

Table des matières

1	Introduction et préliminaires	5
2	Systèmes dynamiques linéaires	6
2.1	Étude des systèmes dynamiques linéaires autonomes	6
2.1.1	Formes de Jordan réelles dans R^2	7
2.2	Typologie des solutions des systèmes linéaires planaires	7
2.2.1	Cas de deux valeurs propres réelles distinctes : λ_1 et λ_2	8
2.2.2	Cas d'une valeur propre double : λ_0	9
2.2.3	Cas de deux valeurs propres complexes conjuguées : $\lambda_{1,2} = \alpha \pm \beta$	11
3	Système dynamique non linéaire	15
3.1	Linéarisation au voisinage d'un point d'équilibre	16
3.2	Les bifurcations	17
3.3	Les différents types de bifurcations	17
3.3.1	Bifurcation selle-nœud	17
3.3.2	Bifurcation fourche	19
3.3.3	Bifurcation verticale :	22
3.3.4	Bifurcation générique de Poincaré-Andronov-Hopf	22
4	Application en domaine biologique	24
4.1	Introduction	24
4.2	Définition et description de la peau et ses différentes fonctions	25
4.3	Modèle mathématique de la croissance de la peau	29
4.4	Étude théorique du système	29
4.4.1	Les points stationnaires du système	30
4.5	Simulation numérique du système	33

Liste des tableaux

4.1	Table 1 : Étude de l'erreur, de l'ordre, et du temps d'exécution pour le schéma de Runge Kutta	37
4.2	Table 2 : Étude de l'erreur, de l'ordre, et du temps d'exécution pour le schéma d'Adams-Bashforth	37

Remerciement

J'adresse mes remerciements aux personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce mémoire.

En premier lieu, je remercie Mr. Akhmouch, en tant que directeur de mémoire, je le remercie de m'avoir proposé le sujet, de m'avoir guidé dans mon travail. Je le remercie également pour son soutien durant ce mémoire.

En deuxième lieu, je remercie aussi les membres du jury pour avoir daigné assister à ma soutenance.

Je tiens aussi à remercier Mr. Benzakour. Je lui exprime ma gratitude pour son dévouement et le temps qu'il m'a consacré.

Je n'oublie pas de remercier ma famille et surtout mes parents, qui m'ont toujours soutenu durant mes études.

Chapitre 1

Introduction et préliminaires

En mathématiques, en chimie, en physique et en biologie, un système dynamique est un ensemble très général de composants en interaction, répartis sur plusieurs états et structurés selon certaines propriétés. Souvent, un système dynamique est régi par un ensemble d'équations différentielles décrivant le mouvement des composantes (leur dynamique) où intervient une classe de paramètres accessibles[1].

Un domaine au sein duquel les équations différentielles trouvent une application particulièrement intéressante est l'évolution, vue par le biais de la théorie des dynamiques adaptatives. Tout d'abord, il est évident que le temps y joue un rôle prépondérant. De plus, la rareté des données sur de longues échelles de temps ne permet en général pas une calibration fine des modèles. Dès lors, ce sont plutôt les changements qualitatifs de l'état du système qui vont être intéressants. Deux facteurs qui poussent à utiliser des équations différentielles pour représenter ces systèmes. De plus, la théorie des dynamiques adaptatives permet de construire ces modèles différentiels d'évolution des traits à partir des modèles différentiels, plus classiques représentant la dynamique des populations. Ainsi, le lien est fait entre les interactions écologiques et leurs conséquences évolutives[1].

Définition Un système dynamique est la donnée dans \mathbb{R}^n d'une condition initiale X_0 et d'une équation d'évolution donnée par :

$$\frac{dX}{dt} = F(X, t) \quad (1.1)$$

Où F est suffisamment différentiable d'un ouvert de $\mathbb{R}^n \times [0, +\infty[$ dans \mathbb{R}^n . Le théorème de Cauchy-Lipschitz assure l'existence locale de trajectoires solutions (c'est-à-dire d'un flot) au voisinage de tout X_0 de \mathbb{R}^n où F est définie. Connaître le flot Φ est équivalent à savoir intégrer le système (ou encore, à trouver les courbes intégrales du champ de vecteurs F)[7].

Définition On appelle un système dynamique différentiel autonome tout système dynamique dont la fonction d'évolution F ne dépend pas du temps t , l'équation d'évolution devient :

$$\frac{dX}{dt} = F(X) \quad (1.2)$$

ou encore

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_j, \dots, x_n) \quad (1.3)$$

$0 \leq j \leq n$

Où f_i est suffisamment différentiable d'un ouvert de \mathbb{R}^n dans \mathbb{R} [7].

Chapitre 2

Systèmes dynamiques linéaires

Dans toute la suite, on s'intéressera au système dynamique autonome planaire (en deux dimensions) de la forme :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y) \end{cases} \quad (2.1)$$

où f et g sont des fonctions de variables x et y . On parle encore de système différentiel, ou de système dynamique [2]. En utilisant la notation matricielle, on peut aussi écrire :

$$\frac{dX}{dt} = AX \quad (2.2)$$

où $(x, y) = X$ est un vecteur de \mathbb{R}^2 et A une matrice carrée d'ordre 2 :

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$$

Une solution de ce système consiste en un couple de fonctions $(x(t), y(t))$, qui satisfait le système (2.2).

Définitions Par analogie avec les EDO dans \mathbb{R} , on appelle point stationnaire ou point d'équilibre une solution constante $c = (x^*, y^*)$ qui vérifie :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x^*, y^*) = 0 \\ \frac{dy}{dt} = g(x^*, y^*) = 0 \end{cases} \quad (2.3)$$

On appelle plan de phase le plan (x, y) .

La représentation des trajectoires dans le plan de phase s'appelle le portrait de phase[2].

2.1 Étude des systèmes dynamiques linéaires autonomes

On considère ici le cas où f et g sont des fonctions linéaires de x et de y . Le système dynamique se réécrit alors :

$$\frac{dX}{dt} = AX \quad (2.4)$$

⇔

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y) = a_{11}x + a_{12}y \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y) = a_{21}x + a_{22}y \end{cases} \quad (2.5)$$

avec :

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$$

Théorème (de stabilité des systèmes linéaires) Soit $\frac{dX}{dt} = AX$ un système linéaire autonome admettant l'origine comme point stationnaire. Alors le système est dit stable si et seulement si :

$$\forall \lambda \in \sigma(A) : \Re(\lambda) < 0$$

$\sigma(A)$ désigne le spectre de la matrice A .

2.1.1 Formes de Jordan réelles dans R^2

Proposition Soit A une matrice réelle carrée de dimension 2, alors il existe une matrice réelle inversible (de Jordan) P telle que $J = P^{-1}AP$ est l'une des formes suivantes :

$$(a) \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix}$$

$$(b) \begin{pmatrix} \lambda_0 & 0 \\ 0 & \lambda_0 \end{pmatrix}$$

$$(c) \begin{pmatrix} \lambda_0 & 1 \\ 0 & \lambda_0 \end{pmatrix}$$

$$(d) \begin{pmatrix} \alpha & -\beta \\ \beta & \alpha \end{pmatrix} \beta > 0$$

où $\lambda_0, \lambda_1, \lambda_2, \alpha, \beta$ sont des réels, en relation directe avec les valeurs propres de la matrice A [2].

On dit que J est semblable à A .

2.2 Typologie des solutions des systèmes linéaires planaires

On se limite ici au cas où A est inversible ($\det(A) \neq 0$), aucune des valeurs propres n'est nulle puisque $\det(A) = \lambda_1 \cdot \lambda_2$

L'unique solution de $AX = 0$ est alors $X_0 = 0$ et le système admet un seul point d'équilibre à l'origine du plan de phase [2].

2.2.1 Cas de deux valeurs propres réelles distinctes : λ_1 et λ_2

Dans ce cas, J est sous la forme de Jordan (a). Le système $\frac{dX}{dt} = AX$ se transforme alors en sa forme canonique :

$$\frac{dY}{dt} = JY$$

avec :

$$Y = (w, z)$$

$$J = P^{-1}AP = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 \\ 0 & \lambda_2 \end{pmatrix}$$

On a alors le nouveau système :

$$\begin{cases} \frac{dw}{dt} = \lambda_1 \cdot w \\ \frac{dz}{dt} = \lambda_2 \cdot z \end{cases} \quad (2.6)$$

- Si λ_1 et λ_2 sont strictement positives, alors $\lim_{t \rightarrow +\infty} w(t) = +\infty$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = +\infty$. Le portrait de phase correspondant dans le plan (w, z) est(voir figure-2-1) :

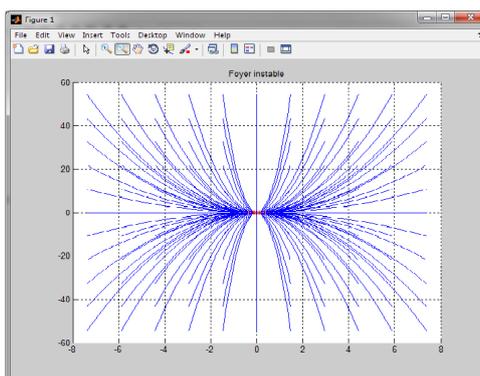


FIGURE 2.1 – Allure des trajectoires du système linéaire $\frac{dX}{dt} = AX$, lorsque A possède deux valeurs propres réelles distinctes strictement positives[2].

Le point d'équilibre à l'origine du portrait de phase est appelé un nœud; toutes les trajectoires partant du point d'équilibre s'en éloignent, on a un nœud instable (NI).

Remarque pour obtenir la solution générale du système $\frac{dX}{dt} = AX$, on utilise la relation $X = PY$ [4].

- Si λ_1 et λ_2 sont strictement négatives, alors : $\lim_{t \rightarrow +\infty} w(t) = 0$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = 0$. Le portrait de phase dans le plan (w, z) est(voir figure-2-2) :
Quelle que soit la condition initiale, les trajectoires convergent vers le point d'équilibre, on a un nœud stable (NS).
- Si λ_1 et λ_2 sont de signes opposés.
Par exemple :
 $\lambda_1 > 0$ et $\lambda_2 < 0$, alors $\lim_{t \rightarrow +\infty} w(t) = +\infty$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = 0$. Le portrait de phase dans le plan (w, z) est(voir figure-2-3) :

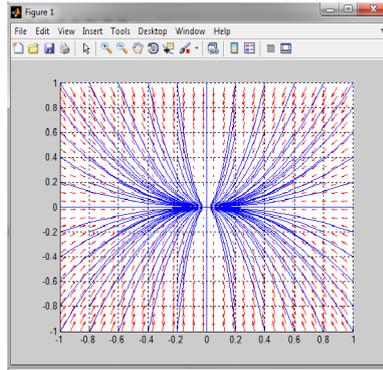


FIGURE 2.2 – Allure des trajectoires du système linéaire $\frac{dX}{dt} = AX$, lorsque A possède deux valeurs propres réelles distinctes strictement négatives [2].

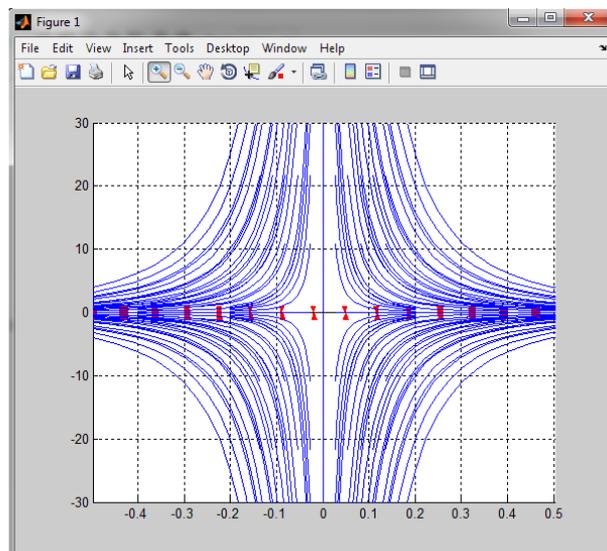


FIGURE 2.3 – Allure des trajectoires du système linéaire $\frac{dX}{dt} = AX$, lorsque A possède deux valeurs propres réelles distinctes de signes opposés [2].

