

EVOLUTION DE L'ENCEPHALOPAIE SPONGIFORME.

Résumé : On s'intéresse à un modèle mathématique de l'évolution de l'encéphalopathie spongiforme. On décrit notamment comment le comportement asymptotique des solutions correspond soit à un état sain, soit à un état infecté.

Mots clefs : Équations différentielles. Équations aux dérivées partielles. Comportement asymptotique des solutions.

- *Il est rappelé que le jury n'exige pas une compréhension exhaustive du texte. Vous êtes laissé(e) libre d'organiser votre discussion comme vous l'entendez. Des suggestions de développement, largement indépendantes les unes des autres, vous sont proposées en fin de texte. Vous n'êtes pas tenu(e) de les suivre. Il vous est conseillé de mettre en lumière vos connaissances à partir du fil conducteur constitué par le texte. Le jury appréciera que la discussion soit accompagnée d'exemples traités sur ordinateur.*

1. Dynamique de la prolifération du prion

L'encéphalopathie spongiforme, maladie dont la forme humaine est connue sous le nom de "maladie de Creutzfeldt-Jakob", est due à l'action d'un agent infectieux appelé prion. Le prion consiste en une forme modifiée de la protéine PrP^{C} , désignée PrP^{Sc} . Les molécules de PrP^{C} sont présentes dans le corps et jouent un rôle protecteur dans le métabolisme. La maladie correspond à la formation d'agrégats de molécules PrP^{C} , agrégats qui sont plus stables que la forme libre et qui résistent aux traitements. La présence de molécules agrégées PrP^{Sc} favorise la formation de nouveaux agrégats ; il en résulte une diminution du nombre de molécules libres PrP^{C} et donc la disparition de protections naturelles qui conduit à des dommages irréversibles sur les neurones. La description du mécanisme de la maladie repose sur les hypothèses suivantes. On adopte une description "continue" où les molécules agrégées sont caractérisées par leur taille $x \geq 0$ alors que les PrP^{C} sont vues comme des monomères de taille infiniment petites par rapport aux agrégats. Les molécules PrP^{C} et PrP^{Sc} sont soumises à :

- Une dégradation métabolique naturelle caractérisée par des taux distincts pour les monomères et les agrégats, γ et $\mu(x)$ respectivement,
- Un mécanisme de polymérisation, décrit par un taux $\tau(x)$, où des monomères PrP^{C} s'attachent aux molécules PrP^{Sc} pour former une chaîne plus grande,
- Un mécanisme de fragmentation où les agrégats se rompent en chaînes plus petites.

La dynamique de prolifération du prion peut alors être décrite par l'évolution de la population, notée $V(t)$, de PrP^C à l'instant $t \geq 0$, et de la densité $u(t, x)$ de polymères de taille $x \geq 0$ à l'instant $t \geq 0$. Plus précisément $\int_a^b u(t, x) dx$ donne à l'instant $t \geq 0$ le nombre de polymères dont la taille est comprise entre a et b . Le phénomène de fragmentation est soumis à un effet de seuil : il existe une taille critique $x_0 \geq 0$ en deçà de laquelle les agrégats ne sont pas stables et sont immédiatement dissous sous forme de monomères. La fragmentation est décrite par deux paramètres : un taux de fragmentation $\beta(x)$ et la densité de probabilité, notée $x \mapsto \kappa(x, y)$, qu'un polymère de taille y se fragmente en une chaîne de taille x et une chaîne de taille $y - x$. On a

$$(1) \quad \kappa(y - x, y) = \kappa(x, y), \quad \int_0^\infty \kappa(x, y) dx = \begin{cases} 0 & \text{si } y \leq x_0, \\ 1 & \text{si } y > x_0. \end{cases}$$

On aboutit ainsi au système suivant

$$(2) \quad \begin{cases} \frac{d}{dt} V(t) = \lambda - \gamma V(t) - V(t) \int_{x_0}^\infty \tau(x) u(t, x) dx + 2 \int_0^{x_0} x \left(\int_{x_0}^\infty \beta(y) \kappa(x, y) u(t, y) dy \right) dx, \\ \frac{\partial}{\partial t} u(t, x) + V(t) \frac{\partial}{\partial x} (\tau(x) u(t, x)) = -(\mu(x) + \beta(x)) u(t, x) + 2 \int_x^\infty \beta(y) \kappa(x, y) u(t, y) dy, \end{cases}$$

pour $t \geq 0$, $x \geq x_0$, où $\lambda > 0$ est une source naturelle de monomères. Le problème est complété par la donnée de conditions initiales $V(0) = V_0$, $u(0, x) = u_0(x)$ et la condition au bord $u(t, x_0) = 0$. Une conséquence cruciale des hypothèses sur κ est l'égalité $\int_0^y x \kappa(x, y) dx = y/2$ si $y \geq x_0$. On observe alors que

$$(3) \quad \frac{d}{dt} \left(V(t) + \int_{x_0}^\infty x u(t, x) dx \right) = \lambda - \gamma V(t) - \int_{x_0}^\infty \mu(x) x u(t, x) dx.$$

