de la population au temps t ayant la taille s .

Le modèle est décrit par l'équation suivante :

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, s) + \frac{\partial}{\partial s} (\gamma(s)p(t, s)) = - \left[\beta(s) + \mu(s) + \eta \int_{s_0}^{s_1} p(t, m) dm \right] p(t, s) + 4\beta(2s)p(t, 2s).$$

Conditions aux bords :

$$p\left(t, \frac{s_0}{2}\right) = 0 \quad t \geq 0.$$

Condition initiale :

$$p(0, s) = \Phi(s) \quad \text{où } \Phi \in X \text{ et } \frac{s_0}{2} < s < s_1$$

Paramètres :

γ : vitesse de croissance de la cellule. Par conséquent

$$\int_{s_2}^{s_3} \frac{1}{\gamma(s)} ds : \text{ temps nécessaire pour passer de la taille } s_2 \text{ à la taille } s_3$$

β : taux de division

μ : taux de mortalité

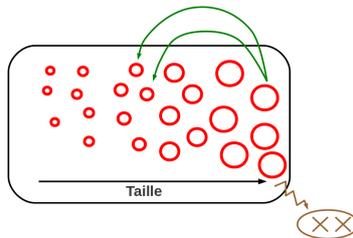
η : paramètre de surpopulation (entassement)

On suppose que

- la taille minimum de la mère à la division est s_0 et la taille maximum vaut s_1 .
La condition $s_1 < 2s_0$ assure le fait que la cellule doit grandir quelques temps avant de pouvoir se diviser,
- chacune des deux cellules filles hérite exactement de la moitié de la taille de la cellule mère.

Remarque : Le facteur 4 dans l'équation peut paraître surprenant. Comme les cellules se divisent en 2 cellules filles on s'attendrait plutôt à avoir le coefficient 2 au lieu de 4.

En fait (on ne le prouve pas ici) un facteur 2 provient bien de la division cellulaire et le deuxième facteur 2 dérive du fait que les cellules nées avec une taille dans un intervalle $]s, s+d[$ proviennent de parents dont la taille appartient à l'intervalle 2 fois plus long $]2s, 2(s+d)[$.



Remarque : Dans les équations en âge, le flot est 1 car on vieillit de la même façon quelque soit l'âge (1 jour reste 1 jour).

En ce qui concerne la maturité et la taille, l'augmentation n'est pas linéaire : plus on est gros, plus on grandit vite.

4.1.2 Modèles à 2 structures

4.1.2.1 Modèle structuré en taille et en maturité

↪ K. Howard (2000).

⇒ application à la description de l'alpha-thalassémie.

Soient

$$X = L^1[\alpha/2, 1] \times [0, 1]$$

$p(t, x, m)$ la densité de population où x est la taille et m est la maturité

$\int_{m_1}^{m_2} \int_{x_1}^{x_2} p(t, x, m) dx dm$ le nombre total de cellules dont la taille se trouve dans l'intervalle $]x_1, x_2[$ et la maturité dans l'intervalle $]m_1, m_2[$ à un temps t donné.

L'équation décrivant le modèle est la suivante :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p(t, x, m) + \frac{\partial}{\partial x} (xp(t, x, m)) + \frac{\partial}{\partial m} (mp(t, x, m)) \\ = \nu(x, m)p(t, x, m) - \mu(x, m)p(t, x, m) - \beta(x, m)p(t, x, m) + 4\beta(2x, m)p(t, 2x, m) \end{aligned}$$

où

$$x \in [\alpha/2, 1], m \in [0, 1] \text{ et } t \geq 0$$

$$p(t, \alpha/2, m) = 0 \text{ pour } m \in [0, 1] \text{ et } t \geq 0$$

$$p(0, x, m) = \Phi(x, m) \text{ pour } \frac{\alpha}{2} \leq x \leq 1 \text{ et } 0 \leq m \leq 1, \Phi \in X.$$

On suppose que chaque cellule grandit de façon exponentielle et gagne de la maturité de la même façon (c'est-à-dire $x' = x$ et $m' = m$).

- Chaque cellule meurt avec un taux μ .
- Chaque cellule se divise avec une probabilité β en 2 cellules filles de façon symétrique.
- La taille minimale d'une cellule après division est α .
- L'immigration de nouvelles cellules provenant d'une source extérieure et permettant le renouvellement de la population cellulaire autrement que par le processus de division apparaît dans le terme de source ν .
- La condition $\alpha = 0$ correspondrait à un cas extrême de leucémie aigüe.

4.1.2.2 Modèle structuré en âge et en taille

↪ Heijmans (1986).

On suppose que certaines combinaisons entre l'âge a et la taille x sont interdites dans le sens où des cellules ayant ce type de combinaisons ne pourraient jamais voir le jour.

Mathématiquement, cela voudrait dire qu'il existe une courbe dans le plan (a, x) démarrante à $(a, x) = (0, 0)$ et tendant vers $(+\infty, +\infty)$ en dessous de laquelle aucune cellule ne pourra exister.

On considère une cellule dont la taille à la naissance est $x \geq 0$.

Soit $l(a, x)$ sa taille à l'âge a (si toutefois la cellule n'est pas morte ou ne s'est pas divisée avant ...).

Alors l vérifie

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial a} l(a, x) = g(l(a, x)) \\ l(0, x) = x \end{cases}$$

où g décrit la croissance en taille de la cellule, $g \in \mathcal{C}[0, +\infty[$.

Il existe des constantes g_{\min} et g_{\max} telles que $0 < g_{\min} < g_{\max} < +\infty$ et $g_{\min} \leq g \leq g_{\max}$ pour tout $x \in [0, +\infty[$.

L'équation possède une solution continue (on ne le montre pas ici) et celle-ci tend vers $+\infty$ quand $a \rightarrow 0$.

En fait, la courbe $\{(a, l(a, y)) \text{ tq } a \geq 0\}$ est appelée **courbe caractéristique** commençant à $(0, y)$.

On considère $X = \{(a, x) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \text{ tq } x \geq l(a, 0)\}$.

Soit $p(t, a, x)$ la densité de cellules d'âge a et de taille x .

Le nombre de cellules dont l'âge se trouve dans l'intervalle $]a_1, a_2[$ et la taille dans l'intervalle $]x_1, x_2[$ est donné par

$$\int_{x_1}^{x_2} \int_{a_1}^{a_2} p(t, a, x) da dx.$$

p vérifie alors le modèle suivant

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, a, x) + \frac{\partial}{\partial a} (xp(t, a, x)) + \frac{\partial}{\partial x} (g(x)p(t, a, x)) = -[\mu(a, x) + \beta(a, x)]p(t, a, x)$$

pour $t \geq 0$ et $(a, x) \in X$.

On a la *condition au bord*

$$p(t, 0, x) = 4 \int_{a_0}^{+\infty} \beta(a, 2x)p(t, a, 2x) da, \quad t \geq 0$$

et la *condition initiale*

$$p(0, a, x) = \Phi(a, x) \quad \text{pour } (a, x) \in X$$

où $\Phi(a, x)$ satisfait $\Phi(a, x) \geq 0$ pour $(a, x) \in X$ et $\Phi \in L^1(X)$.

Paramètres :

β représente le taux de division des cellules

μ représente la mortalité

g est le taux de croissance.

4.1.3 Modèles à 1 structure avec phase de repos

4.1.3.1 Modèle structuré en âge avec une phase de repos

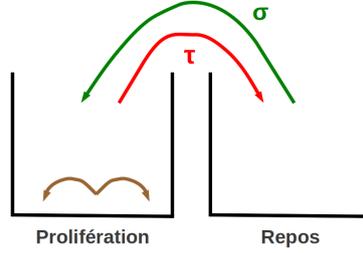
↪ Arino et al. (1997).