L'origine est ici un point selle(PS); les axes (Ow) et (Oz) sont appelés les séparatrices du point selle, car ces droites séparent le plan (w, z) en quatre « flots » de trajectoires différentes[2].

2.2.2 Cas d'une valeur propre double : λ_0

(i) Dans le cas où A est diagonale, $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_0 \neq 0$, le système s'écrit :

$$J = \begin{pmatrix} \lambda_0 & 0 \\ 0 & \lambda_0 \end{pmatrix}$$

Alors sa forme canonique :

$$\begin{cases} \frac{dw}{dt} = \lambda_0 \cdot w \\ \frac{dz}{dt} = \lambda_0 \cdot z \end{cases} \quad (2.7)$$

a comme solution le couple de fonctions :

$$\begin{cases} w = C_1 \exp(\lambda_0.t) \\ z = C_2 \exp(\lambda_0.t) \end{cases} \quad (2.8)$$

- Si $\lambda_0 > 0$, alors $\lim_{t \rightarrow +\infty} w(t) = +\infty$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = +\infty$. Le portrait de phase dans le plan (w, z) est représenté dans la figure-2-4, il s'agit une étoile instable.

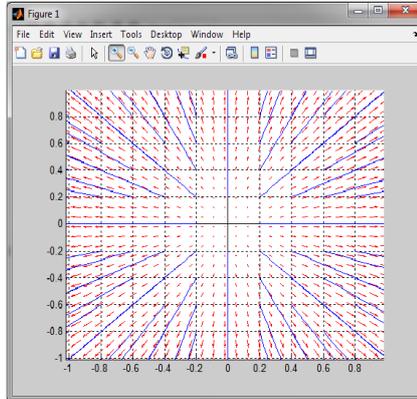


FIGURE 2.4 – Allure des trajectoires du système linéaire $\frac{dX}{dt} = AX$, lorsque A possède une valeur propre double strictement positive(cas où A est diagonalisable)[2].

Remarque Si $\lambda_0 < 0$, alors $\lim_{t \rightarrow +\infty} w(t) = 0$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = 0$. Le portrait de phase dans le plan (w, z) est représenté dans la figure-2-5, il s'agit d'une étoile stable.

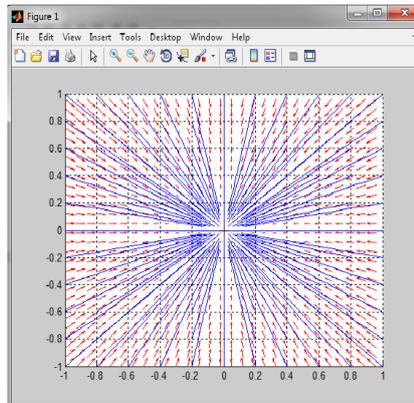


FIGURE 2.5 – Allure des trajectoires du système linéaire $\frac{dX}{dt} = AX$, lorsque A possède une valeur propre double strictement négative(cas où A est diagonalisable)[2].

(ii) Si A n'est pas diagonale, le système canonique devient :

$$J = \begin{pmatrix} \lambda_0 & 1 \\ 0 & \lambda_0 \end{pmatrix}$$

On a :

$$\begin{cases} \frac{dw}{dt} = \lambda_0.w + z \\ \frac{dz}{dt} = \lambda_0.z \end{cases} \quad (2.9)$$

\Leftrightarrow

$$\begin{cases} w = (tC_1 + C_2) \exp(\lambda_0.t) \\ z = C_2 \exp(\lambda_0.t) \end{cases} \quad (2.10)$$

- Si $\lambda_0 > 0$, alors $\lim_{t \rightarrow +\infty} w(t) = +\infty$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = +\infty$. Le portrait de phase dans le plan (w, z) est représenté dans la figure-2-6 :

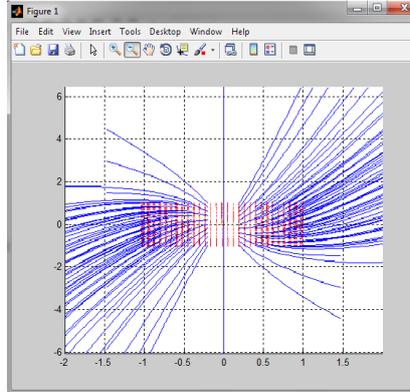


FIGURE 2.6 – Allure des trajectoires du système linéaire $\frac{dX}{dt} = AX$, lorsque A n'est pas diagonale possède une valeur propre double strictement positive.

L'origine est dans ce cas un nœud dégénéré instable. La droite à partir de laquelle les trajectoires changent de direction est la droite le long de laquelle les vecteurs vitesse sont verticaux, i.e. que cette droite correspond à l'isocline nulle $\frac{dw}{dt} = 0$.

Remarque Si $\lambda_0 < 0$, alors $\lim_{t \rightarrow +\infty} w(t) = 0$ et $\lim_{t \rightarrow +\infty} z(t) = 0$. Le portrait de phase dans le plan (w, z) est représenté dans la figure-2-), il s'agit d'un nœud dégénéré asymptotiquement stable :

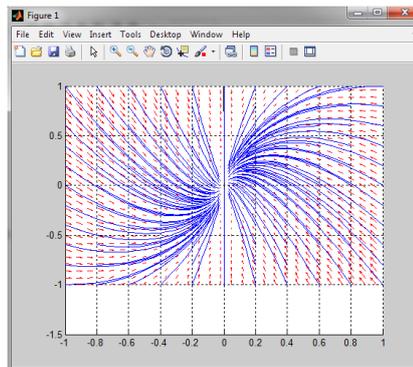


FIGURE 2.7 – Allure des trajectoires du système linéaire $\frac{dX}{dt} = AX$, lorsque A n'est pas diagonalisable possède une valeur propre double strictement négative.

2.2.3 Cas de deux valeurs propres complexes conjuguées : $\lambda_{1,2} = \alpha \pm \beta$

D'après l'expression de la forme de Jordan dans le cas de valeurs propres complexes conjuguées, le système canonique est :

$$\begin{cases} \frac{dw}{dt} = \alpha.w - \beta.z \\ \frac{dz}{dt} = \beta.w + \alpha.z \end{cases} \quad (2.11)$$

Sa forme de Jordan est : $J = \begin{pmatrix} \alpha & -\beta \\ \beta & \alpha \end{pmatrix} \beta > 0$

Ce type de système se résout en utilisant les coordonnées polaires :

$$\begin{cases} w = r. \cos \theta \\ z = r. \sin \theta \end{cases} \quad (2.12)$$

\Rightarrow

$$\begin{cases} r^2 = w^2 + z^2 \\ \tan \theta = \frac{z}{w} \end{cases} \quad (2.13)$$

\Rightarrow

$$\begin{cases} r. \frac{dr}{dt} = w. \frac{dw}{dt} + z. \frac{dz}{dt} \\ \frac{d\theta}{dt} = \cos^2 \theta \left(-\frac{z}{w^2}. \frac{dw}{dt} + \frac{1}{w}. \frac{dz}{dt} \right) \end{cases} \quad (2.14)$$

Il vient finalement :

$$\begin{cases} \frac{dr}{dt} = \alpha.r \\ \frac{d\theta}{dt} = \beta \end{cases} \quad (2.15)$$

\Rightarrow

$$\begin{cases} r(t) = r_0 \exp(\alpha.t) \\ \theta(t) = \beta.t + \theta_0 \end{cases} \quad (2.16)$$

Dans le plan (w, z) les solutions correspondent donc à des spirales (sauf pour $\alpha = 0$), qui s'éloignent ou se rapprochent de $(0, 0)$ en fonction du signe de α , et dont le sens de rotation est donné par le signe de β .

Les portraits de phase possibles sont les suivants :

Pour $\alpha > 0$ et $\beta > 0$ (figure-2-8) :

L'autre cas est :

Pour $\alpha = 0$ et $\beta > 0$ (figure-2-9) :

Pour $\alpha < 0$ et $\beta > 0$ (figure-2-10) :

Alors :

Dans le cas où $\alpha < 0$ et $\beta > 0$, l'origine est un foyer instable(FI) ou encore spirale répulsive ;

Dans le cas où $\alpha = 0$ et $\beta > 0$, l'origine est un centre ;

Dans le cas où $\alpha = 0$ et $\beta > 0$, l'origine est un foyer stable(FS) ou encore spirale attractante.

Dans le cas des centres, les trajectoires ne tendent jamais vers le point d'équilibre, mais restent dans son voisinage : on parle de stabilité neutre.

Dans tous les autres cas de stabilité, il s'agit de stabilité asymptotique.

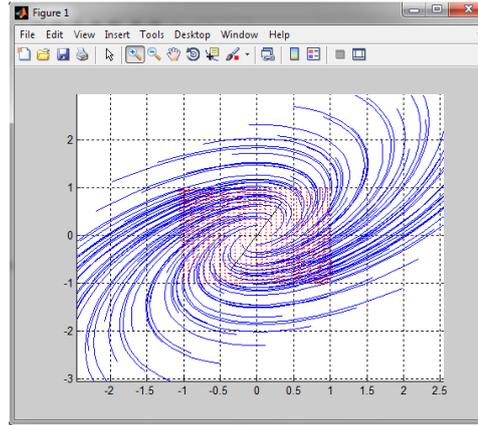


FIGURE 2.8 – Allure des trajectoires du système linéaire $\frac{dX}{dt} = AX$ lorsque A possède des valeurs propres complexes conjuguées $\alpha > 0$ et $\beta > 0$ [2]

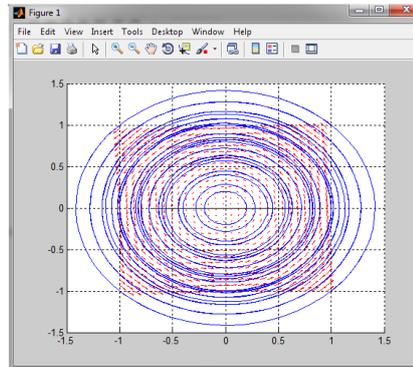


FIGURE 2.9 – Allure des trajectoires du système linéaire $\frac{dX}{dt} = AX$, lorsque A possède des valeurs propres complexes conjuguées. $\alpha = 0$ et $\beta > 0$.

Conclusion Comme on ne peut pas toujours obtenir des expressions faciles à manipuler de ces valeurs propres, on utilise plutôt le déterminant et la trace de la matrice A (toujours supposée inversible) : $\det(A) = \lambda \cdot \mu$ et $\text{trace}(A) = \lambda + \mu$.

Si $\det A < 0$, l'origine est un point-selle, donc instable.

Si $\det A > 0$, mais $\text{tr}(A) > 0$, l'origine est encore instable (nœud instable si le discriminant $\text{tr}^2(A) - 4\det(A)$ est positif ou nul, foyer instable dans le cas contraire).

Si $\det(A) > 0$, avec $\text{tr}(A) < 0$, l'origine est stable (nœud stable si le discriminant $\text{tr}^2(A) - 4\det(A)$ est positif ou nul, foyer stable dans le cas contraire).

Et si $\det(A) > 0$, avec $\text{tr}(A) = 0$, l'origine est un centre (pas de stabilité, du moins pas au sens d'un point fixe stable d'un système linéaire)[1].

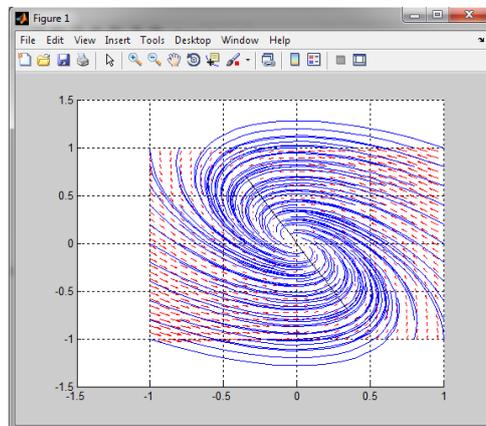


FIGURE 2.10 – Allure des trajectoires du système linéaire $\frac{dX}{dt} = AX$, lorsque A possède des valeurs propres complexes conjuguées $\alpha < 0$ et $\beta > 0$.

