



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID – TLEMCCEN

THÈSE LMD

Présentée à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE MATHÉMATIQUES

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT

Spécialité: *Analyse*

Par :

Manel Yousra ZETTAM

Sur le thème

Sur certains modèles mathématiques en biologie et médecine

Soutenue publiquement le 09 juin 2022 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr. M. YEBDRI	Pr.	Université de Tlemcen	Président
Mr. S. M. BOUGUIMA	Pr.	Université de Tlemcen	Examineur
Mr. A. LAKMECHE	Pr.	Université de Sidi Bel Abbas	Examineur
Mr. M. HELAL	Pr.	Université de Sidi Bel Abbas	Examineur
Mr. G. DJELLOULI	Pr.	Université de Saida	Directeur de thèse

*Laboratoire Systèmes Dynamique et Application (SDA)
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Mes très chère parents, pour tout leurs sacrifices, leurs soutiens, et leurs prières
tout le long de mes études.

Mes grands parents.

Ma chère soeur Mériem.

Mes deux chères frères Marwane et Amine.

Mes oncle Mhamed et Mohamed.

Et à toute ma famille.

Remerciements

Avant toute chose, je remercie **ALLAH** le tout puissant qui m'a donné santé, volonté et patience pour la réalisation de ce présent travail.

Cette thèse de doctorat est le produit d'un dur labeur durant mes années de poste graduation, où j'ai trouvé assistance, soutien et confiance de nombreuses personnes que j'aimerais remercier de leur pleine disponibilité pour la réalisation de ce travail.

En premier lieu, je remercie chaleureusement mon directeur de thèse **Mr Ghaouti DJELLOULI** Professeur à l'université de Saida pour sa permanente disponibilité tout au long de cette thèse et où j'ai bénéficié de valeureux conseils et orientations. Je le remercie encore une fois pour son encadrement, sa pédagogie et sa capacité d'écoute qui resteront aggravés dans ma mémoire.

Mes sincères remerciements pour **Mr Mohammed BOUIZEM** maitre de conférence à l'université de Tlemcen pour ses encouragements à mon égard ainsi que sa précieuse contribution scientifique dont je ne pourrai oublier.

Ma profonde reconnaissance et ma gratitude pour **Mr Abdelkader LAKMECHE** Professeur à l'Université de Sidi Bel Abbes, d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse, ainsi que pour sa grande participation scientifique dans ce travail.

Je ne manquerai pas d'adresser mes remerciements à **Mr Mustapha YEBDRI** Professeur à l'université de Tlemcen, pour l'honneur qu'il me fait en présidant

ce jury.

Je tiens à remercier aussi **Mr Sidi Mohammed BOUIGUIMA** Professeur à l'université de Tlemcen et **Mr Mohamed HELAL** Professeur à l'université de Sidi Bel Abbes d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer ma présente thèse.

Cette occasion ne me permet pas d'oublier sans saluer et remercier mon oncle le Professeur **Okacha HASNAOUI** de l'université de Saida pour son soutien et ses encouragements qui m'ont accompagné durant mon parcours de doctorat.

Publication et participations aux séminaires

Publication

Manel Yousra Zettam, Mohammed Bouizem, Ghaouti Djellouli, and Abdelkader Lakmeche, Hybrid mathematical model of leukemic diseases, Journal of Mathematical Analysis and Applications. **495** (2021), 124731.

Participation dans des conférences, Workshops :

21-24 Novembre 2019 : RAMA 11, poster Sidi Bel Abbès Algérie.

05-06 Février 2021 : AJEAU, Séminaire international sur les mathématiques et l'informatique, communication orale, Algérie.

26-27 Mars 2021 : ICRAMCS, International Conference on Research in Applied Mathematics and Computer Science, communication orale, Casablanca, Maroc.

Résumé

L'objectif principal de cette thèse s'inscrit dans le cadre général de l'étude mathématique de deux modèles modélisant la dynamique d'une population cellulaire dans le cas de la leucémie myéloïde chronique.

Notre étude nous a conduit à répondre à une problématique biologique importante concernant la progression ou la régression de la maladie. Pour cela, notre travail a été scindé en deux parties :

Dans la première, on a commencé par une analyse mathématique quantitative et qualitative d'un modèle hybride ([51]) qui contient une équation structurée en âge modélisant les cellules souches normales et une équation différentielle ordinaire pour les cellules leucémiques. Cette analyse comprend la recherche des états stationnaires et l'étude de stabilité locale.

Dans la seconde, on a étudié un modèle structuré en âge développé par les auteurs ([3], [13]) dans le cas où les cellules souches normales et leucémiques se prolifèrent à partir des âges a_1 et a_2 respectivement. Ensuite on a transformé le modèle structuré en âge à un modèle (**EDO**) qui dépend seulement du temps dans un cas où les taux de division ainsi que les taux de mortalité des cellules souches normales et les cellules leucémiques sont constants afin de voir la stabilité locale de l'équilibre blasté et non pathologique dans un cas général.

Mots clés :

Leucémie myéloïde chronique, modèle hybride, modèle structuré en âge, problème bien posé, stabilité locale.

Abstract

The main objective of this thesis is to analyze two mathematical models that describes the dynamics of cellular population in the case of chronic myeloid leukemia disease.

To answer this biological problem, our work was divided into two parts :

In the first part, we started with an quantitative and qualitative study for an hybrid mathematical model ([51]) that describes the dynamics of hematopoietic stem cell population in the chronic myeloid leukemia disease. First, we formulate the basic model as a one which contain two equations, one of them represent an age structured equation and the other one is an ordinary differential equation. Next to understand behaviour of our solutions we study the existence of steady state and their stability.

In the second part, we studied the existence of steady states and their stability for an age structured model of leukemic diseases wich has developped by the authors ([13], [3]) in the case that the normal and leukemic stem cells proliferate from the ages a_1 and a_2 respectively. Then we transforme the (**PDE**) system to an (**ODE**) system in the case that the division rates and the death rates of normal stem cells and leukemia cells are constant.

Keywords :

Chronic myeloid leukemia, hybrid mathematical model, an age structured model, existence of solution, local stability.

Table des matières

Introduction Générale	8
1 Sur la leucémie	10
1.1 Biologie de la leucémie	10
1.1.1 Définition de la maladie et facteurs de risque	10
1.2 Classification de la leucémie	11
1.2.1 La leucémie aiguë	11
1.2.2 La leucémie chronique	11
1.3 La leucémie myeloïde chronique	11
1.3.1 Définition, évolution et biologie moléculaire	11
1.4 Traitement contre la leucémie	16
1.4.1 Chimiothérapie	16
1.4.2 Interferon	17
1.4.3 Greffe	17
1.4.4 Imatinib (Inhibiteurs de tyrosine kinase)	17
2 Préliminaires	19
2.1 Notations et Outils mathématiques	19
2.1.1 Quelques espaces fonctionnelles	19
2.1.2 Généralités sur la théorie spectrale des opérateurs	22
2.2 Sur la théorie des semi-groupes	23
2.2.1 Définitions, propriétés élémentaires	23
2.3 Semigroupes intégrés	24
2.4 Problème de Cauchy non homogène	26

2.5	Transformation de Laplace	28
2.5.1	Quelques propriétés de la transformation de Laplace	29
2.6	Quelques notions de stabilité	29
2.6.1	Critère de Routh-Hurwitz	30
2.7	Modélisation mathématique de quelques modèles de LMC	31
2.7.1	Modèles de compétition entre les cellules normales et les cellules leucémiques	31
2.7.2	Modèles d'interaction entre la LMC et le système immuni- taire	33
2.7.3	Modèle avec des équations à retards	37
3	Modèle mathématique hybride de la leucémie myeloïde chro- nique	39
3.1	Introduction	39
3.2	Présentation du modèle	39
3.3	Existence et unicité de la solution globale	40
3.3.1	Recherche de problème de Cauchy abstrait	40
3.3.2	Problème semi-linéaire	42
3.3.3	Solution globale	45
3.4	Existence des états stationnaires	45
3.5	Stabilité locale	48
3.5.1	Stabilité d'état stationnaire trivial	52
3.5.2	Stabilité d'état stationnaire blaste	53
3.5.3	Stabilité de l'état stationnaire non pathologique	53
3.5.4	Stabilité de l'état stationnaire chronique	55
3.6	Simulations numériques	57
3.7	Conclusion	64
4	Modèle mathématique Structuré en âge de la leucémie myeloïde chronique	65
4.1	Introduction	65
4.2	Présentation du modèle	66
4.3	Existence des états stationnaires	67