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} p(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t, a) = -[\beta(a) - \sigma(a)]p(t, a) + \tau(a)n(t, a) \\ \frac{\partial}{\partial t} n(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} n(t, a) = -\sigma(a)p(t, a) - \tau(a)n(t, a) \end{cases}$$

$$\begin{cases} p(t, 0) = 2 \int_0^{a_1} \beta(a)p(t, a) da & \text{pour } t \geq 0 \\ n(t, 0) = 0 & \text{pour } t \geq 0 \end{cases}$$

$$\begin{cases} p(0, a) = \Phi(a) & \text{pour } \Phi \in X, a \in [0, a_1] \\ n(0, a) = \psi(a) & \text{pour } \psi \in X, a \in [0, a_1] \end{cases}$$

où $X = L^1[0, a]$.



$p(t, a)$: densité de cellules proliférantes
 $n(t, a)$: densité de cellules au repos
 a_1 : âge maximal de la division cellulaire.

Dans ce modèle, le flux cellulaire entre les deux phases peut se faire à n'importe quel âge.

Nous supposons ici que la division est la seule cause de perte de cellules. De plus, toutes les cellules naissent en phase de prolifération.

4.1.3.2 Modèle structuré en âge avec une phase de repos

↪ M. Gyllenberg et G. Webb (1990).

Soient $0 < x_0 < x_1 < 2x_0$ et $X = L^1(\frac{x_0}{2}, x_1)$.

$p(t, s)$: densité de la population au temps t ayant la taille s .

On considère le modèle suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} p(t, x) + \frac{\partial}{\partial x} (\gamma(x)p(t, x)) = -[\beta(x) + \mu(x) + \sigma(x)]p(t, x) + 4\beta(2x)p(t, 2x) + \tau(x)n(t, x) \\ \frac{\partial}{\partial t} n(t, x) = -[\nu(x) + \tau(x)]n(t, x) + \sigma(x)p(t, x) \end{cases}$$

où

$$\begin{aligned} p(t, x_0/2) &= 0 \text{ pour } t \geq 0 \\ p(0, x) &= \Phi(x), \Phi \in X \text{ et } x \in [x_0/2, x_1] \\ n(0, x) &= \psi(x), \psi \in X \text{ et } x \in [x_0/2, x_1] \end{aligned}$$

- γ : taux de croissance
- β : taux de division
- μ : taux de mortalité des cellules proliférantes
- ν : taux de mortalité des cellules non-proliférantes

Le flux cellulaire entre les deux phases se fait avec des taux σ et τ dépendant de la taille. Les cellules au repos ne grandissent et ne se divisent pas.

4.1.3.3 Modèle structuré en maturité avec une phase de repos

↪ J. Dyson (2000).

Soit $X = \mathcal{C}[0, 1]$.

$p(t, m)$: densité de population de cellules proliférantes structurées par la maturité $m \in [0, 1]$

$n(t, m)$: densité de cellules au repos

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} p(t, m) + \frac{\partial}{\partial m} (mp(t, m)) = [\mu(m) - \sigma(m)]p(t, m) + \tau(m)n(t, m) \\ \frac{\partial}{\partial t} n(t, m) + \frac{\partial}{\partial m} (mn(t, m)) = n(t, m) + \sigma(m)p(t, m) - [\nu(m) + \tau(m)] \end{cases}$$

$$\begin{cases} p(0, m) = \Phi(m), & \Phi \in X, m \in [0, 1] \\ n(0, m) = \psi(m), & \psi \in X, m \in [0, 1] \end{cases}$$

μ, σ, τ et ν sont des fonctions continues.

De plus, $\sigma(0) > 0, \tau(0) > 0$ et $\nu(0) \geq 0$.

- μ représente le taux combiné de prolifération et de mortalité des cellules proliférantes
- ν représente le taux combiné de prolifération et de mortalité des cellules au repos
- σ représente le taux de transition de la phase de prolifération vers la phase de repos
- τ représente le taux de transition de la phase de repos vers la phase de prolifération

4.1.4 Modèle de division structuré en âge et maturité avec phase de repos

Prolifération $p(t, m, a)$ où

$t \geq 0$: temps

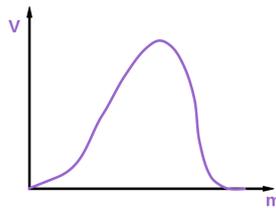
$m \in [0, 1]$: maturité

$a \in [0, \tau]$: âge

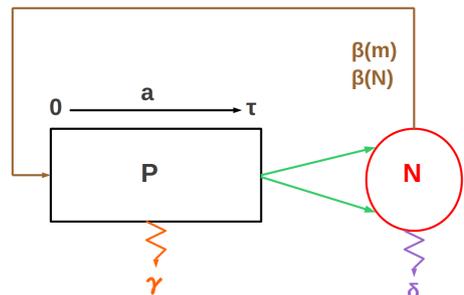
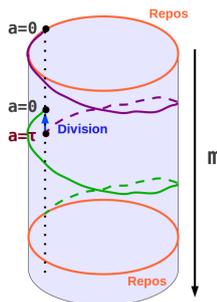
$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, m, a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t, m, a) + \frac{\partial}{\partial m} (\nu(m)p(t, m, a)) = -\gamma(m)p(t, m, a)$$

$$p(0, m, a) = \Phi(m, a) \quad (m, a) \in [0, 1] \times [0, \tau], \Phi \text{ continue}$$

V : vitesse de maturation



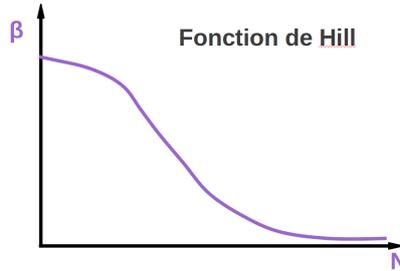
Repos : $n(t, m, a), t \geq 0, a \in [0, +\infty[$



$$\frac{\partial}{\partial t}n(t, m, a) + \frac{\partial}{\partial a}n(t, m, a) + \frac{\partial}{\partial m}(\nu(m)n(t, m, a)) = -(\delta(m) + \underbrace{\beta(N)}_{\text{ou } \beta(m)})n(t, m, a)$$

et

$$N(t, m) = \int_0^{+\infty} n(t, m, a) da$$



$$n(0, m, a) = \psi(m, a) \quad (m, a) \in [0, 1] \times [0, +\infty[, \psi \text{ continue et } \lim_{a \rightarrow +\infty} \psi(m, a) = 0$$

δ : mortalité des cellules au repos

β : réintroduction des cellules en phase de prolifération

Conditions aux bords :

$$\begin{aligned} n(t, m, 0) &= 2p(t, g^{-1}(m), \tau) (g^{-1})'(m) \\ p(t, m, 0) &= \int_0^{+\infty} \underbrace{\beta(m)}_{\text{ou } \beta(N)} n(t, m, a) da \end{aligned}$$

$g(m)$: maturité des deux cellules filles quand m est la maturité de la mère.



4.2 Modèles hybrides

(marqueurs de cellules)

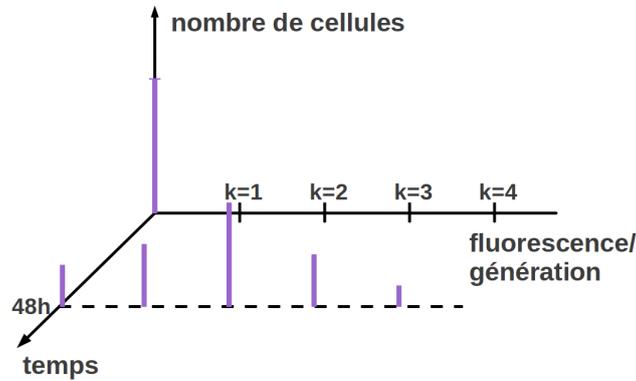
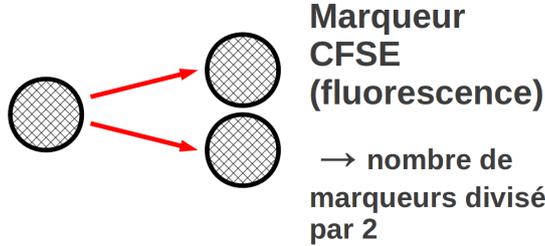
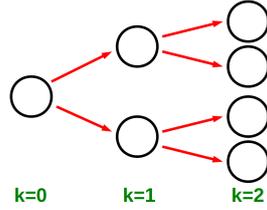
$p_k(t, a)$: densité de cellules en phase de prolifération

$m_k(t, a)$: densité de cellules en phase de repos

t : temps

a : âge

k : représente la k -ième génération de cellules. C'est une variable discrète.