Chapitre 3

Systeme dynamique non lineaire

Dans ce chapitre, on considere des systemes d'EDO couplees non lineaires :

$$\frac{dX}{dt} = \Phi(X), X \in S \subset \mathbb{R}^2$$

Où Φ est une fonction non lineaire continûment differentiable d'un ouvert de \mathbb{R}^2 dans \mathbb{R}^2 .

Par rapport à ce que nous avons vu pour les systemes lineaires, il va falloir raisonner de maniere locale au voisinage des points d'equilibre (methode de linearisation), et nous verrons que le portrait de phase global n'est pas toujours une réplique exacte du portrait de phase local au voisinage des points d'equilibre.

Définition Le point d'equilibre du systeme lineaire $\frac{dX}{dt} = AX$ est dit hyperbolique si les valeurs propres de A ont toutes une partie réelle non nulle. Dans le cas contraire, le point d'equilibre est dit non hyperbolique[2].

Définition Soit le systeme lineaire $\frac{dX}{dt} = AX$ (1).

Le systeme lineaire $\frac{dX}{dt} = BX$ (2) est dit voisin du precedent(1) si on peut écrire :

$$B = A + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} \end{pmatrix}$$

Avec : $\varepsilon \ll 1$

Théorème Si le point d'equilibre $(0,0)$ est hyperbolique pour (1), alors les systemes lineaires (1) et (2) restent topologiquement equivalents(de même nature), à condition que les ε_i soient suffisamment petits. Dans ce cas, le point d'equilibre est aussi hyperbolique pour (2) [2].

Théorème(stabilité structurelle et hyperbolicité) Si le point d'equilibre $(0,0)$ n'est pas hyperbolique pour (1), alors les systemes lineaires (1) et (2) ne sont pas topologiquement equivalents et le point d'equilibre est hyperbolique pour (2).

L'hyperbolicité se conserve pour des petites perturbations. On dit que les points d'equilibre hyperboliques sont structurellement stables, à l'inverse des points d'equilibre non hyperboliques ; par exemple, les centres ne sont pas structurellement stables [2].

Remarque Il ne faut pas confondre stabilité structurelle d'un systeme dynamique et stabilité neutre d'un point d'equilibre.

Exemple Soit la matrice

$$B = A + \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} \end{pmatrix}$$

Correspondant à la classe d'équivalence topologique des centres. Dans ce cas, le point d'équilibre $(0, 0)$ n'est pas hyperbolique. Soit :

$$B = \begin{pmatrix} 0 & -1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon & 0 \\ 0 & \varepsilon \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon & -1 \\ 1 & \varepsilon \end{pmatrix}$$

Quel que soit ε , aussi petit soit-il, le point d'équilibre $(0, 0)$ associé à la matrice B est hyperbolique et correspond à un foyer ($\lambda_{1,2} = \varepsilon \pm i$, stable si $\varepsilon < 0$, instable si $\varepsilon > 0$).

Définition Un voisinage V d'un point $X_0 \in \mathbb{R}^2$ est une partie de \mathbb{R}^2 contenant un disque défini par [2] :

$$D = \{X \mid \|X - X_0\| < r\}$$

Définition Le portrait de phase local de X_0 est la réduction du portrait de phase global au voisinage de X_0 [2].

3.1 Linéarisation au voisinage d'un point d'équilibre

Considérons un système dynamique général écrit sous la forme suivante :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y) \end{cases} \quad (3.1)$$

et admettant un point d'équilibre (X^*, Y^*) solution de :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x^*, y^*) = 0 \\ \frac{dy}{dt} = g(x^*, y^*) = 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

On introduit, comme dans \mathbb{R} , les coordonnées locales (ou variables locales) :

$$\begin{cases} u(t) = x(t) - x^* \\ v(t) = y(t) - y^* \end{cases} \quad (3.3)$$

On se place dans un voisinage de (x^*, y^*) et on procède à un développement en série de Taylor au premier ordre des fonctions f et g :

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \frac{dx}{dt} = f(x^*, y^*) + \frac{\partial(f)}{\partial(x)}(x - x^*) + \frac{\partial(f)}{\partial(y)}(y - y^*) \\ \frac{dv}{dt} = \frac{dy}{dt} = g(x^*, y^*) + \frac{\partial(g)}{\partial(x)}(x - x^*) + \frac{\partial(g)}{\partial(y)}(y - y^*) \end{cases} \quad (3.4)$$

Chacune des fonctions f et g est cette fois approchée par l'équation d'un plan. Or $(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$, d'où :

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = a_{11}.u + a_{12}.v \\ \frac{dv}{dt} = a_{21}.u + a_{22}.v \end{cases} \quad (3.5)$$

$$\Leftrightarrow \begin{pmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{pmatrix} = A^* \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}$$

Où A^* la matrice jacobienne du système au voisinage du point d'équilibre. Le système $\frac{dU}{dt} = A^*U$ est un système linéaire qui approxime le système de départ au voisinage du point d'équilibre (x^*, y^*) .

Ainsi, si un système possède plusieurs points d'équilibre, il y aura autant de systèmes linéaires que de points d'équilibre [2].

Théorème de linéarisation(de hartman) Soit le système non-linéaire

$$\frac{dX}{dt} = \Phi(X)$$

admettant un point d'équilibre (x^*, y^*) et tel que $\det(A) \neq 0$. Soit A^* est la matrice Jacobienne associée au système au point (x^*, y^*) . Alors, dans un voisinage du point d'équilibre, les portraits de phase du système $\frac{dX}{dt} = \Phi(X)$ et de sa forme linéarisée $\frac{dU}{dt} = A^*U$ sont qualitativement équivalents, sous réserve que le système linéarisé ne correspond pas à des centres [2].

3.2 Les bifurcations

Les systèmes d'équations différentielles paramétrées peuvent avoir différents comportements asymptotiques (tendre vers un équilibre, un cycle limite...) en fonction des valeurs de leurs paramètres. Il peut donc exister certaines valeurs pour lesquelles le comportement du système passe d'un état qualitatif à un autre (l'attracteur du système était un équilibre et devient un cycle par exemple). Ce changement d'état qualitatif est une bifurcation et la valeur du paramètre associée est appelée valeur de bifurcation. Sur un intervalle de valeurs d'un paramètre qui contient une valeur de bifurcation, un système est donc structurellement instable. L'analyse de bifurcations a pour objectif de localiser ces éventuelles valeurs particulières des paramètres[1].

Définition Une bifurcation d'un système dynamique, c'est une modification de la nature de ses points stationnaires ou de ses cycles limites (stabilité ou instabilité d'une ou plusieurs solutions suivant les conditions initiales) due au changement de la valeur d'un paramètre du système, qui est le paramètre de bifurcation. L'analyse de bifurcation (ou de continuation-bifurcation si on fait varier continument le paramètre de bifurcation) d'un système dynamique $\frac{dX}{dt} = F(X, a)$ en fonction du paramètre de bifurcation a consiste à étudier le comportement asymptotique des solutions $X(t)$ pour $t \rightarrow \pm\infty$, solutions stationnaires, cycles limites ou explosion [1].

3.3 Les différentes types de bifurcations

3.3.1 Bifurcation selle-nœud

Cette bifurcation correspond à l'apparition simultanée de deux points d'équilibre, l'un instable (un point selle) et l'autre asymptotiquement stable (un nœud). D'une manière générale,

cette bifurcation se produit lorsque deux isoclines de natures différentes, c'est-à-dire l'une verticale $\frac{dx}{dt}$ et l'autre horizontale $\frac{dy}{dt} = 0$, initialement disjointes, deviennent tangentes (à la bifurcation) et se coupent ensuite en deux points d'équilibre qui apparaissent [2].

Exemple Soit le système dynamique suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x^2 + c \\ \frac{dy}{dt} = -y \end{cases} \quad (3.6)$$

Selon le signe de c , trois cas doivent être considérés :

Si $c > 0$ Dans ce cas, le système dynamique devient :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x^2 + c \\ \frac{dy}{dt} = -y \end{cases} \quad (3.7)$$

Il n'admet aucun point d'équilibre. La variable x est toujours croissante. La variable y est croissante pour les $y < 0$ et décroissante pour les $y > 0$. La figure suivante montre le portrait de phase correspondant .

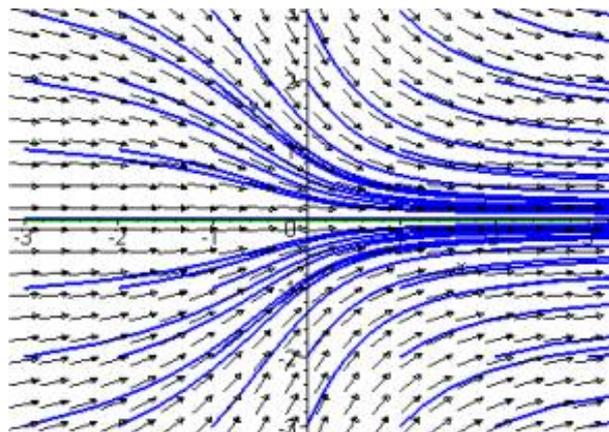


FIGURE 3.1 – Portrait de phase de la bifurcation selle-nœud pour $c > 0$

Si $c = 0$ Dans ce cas, le système se réduit à :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x^2 \\ \frac{dy}{dt} = -y \end{cases} \quad (3.8)$$

qui admet l'origine comme unique point d'équilibre. Il s'agit d'un point non hyperbolique car la matrice Jacobienne est la suivante : $A = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$

Le système est découplé en x et en y . L'étude de la première équation du système (3) montre que $x = 0$ est un point d'équilibre non hyperbolique .

La seconde équation indique que $y = 0$ est point d'équilibre asymptotiquement stable de la seconde équation. La figure suivante présente le portrait de phase du système :

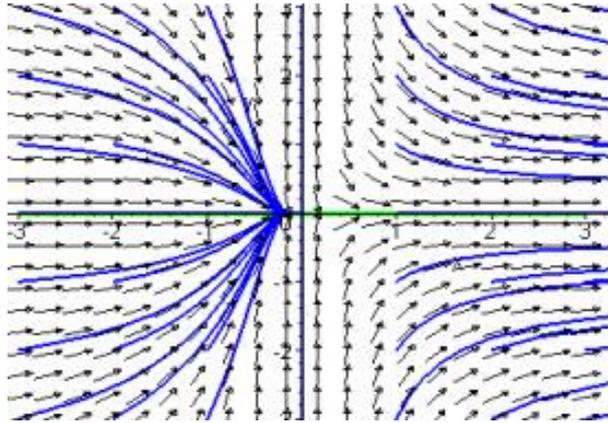


FIGURE 3.2 – Portrait de phase de la bifurcation selle-nœud pour $c = 0$

si $c < 0$ Dans ce cas, le système admet deux points d'équilibre de coordonnées $(-\sqrt{-c}, 0)$ et $(\sqrt{-c}, 0)$. Afin de déterminer la nature de chacun de ces points d'équilibre, calculons la matrice Jacobienne qui, de manière générale, s'écrit :

$$A = \begin{pmatrix} 2x & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$$

Pour le premier point d'équilibre, la matrice admet deux valeurs propres réelles et de signe négatif : $\lambda_1 = -1$ et $\lambda_2 = -2\sqrt{-c}$. Par conséquent le point $(-\sqrt{-c}, 0)$ est un nœud asymptotiquement stable.