4.4	Stabilité locale des états stationnaires	69
4.4.1	Stabilité d'état stationnaire trivial	73
4.4.2	Stabilité d'état stationnaire blaste	74
4.4.3	Stabilité d'état stationnaire non pathologique	76
4.4.4	Stabilité d'état stationnaire chronique	78
4.4.5	Simulations numériques	80
4.5	Etude du modèle pour φ_i et μ_i constants	87
4.5.1	Existence de la solution globale	87
4.5.2	Existence des équilibres	87
4.5.3	Stabilité locale des équilibres	88
4.5.4	Stabilité de l'équilibre trivial	89
4.5.5	Stabilité de l'équilibre blaste	89
4.5.6	Stabilité de l'équilibre non pathologique	90
4.5.7	Stabilité de l'équilibre chronique	91
4.5.8	Simulations numériques	92
4.6	Conclusion	99
	Conclusion et Perspectives	100
	Bibliographie	101

Liste des figures

1.1	Chromosome de Philadelphie	12
1.2	Schéma de la protéine BCR-ABL	13
1.3	Aspect du frottis sanguin et de l'étalement médullaire	14
1.4	Aspect du sang pour LMC en phase blastique	15
1.5	Formation du gène BCR-ABL	16
1.6	Synthèse des médians de survies avec différents traitements	17
1.7	Chronologie des meilleures thérapies pour traitement de la LMC	18
2.1	Organigramme du modèle (2.7.1)	32
2.2	Organigramme du modèle (2.7.2)	33
2.3	Organigramme du modèle (2.7.3)	35
2.4	Organigramme du modèle (2.7.10)	38
3.1	Les différentes zones d'existences et de stabilité des états stationnaires pour le modèle hybride	57
3.2	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 < 1$	58
3.3	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 < 1, m > g_0$	59
3.4	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 > 1, R_1 > R_1^*$	60
3.5	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 > 1, m < g_0$	61
3.6	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 > 1, R_1 < R_1^*$	62
3.7	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1^* < R_1 < R_1^{**}$	63

4.1	Les différentes zones d'existence et de stabilité des états stationnaires. u_0 : Etat stationnaire trivial, u_b : Etat stationnaire blast, u_{np} : Etat stationnaire non pathologique, u_c : Etat stationnaire chronique, R_1 : le taux de reproduction net des cellules normales, R_2 : le taux de reproduction net des cellules leucémiques, $R_1^{**} = (\frac{k_2}{k_1})^n(R_1 - 1) + 1$, $R_1^* = (\frac{\alpha k_2}{k_1})^n(R_1 - 1) + 1$	80
4.2	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 < 1$, $R_2 < 1$. . .	81
4.3	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 > 1$, $R_2 < 1$. . .	82
4.4	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 > 1$, $R_2 > 1$ et $R_2 < R_1^*$	83
4.5	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 > 1$, $R_2 > 1$ et $R_2 > R_1^{**}$	84
4.6	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 < 1$, $R_2 > 1$ et $R_2 > R_1^{**}$	85
4.7	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $R_1 > 1$, $R_2 > 1$ et $R_1^* < R_2 > R_1^{**}$	86
4.8	Les différentes zones d'existence et de stabilité des équilibres. U^0 : Equilibre trivial, U^b : Equilibre blast, U^{np} : Equilibre non pathologique, U^c : Equilibre chronique, $\frac{\varphi_1}{\mu_1}$: le rapport entre le taux de division et le taux de mortalité des cellules normales, $\frac{\varphi_2}{\mu_2}$: le rapport entre le taux de division et le taux de mortalité des cellules leucémiques, $A_1^{**} = (\frac{k_2}{k_1})^n(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1) + 1$, $A^* = (\frac{\alpha k_2}{k_1})^n(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1) + 1$. . .	92
4.9	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $\varphi_i < \mu_i$	93
4.10	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $\varphi_1 > \mu_1$, et $\varphi_2 < \mu_2$	94
4.11	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $A^* > \frac{\varphi_2}{\mu_2}$	95
4.12	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $\frac{\varphi_2}{\mu_2} > A^{**}$	96
4.13	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $\varphi_1 < \mu_1$, $\varphi_2 > \mu_2$	97
4.14	Simulations numériques des (CSN) et (CL) cas $A^* < \frac{\varphi_2}{\mu_2} < A^{**}$	98

Abréviations

CSH : Cellules Souches Hématopoïtiques.

CSN : Cellules Souches Normales.

CSL : Cellules Souches Leucémiques.

CD : Cellules Différenciées.

CSND : Cellules Souches Normales Différenciées.

CSLD : Cellules Souches Leucémiques Différenciées.

CLQ : Cellules Leucémiques Quiescentes.

CLP : Cellules Leucémiques Proliférentes.

CLM : Cellules Leucémiques Matures.

CIA : Cellules Immunitaires Active.

CR : Cellules Résistantes.

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique.

L.A.S : Localement Asymptotiquement Stable.

EDO : Équation Différentielle Ordinaire.

EDP : Équation aux Dérivés Partielles.

EDR : Équation à Retard.

Notations

$\pi_1(a)$: La probabilité de survie.

L_1 : La durée de vie estimée.

Ω : Espace de Banach.

$\|\cdot\|_p$: Norme dans l'espace L^p

$\|\cdot\|_\infty$: Norme dans l'espace L^∞ .

$W^{1,p}$: Espace de Sobolev.

$\|\cdot\|_{W^{1,p}}$: Norme dans l'espace $W^{1,p}$.

C_c^1 : Espace des fonctions de classe C^1 à support compact.

$L(X)$: Ensemble des opérateurs linéaires bornés.

$\rho(A)$: L'ensemble résolvant de A .

$R(\lambda, A)$: La résolvante.

$\sigma(A) = \mathbb{C} \setminus \rho(A)$: Le spectre de A .

Introduction Générale

Au **XIXe siècle**, les medecins ont abandonné les théories héritées de l'Antiquité, on se basent sur les observations cliniques, anatomiques et expérimentales et ceci a conduit à plusieurs recherches scientifiques qui ont permis de comprendre les mécanismes physiopathologiques des maladies leucémiques (voir [26]).

Biologiquement l'apparition de cette hémopathie maligne est dûe au dysfonctionnement de l'hématopoïse qui est le processus physiologique de production de cellules sanguines dans la moelle osseuse.

Au point de vue modélisation et en s'inspirant des travaux de **Lajtha** ([33]), **Burns** et de **Tannock** ([16]), **Mackey** ([36]) a proposé le premier modèle qui d'écrit la population des cellules souches hématopoïtiques, ensuite il a développé un autre modèle ([38]) qui est devenu une référence pour modéliser les maladies leucémiques et plus précisément **la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)**.

La leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est une maladie hématologique dûe à une anomalie chromosomique qui a été développée par **Nowell et Hungerford** en 1960.

En 1973 **Rowley** a identifié le chromosome de Philadelphie qui résulte de la translocation réciproque des chromosomes 9 et 22.

A la fin du **XXe siècle**, la biologie moléculaire a déterminé l'existence du gène hybride BCR-ABL qui contient une protéine d'activité tyrosine kinase responsable à la (LMC) (voir [26]).

Pour comprendre la dynamique de la leucémie myéloïde chronique, plusieurs études mathématiques ont été menées dont : ([13], [14], [11], [2], [17], [3], [8]) L'intérêt principal de l'étude de ces modèles a pour objectif de répondre à une problématique biologique concernant la progression ou la régression de cette pathologie.

Cette thèse se compose de quatre chapitres :

Les chapitres 1 et 2 contiennent respectivement, les différentes notions biologiques des maladies leucémiques, la modélisation mathématique de quelques modèles de (LMC) et quelques résultats importants qui nous servent dans la suite de notre analyse mathématique.

Les chapitres 3 et 4 sont consacrés aux travaux mathématiques réalisés dans cette thèse, à savoir :

1/L'analyse mathématique quantitative et qualitative d'un modèle hybride qui décrit la dynamique cellulaire dans le cas de (LMC).

2/L'étude d'un modèle structuré en âge de (LMC) dans le cas où les cellules souches normales et leucémiques se prolifèrent à partir des âges a_1 et a_2 respectivement. Ensuite on a transformé le modèle structuré en âge en un modèle (**EDO**) qui dépend seulement du temps dans un cas où les taux de divisions ainsi que les taux de mortalités des cellules souches normales et les cellules leucémiques sont constants.