Les équations qui décrivent ce modèle sont

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} p_k(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} p_k(t, a) = -\gamma(a) p_k(t, a) \\ \frac{\partial}{\partial t} n_k(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} n_k(t, a) = -(\mu + \beta) n_k(t, a) \end{cases}$$

Conditions aux bords :

$$\begin{cases} p_k(t, 0) = \beta \int_0^{+\infty} n_k(t, a) da = \beta N_k(t) \\ n_k(t, 0) = 2p_{k-1}(t, \tau) \end{cases}$$

Conditions initiales :

$$\begin{cases} p_k(0, a) = c_0 \delta(a) & 0 \leq a \leq \tau \\ n_k(0, a) = 0 & a \geq 0 \end{cases}$$

Autrement dit, à l'instant $t = 0$, toutes les cellules marquées sont celles de la génération 0

$$\left(\begin{array}{l} \text{ou bien } p_0(0, a) = 0 \\ n_0(0, a) = c_0 \delta(a) \end{array} \right)$$

c'est-à-dire que toutes les cellules sont en phase de repos, où δ dirac

$$\delta(a) = \begin{cases} 0 & \text{pour } a \neq 0 \\ +\infty & \text{pour } a = 0 \end{cases} \quad \text{avec } \int_0^{+\infty} \delta(a) da = 1.$$

Chapitre 5

Méthode des caractéristiques

Pour exposer cette méthode, nous allons étudier un exemple concret provenant du modèle « classique » de Sharpe-Lotka-Mc Kendrick qui est formulé de la façon suivante.

Soit

$l(a, t)$ la densité de population par rapport à l'âge a et au temps t ,

$\int_{a_1}^{a_2} l(a, t) da$: population entra âge a_1 et a_2

population totale au temps t :

$$P(t) = \int_0^{+\infty} l(a, t) da \quad (5.1)$$

La fonction l satisfait ce qu'on appelle la **loi « d'équilibre »** (ou encore le **processus de vieillissement de la population**) :

$$Dl(a, t) = -\mu(a)l(a, t) \quad (5.2)$$

où μ est une fonction positive ou nulle dépendant de l'âge appelée **terme de mortalité spécifique** et D est l'opérateur de différenciation

$$Dl(a, t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} [l(a+h, t+h) - l(a, t)]. \quad (5.3)$$

Condition au bord

Le processus de naissance de la population (ou input de la population à l'âge 0)

$$l(0, t) = \int_0^{+\infty} \beta(a)l(a, t) da \quad (5.4)$$

où $\beta(a) \geq 0$, β est une fonction dépendant de l'âge appelée **terme de fertilité**.

L'expression de $l(0, t)$ peut être interprétée comme étant le taux de naissance au temps t .

Sa valeur en un temps t donné dépend de la distribution en âge de la population à ce temps déterminé par l'intégrale de la densité $l(a, t)$ pondérée par le terme de fertilité $\beta(a)$.

Condition initiale

La distribution initiale de la population est donnée par

$$l(a, 0) = \Phi(a), \quad a \geq 0 \quad (5.5)$$

où Φ est une fonction dépendant de a , telle que $\Phi(a) \geq 0, \forall a$.

Remarque : Si (5.4) (condition au bord) est vérifiée pour $t = 0$ on doit avoir

$$\int_0^{+\infty} \beta(a) \underbrace{\Phi(a)}_{=l(a,0)} da = \Phi(0) (= l(0, 0)). \quad (5.6)$$

La condition (5.6) est plus connue sous le nom de **condition de compatibilité** mais elle n'est pas requise en général.

Le problème $\mathcal{P} = \begin{cases} (5.2) \\ (5.4) \\ (5.5) \end{cases}$ définit une équation aux dérivées partielles linéaire hyperbolique du 1er ordre avec condition au bord et condition initiale.

Remarque : L'équation (5.2) qui est connue comme étant l'équation de Mc Kendrick ou Von Foerster est implicite dans le modèle de Sharpe et Lotka.

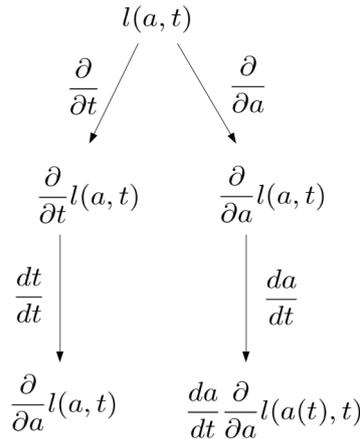
On peut la résoudre par la méthode des caractéristiques, l'idée étant de convertir l'équation aux dérivées partielles linéaire possédant deux variables indépendantes a et t en une équation différentielle ne dépendant que de t .

On procède de la façon suivante :

On transforme d'abord $Dl(t, a)$:

$$\begin{aligned} Dl(a, t) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{l(t+h, a+h) - l(a, t)}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \left(\frac{l(a+h, t+h) - l(a+h, t)}{h} + \frac{l(a+h, t) - l(a, t)}{h} \right) \\ &= \frac{\partial}{\partial t} l(a, t) + \frac{\partial}{\partial a} l(a, t). \end{aligned}$$

Supposons maintenant que a dépend de t , autrement dit $a = a(t)$ (idée principale de la méthode des caractéristiques).



et on a

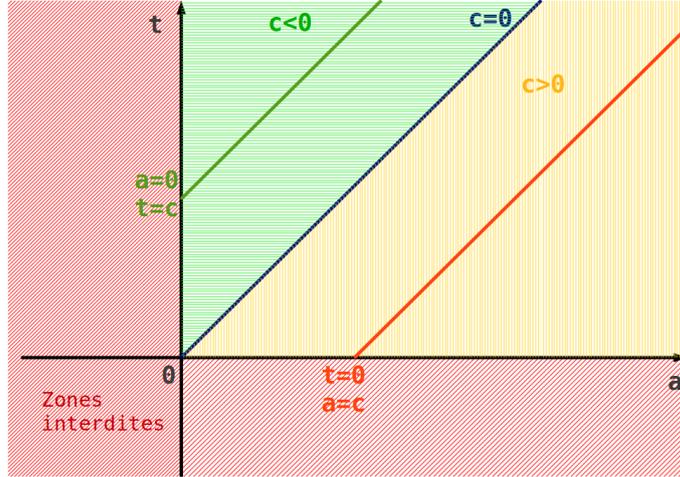
$$Dl(a(t), t) = \frac{\partial}{\partial t} l(a(t), t) + \frac{da}{dt} \frac{\partial}{\partial a} l(a(t), t) \quad (5.7)$$

On veut comparer (5.7) avec (5.2). Pour avoir (5.7) qui soit égale au second membre de (5.2) on doit avoir $Dl(a(t), t)$ égal au premier membre de (5.2), c'est-à-dire si

$$\frac{\partial}{\partial t} l(a, t) + \frac{da}{dt} \frac{\partial}{\partial a} l(a, t) = \frac{\partial}{\partial t} l(a, t) + \frac{\partial}{\partial a} l(a, t),$$

c'est-à-dire si $\frac{da}{dt} = 1$, autrement dit $a'(t) = 1$,
 c'est-à-dire si $a(t) = t + c$ où c est une constante,
 ou encore $a - t = c$.