Pour le second point d'équilibre $(\sqrt{-c}, 0)$, la matrice admet deux valeurs propres réelles et de signes opposés : $\lambda_1 = -1$ et $\lambda_2 = 2\sqrt{-c}$. Par conséquent le point $(\sqrt{-c}, 0)$ est un point selle (instable). Le portrait de phase peut être facilement construit (Figure 13)

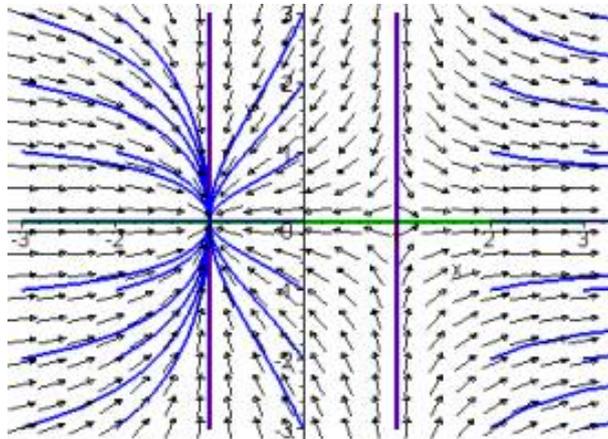


FIGURE 3.3 – Portrait de phase de la bifurcation selle-nœud pour $c < 0$

3.3.2 Bifurcation fourche

Dans ce cas et suivant la valeur du paramètre de bifurcation, le nombre de points d'équilibres du système passe de trois à un. Premièrement, nous avons un point selle entouré de deux nœuds



asymptotiquement stables, ensuite, le système n'admet qu'un seul point d'équilibre asymptotiquement stable ; l'origine [2].

Exemple : On considère le système dynamique suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(-c - x^2) \\ \frac{dy}{dt} = -y \end{cases} \quad (3.9)$$

Alors, à nouveau, trois cas doivent être distingués selon le signe du paramètre c :

Si $c > 0$, dans ce cas, le système dynamique n'admet qu'un unique point d'équilibre, l'origine. La matrice Jacobienne en ce point s'écrit :

$$A = \begin{pmatrix} -c & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$$

Elle admet deux valeurs propres réelles et négatives $\lambda_1 = -c$ et $\lambda_2 = -1$. L'origine est donc un nœud asymptotiquement stable .

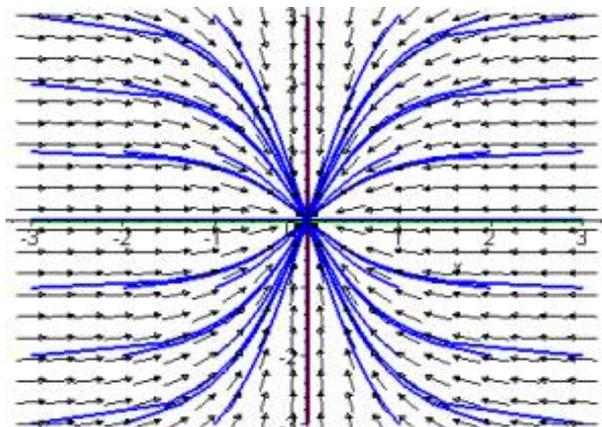


FIGURE 3.4 – Portrait de phase de la bifurcation fourche pour $c > 0$

Si $c = 0$, Ce système admet l'origine comme point d'équilibre unique ; il est non hyperbolique car la matrice Jacobienne en ce point s'écrit :

$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$$

Pour déterminer la stabilité de ce point d'équilibre on applique le théorème de Lyapunov, considérons la fonction définie positive suivante :

$$V(x, y) = x^2 + y^2$$

Calculons $\frac{dV}{dt}$. Il vient :

$$\frac{dV}{dt} = 2x \frac{dx}{dt} + 2y \frac{dy}{dt} = -2(x^4 + y^4)$$

Cette expression est strictement négative sur l'ensemble du plan, à l'exception de l'origine. Par conséquent, la fonction $V(x, y)$ est une fonction de Lyapunov forte pour notre système . Par application du théorème de Lyapunov pour fonction forte[11], nous pouvons conclure que l'origine est asymptotiquement stable. De plus, le bassin d'attraction de l'origine est \mathbb{R} tout entier .

Si $c < 0$, dans ce cas, le système admet trois points d'équilibre, l'origine et deux autres points symétriques de coordonnées $(-\sqrt{-c}, 0)$ et $(\sqrt{-c}, 0)$. Afin de déterminer la nature de chacun de ces points d'équilibre, calculons la matrice Jacobienne qui s'écrit de manière générale :

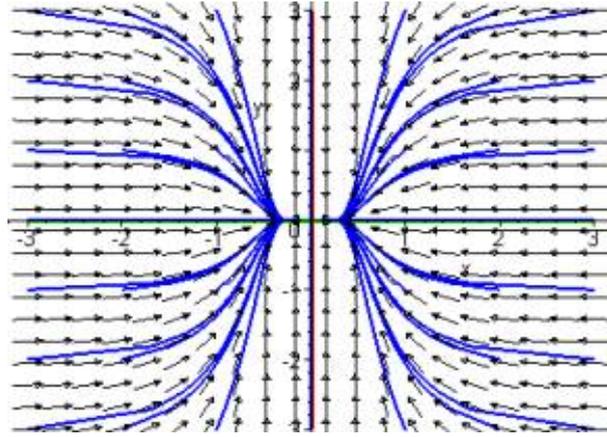


FIGURE 3.5 – Portrait de phase de la bifurcation fourche pour $c = 0$

$$A = \begin{pmatrix} -c - 3x^2 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$$

Au point d'équilibre origine, cette matrice s'écrit :

$$A = \begin{pmatrix} -c & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$$

Cette matrice admet deux valeurs propres réelles et de signe opposé : $\lambda_1 = -1$ et $\lambda_2 = -c$.

Par conséquent l'origine est un point selle (instable).

Pour les deux autres points d'équilibre $(-\sqrt{-c}, 0)$ et $(\sqrt{-c}, 0)$, la matrice Jacobienne prend la même forme :

$$A = \begin{pmatrix} 2c & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$$

Elle admet deux valeurs propres réelles et négatives $\lambda_1 = -1$ et $\lambda_2 = 2c$.

Ainsi, ces deux points d'équilibre sont des nœuds asymptotiquement stables.

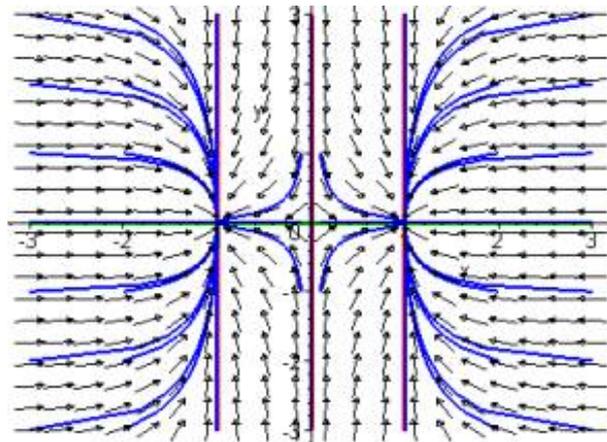


FIGURE 3.6 – Portrait de phase de la bifurcation fourche pour $c < 0$

Ce portrait de phase montre un point selle fixe à l'origine entouré de deux nœuds asymptotiquement stables, symétriques autour de l'origine et qui s'en éloignent lorsque $-c$ augmente.

3.3.3 Bifurcation verticale :

La bifurcation verticale correspond à un système linéaire dont la trace de la matrice change de signe à déterminant positif [2].

Exemple : Soit le système dynamique linéaire suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = cx + y \\ \frac{dy}{dt} = -x + cy. \end{cases} \quad (3.10)$$

On remarque en premier lieu que le système est linéaire, ce qui sera le cas pour toutes les bifurcations verticales.

Nous pouvons le réécrire sous la forme matricielle suivante :

$$\begin{pmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c & 1 \\ -1 & c \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$$

avec :

$$A = \begin{pmatrix} c & 1 \\ -1 & c \end{pmatrix}$$

Sous réserve que le déterminant de la matrice A soit non nul, ce qui est le cas ici, ce système admet un point d'équilibre unique à l'origine.

La dynamique du système dépend de la trace et du déterminant de la matrice A . Selon le signe de c , trois cas doivent être considérés.

Si $c < 0$, dans ce cas, la trace de la matrice est égale à $-2c$; elle est négative et le déterminant $c^2 + 1$ est strictement positif. Ceci permet d'affirmer que l'origine est asymptotiquement stable et qu'elle correspond à un foyer. En effet, $\Delta(A) = (\text{trace}(A))^2 - 4\det(A) = -4$.

Si $c = 0$, dans ce cas on a :

$$\begin{pmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$$

La forme du système correspond au représentant de la classe d'équivalence topologique des centres . Ainsi, l'origine correspond à des centres car le modèle est linéaire.

Si $c > 0$, dans ce cas, la trace de la matrice vaut $2c$; elle est cette fois strictement positive.

Le déterminant reste inchangé et strictement positif. L'origine est donc un foyer instable car le discriminant de l'équation caractéristique reste strictement négatif.

Cette bifurcation est appelée verticale. A la bifurcation, pour la valeur du paramètre $c = 0$, le point d'équilibre unique à l'origine change de nature. Pour $c < 0$, nous avons un foyer asymptotiquement stable. Pour $c > 0$, l'origine devient un foyer instable. A la bifurcation, $c = 0$, l'origine correspond à des centres. Cette bifurcation correspond à un système linéaire dont le déterminant est toujours positif et dont la trace change de signe.

3.3.4 Bifurcation générique de Poincaré-Andronov-Hopf

La bifurcation de Hopf sur-critique c'est quand une modification continue des paramètres d'un système dynamique transforme une solution stationnaire stable en cycle limite stable (=attracteur)[1].

La bifurcation de Hopf sous-critique dans laquelle une solution stationnaire instable bifurque vers un cycle limite instable (à la différence de la bifurcation sur-critique, où une solution stationnaire stable bifurque vers un cycle limite stable)[1].

On peut aussi voir la bifurcation de Hopf sous-critique ainsi : un cycle limite instable vient se confondre avec une solution stationnaire stable, la rendant instable, avec la possibilité d'un saut de grande amplitude vers un autre cycle limite, lui, stable[1].

Théorème(Hopf, 1942) Soit un champ de vecteurs : $\frac{dX}{dt} = F(X, a)$ dépendant d'un paramètre (de bifurcation) a , dont l'origine est pour tout $a \in \mathbb{R}$ un point stationnaire, et dont le champ linéarisé tangent à l'origine a pour tout a deux valeurs propres complexes conjuguées $\lambda(a)$ et $\bar{\lambda}(a)$ telles que pour tout $a > 0$: $Re(\lambda(a)) > 0$ (donc l'origine est un point stationnaire instable) et $Re(\lambda(a)) = 0$, aucune autre valeur propre n'étant a partie réelle nulle. Si l'application :

$a \rightarrow Re(\lambda(a))$ est dérivable en 0 et si $\frac{dRe(\lambda(a))}{da} > 0$ (i.e., si le graphe $(a, [\lambda(a), \bar{\lambda}(a)])$, $a \in \mathbb{R}$ traverse transversalement l'axe imaginaire pur), il y a naissance en $a = 0$ de cycles limites de période voisine de $T = \frac{2\pi}{|\lambda(0)|}$ et d'amplitude voisine de \sqrt{a} pour $a \approx 0$ [1].

Chapitre 4

Application en domaine biologique

4.1 Introduction

Les mathématiques sont de plus en plus présentes dans diverses disciplines et notamment en biologie. La modélisation en biologie a commencé en dynamique des populations afin de modéliser non seulement la croissance des populations mais aussi les interactions qui peuvent exister entre elles. C'est ce que nous aborderons dans cette partie qui va concerner principalement l'étude du modèle mathématique de la croissance de la peau proposé par Laptev et Nikulin. Ce modèle traite respectivement la variation en temps de la densité des cellules proliférantes et la densité des cellules quiescentes dans les couches basales de l'épiderme[1].