Sur la leucémie

Dans ce chapitre, nous allons présenter les différentes notions biologiques des maladies leucémiques (voir [25], [43], [31], [41]).

1.1 Biologie de la leucémie

1.1.1 Définition de la maladie et facteurs de risque

Leucémie (du grec *leukos*, blanc, sang) est un cancer des tissus responsable de la formation du sang. Il est caractérisé par une prolifération excessive de globules blancs dans la moelle osseuse¹. Cette pathologie est divisée en **leucémie aiguë** dans le cas de la production de globules blancs immatures et en **leucémie chronique** pour les globules blancs matures (voir [43], [25]).

Le risque de développer une leucémie augmente dans les cas suivants (voir [25]) :

1/ Les leucémies aiguës peuvent être dues soit à des radiations ionisantes, ou à des substances chimiques, ou bien à un traitement préalable par certains médicaments antinéoplasiques.

2/ Dans certains pays Asiatique et Africain où l'infection par un virus est fréquente, ceci peut causer certaines formes de leucémie lymphoblastique aiguë.

3/ Des antécédents de troubles hématologiques, dont des syndromes myélodysplasiques et des néoplasies myéloprolifératives, peuvent conduire à une leucémie myéloïde aiguë.

1. matière moelle est spongieuse située au centre de la plupart des os.

1.2 Classification de la leucémie

Selon le système 2016 de l'organisation mondiale de la santé (OMS), la classification de leucémie est basée sur une combinaison de caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et génétiques.

À travers le pourcentage de cellules leucémiques ou blastes dans la moelle osseuse ou le sang, on distingue deux grandes types de leucémie aiguë ou chronique. Ces dernières se divisent en **myeloïde** ou **lymphoïde** suivant la lignée prédominante des cellules malignes (voir[25]).

Dans les sections suivantes, on présente les différents types de la leucémie.

1.2.1 La leucémie aiguë

La leucémie aiguë représente **1%** de l'ensemble des cancers (**18^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et 17^{ème} chez la femme**), elle concerne environ **4.9** hommes sur **100 000** et **4.1** femmes sur **100 000**. Biologiquement cette maladie est définie comme un type de cancer caractérisé par une multiplication anarchique et rapide de cellules immatures du sang, elle comprend la leucémie **myéloblastique et lymphoblastique aiguë** (voir [31]).

1.2.2 La leucémie chronique

La leucémie chronique représente **60 %** des cas pour les hommes.

A l'opposé de la leucémie aigue, les cellules anormales sont plus matures et passent dans le sang.

La leucémie chronique comprend deux autres types : **la myélomonocytaire chronique, et la myeloïde chronique** que nous développons dans les sections qui suivent.

1.3 La leucémie myeloïde chronique

1.3.1 Définition, évolution et biologie moléculaire

Définition de (LMC)

La leucémie myéloïde chronique (LMC) ou cancer du sang est une pathologie liée à une augmentation du nombre de globules blancs (hyperleucocytose) dans le sang. Biologiquement il s'agit d'une anomalie chromosomique dite chromosome **Philadelphie** (voir figure 1.1) résultant d'une translocation réciproque des chromosomes 9 et 22 qui entraîne la mise en contact des gènes **ABL**² et **BCR**,³ en construisant une nouvelle protéine dite **BCR-ABL** (voir figure 1.2) qui présente une activité tyrosine kinase (voir [6], [31], [12], [10]).

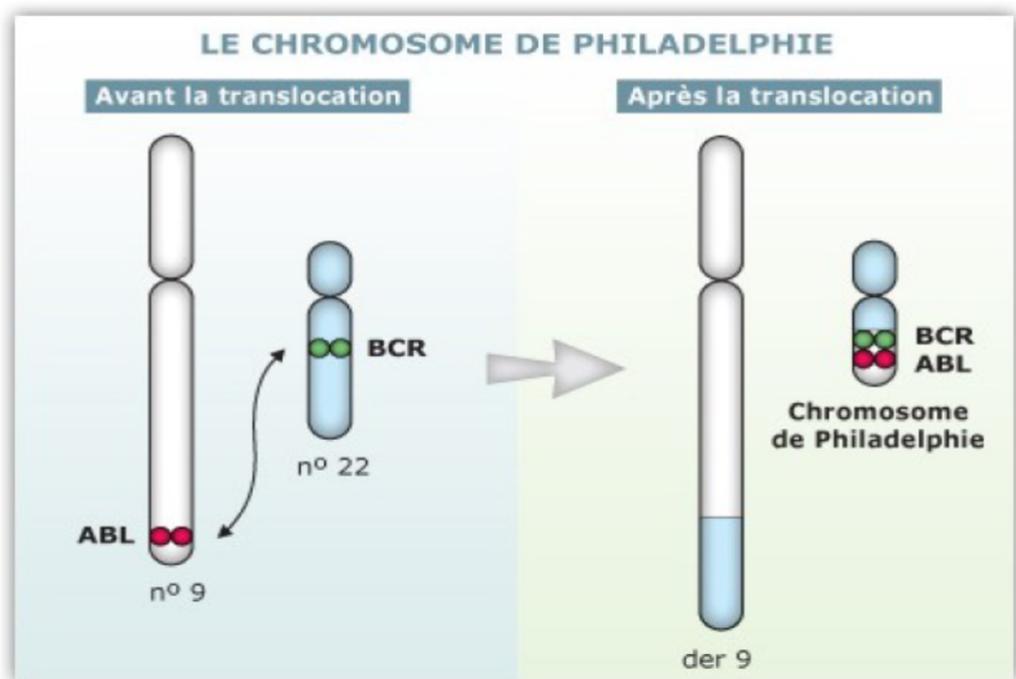


FIGURE 1.1 – Chromosome de Philadelphie ([6])

2. Abelson.

3. Breakpoint Cluster Region.

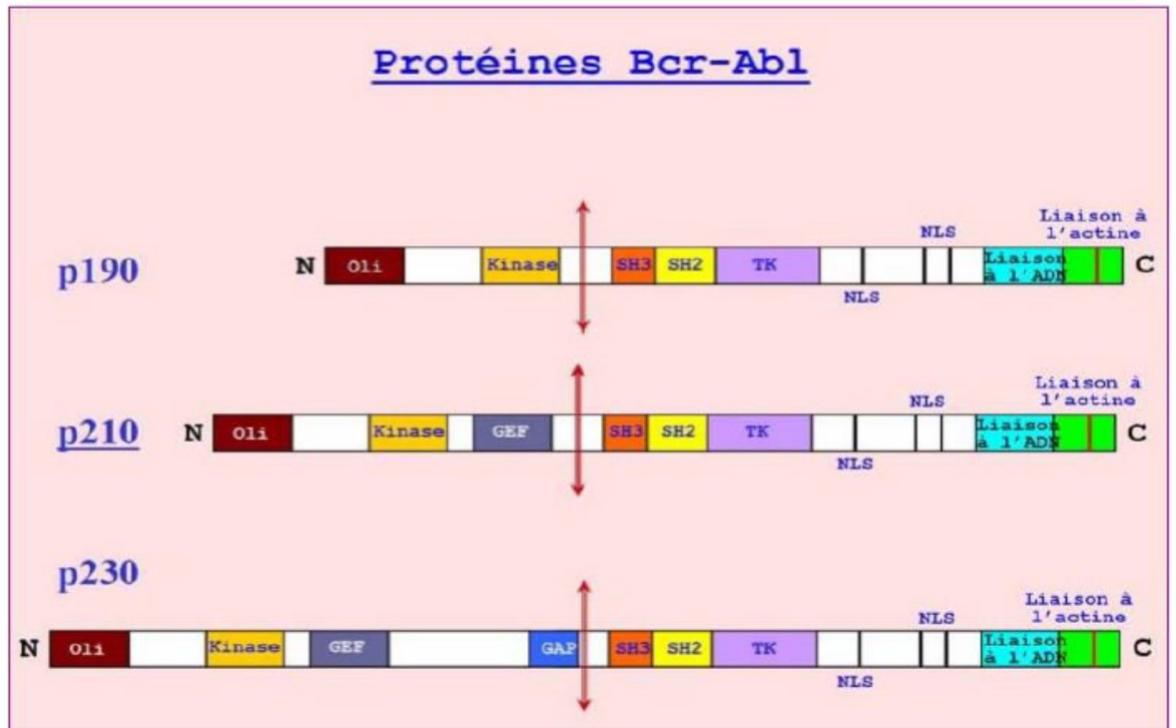


FIGURE 1.2 – Schéma de la protéine BCR-ABL avec ses domaines issus des gènes BCR et ABL et en fonction du point de cassure (Schéma issu du diaporama de Nicolini FE. et Réa D. réunion AIH en 2008) ([6])

Evolution de (LMC)

L'évolution de LMC se fait en trois phases : phase chronique, phase d'accélération et crise blastique ou acutisation. Chaque une de ses phases est caractérisée par des manifestations cliniques et biologiques.