On définit alors $W_c(t) = l(a(t), t) = l(t + c, t)$ avec $t \geq t_c$.



Si $c > 0$, on peut faire commencer t en 0.

Si $c < 0$ on ne peut commencer t qu'en $t = -c$.

Par conséquent, si on en revient à notre équation, $W_c(t) = l(a(t), t) = l(t + c, t)$ si $t \geq t_c = \max\{0, -c\}$.

On a alors

$$\frac{d}{dt}W_c(t) = \frac{\partial}{\partial t}l(a(t), t) + \frac{da}{dt} \frac{\partial}{\partial a}l(a(t), t) = \frac{\partial}{\partial t}l(a(t), t) + \frac{\partial}{\partial a}l(a(t), t) = -\mu(a)l(a(t), t)$$

c'est-à-dire sous la condition $\frac{da}{dt} = 1$ (cad $a = t + c$) (on dit que la solution se promène le long de la courbe caractéristique qui représente $a(t) = t + c$) on a

$$\frac{d}{dt}W_c(t) = -\mu(t + c)W_c(t) \quad \text{pour } t \geq t_c = \max\{0, -c\}.$$

On se ramène le long des courbes caractéristiques à une équation différentielle linéaire du 1er ordre sans second membre que l'on sait résoudre.

On a alors

$$W_c'(t) + \mu(t + c)W_c(t) = 0$$

$$e^{\int_{t_c}^t \mu(s+c)ds} W_c'(t) + e^{\int_{t_c}^t \mu(s+c)ds} \mu(t + c)W_c(t) = 0 \quad \text{pour } t \geq t_c$$

$$\Leftrightarrow \left(e^{\int_{t_c}^t \mu(s+c)ds} W_c(t) \right)' = 0$$

$$\Leftrightarrow e^{\int_{t_c}^t \mu(s+c)ds} W_c(t) = e^{\int_{t_c}^{t_c} \mu(s+c)ds} W_c(t_c)$$

donc

$$W_c(t) = e^{-\int_{t_c}^t \mu(s+c)ds} W_c(t_c). \quad (5.8)$$

Reste à déterminer $W_c(t)$.

· si $a \geq t$, on a alors $c \geq 0$ et $t_c = 0$ donc (5.8) s'écrit

$$W_c(t) = e^{-\int_0^t \mu(s+c)ds} W_c(0). \quad (5.9)$$

On se sert alors de la condition initiale $W_c(0) = l(c, 0) = l(a - t, 0)$. On a alors (5.9) qui s'écrit, en remplaçant $W_c(t)$ par $l(a, t)$,

$$l(a, t) = l(a - t, 0) e^{-\int_0^t \mu(s+a-t)ds} \quad \text{pour } a \geq t \quad (5.10)$$

· si $a \leq t$, on a alors $c \leq 0$ et $t_c = -c$. On remplace alors dans (5.8) t_c par $-c$

$$W_c(t) = e^{-\int_{t_c}^t \mu(s+c)ds} W_c(-c). \quad (5.11)$$

Or $W_c(t) = l(a, t) = l(t + c, t)$ donc $W_c(-c) = l(-c + c, -c) = l(0, -c) = l(0, t - a)$. On a alors (5.11) qui s'écrit en remplaçant $W_c(t)$ par $l(a, t)$

$$l(a, t) = l(0, t - a) e^{-\int_{t-a}^t \mu(s+a-t)ds} \quad \text{pour } a < t. \quad (5.12)$$

En résumé

$$l(a, t) = \begin{cases} l(0, t - a) e^{-\int_{t-a}^t \mu(s+a-t)ds} & \text{si } a < t \\ l(a - t, 0) e^{-\int_0^t \mu(s+a-t)ds} & \text{si } a \geq t. \end{cases}$$

Simplifions les exponentielles :

· dans (5.10), $e^{-\int_{t-a}^t \mu(s+a-t)ds}$, $a < t$.

On fait un changement de variables. On pose

$$\sigma = s + a - t$$

$$d\sigma = ds$$

$$\text{si } s = t - a \Rightarrow \sigma = 0$$

$$\text{si } s = t \Rightarrow \sigma = a$$

$$\text{Dans ce cas là } e^{-\int_{t-a}^t \mu(s+a-t)ds} = e^{-\int_0^a \mu(s)ds}, \quad a < t.$$

· on procède de la même façon pour (5.12)

$$\sigma = s + a - t$$

$$d\sigma = ds$$

$$\text{si } s = 0 \Rightarrow \sigma = a - t$$

$$\text{si } s = t \Rightarrow \sigma = a$$

$$\text{et alors } e^{-\int_0^t \mu(s+a-t)ds} = e^{-\int_{a-t}^a \mu(s)ds}, \quad a \geq t.$$

En résumé

$$l(a, t) = \begin{cases} l(0, t - a) e^{-\int_0^a \mu(s)ds} & \text{si } a < t \\ l(a - t, 0) e^{-\int_{a-t}^a \mu(s)ds} & \text{si } a \geq t. \end{cases}$$

Que valent $l(0, t - a)$ et $l(a - t, 0)$?

D'après ce qui précède $l(a, 0) = \Phi(a)$ (condition initiale), donc $l(a - t, 0) = \Phi(a - t)$.

D'autre part la condition au bord nous donnait

$$l(0, t) = \int_0^{+\infty} \beta(a) l(a, t) da = B(t).$$

On a alors $l(0, t - a) = B(t - a)$.

En résumé

$$l(a, t) = \begin{cases} B(t - a) e^{-\int_0^a \mu(s)ds} & \text{si } a < t \\ \Phi(a - t) e^{-\int_{a-t}^a \mu(s)ds} & \text{si } a \geq t. \end{cases}$$

Si on définit $\pi(b, a) := e^{-\int_a^b \mu(s)ds}$ avec $0 \leq a \leq b$ comme étant la probabilité qu'un membre de la population d'âge a survive à l'âge b , si on fixe le temps t et si

- $a < t$ alors $l(a, t) = B(t - a)\pi(a, 0)$. Biologiquement, cela représente les membres d'une population née il y a $t - a$ unités de temps et qui sont encore vivantes à l'âge a au temps t .
- $a \geq t$ alors $l(a, t) = \Phi(a - t)\pi(a, a - t)$. Biologiquement, cela représente les membres d'une population qui était d'âge $a - t$ à l'instant initial et qui sont encore vivantes à l'âge a au temps t .

Revenons un instant à la condition $l(0, t - a) = B(t - a)$.

On rappelle que $l(0, t) = \int_0^{+\infty} \beta(a)l(a, t)da$.

On a posé

$$B(t) = l(0, t) = \underbrace{\int_0^t \beta(a)l(a, t)da}_{a < t} + \underbrace{\int_t^{+\infty} \beta(a)l(a, t)da}_{a \geq t}$$

donc

$$B(t) = l(0, t) = \int_0^t \beta(a)B(t - a) \underbrace{e^{-\int_0^a \mu(s)ds}}_{\pi(a, 0)} da + \int_t^{+\infty} \beta(a)\Phi(a - t) \underbrace{e^{-\int_{a-t}^a \mu(s)ds}}_{\pi(a, a-t)} da.$$

Le taux de naissance $B(t)$ satisfait donc l'équation

$$B(t) = \int_0^t K(t - a)B(a)da + H(t), \quad t \geq 0$$

où

$$K(b) = \beta(b)\pi(b, 0), \quad b \geq 0$$

et

$$H(t) = \int_0^{+\infty} \beta(a + t)\Phi(a)\pi(a + t, a)da.$$

En effet on avait $\int_t^{+\infty} \beta(a)\Phi(a - t)\pi(a, a - t)da$.