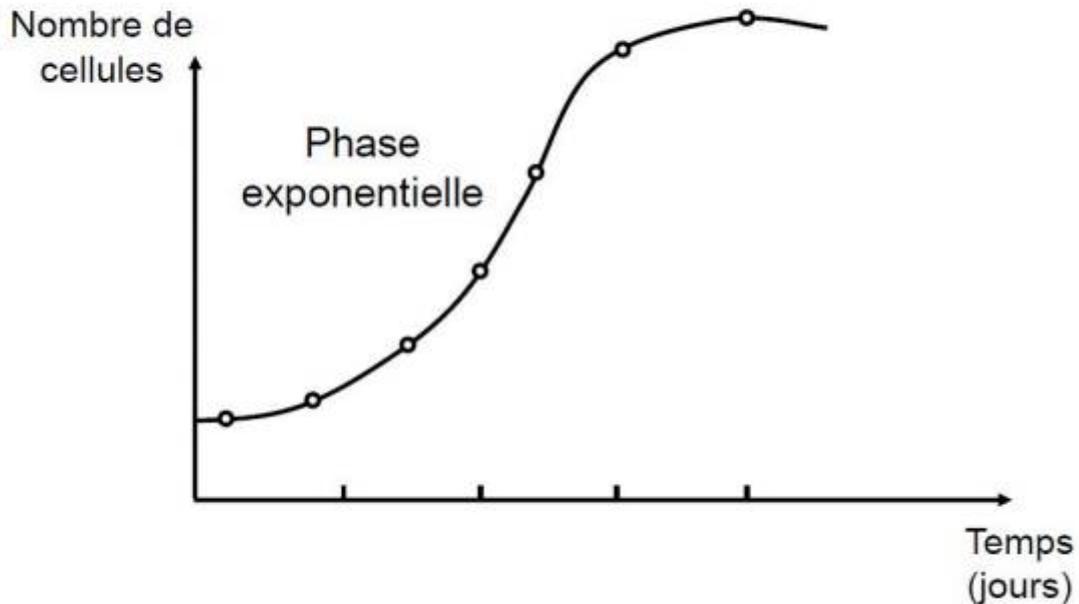
Historique

La notion de prolifération concerne la dynamique des populations cellulaires. Étant issue des processus de division (mitose) qui génèrent des cellules nouvelles, elles peuvent être étudiées sur des milieux de culture appropriés. Cela permet d'expérimenter quelles sont les conditions optimales qui favorisent la croissance de ces populations[4].

Des facteurs produits par les cellules cultivées elles-mêmes ont été identifiés au sein des milieux de culture en tant qu'agents d'autorégulation. Ils servent à moduler la prolifération cellulaire (et la différenciation des cellules) dans le contexte d'un organisme vivant, ce qui a nécessairement des conséquences pratiques en médecine[4].

Les premiers essais de véritables cultures *in vitro* remontent au début du XXe siècle (1902), et sont dus au botaniste allemand Gottlieb Haberlandt, qui concevait clairement les possibilités théoriques de cette nouvelle technique et les évoquait en ces termes : « Les résultats de ces essais de culture devraient mettre en évidence les propriétés et les qualités de la cellule en tant qu'organisme élémentaire : ils devraient aussi donner des renseignements sur les rapports et sur les influences réciproques auxquels sont soumises les cellules à l'intérieur de l'ensemble d'un organisme multicellulaire »[4].

Haberlandt avait compris qu'il fallait utiliser des milieux nutritifs capables de fournir aux explants les substances nécessaires à leur métabolisme. Il isolait des cellules ou des petits amas de tissus (cellules de poils staminaux de *Tradescantia*, poils glanduleux d'Ortie, épiderme de *Fuchsia*...) et les transplantait dans des milieux de culture simples formés à partir de la solution de Knopp, contenant les principaux éléments minéraux nécessaires à la plante, auxquels il ajoutait des substances énergétiques telles que saccharose, glucose, peptone, asparagine. Il obtenait ainsi une survie de plusieurs mois, ainsi qu'un léger accroissement de la taille des cellules[4].



Mesure de l'incorporation d'analogues de bases, tests métaboliques...

FIGURE 4.1 – :diagramme de la croissance cellulaire dans la peau [3]

4.2 Définition et description de la peau et ses différentes fonctions

La peau est un organe qui a pour fonction d'envelopper l'ensemble du corps afin de le protéger.

Une flore cutanée vit naturellement à la surface de la peau et protège celle-ci des microorganismes pathogènes. La flore est différente en fonction des zones du corps (aisselle, main, cuir chevelu).

La protection est aussi assurée par l'enveloppe imperméable et le mécanisme de cicatrisation qui évite l'entrée de microorganismes dans l'organisme.

La peau représente également une barrière protectrice contre les rayons nocifs du soleil. Ceux-ci activent les mélanocytes qui sont responsables du bronzage. La vitamine D est produite par la peau grâce aux rayons du soleil.

La peau régule la température corporelle, grâce au phénomène de sudation qui permet d'évacuer la chaleur. À l'inverse, les poils, implantés dans la peau, assurent la conservation de la chaleur.

De plus, la peau accueille des structures nerveuses qui permettent la perception de la pression (toucher), de la température et de la douleur[4].

Structure de la peau

La surface de la peau atteint 2 mètres carrés et 5 kilogrammes, mais varie en fonction de la taille et du poids des individus. La peau est vascularisée et innervée. Elle contient également des poils dans des follicules pileux, des glandes sébacées qui lubrifient le poil et la peau, et des pores permettant l'évacuation de la sueur.

La peau est composée de trois couches superposées, qui sont de l'extérieur vers l'intérieur :

-L'épiderme est un épithélium mince (moins de 1 millimètre) composé de cellules mortes kératinisées qui se desquament. Il n'est pas irrigué directement par des vaisseaux sanguins, mais par diffusion du derme. Il contient de nombreuses terminaisons nerveuses ;

-Le derme est du tissu conjonctif épais composé de protéines (collagène, fibronectine et élastine) et de cellules (fibroblastes, lymphocytes. . .) baignant dans un gel (composé de glycosaminoglycanes) qui assure l'hydratation de la peau. Il joue un rôle dans la cicatrisation, la thermorégulation et dans la sudation ;

-L'hypoderme, un tissu conjonctif richement vascularisé qui peut contenir plus ou moins de tissus adipeux. Il est situé entre les couches supérieures de la peau et les zones mobiles (muscles, tendons. . .). En fonction de la zone du corps, l'épaisseur de l'hypoderme varie. Plus la zone est soumise à des chocs, plus il est épais (talon, fesses)[4].

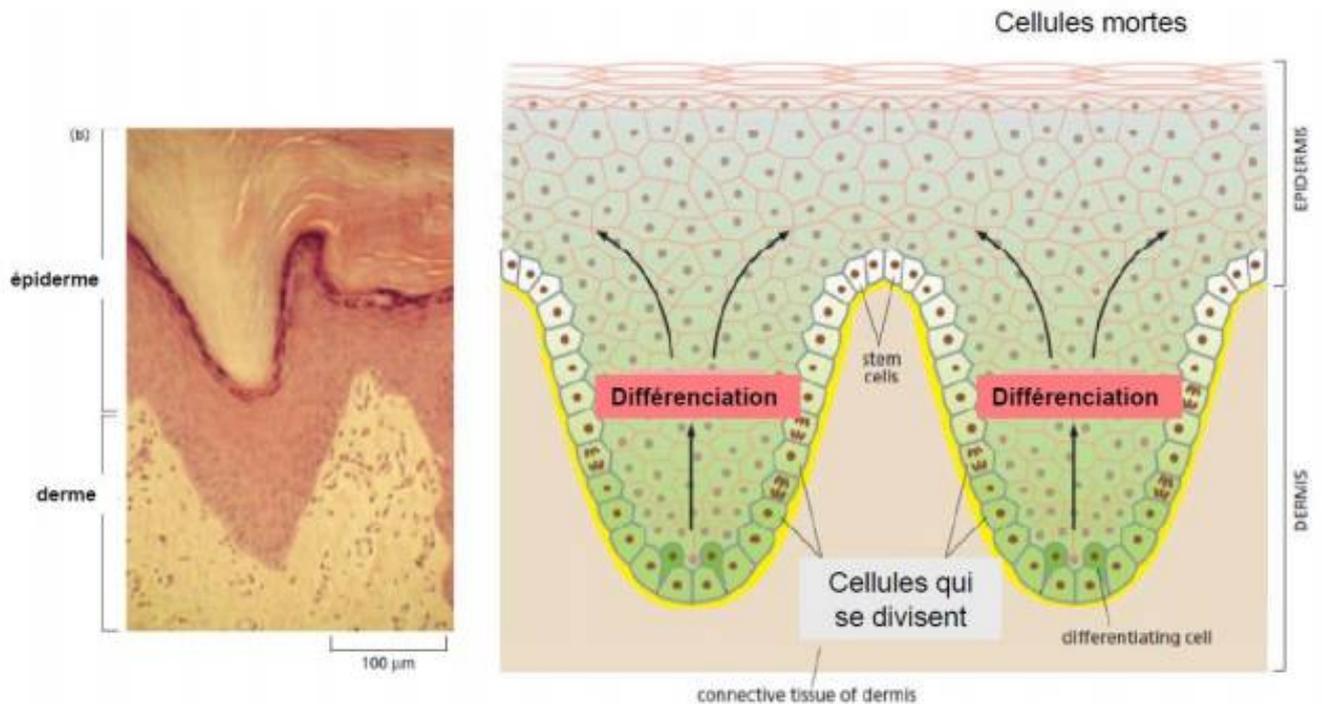


FIGURE 4.2 – :structure de la peau

Prolifération cellulaire dans la peau

La prolifération cellulaire désigne le développement de cellules. La prolifération cellulaire s'effectue par mitose, un phénomène dans lequel la cellule de base se divise et donne naissance à deux cellules filles identiques. La prolifération cellulaire est normale dans un organisme en

développement (chez le fœtus par exemple) ou dans le processus de cicatrisation. Cependant, il peut aussi être excessif et donc pathologique en cas de cancer. Cette fois, la prolifération cellulaire est incontrôlée et donne naissance à une tumeur [5].

Mécanisme de la prolifération cellulaire dans la peau

Notre organisme possède un nombre de cellules finement régulé ce qui contribue à l'équilibre des tissus. Les cellules cancéreuses quant à elles se multiplient en permanence, leur prolifération est incontrôlée : c'est une caractéristique universelle et majeure des cancers. Dans l'organisme, les cellules ne prolifèrent que si des signaux extérieurs de prolifération le permettent. Ces signaux proviennent de communications avec d'autres cellules ce qui permet une entente entre les cellules et participe à l'équilibre des tissus. La capacité principale des cellules cancéreuses est de proliférer fortement et de manière autonome, sans dépendre des communications qui régulent normalement la prolifération cellulaire. Elles ne respectent plus l'équilibre du tissu dont elles font partie. Cette prolifération incontrôlée et sur-stimulée fait émerger un nouveau tissu de structure anarchique : le tissu tumoral. Nous allons nous intéresser au mécanisme de la prolifération cellulaire en détail afin de situer les points de contrôle que la cellule cancéreuse détourne à son profit[5].

La signalisation de la prolifération

Une cellule normale ne prolifère que si elle reçoit les signaux de prolifération adéquats.

Une cellule peut recevoir différents types de signaux en provenance d'autres cellules qui activent sa prolifération. Ces signaux sont portés par les facteurs de croissance, comme le facteur de croissance épithélial EGF (Epithelial Growth Factor) qui active la prolifération des cellules épithéliales.

L'EGF est une protéine extracellulaire qui représente un signal de prolifération. Elle se lie à son récepteur présent à la surface des cellules épithéliales, l'EGFR (récepteur de l'EGF). Cette liaison active l'EGFR qui déclenche dans la cellule une cascade d'activations en chaîne de plusieurs protéines signalisatrices. Ces protéines s'organisent en une voie de signalisation de la prolifération appelée voie mitogène. La signalisation parvient jusqu'au noyau de la cellule où se trouve le génome. La voie mitogène active alors l'expression des gènes de la prolifération cellulaire. Les protéines qui orchestrent la prolifération cellulaire sont synthétisées : la cellule se multiplie en réponse au signal de prolifération porté par l'EGF [5].

Cycle cellulaire

La prolifération est contrôlée au niveau du cycle cellulaire qui représente l'ensemble des étapes que doit effectuer une cellule pour générer deux cellules filles.