Phase Chronique

C'est la phase la moins dangereuse pour le patient atteint. Elle dure en moyenne de **3 à 5 ans sans traitement**. Cliniquement, lors de cette phase les symptômes remarquables sont divisés en signes généraux qui sont : asthénie avec une incidence élevée de **83%**, amaigrissement (**61%**) et fièvre (**11%**). Pour les signes en rapport avec la splénomégalie on a : splénomégalie avec une incidence qui varie entre **50% à 70%**, hépatomégalie (**48%**), apesanteur abdominale (**38%**) et douleurs abdominales (**33%**) (voir [10], [18]).

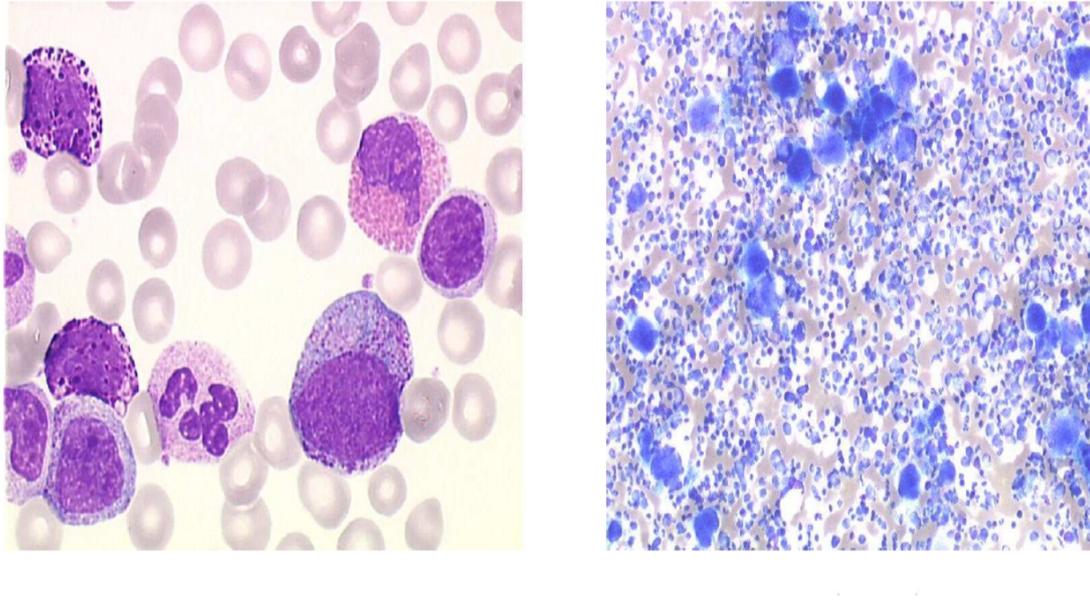


FIGURE 1.3 – Aspect du frottis sanguin (gauche) et de l'étalement médullaire (droite) montrant une hyperplasie granuleuse pour LMC ([31]).

Phase d'accélération

Dans cette phase le pourcentage de blaste dans le sang varie entre **15% à 20%**. Elle dure en moyenne entre 6 mois à une année sans traitement. Parmi les symptômes liés à la maladie on trouve : fatigue, anémie, malaise général, essoufflement et perte d'appétit (voir [6], [10], [12]).

Phase blastique

Cette phase ressemble à une leucémie aigüe et conduit à la mort du malade entre 2 et 6 mois. Elle est marquée par tous les signes cliniques d'une leucémie aigüe : fièvre, amaigrissement, douleurs osseuses, anémie, thrombopénie et hyperleucocytose suivant l'annonce de la crise blastique (voir [6], [10], [31]).

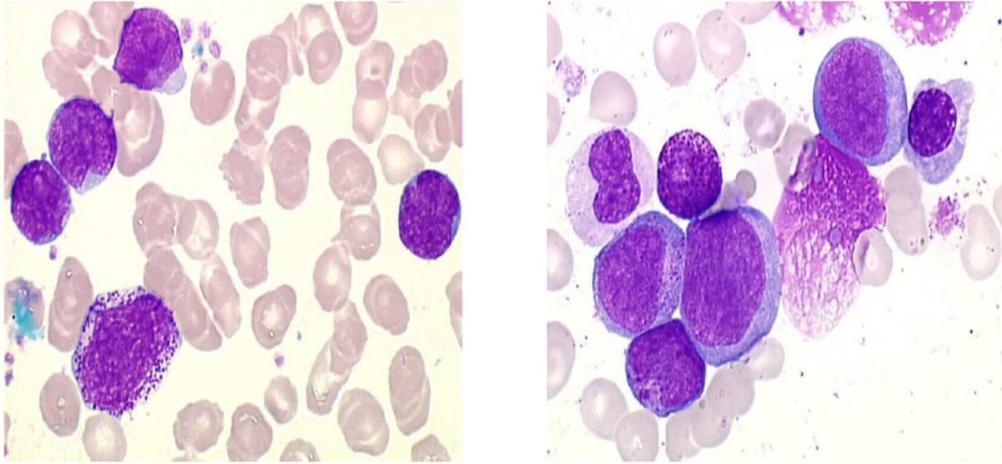


FIGURE 1.4 – Aspect du sang pour LMC en phase blastique de type lymphoïde (gauche) et de type myéloïde (droite). ([31]).

Biologie moléculaire

Le mécanisme moléculaire de (**LMC**) commence par la production du chromosome **Philadelphie** qui résulte de la translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. Le gène (**ABL**) situé le long du chromosome 9 se coupe et sa partie télomérique vient se localiser à la place de la partie télomérique du chromosome 22 dans le gène (**BCR**).

L'ARN chéimérique du nouveau gène obtenue **BCR-ABL** possède un rôle oncogénique, avec une activité tyrosine kinase (voir [6], [31], [12]).

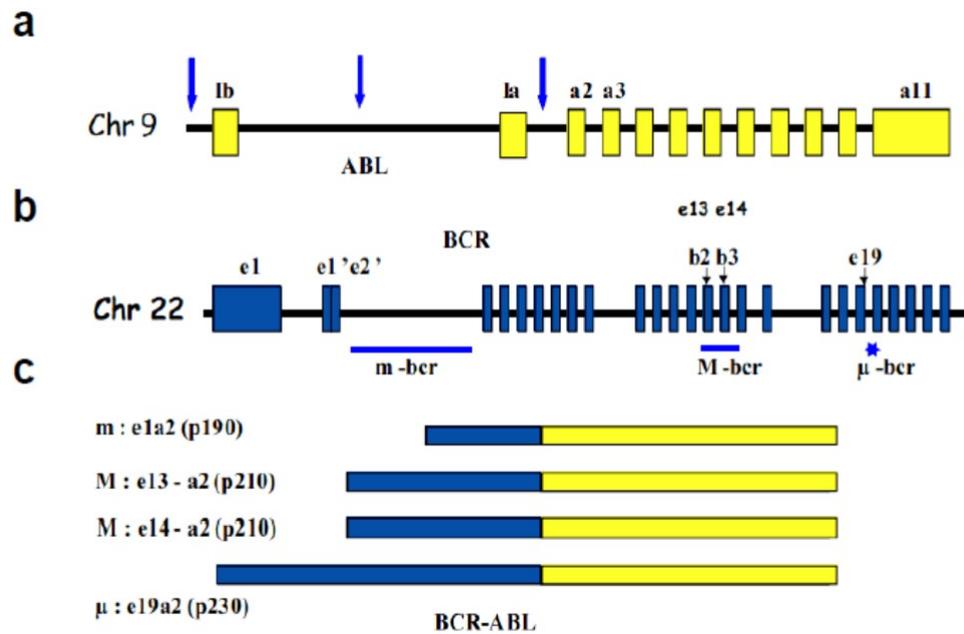


FIGURE 1.5 – Formation du gène BCR-ABL. ([31], [19]).