2. Un modèle simplifié

Dans un premier temps, on peut supposer que

- les taux de dégradation μ et de polymérisation τ ne dépendent pas de la variable de taille x ,
- $\beta(x) = \bar{\beta}x$ pour une constante positive $\bar{\beta}$,
- $\kappa(x, y) = 0$ si $y \leq x_0$ ou $y \leq x$, $\kappa(x, y) = 1/y$ si $y > x_0$ et $y > x > 0$.

Ces hypothèses permettent d'obtenir un système d'EDO fermé pour $V(t)$, le nombre de polymères présents $U(t) = \int_{x_0}^\infty u(t, x) dx$ et $P(t) = \int_{x_0}^\infty x u(t, x) dx$ qui donne le nombre de monomères sous forme agglomérée (ou à un facteur près, la masse des polymères). On obtient en effet

$$(4) \quad \begin{cases} \frac{d}{dt} U = \bar{\beta}P - (\mu + 2\bar{\beta}x_0)U, \\ \frac{d}{dt} V = \lambda - \gamma V - \tau VU + \bar{\beta}x_0^2 U, \\ \frac{d}{dt} P = \tau VU - \mu P - \bar{\beta}x_0^2 U. \end{cases}$$

L'analyse débute par le

Théorème 1. Pour toute donnée initiale $(U_0, V_0, P_0) \in \mathcal{X} = \{(a, b, c) \in \mathbb{R}^3, a \geq 0, b \geq 0, c \geq x_0 a\}$, le problème (4) admet une unique solution $t \mapsto (U(t), V(t), P(t)) \in \mathcal{X}$, définie sur \mathbb{R}^+ .

On va s'intéresser aux solutions stationnaires de (4) et à leur stabilité. On remarque immédiatement que $(0, \lambda/\gamma, 0)$ est une solution stationnaire de (4), qui correspond à un état sain puisqu'il n'y a pas de molécules agglomérées. Mais on note que

$$(5) \quad \bar{U} = \frac{\bar{\beta}\lambda\tau - \gamma(x_0\bar{\beta} + \mu)^2}{\mu\tau(2x_0\bar{\beta} + \mu)}, \quad \bar{V} = \frac{(x_0\bar{\beta} + \mu)^2}{\bar{\beta}\tau}, \quad \bar{P} = \frac{\bar{\beta}\lambda\tau - \gamma(x_0\bar{\beta} + \mu)^2}{\bar{\beta}\tau\mu}$$

est aussi une solution stationnaire. Pour $\sqrt{\bar{\beta}\lambda\tau/\gamma} > x_0\bar{\beta} + \mu$, cette solution correspond à un état infecté. D'un point de vue biologique, la stabilité de ces états est une question cruciale. Il serait naturel d'étudier la stabilité linéaire de ces solutions, mais en fait on peut établir un résultat plus précis.

Théorème 2. *i) Si $\sqrt{\bar{\beta}\lambda\tau/\gamma} < x_0\bar{\beta} + \mu$, alors l'état sain $(0, \lambda/\gamma, 0)$ est globalement stable et $(U, V, P) \rightarrow (0, \lambda/\gamma, 0)$ quand $t \rightarrow \infty$.*

ii) Si $\sqrt{\bar{\beta}\lambda\tau/\gamma} > x_0\bar{\beta} + \mu$, alors l'état infecté $(\bar{U}, \bar{V}, \bar{P})$ est globalement stable.

Pour justifier *i)*, le point de départ¹ consiste à calculer, pour $A > 0$,

$$(6) \quad \frac{d}{dt} \left(\frac{1}{2} \left(V - \frac{\lambda}{\gamma} \right)^2 + AP + A \frac{\mu}{\bar{\beta}} U \right) = -\gamma \left(V - \frac{\lambda}{\gamma} \right)^2 - U \Pi_A(V),$$

où $\Pi_A(V)$ est un polynôme de degré 2 en V . La condition $\sqrt{\bar{\beta}\lambda\tau/\gamma} < x_0\bar{\beta} + \mu$ permet d'exhiber $A > 0$ et $\underline{\pi} > 0$ tels que pour tout réel z , $\Pi_A(z) \geq \underline{\pi} > 0$ et on peut alors conclure (et l'analyse du problème linéarisé montrerait que la convergence a lieu avec un taux exponentiel). La preuve de *ii)* est beaucoup plus délicate mais on peut vérifier numériquement la validité de cet énoncé.