Le contrôle de la prolifération s'effectue au cours du cycle cellulaire (Figure 9). Le cycle cellulaire regroupe les différentes phases qui permettent à une cellule de générer deux cellules filles :

La première phase du cycle, la phase G1, est une phase de croissance cellulaire où la cellule accroît sa taille ; ensuite une phase de duplication de l'ADN se met en place, c'est la phase S ; la cellule finalise la duplication de l'ADN ainsi que la croissance cellulaire en phase G2 ; elle entre alors dans la dernière phase du cycle cellulaire, la phase M, qui correspond à la division cellulaire qui génère deux cellules filles. Ces cellules peuvent chacune recommencer un cycle cellulaire si les signaux de prolifération le permettent. Le déroulement du cycle cellulaire est vérifié au niveau de points de contrôle placés pendant les phases du cycle cellulaire. Ils déterminent si le cycle cellulaire peut progresser au sein d'une phase ou s'il peut passer à la phase suivante[4].

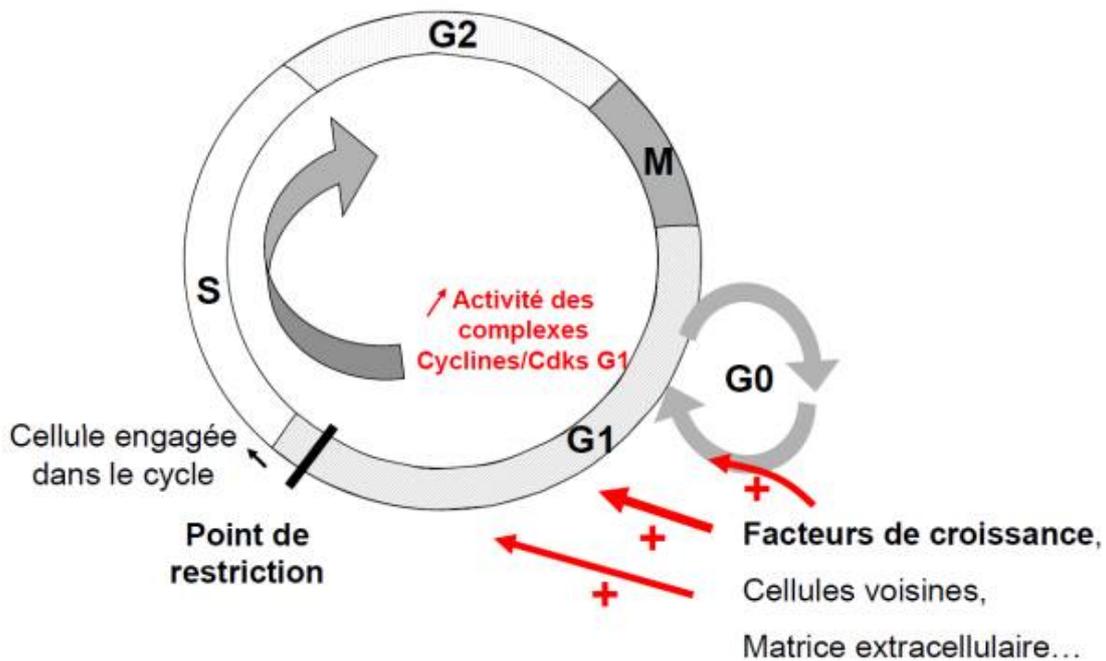


FIGURE 4.3 – : le cycle cellulaire

Déroulement du cycle cellulaire

Le premier point de contrôle du cycle cellulaire, le point de restriction, se situe en phase G1 et décide si un nouveau cycle cellulaire doit être lancé par la cellule (Figure 9). La protéine gardienne du point de restriction est la protéine Rb. Elle détecte si les signaux de prolifération reçus par la cellule justifient par leur intensité l'initiation d'un cycle cellulaire. Si les signaux de prolifération sont suffisamment intenses, ils inactivent Rb, ce qui permet l'expression des gènes de la prolifération et par conséquent l'entrée de la cellule dans un nouveau cycle cellulaire.

Après l'inactivation de Rb, la cellule entre en phase S qui correspond à la phase de duplication de l'ADN. Pendant cette phase, le génome est dupliqué c'est-à-dire qu'il est copié par le système de réplication de l'ADN pour qu'il y ait deux copies du génome dans la cellule mère. La cellule mère pourra ainsi donner naissance à deux cellules filles qui posséderont chacune une copie du génome. Le point de contrôle de la phase S est activé lorsque des dommages de l'ADN sont détectés ou lorsque le système de réplication de l'ADN est bloqué. L'activation du point de contrôle arrête temporairement le cycle cellulaire. Il n'est désactivé que lorsque les anomalies détectées sont résolues, ce qui autorise la reprise du cycle.

En phase G2, la cellule finalise la duplication du génome et répare les derniers dommages éventuellement présents sur l'ADN, ce qui est vérifié par le point de contrôle de la transition entre la phase G2 et la phase M (point de contrôle G2/M). Une fois la duplication et la réparation de l'ADN terminées, le point de contrôle G2/M est inactivé et la cellule entre en phase M. Les deux copies du génome de la cellule mère sont séparées pour former le noyau de chaque cellule fille. Enfin, la cellule mère se scinde progressivement en son centre pour finalement donner naissance à deux cellules filles qui reviennent chacune en phase G1 [4].

Conclusion

Le cycle cellulaire permet un contrôle de la prolifération des cellules.

Ces mécanismes de cycle sont strictement régulés par l'environnement cellulaire et ont des systèmes de contrôle à différents niveaux du cycle (environnement, ADN...). Une dérégulation du cycle cellulaire entraîne une prolifération incontrôlée des cellules (ex : le cancer).

4.3 Modèle mathématique de la croissance de la peau

En 2003 Laptev et Nikulin ont proposé le modèle mathématique qui décrit l'évaluation dans le temps de la peau humaine, comment la peau humaine s'évalue dans une variation infinitésimale du temps, en fonction de la densité en cellule proliférante et la densité en cellule quiescente dans les couches basales de l'épiderme. Le modèle de la croissance de la peau est donné par le système dynamique autonome d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -ax + \frac{xy}{1+ky}, (1) \\ \frac{dy}{dt} = by - \gamma y^2 - \frac{xy}{1+ky}, (2) \end{cases} \quad (4.1)$$

-la variable x correspond à la densité en cellules proliférantes dans les couches basales de l'épiderme.

-la variable y correspond à la densité en cellules quiescentes dans les couches basales de l'épiderme.

-le paramètre a correspond à un taux d'autorégulation naturel des cellules proliférantes.

- Les termes en $\frac{xy}{1+ky}$ correspondent dans le cas présent respectivement (pour l'équation (1)) au taux de prolifération des cellules basales de l'épiderme et (pour l'équation (2)) au lent déplacement des cellules des couches basales non proliférantes vers les couches superficielles de l'épiderme (stratum granulosum, stratum corneum) de la même quantité de cellules, de façon à maintenir l'homéostasie tissulaire de ces mêmes couches basales.

- Le terme d'accroissement $by - \gamma y^2$ en y représente une croissance, non par division cellulaire, mais -un peu artificiellement ici, car il n'y a pas de bilan de nombre de cellules dans ces équations- le maintien d'une tendance intrinsèque à la croissance pour maintenir une épaisseur suffisante de la peau, avec un terme de contrôle quadratique pour éviter un épaississement excessif (qui mène généralement à l'apparition des tumeurs cancéreuses).

On peut contester cette représentation, mais les auteurs nous disent que les sorties graphiques de ce modèle sont en accord avec leurs observations cliniques de la prolifération de l'épiderme, normal, ou pathologique dans le cas du psoriasis[1].

4.4 Étude théorique du système

Le modèle mathématique de la croissance de la peau est donné par un système dynamique autonome non linéaire avec 4 paramètres strictement positifs. On fixera les paramètres suivants : $a = 2/3$, $b = 1/4$ et $K = 1$, γ pouvant prendre toute valeur positive.

Comme le système est non linéaire, alors, l'étude de notre système sera faite localement i.e au voisinage des points stationnaires.

4.4.1 Les points stationnaires du système

Considérons le système suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -2/3x + \frac{xy}{1+y}, (1) \\ \frac{dy}{dt} = 1/4y - \gamma y^2 - \frac{xy}{1+y}, (2) \end{cases} \quad (4.2)$$

il s'agit de résoudre le système :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -2/3x + \frac{xy}{1+y} = 0 \\ \frac{dy}{dt} = 1/4y - \gamma y^2 - \frac{xy}{1+y} = 0 \end{cases} \quad (4.3)$$

Alors si :

$$\frac{dx}{dt} = -2/3x + \frac{xy}{1+y} = 0$$

$\Rightarrow x = 0$ ou $y = 2$

si $x = 0 \Rightarrow y = 0$ ou $y = \frac{1}{4\gamma}$

si $y = 2 \Rightarrow x = \frac{3}{4} - 6\gamma$

Ainsi les points stationnaires de notre système sont :

$(0, 0)$, $(0, \frac{1}{4\gamma})$ et $(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2)$

Étude de la stabilité du système linéarisé au voisinage de l'origine.

La matrice jacobienne du système étant :

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} -\frac{2}{3} + \frac{y}{1+y} & \frac{x}{(1+y)^2} \\ -\frac{y}{1+y} & \frac{1}{4} - 2\gamma y - \frac{x}{(1+y)^2} \end{pmatrix}$$

$$J(0, 0) = \begin{pmatrix} -\frac{2}{3} & 0 \\ 0 & \frac{1}{4} \end{pmatrix}$$

Alors, les valeurs propres du système linéarisé à l'origine sont : $\lambda_1 = -\frac{2}{3}$ et $\lambda_2 = \frac{1}{4}$, ils sont de signes opposés.

Ainsi, le déterminant de $J(0, 0)$ est négative, donc il s'agit d'un point selle 'instable'. Cette instabilité s'interprète par le fait que les trajectoires solution du système sont répulsives, elles s'éloignent du point stationnaire $(0, 0)$.

Interprétation Physiologiquement, le point stationnaire $(0, 0)$ représente un point où la densité des cellules proliférantes et la densité des cellules quiescentes sont nulles, cette valeur '0' représente une borne inférieure pour les deux densités, qui ne sera jamais atteinte dans l'état normale du fonctionnement cellulaire. Lorsque ces deux densités s'annulent simultanément, alors il s'agit de la mort du vivant, car il n'y a ni de prolifération cellulaire ni de mort cellulaire.

Étude de la stabilité du système linéarisé au voisinage du point $(0, \frac{1}{4\gamma})$.

La matrice jacobienne du système au point $(0, \frac{1}{4\gamma})$ est :

$$J(0, \frac{1}{4\gamma}) = \begin{pmatrix} -\frac{2}{3} + \frac{1}{4\gamma+1} & 0 \\ \frac{-1}{4\gamma+1} & \frac{-1}{4} \end{pmatrix}$$

Le déterminant, la trace et le discriminant de la matrice jacobienne du système au point $(0, \frac{1}{4\gamma})$ est :

$$\det(0, \frac{1}{4\gamma}) = \frac{-1}{4} \left(\frac{-2}{3} + \frac{1}{4\gamma+1} \right) = \frac{1}{6} - \frac{1}{4(4\gamma+1)}$$

$$\text{trace}(0, \frac{1}{4\gamma}) = \frac{-11}{12} + \frac{1}{1+4\gamma}$$

$$\Delta(0, \frac{1}{4\gamma}) = (\text{trace}(0, \frac{1}{4\gamma}))^2 - 4\det(0, \frac{1}{4\gamma}) = \frac{25}{144} + \frac{1}{4\gamma+1}$$

Alors, on peut remarquer que le discriminant $\Delta(0, \frac{1}{4\gamma})$ est toujours positif quelque soit la valeur du paramètre γ , ainsi on n'a pas de bifurcation en ce point.

Le déterminant de la matrice jacobienne du système linéarisé au point $(0, \frac{1}{4\gamma})$ change le signe lorsque γ prend la valeur $\gamma = \frac{1}{8}$

$$\det(0, \frac{1}{4\gamma}) = 0 \Rightarrow \frac{-11}{12} + \frac{1}{1+4\gamma} = 0 \Rightarrow \gamma = \frac{1}{8}$$

$$\bullet \gamma > \frac{1}{8} \Rightarrow \det(0, \frac{1}{4\gamma}) > 0 \text{ et } \text{trace}(0, \frac{1}{4\gamma}) < 0$$

Donc, le point stationnaire $(0, \frac{1}{4\gamma})$ représente un nœud stable.