On pose

$$\sigma = a - t$$

$$d\sigma = da$$

$$\text{si } a = t \Rightarrow \sigma = 0$$

$$\text{si } a = +\infty \Rightarrow \sigma = +\infty$$

$$\int_t^{+\infty} \beta(a)\Phi(a - t)\pi(a, a - t)da = \int_0^{+\infty} \beta(a + t)\Phi(a)\pi(a + t, a)da = H(t).$$

D'autre part on a $\int_0^t \beta(a)B(t - a)\pi(a, 0)da$.

On pose

$$\sigma = t - a$$

$$d\sigma = -da$$

$$\text{si } a = 0 \Rightarrow \sigma = t$$

$$\text{si } a = t \Rightarrow \sigma = 0$$

$$\int_0^t \beta(a)B(t - a)\pi(a, 0)da = \int_0^t \beta(t - a)B(a)\pi(t - a, 0)da = \int_0^t K(t - a)B(a).$$

Les équations intégrales de la forme

$$B(t) = \int_0^t K(t - a)B(a)da + H(t), \quad t \geq 0$$

sont connues sous le nom d'**équations de renouvellement**.

La théorie des équations de renouvellement a été développée de manière extensive par des auteurs comme W. Feller, R. Bellman, K. Cooke, R.K. Miller.

Un des aspects de cette théorie qui a reçu une attention considérable est le comportement asymptotique des solutions de ces équations.

Définissons une solution à l'équilibre du problème $\mathcal{P} = \begin{cases} (5.2) \\ (5.4) \\ (5.5) \end{cases}$ comme étant une solution indépendante du temps.
Autrement dit $l(a, t) = \widehat{\Phi}(a)$.

$$\begin{aligned} (5.2) &\Rightarrow \widehat{\Phi}'(a) + \mu(a)\widehat{\Phi}(a) = 0 \\ e^{\int_0^a \mu(s)ds} \widehat{\Phi}'(a) + e^{\int_0^a \mu(s)ds} \mu(a)\widehat{\Phi}(a) &= 0 \\ \left(e^{\int_0^a \mu(s)ds} \widehat{\Phi}(a) \right)' &= 0 \\ \int_0^a \left(e^{\int_0^\sigma \mu(s)ds} \widehat{\Phi}(\sigma) \right)' d\sigma &= 0 \\ e^{\int_0^a \mu(s)ds} \widehat{\Phi}(a) &= \widehat{\Phi}(0) \\ \widehat{\Phi}(a) &= \widehat{\Phi}(0)e^{-\int_0^a \mu(s)ds} \\ (5.4) &\Rightarrow \widehat{\Phi}(0) = \int_0^{+\infty} \beta(a)\widehat{\Phi}(a)da = \int_0^{+\infty} \beta(a)\widehat{\Phi}(0)e^{-\int_0^a \mu(s)ds}da \end{aligned}$$

Si $\widehat{\Phi}(0) \neq 0$, $\int_0^{+\infty} \beta(a)e^{-\int_0^a \mu(s)ds}da = 1$.

Une solution non triviale à l'équilibre $\widehat{\Phi}(a)$ du problème existe si

$$\int_0^{+\infty} \beta(a)e^{-\int_0^a \mu(s)ds}da = 1.$$

Étant donné que cette condition est rarement vérifiée, les personnes intéressées par le modèle Sharpe-Lotka-Mc Kendrick se penchèrent sur une autre classe de solutions spéciales : ce qu'on a appelé par la suite « les **distributions en âge stables** » ou « **solutions persistantes** ».

Ces solutions sont de la forme $l(a, t) = A(a)T(t)$, $a \geq 0$, $t \geq 0$ (méthode de séparation des variables).

Pour une distribution en âge stable, la proportion de la population d'âge compris entre a_1 et a_2 (c'est-à-dire $a \in [a_1, a_2]$) est supposée rester constante pour tout t dans le sens où

$$\frac{\int_{a_1}^{a_2} l(a, t)da}{\int_0^{+\infty} l(a, t)da} = \frac{\int_{a_1}^{a_2} A(a)da}{\int_0^{+\infty} A(a)da}, \quad t \geq 0$$

(hypothèse de solutions persistantes ou de distribution en âges stables).

Si on remplace $l(a, t) = A(a)T(t)$ dans l'équation de transport initiale

$$\frac{\partial}{\partial t}l(a, t) + \frac{\partial}{\partial a}l(a, t) - \mu(a)l(a, t)$$

on obtient

$$A(a)T'(t) + T(t)A'(a) = -\mu(a)A(a)T(t).$$

On suppose $T(t) \neq 0, \forall t$.

On a

$$\frac{A(a)T'(t)}{T(t)} = -A'(a) - \mu(a)A(a).$$

On suppose également que $A(a) \neq 0, \forall A \geq 0$.

On a alors

$$\frac{T'(t)}{T(t)} = -\frac{A'(a)}{A(a)} - \mu(a) = \lambda, \quad \text{où } \lambda \text{ est une constante.}$$

On a alors

$$\frac{T'(t)}{T(t)} = \lambda \Leftrightarrow T'(t) = \lambda T(t) \Leftrightarrow T(t) = T(0)e^{\lambda t}.$$

D'autre part,

$$\frac{A'(a)}{A(a)} + \mu(a) + \lambda = 0 \Leftrightarrow A'(a) + (\mu(a) + \lambda)A(a) = 0 \Leftrightarrow A(a) = A(0)e^{-\int_0^a \mu(s)ds + \lambda a}.$$

Par conséquent, $l(a, t) = A(a)T(t)$ s'écrit

$$l(a, t) = A(0)T(0)e^{-\int_0^a \mu(s)ds + \lambda(t-a)}.$$

Comme $l(a, 0) = \Phi(a) \cdot 1$ et ici $l(a, 0) = A(0)T(0)e^{-\int_0^a \mu(s)ds - \lambda a}$, on a donc $T(0) = 1$.

Par conséquent $l(a, t) = A(0)e^{-\int_0^a \mu(s)ds + \lambda(t-a)}$ et puisque la condition au bord doit être vérifiée on a $l(0, t) = \int_0^{+\infty} \beta(a)l(a, t)da$.

La solution trouvée doit vérifier cette condition et on a alors

$$A(0)e^{\lambda t - \int_0^0 \mu(s)ds} = \int_0^{+\infty} \beta(a)l(a, t)da \Leftrightarrow A(0)e^{\lambda t} = \int_0^{+\infty} \beta(a)l(a, t)da.$$

D'autre part, en remplaçant $l(a, t)$ par $A(a)T(t)$ dans le second membre on obtient

$$A(0)e^{\lambda t} = \int_0^{+\infty} \beta(a)A(0)e^{\lambda(t-a) - \int_0^a \mu(s)ds} da = A(0)e^{\lambda t} \int_0^{+\infty} \beta(a)e^{-\lambda a - \int_0^a \mu(s)ds} da.$$

λ doit satisfaire

$$1 = \int_0^{+\infty} \beta(a)e^{-\lambda a - \int_0^a \mu(s)ds} da.$$

Cette équation est plus connue sous le nom d'**équation caractéristique** et a été découverte de Lotka en 1922.

Sous des conditions appropriées (cf. suite) sur le module de fertilité β et le module de mortalité μ , le second membre de cette équation peut être une fonction continue strictement croissante de λ et varier de 0 à $+\infty$.

Dans ce cas, cette fonction prend la valeur 1 (valeur du premier membre) une unique fois pour une valeur de λ notée λ_1 . Et pour ce choix de λ_1 , la formule $l(a, t) = A(0)e^{\lambda_1(t-a) - \int_0^a \mu(s)ds}$ permet d'obtenir une distribution en âge stable pour toute valeur positive $A(0)$ choisie (on ne le montre pas ici).

Chapitre 6

Modèles agrégés

Pour certains des modèles de population structurés (âge, maturité, taille) il est possible de se ramener à des modèles sans structure de type équations différentielles.

Ces équations différentielles comportent alors des retards qui traduisent sur le modèle sans structures les phénomènes de transport des modèles structurés.

Le modèle structuré sert alors à justifier la place et la forme des retards dans le modèle sans structure.