3. Distribution en tailles ; états stationnaires

Les énoncés précédents ne donnent d'information, dans le cas infecté, que sur les quantités macroscopiques U et P , mais n'indiquent rien quant à la répartition en tailles des solutions d'équilibre. Les solutions stationnaires (V_∞, u_∞) du problème (2) vérifient

$$(7) \quad \begin{cases} V_\infty \left(\gamma + \int_{x_0}^{\infty} \tau u_\infty(x) dx \right) = \lambda + 2 \int_0^{x_0} x \left(\int_{x_0}^{\infty} \beta(y) \kappa(x, y) u_\infty(y) dy \right) dx, \\ V_\infty \frac{\partial}{\partial x} (\tau u_\infty(x)) = -(\mu + \beta(x)) u_\infty(x) + 2 \int_x^{\infty} \beta(y) \kappa(x, y) u_\infty(y) dy. \end{cases}$$

La figure 1 représente la solution dans le cas où

$$(8) \quad \mu \text{ et } \tau \text{ sont constants, } \beta(x) = \bar{\beta}x \text{ et } x_0 = 0.$$

1. Les calculs sont un peu fastidieux. On n'hésitera pas à les simplifier en envisageant un cas particulier, par exemple en supposant $x_0 = 0$.

On verra plus loin comment obtenir cette solution, mais ce profil ne correspond pas aux ob-

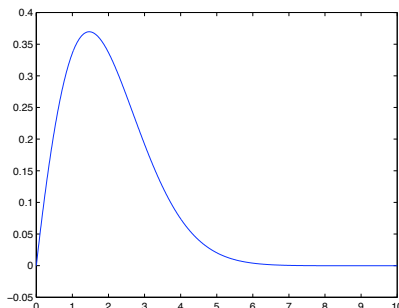


FIGURE 1. Solution stationnaire pour τ constant. $\tau = 1$, $x_0 = 0$, $\beta = 0.5$, $\mu = 1$.

servations réalisées où on constate la présence de plusieurs maxima dans la distribution en tailles des agrégats (profil multi-modal). L'idée est de chercher à obtenir de tels profils complexes en considérant des taux τ variables. On suppose donc toujours que μ est constant, $\beta(x) = \bar{\beta}x$ et on s'intéresse à l'effet de possibles variations de τ en la variable de taille. En dérivant (7), on obtient

$$(9) \quad V_\infty \frac{\partial^2}{\partial x^2} (\tau u_\infty(x)) + \frac{\partial}{\partial x} ((\mu + \bar{\beta}x) u_\infty(x)) + 2\bar{\beta} u_\infty(x) = 0,$$

avec les conditions aux limites

$$(10) \quad u_\infty(x_0) = 0, \quad V_\infty \frac{\partial}{\partial x} (\tau u_\infty)(x_0) = 2\bar{\beta} \int_{x_0}^{\infty} u_\infty(y) dy.$$

On cherche la solution stationnaire correspondant à un nombre de polymères $U_\infty = \int_{x_0}^{\infty} u_\infty(x) dx$ fixé. Une telle solution n'existe pas pour n'importe quelle valeur des coefficients. Par exemple, en revenant à (7), on note que, dans le cas $x_0 = 0$, on doit nécessairement avoir

$$(11) \quad \int_0^{\infty} \tau u_\infty(x) dx = \frac{\lambda}{V_\infty} - \gamma,$$

ce qui impose la condition $V_\infty < \lambda/\gamma$ pour qu'un équilibre non trivial existe. Dans la situation τ constant, on pourra observer que le profil u_∞ se déduit de la fonction

$$(12) \quad X \mapsto \Phi(X) e^{-\Phi(X)}, \quad \Phi(X) = (X + X^2/2),$$

par le changement de variables $X = \sqrt{\frac{\bar{\beta}}{\tau V_\infty}} x + \frac{\mu}{\sqrt{\tau V_\infty \bar{\beta}}} - 1$.