1.4 Traitement contre la leucémie

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique a pour objectif de limiter les risques de rechute. Dans la première étape, il consiste à détruire le plus grand nombre de cellules leucémiques possible, puis une seconde étape consiste à éradiquer les cellules restantes.

Dans la suite, nous allons présenter les différents traitements possibles pour lutter contre la (LMC) (voir [31], [10], [6], [12], [9]).

1.4.1 Chimiothérapie

Dans les années 1950 le **Busulfan** a été la première molécule utilisée dans le traitement de la chimiothérapie avec une dose de **0.1 mg/kg/jour**.

A cause des effets secondaires très importants (aplasies médullaire, fibroses pulmonaire) et au cours des années 1970 le traitement de **Busulfan** a été abandonnée au profit de l'**Hydroxyurée** avec une dose de **40 mg/kg/jour**. Ce dernier permet d'obtenir une rémission hématologique dans environ **70%** des cas mais les rémissions cytogénétiques sont très rares (voir [31], [10]).

1.4.2 Interferon

Ce traitement possède une rémission hématologique de **80%** des cas et une rémission cytogénétique ne dépassant pas **20%** des cas (voir [6]).

1.4.3 Greffe

C'est une nouvelle technique de greffe de la moelle osseuse en cours d'évaluation et moins toxique. Ce traitement est précédé par une chimiothérapie à fortes doses pour détruire les cellules souches du patient (voir [6]).

La figure ci-dessous contient une comparaison entre les traitements disponibles avant l'apparition de l'Imatinib avec les médianes de survies relatives à ces traitements (voir [10], [28]).

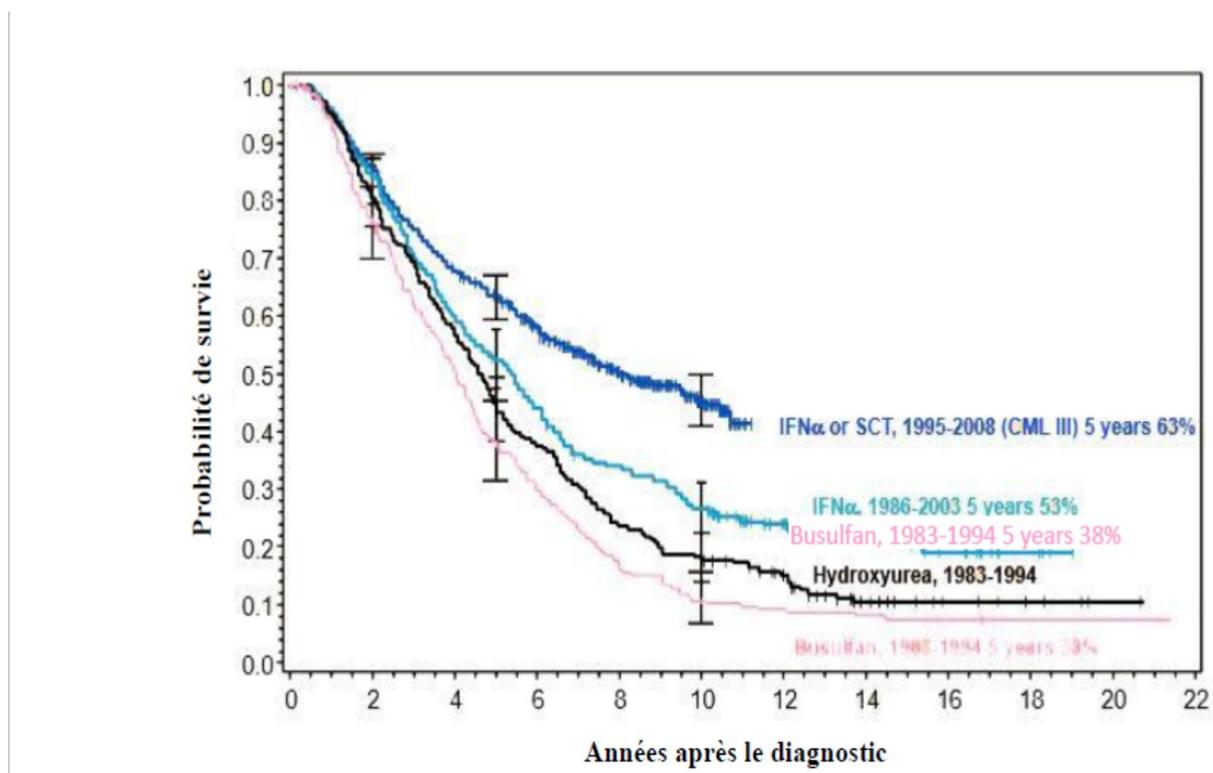


FIGURE 1.6 – Synthèse des médians de survies avec différents traitements chez les patients atteints de LMC ([10], [28]).

1.4.4 Imatinib (Inhibiteurs de tyrosine kinase)

Les protéines tyrosine kinases sont une famille de protéine jouant un rôle fondamental dans divers processus biologiques (prolifération cellulaire, métabo-

lisme, différenciation, l'apoptose).

Le premier inhibiteur de tyrosine kinase est l'**Imatinib** ou **Glivec** ou **STI571**. Cette molécule fonctionne en bloquant le site de liaison à l'ATP de l'enzyme tyrosine kinase **BCR-ABL** empêchant la phosphorylation et donc l'activation et la transduction du signal. Au point de vue sécurité, l'Imatinib a été mieux toléré que la combinaison des deux autres traitements (voir [10], [45]).

La figure ci-dessous résume les médianes de survie des malades en fonction de leur thérapie.

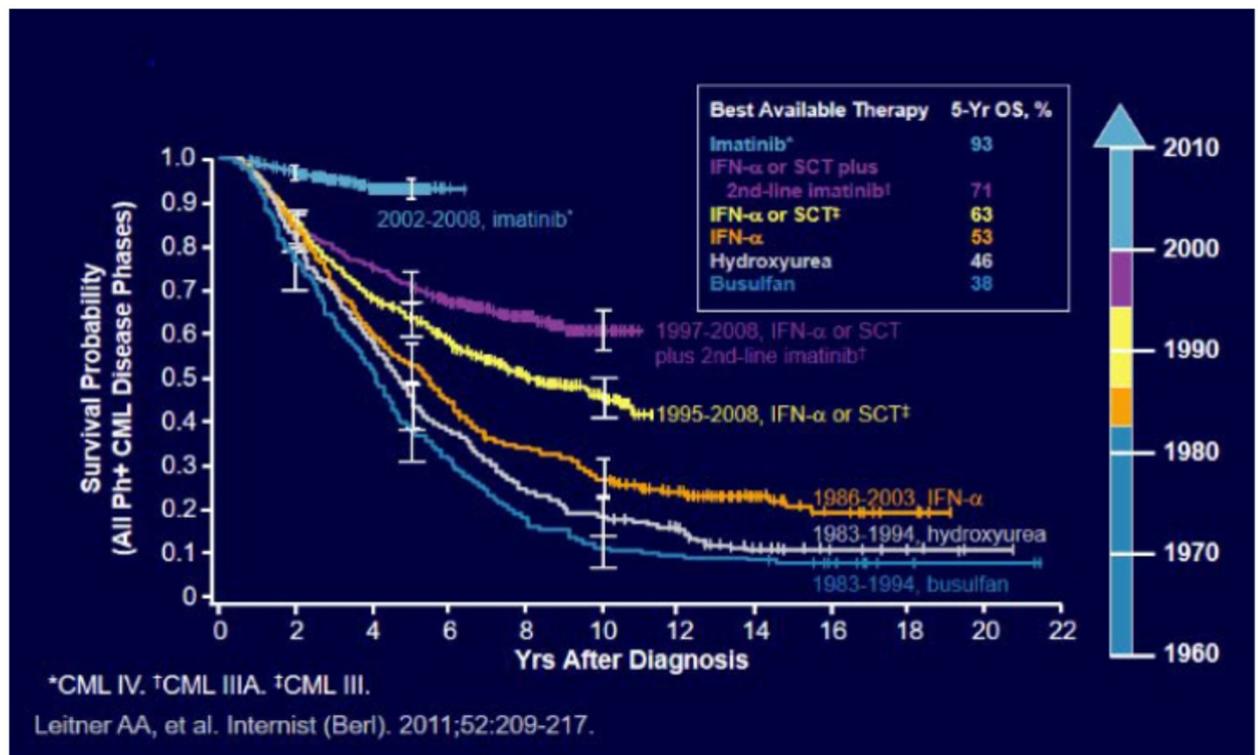


FIGURE 1.7 – Chronologie des meilleures thérapies disponibles pour le traitement de la LMC ([10], [34]).