Attention, ça ne peut pas cependant être fait pour tous les modèles et ça dépend de la forme des termes sources (mot et division) et des conditions aux bords du modèle structuré.

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\underbrace{p v(x)}_{\text{transport}} \right) = \underbrace{f(t, p)}_{\text{source}}.$$

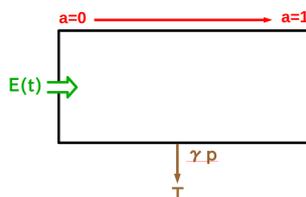
Regardons cela sur un exemple.

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t, a) = -\gamma p(t, a),$$

$a \in [0, 1]$: âge : structure.

$$p(t, 0) = E(t)$$

$$p(0, a) = p_0(a).$$



Méthode des caractéristiques $\Rightarrow p(t, a)$.

Le but ici est d'étudier le problème sans la structure (c'est-à-dire sans l'âge).

Pour cela on intègre l'équation par rapport à a .

On pose

$$P(t) = \int_0^1 p(t, a) da.$$

On obtient alors

$$\int_0^1 \left(\frac{\partial}{\partial t} p(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t, a) \right) da = - \int_0^1 \gamma p(t, a) da$$

$$\int_0^1 \frac{\partial}{\partial t} p(t, a) da + \int_0^1 \frac{\partial}{\partial a} p(t, a) da = -\gamma \int_0^1 p(t, a) da$$

(Sous réserve que ce soit possible)

$$P'(t) + p(t, 1) - p(t, 0) = -\gamma P(t).$$

$p(t, 0)$ est sur la partie entrante et on a $p(t, 0) = E(t)$

$p(t, 1)$ est sur la partie sortante et on doit se ramener à la partie entrante. Comment ? En utilisant la méthode des caractéristiques.

Trouvons $p(t, a)$ par la méthode des caractéristiques.

Supposons $a = a(t)$.

Remplaçons dans $\frac{\partial}{\partial t} p(t, a) + \frac{\partial}{\partial a} p(t, a) = -\gamma p(t, a)$:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(t, a(t)) + \frac{da}{dt} \frac{\partial}{\partial a} p(t, a(t)) = -\gamma p(t, a(t)).$$

Pour avoir l'égalité de ces deux expressions il nous faut $\frac{da}{dt} = 1 \Rightarrow a(t) = t + c$ ou $a - t = c = cste$. On pose $W_c(t) = p(t, a(t)) = p(t, t + c)$ avec $t \geq t_c = \max\{0, -c\}$.

$$\frac{d}{dt} W_c(t) = \frac{\partial}{\partial t} p(t, a(t)) + \frac{da}{dt} \frac{\partial}{\partial a} p(t, a(t)) = -\gamma p(t, a(t)) = -\gamma W_c(t).$$

Ainsi on obtient $W_c'(t) = -\gamma W_c(t)$ et donc $W_c(t) = W_c(t_c) e^{-\gamma(t-t_c)}$.

Déterminons $W_c(t_c)$.

– si $a \geq t$, $c \geq 0$, $t_c = 0$ et

$$W_c(t_c) e^{-\gamma(t-t_c)} = W_c(0) e^{-\gamma t} = p(0, c) e^{-\gamma t} = p(0, a - t) e^{-\gamma t} = p_0(a - t) e^{-\gamma t},$$

– si $a \leq t$, $c \leq 0$, $t_c = -c$ et

$$W_c(t_c) e^{-\gamma(t-t_c)} = W_c(-c) e^{-\gamma(t+c)} = p(-c, 0) e^{-\gamma a} = p(t - a, 0) e^{-\gamma a} = E(t - a) e^{-\gamma a}.$$

$$\Rightarrow W_c(t) = p(t, a) = \begin{cases} p_0(a - t) e^{-\gamma t} & \text{si } a \geq t \\ E(t - a) e^{-\gamma a} & \text{si } a \leq t \end{cases}$$

$$\Rightarrow p(t, 1) = \begin{cases} p_0(1 - t) e^{-\gamma t} & \text{si } t \leq 1 \\ E(t - 1) e^{-\gamma} & \text{si } t \geq 1 \end{cases}$$

L'équation différentielle en P est donc

$$\begin{cases} P'(t) + p_0(1 - t) e^{-\gamma t} - E(t) = -\gamma P(t) & \text{si } t \leq 1 \\ P'(t) + E(t - 1) e^{-\gamma} - E(t) = -\gamma P(t) & \text{si } t \geq 1 \end{cases}$$

et la condition initiale

$$P(0) = \int_0^1 p_0(a) da.$$

Remarque : Si $t = 1$ on a $p_0(0) = E(0)$. Donc le problème n'a de sens que si cette condition est vérifiée. Ce qui signifie que la valeur initiale de la condition de bord ($E(0)$) doit être égale à la valeur au bord de la condition initiale $p_0(0)$. Cette condition est appelée **condition de compatibilité** entre la condition initiale et la condition aux bords.

Comme en général on s'intéresse au comportement asymptotique ($t \rightarrow +\infty$) de la solution, on va surtout s'intéresser à l'équation

$$\begin{cases} P'(t) + E(t-1)e^{-\gamma} - E(t) = -\gamma P(t) & \text{si } t \geq 1 \\ P(t) = \Phi(t) \end{cases}$$

$P(t) = \Phi(t)$ étant calculé à partir de la solution de la première équation ($t \leq 1$) sur $[0, 1]$.

Dans cette équation ($t \geq 1$) l'influence de la condition aux bords se fait sentir avec un retard de durée 1 (unité de temps).

Ici $P'(t) + \gamma P(t) = E(t) - E(t-1)e^{-\gamma}$, $t \geq 1$.

Ce phénomène se généralise à toute équation de transport de la forme

$$\frac{\partial p}{\partial t}(t, x) + \nabla_x(v(t, x)p(t, x)) = \text{terme source} \quad t \geq 0, x \in \Omega.$$

On intègre sur Ω (en x) ce qui donne une équation à retards sur $P(t) = \int_{\Omega} p(t, x) dx$.

Il faut quand même que le terme source soit tel que son intégrale sur Ω (en x) soit fonction de la variable $P(t)$.

Chapitre 7

Équations à retard : un aperçu de la théorie

7.1 Introduction générale

En général actions et réactions ont lieu en même temps dans les équations.

Exemple :

$$\begin{cases} x'(t) = g(t, x(t)) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases}$$

$\frac{dx}{dt}$ et x agissant au même instant t .

Certains phénomènes ne sont pas comme cela : historiquement la première équation traitant de la dynamique des populations est la suivante :

soit $N(t)$ le nombre d'individus à l'instant t .

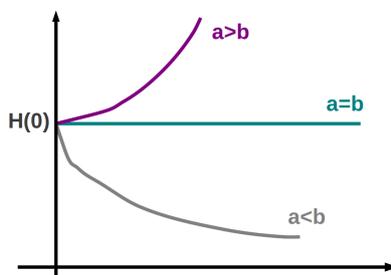
Malthus (il y a 200 ans) a supposé que

$$\underbrace{N'(t)}_{\text{variation de la population}} = \underbrace{aN(t)}_{\text{naissance}} - \underbrace{bN(t)}_{\text{mort}} = (a - b)N(t).$$

La résolution de cette équation est directe :

$$N(t) = e^{(a-b)t} N(0).$$

Mais ce modèle est faux ! Une population ne peut pas suivre un modèle exponentiel.



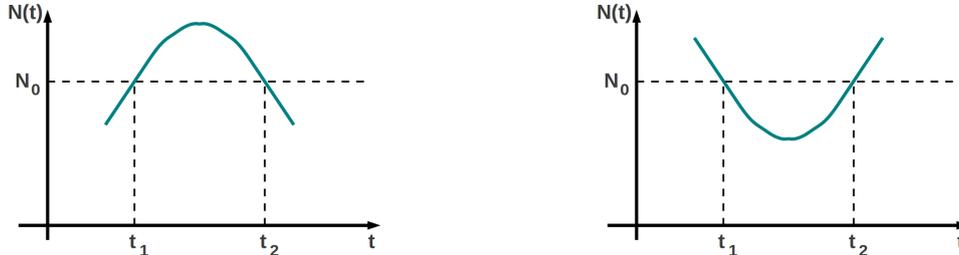
Il y a toujours des fluctuations dans une population !