Dans le cas général, on va évaluer numériquement les solutions de (7) et mettre en évidence la formation de profils bimodaux. Le schéma numérique fonctionne de la manière suivante. On cherche une approximation de la solution normalisée c'est-à-dire vérifiant $U_\infty = \int_{x_0}^{\infty} u_\infty(x) dx = 1$ et on raisonne en mettant en place un algorithme de point fixe $V \mapsto u \mapsto V[u]$. Soit h un pas de discrétisation fixé. Pour $V^n > 0$ fixé, on définit $(u_i^{n+1})_{i \in \mathbb{N}}$ comme étant

solution de

$$(13) \quad \frac{1}{h^2} (\tau_{i+1} u_{i+1}^{n+1} - 2\tau_i u_i^{n+1} + \tau_{i-1} u_{i-1}^{n+1}) + \frac{1}{2h} \frac{1}{V^n} ((\mu + \bar{\beta} x_{i+1}) u_{i+1}^{n+1} - (\mu + \bar{\beta} x_{i-1}) u_{i-1}^{n+1}) + 2 \frac{\bar{\beta}}{V^n} u_i^{n+1} = 0$$

pour $i \in \mathbb{N}$ avec

$$(14) \quad u_0^{n+1} = 0, \quad \frac{u_1^{n+1} - u_0^{n+1}}{h} = \frac{2\bar{\beta}}{V^n}.$$

Ayant ainsi déterminé u^{n+1} , on pose

$$(15) \quad V^{n+1} = \frac{\mu h \sum_i i h u_i^{n+1} + x_0^2 \bar{\beta}}{h \sum_i \tau_i u_i^{n+1}},$$

qui est une version discrète de

$$(16) \quad V_\infty = \frac{\mu \int_{x_0}^{\infty} x u_\infty(x) dx + \bar{\beta} x_0^2 \int_{x_0}^{\infty} u_\infty(x) dx}{\int_{x_0}^{\infty} \tau u_\infty(x) dx},$$

relation qui s'obtient en intégrant la deuxième équation de (7) multipliée par x . Même si on ne dispose pas de preuve de convergence, cet algorithme est conçu pour donner en quelques itérations une approximation de la solution stationnaire (V_∞, u_∞) normalisée. La figure 1 est obtenue par ce schéma dans le cas où τ est constant. La figure 2 représente la solution obtenue avec la fonction

$$(17) \quad \tau(x) = \tau_0 + A \exp\left(-\frac{(x-m)^2}{\sigma^2}\right).$$

Le profil présente bien deux "pics", plus en accord avec les observations expérimentales.

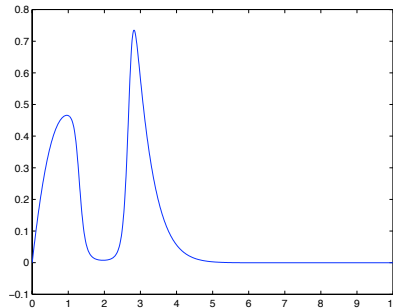


FIGURE 2. Solution stationnaire pour τ variable. Données : $\tau = 0.001 + 0.1 \exp(-10(x-2)^2)$, $x_0 = 0$, $\bar{\beta} = 0.5$, $\mu = 1$.

La question de la stabilité des solutions stationnaires, états sain ou infecté, est délicate ; c'est un problème ouvert qui fait l'objet de recherches actives. On peut néanmoins tester numériquement l'évolution des solutions du système (2).

Suggestions pour le développement

- ▶ *Soulignons qu'il s'agit d'un menu à la carte et que vous pouvez choisir d'étudier certains points, pas tous, pas nécessairement dans l'ordre, et de façon plus ou moins fouillée. Vous pouvez aussi vous poser d'autres questions que celles indiquées plus bas. Il est très vivement souhaité que vos investigations comportent une partie traitée sur ordinateur et, si possible, des représentations graphiques de vos résultats.*
 - Argumenter la construction du modèle présentée succinctement dans le texte.
 - Justifier le Théorème 1.
 - Étudier la stabilité locale des solutions d'équilibre du système (4).
 - Compléter la preuve du Théorème 2-*i*).
 - Vérifier numériquement le comportement des solutions prédit par le Théorème 2.
 - Formaliser la construction du schéma numérique visant à approcher les solutions stationnaires de (7).
 - Mettre en évidence la formation de profils complexes quand τ est variable.
 - Tester numériquement l'évolution du système (2) (par exemple avec les données $V(0) = \frac{\lambda}{\gamma}$, $u(0, x) = \frac{1}{2} \frac{x^2}{1+x^4}$).
 - Énoncer le résultat dont la preuve est esquissée dans la dernière section et compléter les arguments.