Chapitre 2

Préliminaires

2.1 Notations et Outils mathématiques

Ce chapitre est constitué de deux parties, dans la première on rappelle quelques notions générales et certains résultats préliminaires. Dans la deuxième, on présente quelques modèles mathématiques de la LMC qui vont nous servir dans la suite de notre travail.

2.1.1 Quelques espaces fonctionnelles

Soit E un espace vectoriel.

Définition 1 [22](*Norme*)

On dit que l'application

$$\|\cdot\|: E \longrightarrow [0, \infty)$$

est une norme si

(i) $\|u + v\| \leq \|u\| + \|v\|$, $\forall u, v \in E$, (*Inégalité triangulaire*).

(ii) $\|\lambda u\| = |\lambda| \|u\|$, $\forall u \in E, \lambda \in \mathbb{R}$

(iii) $\|u\| = 0$, ssi $u = 0$.

Définition 2 [15](*Espaces des fonctions continues*)

Soit Ω un ouvert borné de \mathbb{R}^n et $K = \mathbb{R}$ ou \mathbb{C} , on note $C(\Omega)$ l'espace des fonctions continues de Ω à valeurs dans K , munit de la norme

$$\|f\|_{\infty} = \sup_{x \in K} |f(x)|.$$

est un espace de Banach.

Définition 3 [15](Espaces de Lebesgue)

Soit Ω un ouvert de \mathbb{R}^n . Pour $1 \leq p < \infty$,

1. $L^p(\Omega)$ est l'espace des fonctions $f : \Omega \rightarrow \mathbb{C}$ mesurables, telles que $\int_{\Omega} |f(x)|^p dx < +\infty$, avec la norme

$$\|f\|_{L^p(\Omega)} = \|f\|_p = \left(\int_{\Omega} |f(x)|^p dx \right)^{1/p}.$$

est un espace de Banach, en particulier pour $p = 2$, $L^2(\Omega)$ est un espace de Hilbert.

2. $L^\infty(\Omega)$ est l'espace des fonctions $f : \Omega \rightarrow \mathbb{C}$ mesurables telles que :

$$\exists C > 0; |f(x)| \leq C \quad (p.p \text{ sur } \Omega)$$

avec la norme

$$\|f\|_{L^\infty(\Omega)} = \|f\|_\infty = \inf\{C; \mu(\{x \in \Omega; |f(x)| > C\}) = 0\}$$

3. $W^{1,p}$ est l'espace de Sobolev défini par :

$$W^{1,p}(\Omega) = \left\{ u \in L^p(\Omega); \quad \forall i = 1, \dots, n, \frac{\partial u}{\partial x_i} \in L^p(\Omega) \right\},$$

où la dérivation est au sens des distributions. Il est muni de la norme

$$\|u\|_{W^{1,p}} = \|u\|_p + \sum_{i=1}^n \left\| \frac{\partial u}{\partial x_i} \right\|_p$$

cette norme est équivalente à la norme suivante :

$$\|u\|_{W^{1,p}} = \left(\|u\|_p^p + \sum_{i=1}^n \left\| \frac{\partial u}{\partial x_i} \right\|_p^p \right)^{1/p}$$

On pose

$$H^1(\Omega) = W^{1,2}(\Omega).$$

muni du produit scalaire

$$(u, v)_{H^1} = \langle u, v \rangle_{L^2} + \langle u', v' \rangle_{L^2},$$

est un espace de Hilbert.

Inégalités

L'inégalité de Hölder est une généralisation de l'inégalité de Cauchy-Schwarz.

Théorème 1 [15](*Inégalité de Hölder*)

Soit $p, q \in [0, \infty[$ tels que $\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1$ et $f, g \in L^p(\Omega)$. Alors

$$fg \in L^1(\Omega) \text{ et } \int_{\Omega} |fg| dx \leq \|f\|_p \|g\|_q$$

Théorème 2 [15](*Inégalité de Minkowski*)

Soit $p \in [1, +\infty[$ et f, g deux fonctions dans $L^p(\Omega)$. Alors

$$\|f + g\|_p \leq \|f\|_p + \|g\|_p$$

Lemme 1 [50](*lemme de Gronwall (version 1)*)

Soit $T > 0$ et ψ, φ deux fonctions intégrables sur $(0, T)$ non négatives, telles que $\psi\varphi \in L^1(0, T)$ et

$$\exists C_1, C_2 \geq 0; \varphi(t) \leq C_1 + C_2 \int_0^t \psi(s)\varphi(s)ds, \quad p.p \text{ sur } (0, T).$$

Alors :

$$\varphi(t) \leq C_1 \exp\left(C_2 \int_0^t \psi(s)ds\right), \quad p.p \text{ sur } (0, T)$$

Théorème du point fixe de Banach

Théorème 3 [15]

Soit $(E, \|\cdot\|)$ un espace de Banach et $f : E \rightarrow E$ une application telle que :

$$\exists k \in [0, 1[, \forall (x, y) \in E \times E, \|f(x) - f(y)\| \leq k \|x - y\| \quad (2.1.1)$$

alors f admet un unique point fixe dans E , c'est-à-dire

$$\exists! x_0 \in E ; \quad f(x_0) = x_0.$$

Remarque 1 Si $k > 1$, f est dite lipschitzienne.

2.1.2 Généralités sur la théorie spectrale des opérateurs

Définition 4 [22]

Soient E et F deux espaces vectoriels normés.

On appelle opérateur linéaire toute application linéaire $x \rightarrow Ax \in F$ définie sur un sous-espace vectoriel $D(A) \subset E$, nommé domaine de A .

$$D(A) = \{x \in E, A \text{ est défini en } x\}$$

Définition 5 [22]

Un opérateur linéaire $A : E \rightarrow F$ est dit borné s'il existe une constante $c > 0$ telle que $\forall x \in E$

$$\|Ax\|_F \leq c \|x\|_E.$$

Définition 6 [22]

Soit $A : E \rightarrow F$ un opérateur linéaire borné. On définit la norme de A par :

$$\|A\| = \inf \{M \geq 0; \|Ax\|_F \leq M \|x\|_E\}, \quad \forall x \in E$$

Proposition 1 [22]

Si $A : E \rightarrow F$ est un opérateur linéaire borné alors,

$$\|A\| = \sup_{\|x\| \leq 1} \|Ax\| = \sup_{\|x\| \neq 0} \frac{\|Ax\|}{\|x\|} = \sup_{\|x\|=1} \|Ax\|$$

Définition 7 [22]

Soit A un opérateur linéaire de domaine $D(A)$, inclus dans un espace de Banach complexe X à valeurs dans X .

On dit que A est un opérateur linéaire fermé si pour toute suite $\{x_n\}_{n \in \mathbb{N}} \subset D(A)$, telle que

$$x_n \rightarrow x \text{ et } Ax_n \rightarrow y$$

alors

$$x \in D(A) \text{ et } Ax = y.$$

Ceci est équivalent à dire que le graphe de A ,

$$G(A) = \{(x, Ax) \in X \times X, x \in D(A)\}$$

est fermé dans $X \times X$.

Résolvante et spectre d'un opérateur

Définition 8 [22]

Soit $A : X \rightarrow X$ un opérateur linéaire borné.

1. L'ensemble résolvant de A est :

$$\rho(A) = \{\lambda \in \mathbb{C}; \quad (A - \lambda I) \text{ est inversible dans } \mathcal{L}(X)\}.$$

2. Le spectre $\sigma(A)$ est le complémentaire de l'ensemble résolvant,

$$\sigma(A) = \mathbb{C} \setminus \rho(A)$$

3. La résolvante de A est :

$$\begin{aligned} R(\cdot; A) : \quad \rho(A) &\rightarrow \mathcal{L}(X) \\ \lambda &\rightarrow (A - \lambda I)^{-1} \end{aligned}$$

où $\mathcal{L}(X)$ désigne l'espace des opérateurs linéaires bornés dans X .

4. On dit que λ est une valeur propre de A , et on note $\lambda \in VP(A)$ si

$$\ker(A - \lambda I) \neq \{0_X\},$$

où $\ker(A - \lambda I)$ est l'espace propre associé à λ , défini par

$$\ker(A - \lambda I) = \{u \in X \quad \text{tel que } (A - \lambda I)u = 0\}.$$

2.2 Sur la théorie des semi-groupes

2.2.1 Définitions, propriétés élémentaires

Définition 9 [42](Semi groupe)

Soit X un espace Banach.