Et même si on suppose que la variation de population n'est pas linéaire $N'(t) = f(N(t))$ avec $f \in C^0(\mathbb{R})$, la solution serait forcément monotone ce qui n'est pas non plus valable :

en effet, par l'absurde : on suppose qu'il existe une solution N qui ne soit pas monotone. On applique la théorie des valeurs intermédiaires. Il existe t_1, t_2 et N_0 tel que $N(t_1) = N_0 = N(t_2)$ et $N'(t_1)N'(t_2) < 0$, ce qui est impossible car

$$0 > f(N(t_1))f(N(t_2)) = f(N_0)f(N_0) = f(N_0)^2 \geq 0.$$

Absurde.



ou

En 1973, Cooke et Yorke établirent le modèle suivant (amélioration de celui de Malthus) :

$N(t)$: nombre d'individus à l'instant t .

Alors

$$N'(t) = \underbrace{aN(t-r)}_{\text{naissance}} - \underbrace{bN(t)}_{\text{mort}}.$$

C'est une équation à retard, le retard est $r > 0$. La variation de population dépend des personnes nées il y a r ans et des personnes meurent aujourd'hui. r est en fait l'âge de l'individu qui devient adulte et qui est capable de se reproduire ($N'(t) = aN(t-18) - bN(t)$).

Exemple simple :

On suppose $b = 0$, $a = -\frac{\pi}{2}$ et $r = 1$. L'équation devient

$$\begin{cases} x'(t) = -\frac{\pi}{2}x(t-1) \\ x(0) = \frac{\sqrt{2}}{2}. \end{cases}$$

L'application $t \mapsto \cos\left(\frac{\pi}{2}\left(t + \frac{1}{2}\right)\right)$ et l'application $t \mapsto \sin\left(\frac{\pi}{2}\left(t + \frac{1}{2}\right)\right)$ sont deux solutions de cette équation (il y en a une infinité). Il n'y a donc pas d'unicité au sens classique.

Remarque : L'équation à retard $x'(t) = ax(t-r) - bx(t)$ n'est pas une EDO (la donnée d'une condition initiale ne peut pas de déterminer une solution).

Pour la résoudre à droite d'un point t_0 , la donnée $x_0 = x(t_0)$ n'est pas suffisante.

En effet, pour connaître une solution en t_0 , il faut connaître la valeur en $t_0 - r$.

Donc pour résoudre l'équation sur $[t_0, t_0 + r]$ il faut la connaître sur $[t_0 - r, t_0]$. La donnée initiale doit donc être une fonction.

Par exemple, si on connaît φ définie sur $[t_0, t_0 + r]$ alors pour $t \in [t_0, t_0 + r]$ on a $x'(t) = a\varphi(t-r) - bx(t)$.

On obtient une équation ordinaire $x'(t) + bx(t) = a\varphi(t-r)$ et donc $x'(t)e^{bt} + bx(t)e^{bt} = a\varphi(t-r)e^{bt}$
Et alors

$$\frac{d}{dt} [x(t)e^{bt}] = ae^{bt}\varphi(t-r) \quad \Rightarrow \quad e^{bt}x(t) - \underbrace{e^{bt_0}x(t_0)}_{\varphi(t_0)} = a \int_{t_0}^t e^{bs}\varphi(s-r)ds$$

donc

$$x(t) = e^{b(t_0-t)}\varphi(t_0) + a \int_{t_0}^t e^{b(s-t)}\varphi(s-r)ds.$$

On a supposé $x(t) = \varphi(t)$, $t \in [t_0 - r, t_0]$: c'est le seul moyen de résoudre l'équation.

Ainsi, de proche en proche il est alors possible de résoudre l'équation sur $[t_0, +\infty[$.

7.2 Origine des équations à retard

Les premières équations à retard ont été introduites par V. Volterra en 1928 dans son étude des modèles « proie-prédateur » :

$$N_1'(t) = [b_1 - a_1 N_2(t)] N_1(t)$$

$$N_2'(t) = \left[b_2 + \int_{-r}^0 k(s) \underbrace{N_1(t+s)}_{\downarrow} ds \right] N_2(t)$$

la population ne grossit que si elle mange des proies d'un certain âge ...

N_1 : proies

N_2 : prédateurs

On suppose qu'il n'y a pas de mortalité naturelle des proies, et une diminution constante de la population de prédateurs.

C'est une équation fonctionnelle à retard.

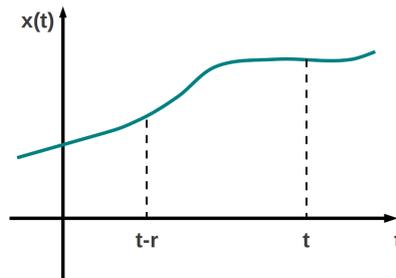
Pour déterminer $N_1'(0)$ il faut connaître N_1 sur $[-r, 0]$.

7.3 Équations différentielles à retard : résultats d'existence et d'unicité

Examinons un exemple :

$$x'(t) = \int_{-r}^0 k(s)x(t+s)ds.$$

On note $x|_{[t-r,t]}$ la position de x entre les instants $t-r$ et t , ce qui permet de déterminer $x'(t)$.



Les équations à retard peuvent donc s'écrire sous la forme :

$$x'(t) = F(t, x|_{[t-r,t]}). \tag{7.1}$$

Mais dans ce cas-là, le domaine de $x|_{[t-r,t]}$ est $\mathcal{D}(x|_{[t-r,t]}) = [t-r, t]$ et il dépend de t ce qui n'est pas pratique.

En effet, il faut définir $F : I \times \bigcup_{t \in I} \mathcal{F}([t-r, t], \mathbb{R}^n) \rightarrow \mathbb{R}^n$ et ce n'est pas du tout pratique à utiliser.

Remarque : Pour tout $s \in [t-r, t]$, $s-t \in [-r, 0]$.

Et donc, si on pose $\theta = s-t$ alors $x|_{[t-r,t]}(s) = x(t+\theta) = x_t(\theta)$ où $x_t : \theta \in [-r, 0] \mapsto x_t(\theta) = x(t+\theta) \in \mathbb{R}^n$.

Et donc (7.1) $\Rightarrow x'(t) = f(x, x_t)$ $t \geq 0$. x_t est appelée **fonction de translation**.

Alors f est définie sur $I \times \mathcal{F}([-r, 0], \mathbb{R}^n)$ à valeurs dans \mathbb{R}^n où $I = [0, b[$.

Exemple :

1. $x'(t) = ax(t-1) + bx(t) = f(x_t), t \geq 0$ où

$$\begin{aligned} f : \mathcal{F}([-1, 0], \mathbb{R}) &\rightarrow \mathbb{R} \\ \varphi &\mapsto f(\varphi) = a\varphi(-1) + b\varphi(0). \end{aligned}$$

(cf. J. Hale 1974)

2. $x'(t) = g(t, x(t-r_1), x(t-r_2), \dots, x(t-r_m)), t \geq 0$ avec $g : I \times \mathbb{R}^n \times \dots \times \mathbb{R}^n$. Cette équation s'écrit sous la forme : $x'(t) = f(t, x_t)$ où

$$\begin{aligned} f : \mathcal{F}([-r, 0], \mathbb{R}^n) &\rightarrow \mathbb{R}^n \\ (t, \varphi) &\mapsto f(\varphi) = g(t, \varphi(-r_1), \varphi(-r_2), \dots, \varphi(-r_m)) \end{aligned}$$

où $0 < r_1 < r_2 < \dots < r_m = r$.