Cette stabilité représente le cas normale du fonctionnement cellulaire dans la peau, on remarque aussi que dans ce point, la densité en cellules proliférantes est nulle. On interprète ce résultat par le phénomène d'arrêt de prolifération qui est un arrêt codé génétiquement, il présente un état normal dans la physiologie de la prolifération.

$$\bullet \gamma < \frac{1}{8} \Rightarrow \det(0, \frac{1}{4\gamma}) < 0$$

Interprétation Ainsi, le point stationnaire $(0, \frac{1}{4\gamma})$ est un point selle, donc instable. Ça veut dire que la densité en cellule quiescentes ne peut pas jamais dépasser sa valeur majorante '2' qui présente une valeur seuil de la densité des cellules quiescentes dans les couches basales de l'épiderme.

$$\bullet \gamma = \frac{1}{8} \Rightarrow \det(0, \frac{1}{4\gamma}) = 0$$

Alors dans ce cas, $\exists \lambda_0 \in \sigma(J(0, \frac{1}{4\gamma})) / \lambda_0 = 0$.

Dans ce cas, pour étudier la stabilité du système linéarisé au point $(0, \frac{1}{4\gamma})$ on peut utiliser le théorème de Lyapounov [11] qui assure la stabilité asymptotique du système dans ce point.

Étude de la stabilité du système linéarisé au voisinage du point $(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2)$.

D'une part, la densité des cellules quiescentes dans ce point est constante, cette constante représente la valeur maximale que peut prendre cette densité dans les couches basales de l'épiderme. D'autre part, la densité des cellules proliférantes est une fonction linéaire décroissante de γ , alors, pour étudier la stabilité de la prolifération en ce point stationnaire, on calcule la matrice jacobienne du système en ce point :

$$J(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{12} - \frac{2}{3}\gamma \\ -\frac{2}{3} & \frac{1}{6} - \frac{10}{3}\gamma \end{pmatrix}$$

Le polynôme caractéristique du système est :

$$P(\lambda) = \det(J(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2) - \lambda I_2) = \lambda^2 + (-\frac{1}{6} + \frac{10}{3}\gamma)\lambda + \frac{1}{18} - \frac{4}{9}\gamma$$

Par suite on peut déduire :

Le déterminant de la matrice jacobienne du système au point $(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2)$:

$$\det(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2) = \frac{1}{18} - \frac{4}{9}\gamma.$$

La trace de la matrice jacobienne du système au point $(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2)$:

$$\text{trace}(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2) = \frac{1}{6} - \frac{10}{3}\gamma.$$

Le discriminant de la matrice jacobienne du système au point $(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2)$:

$$\Delta(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2) = \text{trace}^2(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2) - 4\det(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2) = \frac{100}{9}\gamma^2 + \frac{2}{3}\gamma - \frac{7}{36}.$$

Les racines du polynôme caractéristique $P(\lambda) = \lambda^2 + (-\frac{1}{6} + \frac{10}{3}\gamma)\lambda + \frac{1}{18} - \frac{4}{9}\gamma$ sont les valeurs propres du système. Cherchons si ces valeurs propres sont réelles ou complexes, pour cela, on calcule le discriminant du polynôme caractéristique du système :

$\Delta(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2) = \text{trace}^2(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2) - 4\det(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2) = \frac{100}{9}\gamma^2 + \frac{2}{3}\gamma - \frac{7}{36}$. Nous pouvons donc conclure que le discriminant du système change de signe en :

\Rightarrow

$$\begin{cases} \gamma_1 = \frac{9}{200}(\frac{-2}{3} - \sqrt{\frac{736}{81}}) < 0 \\ \gamma_2 = \frac{9}{200}(\frac{-2}{3} + \sqrt{\frac{736}{81}}) > 0 \end{cases} \quad (4.4)$$

Puisque γ ne peut prendre que des valeurs positives, alors :

Pour $\gamma < \gamma_2$: Le polynôme caractéristique admet deux solutions complexes conjuguées λ_1 et λ_2 de partie réelle :

$$\Re(\lambda(\gamma)) = \frac{\text{trace}(\frac{3}{4} - 6\gamma, 2)}{2} = \frac{\frac{1}{6} - \frac{10}{3}\gamma}{2} = \frac{1}{12} - \frac{10}{6}\gamma$$

Si $\Re(\lambda(\gamma)) = 0 \Rightarrow \gamma^* = \frac{1}{20} < \gamma_2$

Donc, il y a une bifurcation de hopf en $\gamma^* = \frac{1}{20}$ i.e, le système présente une transition de la stabilité vers l'instabilité lorsque γ passe d'une valeur inférieure à γ^* vers une valeur supérieure, ainsi, la densité des cellules proliférantes vaut $\frac{9}{20}$, elle représente une valeur maximale de la densité des cellules proliférantes.

On distingue maintenant trois cas :

- $\gamma < \frac{1}{20} \Rightarrow \Re(\lambda(\gamma)) > 0$

Interprétation Dans ce cas, on a une instabilité du système en ce point. Cette instabilité s'interprète par le fait qu'on ne peut pas dépasser la valeur maximale de la densité des cellules proliférantes dans les couches basales de l'épiderme, car sinon, on va avoir une épaisseur excessive dans la peau qui peut présenter des croissances tumorales normales ou cancéreuses.

- $\gamma = \frac{1}{20} \Rightarrow \Re(\lambda(\gamma)) = 0$

Interprétation Dans ce cas, le système admet une solution périodique de période $\tau = \frac{2\pi}{|\lambda(\gamma^*)|}$, il s'agit aussi d'un cycle limite attractif. Physiologiquement, on peut dire que c'est le cas d'un cycle, qui présente le cas normale du fonctionnement de la peau, car il y a une production continue des cellules dans la couche basale de l'épiderme et une quiescence aussi continue des cellules proliférantes vers les couches superficielles de l'épiderme.

- $\gamma > \frac{1}{20} \Rightarrow \Re(\lambda(\gamma)) < 0$

Interprétation On a une stabilité dans ce cas, cette stabilité désigne l'état normale de la prolifération des cellulaires dans la peau, car dans ce cas, la densité des cellules proliférantes reste toujours majorée, contrôlables par sa borne supérieure $\frac{9}{20}$.

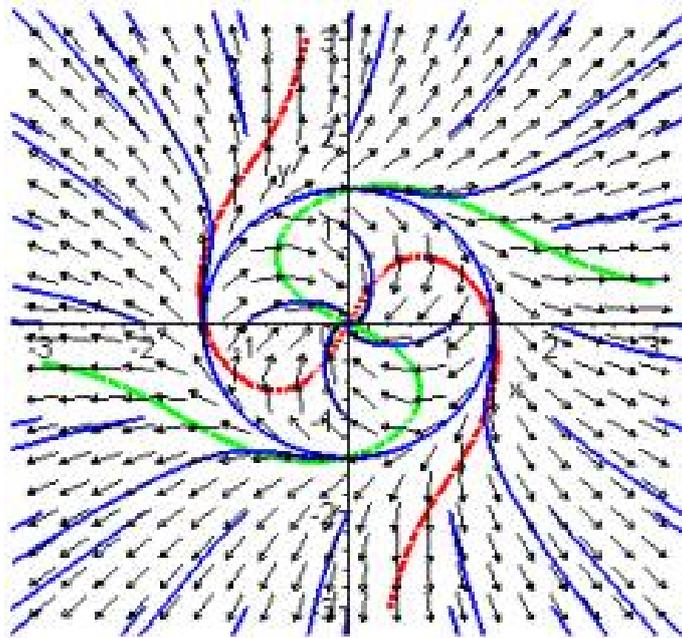


FIGURE 4.4 – Portrait de phase de la bifurcation de Hopf pour $\gamma < \frac{1}{20}$ "l'extérieur du cycle" et pour $\gamma \geq \frac{1}{20}$ "l'intérieur du cycle"

4.5 Simulation numérique du système

Introduction

La simulation informatique ou la simulation numérique, est une série de calculs effectués sur un ordinateur et reproduisant un phénomène réel. Elle aboutit à la description du résultat de ce phénomène, comme s'il s'était réellement déroulé. Cette représentation peut être une série de données, une image ou même un film vidéo.

Un simulateur peut réagir à des modificateurs de paramètres et modifier ses résultats en conséquence. Un simulateur de vol, par exemple, modifie la trajectoire calculée de l'avion en fonction des commandes transmises par l'utilisateur. La simulation numérique peut représenter des phénomènes biologiques complexes dont la description repose sur un modèle mathématique comportant des équations différentielles. L'ordinateur résout alors ces équations numériquement en utilisant des méthodes bien déterminées.

Méthodes de Runge kutta

Les méthodes de Runge Kutta sont des méthodes de simulation numérique et d'analyse numérique d'approximation de solutions d'équations différentielles. Elles ont été nommées ainsi en l'honneur des mathématiciens Carl Runge et Martin Wilhelm Kutta lesquels élaborent la méthode en 1901.

Ces méthodes reposent sur le principe de l'itération, c'est à dire qu'une première estimation de la solutions est utilisée pour calculer une seconde estimation et ainsi de suite.

L'idée de cette ensemble de méthodes est d'essayer de repartir les endroits où l'on évalue $f(x)$ entre les abscisses x et $x + h$, plutôt que de calculer les dérivées successives jusqu'à un certain ordre r en un point.

Soient :

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x, y) \\ k_2 &= f(x + \alpha_1 h, y + \beta_{2,1} k_1 h) \\ &\vdots \\ k_i &= f(x + \alpha_i h, y + \sum_{j=1}^{i-1} \beta_{i,j} k_j h) \text{ pour } j=1, \dots, i-1. \end{aligned}$$

On définit la méthode Runge Kutta implicite à E-étage par :

$$\Phi(x, y, h) = \sum_{i=1}^E y_i k_i \quad (2).$$

Où $\alpha_i, \beta_{i,j}$ et y_i seront déterminés de façon à définir la méthode d'ordres le plus élevé possible.

Notons qu'il existe deux grandes familles de méthodes d'intégration numérique : les formules explicites et les formules implicites. Les secondes sont généralement stables alors que les premières ne le sont pas toujours[9].

Remarque La formule (2) décrit l'ensemble des méthodes Runge Kutta explicites, c'est à dire que l'on calcule les k_i uniquement avec les k précédents, mais on peut aisément généraliser au cas implicite. On aura alors comme formule pour les k_i :

$$k_i = f(x + \alpha_i h, y + \sum_{j=1}^{n-1} \beta_{i,j} k_j h)$$

On aura dans ce cas un système de E equations à E inconnues pour déterminer les k , on a aussi :

$$y_1 + y_2 + \dots + y_E = 1$$

Méthodes d'Adams Bashforth

Les méthodes d'Adams Bashforth sont des méthodes de résolutions numériques d'équations différentielles basées sur un schéma a pas multiple, contrairement aux méthodes de Runge Kutta qui n'utilisent qu'un seul pas , mais nécessitent plusieurs calculs, les méthodes d'Adams Bashforth permettent d'alléger les calculs tout en gardant un ordre similaire[10].

La méthode d'Adams Bashforth à $r+1$ pas s'écrit comme :

$$\begin{cases} y_{n+1} = y_n + \sum_{i=0}^n f_{n-i} b_{n,i,r} \\ t_{n+1} = t_n + \Delta t_n \\ f_{n+1} = f(t_{n+1}, y_{n+1}) \end{cases} \quad (4.5)$$

$$\text{Avec } b_{n,i,r} = \frac{1}{t_{n+1}-t_n} \int_{t_n}^{t_{n+1}} L_{n,i,r}(t) dt$$

$$\text{Et } L_{n,i,r}(t) = \prod_{j=0}^r \frac{t-t_{n-j}}{t_{n-i}-t_{n-j}}, \forall j \neq i$$

$L_{n,i,r}(t)$ désigne les polynômes de Lagrange.

On remarque qu'à chaque étapes, alors que les méthodes de Runge Kutta demandent plusieurs évaluations de f , les méthodes d'Adams Bashforth n'en nécessitent qu'une seule.