Une famille $\{T(t)\}_{t \geq 0}$ d'opérateurs linéaires bornés de X vers X est dit semi groupe d'opérateurs linéaires bornés dans X , si

1. $T(0) = I$, (I opérateur identité dans X).

2. $T(t_1 + t_2) = T(t_1)T(t_2)$, $\forall t_1, t_2 \geq 0$.

Définition 10 [42](C_0 semi groupe)

$\{T(t)\}_{t \geq 0}$ est un semi groupe fortement continue d'opérateurs linéaires bornés si de plus

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} T(t)x = x, \forall x \in X.$$

le semi groupe fortement continue d'opérateurs linéaires bornés dans X est appelé semi groupe de classe C_0 ou simplement C_0 semi groupe.

Définition 11 [42] (**Générateur infinitésimal**)

L'opérateur linéaire A définie par

$$D(A) = \left\{ x \in X, \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{T(t)x - x}{t}, \text{ exists} \right\}$$

et $Ax = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{T(t)x - x}{t} = \frac{d^+}{dt} T(t)x|_{t=0}$, pour $x \in D(A)$ c'est le **générateur infinitésimal** du semi groupe $\{T(t)\}_{t \geq 0}$, avec $D(A)$ le domaine de A .

Théorème 4 [42]

Soit $\{T(t)\}_{t \geq 0}$ un C_0 semi groupe , alors il existe une constante $w \geq 0$ et $M \geq 1$,

$$\|T(t)\| \leq Me^{wt}, \forall 0 \leq t < \infty,$$

Si $w = 0$ alors $\{T(t)\}_{t \geq 0}$ est dit uniformement bornée et si de plus $M = 1$ alors C_0 est un semi groupe de contraction.

Proposition 2 [42]

Si A est le générateur infinitésimal d'un C_0 semi groupe alors

1. A est un opérateur linéaire fermé.
2. $D(A)$ est dense, $\overline{D(A)} = X$.

2.3 Semigroupes intégrés

Dans cette section nous rappelons quelques résultats sur les semi-groupes intégrés. Nous renvoyons à ([47], [48]), [4], et ([39], [40]) pour des résultats plus détaillés.

Soient X un espace de Banach et $L(X)$ l'espace des opérateurs linéaires bornés de X dans X .

Soit $A : D(A) \subset X \rightarrow X$ un opérateur linéaire. Si A est le générateur infinitésimal d'un semi-groupe fortement continu d'opérateurs linéaires bornés sur X et $\{T_A(t)\}_{t \geq 0}$ un semi-groupe. Alors l'ensemble résolvant de A est donné par

$$\rho(A) = \{\lambda \in C : \lambda I - A \text{ est inversible}\}$$

Définition 12

A est dit un opérateur de Hille-Yoshida s'il existe deux constantes, $\omega \in \mathbb{R}$ et $M \geq 1$ telles que $(\omega, +\infty) \subset \rho(A)$ et

$$\|(\lambda I - A)^{-k}\|_{L(X)} \leq \frac{M}{(\lambda - \omega)^k}, \quad \forall \lambda > \omega, \forall k \geq 1,$$

Dans la suite, nous supposons que A satisfait les conditions suivantes.

1. Supposons que $A : D(A) \subset X \rightarrow X$ est un opérateur linéaire sur un espace de Banach $(X, \|\cdot\|)$ vérifiant les propriétés suivantes :

a/ A est un opérateur de Hille-Yoshida.

b/ $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} (\lambda I - A)^{-1}x = 0, \forall x \in X$.

Donnons maintenant la définition d'un semi-groupe intégré.

Définition 13

Soit $(X, \|\cdot\|)$ un espace de Banach. Une famille d'opérateurs linéaires bornés $\{S(t)\}_{t \geq 0}$ sur X est appelée un semi-groupe intégré si :

1. $S(0) = 0$.

2. L'application $t \rightarrow S(t)x$ est continue sur $[0, +\infty)$ pour chaque $x \in X$.

3. $S(t)$ satisfait

$$S(s)S(t) = \int_0^s (S(r+t) - S(r))dr, \quad \forall t, s \geq 0.$$

Remarque 2

Le semi-groupe intégré $\{S(t)\}_{t \geq 0}$ est dit non dégénéré si pour tout $t \geq 0$

$$S(t)x = 0 \Rightarrow x = 0$$

Proposition 3 [47]

Un opérateur linéaire $A : D(A) \subset X \rightarrow X$ est le générateur d'un semi-groupe intégré non dégénéré $\{S(t)\}_{t \geq 0}$ sur X si et seulement si

$$x \in D(A), y = Ax \Leftrightarrow S(t)x - tx = \int_0^t S(s)yds, \quad \forall t \geq 0.$$

Remarque 3

Si A engendre un semi-groupe intégré $\{S_A(t)\}_{t \geq 0}$, alors pour chaque $x \in X$ et $t \geq 0$,

$$\int_0^t S_A(s)xds \in D(A) \quad \text{et} \quad S_A(t)x = A \int_0^t S_A(s)xds + tx.$$

Définition 14

Un semi-groupe intégré $\{S(t)\}_{t \geq 0}$ est dite exponentiellement bornée s'il existe deux constantes, $\widehat{M} > 0$ et $\widehat{\omega} > 0$, telles que

$$\|S(t)\|_{L(X)} \leq \widehat{M}e^{\widehat{\omega}t}, \forall t \geq 0.$$

Théorème 5

Soit $\{S(t)\}_{t \geq 0}$ une famille exponentiellement bornée fortement continue d'opérateurs linéaires bornés sur un espace de Banach $(X, \|\cdot\|)$ et $A : D(A) \subset X \rightarrow X$ un opérateur linéaire. Alors $\{S(t)\}_{t \geq 0}$ est un semi-groupe intégré non dégénéré et A son générateur si et seulement s'il existe un certain $\omega > 0$ tel que $(\omega, +\infty) \subset \rho(A)$ et

$$(\lambda I - A)^{-1}x = \lambda \int_0^\infty e^{-\lambda s} S(s)x ds, \quad \forall \lambda > \omega.$$

Le résultat suivant est bien connu dans le contexte des semi-groupes intégrés.

Proposition 4

A génère un semi-groupe intégré exponentiellement borné non dégénéré déterminé de manière unique $\{S_A(t)\}_{t \geq 0}$. De plus, pour chaque $x \in X$, chaque $t \geq 0$, et chaque $\mu > \omega_A$, $S_A(t)x$ est donné par

$$S_A(t)x = \mu \int_0^t T_{A_0}(s)(\mu I - A)^{-1}x ds + [I - T_{A_0}(t)](\mu I - A)^{-1}x.$$

De plus, l'application $t \rightarrow S_A(t)x$ est continûment dérivable si et seulement si $x \in X_0$ et

$$\frac{dS_A(t)x}{dt} = T_{A_0}(t)x, \quad \forall t \geq 0, \forall x \in X_0.$$

On définit désormais

$$(S_A * f)(t) = \int_0^t S_A(t-s)f(s)ds, \quad \forall t \in [0, T]$$

où $f \in L^1((0, T), X)$.

2.4 Problème de Cauchy non homogène

On considère le problème à valeur initiale suivant

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = Au(t) + f(t), & t \in [0, T] \\ u(0) = x \in \overline{D(A)} \end{cases} \quad (2.4.1)$$

Où $f : [0, T[\rightarrow X$. On assume dans cette sous section que A est un opérateur linéaire et $f \in L^1((0, T), X)$.

Définition 15

Une application continue $u \in C([0, T], X)$ est appelée solution intégrée (ou solution faible) de 2.4.1 si et seulement si

$$\int_0^t u(s)ds \in D(A), \forall t \in [0, T],$$

et

$$u(t) = x + A \int_0^t u(s)ds + \int_0^t f(s)ds, \quad \forall t \in [0, T].$$

Remarque 4

D'après les résultats de [47] et lorsque le domaine de A est dense dans X et A est un opérateur de Hille-Yosida, la solution intégrée de 2.4.1 est donnée par

$$u(t) = T_A(t)x + \int_0^t T_A(t-s)f(s)ds,$$

où $\{T_A(t)\}_{t \geq 0}$ est le C_0 semi-groupe linéaire engendré par A .