3. $x'(t) = \int_{-r}^0 k(s)x(t+s)ds$ se met sous la forme $x'(t) = f(x_t)$ avec $f(\varphi) = \int_{-r}^0 k(s)\varphi(s)ds$.

Lemme : Si x est une fonction continue de $[-r, \alpha[$, $\alpha > 0$, à valeurs dans \mathbb{R}^n alors pour tout $t \in [0, \alpha[$, $x_t \in \mathcal{C}^0([-r, 0], \mathbb{R}^n)$ muni de la norme de la convergence uniforme.

Démonstration : Soit $t \in [0, \alpha[$. Il existe $\alpha_0 \in [0, \alpha[$ tel que $t \in [0, \alpha_0[$.

Comme x est continue sur $[0, \alpha[$ alors x est uniformément continue sur $[-r, \alpha_0[$.

Donc $\forall \varepsilon > 0, \exists \eta > 0, \forall t_1, t_2 \in [-r, \alpha_0[$, $|t_1 - t_2| < \eta \Rightarrow |x(t_1) - x(t_2)| < \varepsilon$.

Soient θ_1 et $\theta_2 \in [-r, 0[$ avec $|\theta_1 - \theta_2| < \eta$. Alors, comme $t \in [0, \alpha_0[$, $t + \theta_1, t + \theta_2 \in [-r, \alpha_0[$ et $|(t + \theta_1) - (t + \theta_2)| < \eta$.

Et donc $|x(t + \theta_1) - x(t + \theta_2)| < \varepsilon$, c'est-à-dire $|x(\theta_1) - x(\theta_2)| < \varepsilon$.

Donc x_t est continue sur $[-r, \alpha_0[$.

L'ensemble sur lequel sera défini la fonction f est l'espace $\mathcal{C} = \mathcal{C}([-r, 0], \mathbb{R}^n)$.

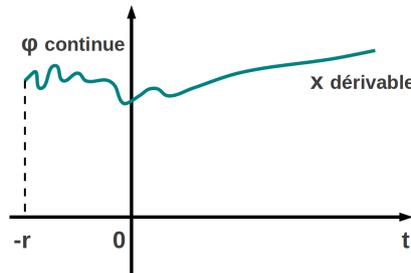
On considère dans la suite l'équation :

$$x'(t) = f(t, x(t)), \quad t \geq 0$$

avec $f : I \times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$, $I = [0, \alpha[$, $[0, \alpha[$ ou $[0, +\infty[$.

Problème de Cauchy :

$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x_t), & t \geq 0 \\ x(t) = \varphi(t) & t \in [-r, 0], \varphi \in \mathcal{C} \text{ donné.} \end{cases} \quad (\text{PC})$$



Comme pour tout $\theta \in [-r, 0]$, $x_t(\theta) = x(t + \theta)$, alors $x_0(\theta) = x(\theta)$.
 Donc $x_0(\theta) = \varphi(\theta)$. On écrira donc souvent $x_0 = \varphi$ au lieu de « $x(t) = \varphi(t) \forall t \in [-r, 0]$ ».

Définition : On appelle solution de (PC) pour la condition initiale $\varphi \in \mathcal{C}$ toute fonction $x : [-r, a] \rightarrow \mathbb{R}^n$, $0 < a < \alpha$, qui satisfait les propriétés suivantes :

- (i) x est continue sur $[-r, a]$,
- (ii) x satisfait l'équation différentielle sur $[0, a[$ (en 0 on considère la dérivée à droite),
- (iii) $x(t) = \varphi(t)$ pour tout $t \in [-r, 0]$.

Théorème d'existence locale : Soit $b > 0$ et soit $f : [0, b] \times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$ continue.

Alors $\forall \varphi \in \mathcal{C}$, $\exists a \in]0, b]$ tel que (PC) admet une solution sur $[-r, a]$.

(en fait sur $[0, a]$ car sur $[-r, 0]$ la donnée initiale φ est solution)

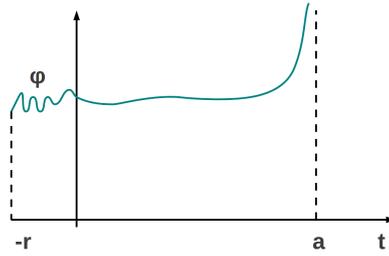
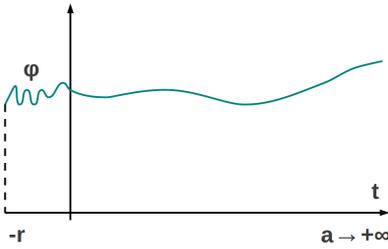
Théorème : On suppose que $f : [0, +\infty[\times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$ est continue et bornante (c'est-à-dire que l'image de tout borné du domaine de définition est borné).

Soit x une solution maximale de (PC).

Alors $\mathcal{D}(x) = [-r, a]$ et,

si $a = +\infty$ on a une solution globale,

si $a < +\infty$ alors $\limsup_{t \rightarrow a} \|x(t)\| = +\infty$.



Théorème d'unicité : On suppose que $f : [0, b] \times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$ est continue, localement lipschitzienne par rapport à la deuxième variable et uniformément continue en la première variable.

Alors, pour tout $\varphi \in \mathcal{C}$ donné, (PC) a une et une seule solution.

De plus, l'application

$$\begin{aligned} \mathcal{C}([-r, 0], \mathbb{R}^n) &\rightarrow \mathcal{C}([-r, 0], \mathbb{R}^n) \\ \varphi &\mapsto x_t^\varphi \end{aligned}$$

est localement lipschitzienne (et uniformément par rapport à t).

Corollaire : On suppose que $f : [0, +\infty[\times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$ est continue, lipschitzienne par rapport à la deuxième variable et uniformément par rapport à la première variable.

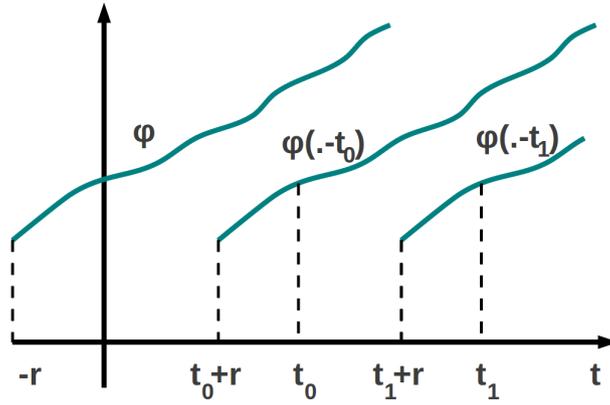
Alors, pour tout $\varphi \in \mathcal{C}$ donné, (PC) a une et une seule solution définie sur $[-r, +\infty[$ (c'est-à-dire globale).

7.4 Cas d'une équation autonome

C'est une équation de la forme

$$\frac{dx}{dt} = f(x_t) \quad \text{où } f : \mathcal{C}([-r, 0], \mathbb{R}^n) \rightarrow \mathbb{R}^n \tag{EA}$$

Supposons que (EA) admette une solution unique pour chaque condition initiale $\varphi \in \mathcal{C}$.



On note

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x_t) & t \geq t_0 \\ x(t) = \varphi(t - t_0) & t \in [t_0 - r, t_0] \end{cases} \quad (\text{EA1})$$

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt} = f(y_t) & t \geq t_1 \\ y(t) = \varphi(t - t_1) & t \in [t_1 - r, t_1] \end{cases} \quad \text{avec } t_1 > t_0 \quad (\text{EA2})$$

alors on a

Proposition : Dans le cas où il y a unicité de la solution, on peut déduire la solution du problème (EA2) à partir de la solution (EA1) par translation du temps $t_1 - t_0$: $y(t) = x(t + t_0 - t_1)$.

Remarque : Dans le cas non autonome on n'a en général aucune relation !!