Simulation numérique du modèle de la croissance de la peau

Le but de ce paragraphe est de résoudre numériquement le système dynamique donné par le modèle mathématique de la croissance de la peau, pour cela, on va utiliser deux schéma numériques différents, l'un correspond à la méthodes de Runge Kutta d'ordre 4 qui est une méthode à un pas, l'autre est une méthode multipas d'Adams Bashforth. Ensuite, une étude de l'erreur, de l'ordre et du temps d'exécution des deux méthodes, sera présentée, en fixant l'intervalle d'étude et le paramètre γ , cette étude sera faite en adoptant une solution de référence.

On commencera d'abord par tracer les courbes des solutions du système(4.2) obtenu par les schémas de Runge Kutta et d'Adams-Bashforth sur un intervalle $[0,100]$ (voir figure 4-5 et 4-6).

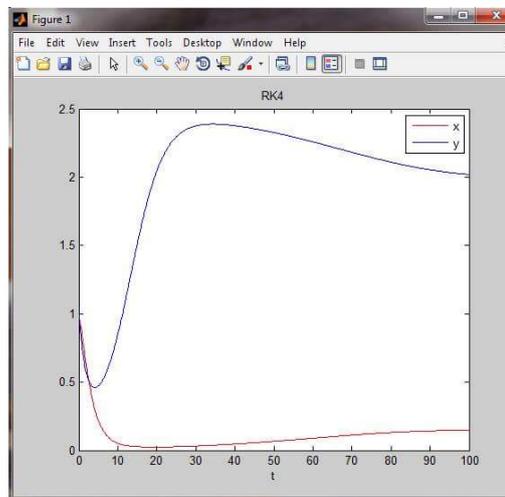


FIGURE 4.5 – Solution du système par la méthode de Runge Kutta d'ordre 4 pour le pas $\Delta t = 0.1$

Solution de référence

La solution analytique du système étant très difficile à trouver, pour cela, on considèrera comme solution exacte, une solution dite de référence, c'est à dire, une solution numérique calculée sur un maillage très fin. Plus précisément, notre solution de référence sera calculée pour un maillage $\Delta t = 10^{-5}$ par la méthode de Runge Kutta.

On fixera les paramètres suivants :

-l'intervalle d'étude : $[a,b]=[0,10]$

-le paramètres du $\gamma = 0, 1$

La solution de référence trouvée est donnée par le graphe de la figure 4-7 :

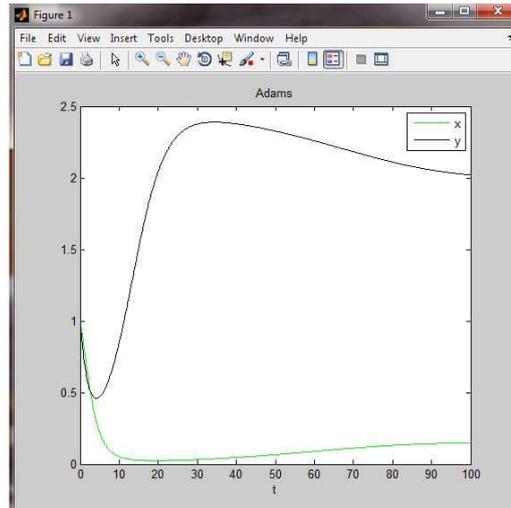


FIGURE 4.6 – Solution du système par la méthode d’Adams-Bashforth pour le pas $\Delta t = 0.1$

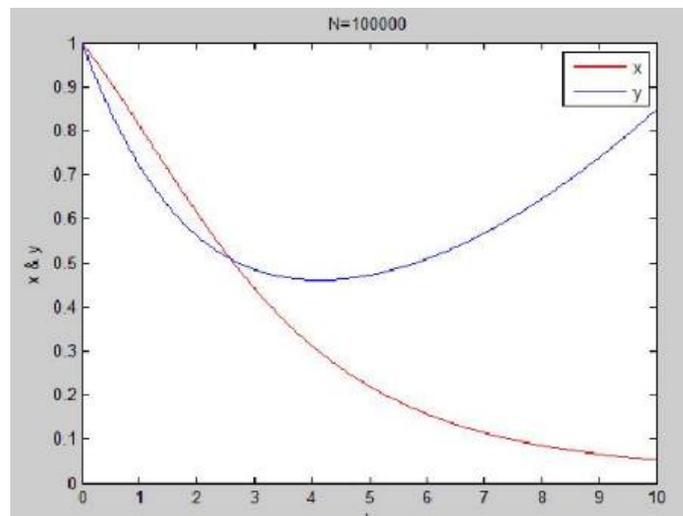


FIGURE 4.7 – Figure :solution de référence

Définition de l’erreur et l’ordre d’une méthode

-On définit l’erreur d’une méthode par la formule suivante : $E(h) = \frac{\|S - S_{exp}\|_{\infty}}{\|S_{exp}\|_{\infty}}$ avec :
 S représente la solution exacte.

S_{exp} est la solution obtenu par la méthode. h c’est le pas de la méthode.

-L’ordre d’une méthode est donné par la formule suivante :

$$r = \frac{\log\left(\frac{E(h)}{E(h^*)}\right)}{\log\left(\frac{h}{h^*}\right)}$$

où h et h^* désigne deux pas différents.

Comparaison des performances des deux schémas numériques.

L’étude de l’erreur, de l’ordre, et du temps d’exécution pour le schéma de Runge Kutta et le schéma d’Adams-Bashforth est résumé dans les tableaux 4-1 et 4-2.

Δt	Erreur	Ordre	Temps CPU (s)
1	$4.5961 \cdot 10^{-5}$	4.0083	0.001337
10^{-1}	$4.5081 \cdot 10^{-9}$	3.9918	0.003492
10^{-2}	$4.5936 \cdot 10^{-13}$	3.7416	0.026945
10^{-3}	$1.1518 \cdot 10^{-14}$		0.234724

TABLE 4.1 – Table 1 : Étude de l'erreur, de l'ordre, et du temps d'exécution pour le schéma de Runge Kutta

Δt	Erreur	Ordre	Temps CPU (s)
1	$705766 \cdot 10^{-4}$	3.9061	0.002901
10^{-1}	$9.433 \cdot 10^{-8}$	3.9317	0.008563
10^{-2}	$1.1004 \cdot 10^{-11}$	3.7317	0.088887
10^{-3}	$1.102 \cdot 10^{-14}$		0.417080

TABLE 4.2 – Table 2 : Étude de l'erreur, de l'ordre, et du temps d'exécution pour le schéma d'Adams-Bashforth

Conclusion

On remarque que dans notre cas, la méthode de Runge Kutta est plus performante que la méthode d'Adams Bashforth. En effet, la méthode de Runge Kutta est plus précise et moins coûteuse que celle d'Adams Bashforth . Par ailleurs, les deux méthodes sont d'ordre 4.

Conclusion

-Dans ce travail, on a présenté des nouvelles notions : la stabilité des systèmes dynamiques de dimension deux qui peut être considérée comme un but principale d'une étude théorique d'un système. Ainsi, on a introduit la notion de bifurcation qui traite essentiellement les systèmes dynamiques paramétrés.

-L'étude de ces notions permet de conclure la nature d'un système, elle permet aussi de mieux comprendre le modèle et de mieux interpréter ses résultats.

-Pour une étude plus détaillée, on peut s'intéresser à des notions plus approfondies telles que la stabilité asymptotique, la stabilité structurelle, la stabilité au sens de Lyapunov, et plusieurs types de bifurcations qui n'ont pas été traités dans ce mémoire.

-Enfin, une investigation numérique plus détaillé du modèle mathématique de la croissance de la peau peut être faite pour d'autre valeurs de γ où le modèle présentera un comportement différent de celui étudié.

Annexe

Programme matlab du schéma de Runge Kutta

```
function[x, y] = rkuttasm(a, b, x0, y0, N, f1, f2)
tic
dt = (b - a)/N;
x = zeros(1, N);
y = zeros(1, N);
x1 = x0;
y(1) = y0;
for i = 2 : N + 1
tn = a + (i - 2)dt;
xn = xi-1;
yn = yi-1;
x1 = f1(tn, xn, yn);
y1 = f2(tn, xn, yn);
x2 = f1(tn + 0.5dt, xn + 0.5dt * x1, yn + 0.5dt * y1);
y2 = f2(tn + 0.5dt, xn + 0.5dt * x1, yn + 0.5dt * y1);
x3 = f1(tn + 0.5dt, xn + 0.5dt * x2, yn + 0.5dt * y2);
y3 = f2(tn + 0.5dt, xn + 0.5dt * x2, yn + 0.5dt * y2);
x4 = f1(tn + dt, xn + dt * x3, yn + dt * y3);
y4 = f2(tn + dt, xn + dt * x3, yn + dt * y3);
xi = xi-1 + dt/6(x1 + 2x2 + 2x3 + x4);
yi = yi-1 + dt/6(y1 + 2y2 + 2y3 + y4);
end
toc
end
```

Programme matlab du schéma d'Adams Bashforthde

```
function[x, y] = Adamsbush(a, b, x0, y0, N, f, g)
tic
h = (b - a)/N;
x = zeros(1, N);
y = zeros(1, N);
[r, s] = rkuttasm(a, a + 3h, x0, y0, 3, f, g);
x(1 : 4) = r;
y(1 : 4) = s;
for i=5 :N+1
tn = a + (i - 5)h;
xn = xi-1;
yn = y(i - 1);
f1 = f(tn, xi-4, yi-4);
```

```

f2 = f(tn + h, xi-3, yi-3);
f3 = f(tn + 2h, xi-2, yi-2);
f4 = f(tn + 3h, xn, yn);
g1 = g(tn, xi-4, yi-4);
g2 = g(tn + h, xi-3, yi-3);
g3 = g(tn + 2h, xi-2, yi-2);
g4 = g(tn + 3h, xn, yn);
xi = xn + (h/24)(55f4 - 59f3 + 37f2 - 9f1);
yi = yn + (h/24)(55g4 - 59g3 + 37g2 - 9g1);
for j = 1 : 34
a0 = xi;
b0 = yi;
xi = xn + (h/24)(9f(tn + 4h, a0, b0) + 19f4 - 5f3 + f2);
yi = yn + (h/24)(9g(tn + 4h, a0, b0) + 19g4 - 5g3 + g2);
if (norm(xi - a0, 2) < 1.10^-12 (norm(yi - b0, 2) < 1.10^-12)
break
end
end
end
end
toc
end

```


Bibliographie

- [1] [http : //www-c.inria.fr/bang/JC/JeanClairambault.html](http://www-c.inria.fr/bang/JC/JeanClairambault.html) jean.clairambault@inria.fr.
- [2] [S.Charles\(scharles@biomserv.univ - lyon1.fr\)](mailto:S.Charles@scharles@biomserv.univ-lyon1.fr).
- [3] Modèles de Dynamique des Populations. J.S. Pierre .
- [4] [biologie.univ - mrs.fr - upload - cours₁](#).
- [5] [http : //www.universalis.fr/encyclopedie/cellule-la-proliferation/2-les-facteurs-de-la-croissance-cellulaire/](http://www.universalis.fr/encyclopedie/cellule-la-proliferation/2-les-facteurs-de-la-croissance-cellulaire/).
- [6] Jordan et Smith. Nonlinear ordinary differential equations. D.W. Jordan, P. Smith, Oxford University Press, 1977, 1987, 1999.
- [7] Perko. Differential equations and dynamical systems. L. Perko, Springer, 1991.
- [8] Strogatz. Nonlinear dynamics and chaos. S. Strogatz, Addison-Wesley, 1994.
- [9] [https : //fr.m.wikipedia.org/wiki/M](https://fr.m.wikipedia.org/wiki/M)
- [10] [https : //fr.m.wikipedia.org/wiki/M](https://fr.m.wikipedia.org/wiki/M) [https : //cours.etsmtl.ca > sys823 > aCours](https://cours.etsmtl.ca/sys823).
- [11] A mathematical model of the proliferative activity of epidermis in normal and psoriatic skin. Biophysics, Vol. 48, pp. 76-81, 2003