Lorsque $\overline{D(A)} \neq X$, posons $X_0 := \overline{D(A)}$ et A_0 la partie de A dans X_0 , qui est un opérateur linéaire sur X_0 défini par

$$A_0x = Ax, \quad \forall x \in D(A_0) := \{y \in D(A) : Ay \in X_0\}$$

Supposons que $(\omega, +\infty) \subset \rho(A)$. Alors, pour tout $\lambda > \omega$,

$$D(A_0) = (\lambda I - A)^{-1}X_0$$

et

$$(\lambda I - A_0)^{-1} = (\lambda I - A)^{-1}|_{X_0}.$$

on en déduit que $\overline{D(A_0)} = X_0$. Par le théorème de Hille-Yosida (voir [42]) et le fait que si $\rho(A) \neq \emptyset$ alors $\rho(A) = \rho(A_0)$ (voir [40]), on obtient le lemme suivant.

Lemme 2

A_0 est le générateur infinitésimal d'un C_0 -semi-groupe linéaire fortement continu $\{T_{A_0}(t)\}_{t \geq 0}$ sur X_0 , avec

$$\|T_{A_0}(t)\| \leq M_A e^{\omega_A t}, \forall t \geq 0.$$

Alors l'unique solution intégrée de (2.4.1) est donnée par $u(t) = S_A(t)x$, où $\{S_A(t)\}_{t \geq 0}$ est une famille fortement continue d'opérateurs linéaires bornés sur X , qui est le semi-groupe intégré engendré par A , et

$$S_A(t)x := (\lambda I - A_0) \int_0^t T_{A_0}(s) ds (\lambda I - A)^{-1} x$$

où $\lambda \in \rho(A)$.

Puisque A engendre un semi-groupe intégré non dégénéré sur X , on peut appliquer le théorème 3.7 de [47] et on obtient le résultat suivant.

Lemme 3

Pour chaque $x \in D(A)$ et chaque $f \in L^1((0, T), X)$, 2.4.1 a au plus une solution intégrée (lorsqu'elle existe) est donnée par :

$$u(t) = T_{A_0}(t)x + \frac{d}{dt} \int_0^t S_A(t-s)f(s)ds$$

chaque fois que l'application

$$t \rightarrow (S_A * f)(t) := \int_0^t S_A(t-s)f(s)ds$$

est continûment dérivable.

2.5 Transformation de Laplace

On présente quelques définitions et propriétés de la transformation de Laplace (voir ([44])).

Définition 16 [44]

Soit $F(t)$ une fonction définie pour $t > 0$. Alors la transformation de Laplace de $F(t)$ noté $L(F(t))$ est définie de la manière suivante

$$L(F(t)) = f(s) = \int_0^\infty e^{-st} F(t) dt, \quad \forall s \in \mathbb{R} \tag{2.5.1}$$

La transformation de Laplace existe si l'intégrale (2.5.1) converge pour quelques valeurs de s .

Définition 17 [44] (**Fonction d'ordre γ -exponentielle**)

La fonction $F(t)$ est dite d'ordre γ -exponentielle quand $t \rightarrow \infty$, si il existe deux constantes réelles γ et M avec $M > 0$ telle que

$$|e^{-\gamma t} F(t)| < M$$

2.5.1 Quelques propriétés de la transformation de Laplace

Théorème 6 [44](*Linéarité*)

Soit $f_1(s)$, $f_2(s)$ les transformations de Laplace des fonctions $F_1(t)$ et $F_2(t)$ respectivement, alors

$$L(c_1F_1(t) + c_2F_2(t)) = c_1f_1(s) + c_2f_2(s), \quad \forall c_1, c_2$$

Théorème 7 [44](*translation*)

Si $L(F(t)) = f(s)$, alors $L(e^{at}F(t)) = f(s - a)$.

Si $L(F(t)) = f(s)$ et

$$G(t) = \begin{cases} F(t - a), & t > a \\ 0, & t < a \end{cases} \quad (2.5.2)$$

alors $L(G(t)) = e^{-as}f(s)$

2.6 Quelques notions de stabilité

Définition 18 [23]

Soit le système différentiel suivant :

$$\frac{dy}{dt} = g(y, t) \quad (2.6.1)$$

Une solution $y(t) = (y_1(t), \dots, y_m(t))$ de 2.6.1 est dite stable si

pour tout $\epsilon > 0$, il existe $\delta > 0$, pour toute autre solution $x(t) = (x_1(t), \dots, x_m(t))$ qui pour un $t = t_0$ vérifie $\|(y - x)(t)\| \leq \delta$ satisfait à $\|(y - x)(t)\| \leq \epsilon$, pour $t \geq t_0$.

De plus on dit que la solution est asymptotiquement stable si

$\|x - y\| \rightarrow 0$, quand $t \rightarrow +\infty$

Théorème 8 Poincaré-Lyapunov[23]

Soit le système différentiel suivant

$$\frac{dy}{dt} = A.y + g(y, t) \quad (2.6.2)$$

où A est une matrice carrée d'ordre (n) , $g(y, t)$ est continue dans le domaine $\|y\| \leq \delta$, $t \geq 0$ et satisfait la condition $\frac{\|g(y, t)\|}{\|y\|} \rightarrow 0$ quand $y \rightarrow 0$, uniformément par rapport à $t \geq 0$.

Si les valeurs propres de A ont toutes leur partie réelle strictement négative, alors la solution $y = 0$ est asymptotiquement stable.

Si la matrice A possède au moins une valeur propre à partie réelle positive, alors $y = 0$ n'est pas une solution stable du système.

2.6.1 Critère de Routh-Hurwitz

Le critère de Routh-Hurwitz est un moyen permettant de conclure la stabilité locale d'un point d'équilibre sans calculer explicitement les valeurs propres.

Théorème 9 [5]

Soit le système linéaire de dimension n suivant :

$$y'_i = \sum_{j=1}^n b_{ij} y_j$$

pour $i \in [1, n]$, où $B = [b_{ij}]$ est une matrice carée de dimension n à coefficients constants avec un déterminant différent de zero.

La matrice B admet n valeurs propres qui sont solutions de l'équation $\det(B - \lambda Id) = 0$, donnée par le polynome suivant

$$\lambda^n + b_1 \lambda^{n-1} + \dots + b_{n-1} \lambda + b_n = 0$$

Considerons les n déterminants suivants :

$$H_1 = b_1,$$

$$H_2 = \det \begin{pmatrix} b_1 & b_3 \\ 1 & b_2 \end{pmatrix}$$

$$H_k = \det \begin{pmatrix} b_1 & b_3 & b_5 & \dots & \dots & \dots \\ 1 & b_2 & b_4 & \dots & \dots & \dots \\ 0 & b_1 & b_3 & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & b_k \end{pmatrix}, \text{ avec } k \in [1, n]$$

Alors l'équilibre est asymptotiquement stable $\Leftrightarrow \forall k \in [1, n], H_k > 0$

2.7 Modélisation mathématique de quelques modèles de LMC

Cette partie est consacré à la modélisation mathématique de quelques modèles de la leucémie myeloïde chronique voir ([13], [14], [11], [2], [17], [3], [8], [7]).

2.7.1 Modèles de compétition entre les cellules normales et les cellules leucémiques

De nombreux modèles mathématiques ont été utilisé pour modéliser la compétition entre les cellules leucémiques et les cellules normales dans LMC.

Parmi ces modèles, les auteurs dans [3] ont étudié le modèle de croissance des cellules hématopoïtiques représenté par le système suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n\phi [\epsilon_1(x_0 + y_0) + \epsilon_2(x_1 + y_1)] x_0 - d_0x_0, \quad t \in (0, T) \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - d_1x_1, \quad t \in (0, T) \\ \frac{dy_0}{dt} = m\psi [\epsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \epsilon_2(x_1 + \alpha y_1)] y_0 - g_0y_0, \quad t \in (0, T) \\ \frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1, \quad t \in (0, T) \end{array} \right. \quad (2.7.1)$$

avec

$x_0(t)$	la densité des (CSN) à l'instant $t \in (0, T)$
$x_1(t)$	la densité des (CSND) à l'instant $t \in (0, T)$
$y_0(t)$	la densité des (CSL) à l'instant $t \in (0, T)$
$y_1(t)$	la densité des (CSLD) à l'instant $t \in (0, T)$
d_0, d_1, g_0, g_1	les taux de mortalités pour chaque compartiment
n, m	taux de division des cellules
r, q	taux de production des (CD)
ϕ	phase de l'homéostasie des (CSN)
ψ	phase de l'homéostasie des (CSL)

L'analyse mathématique du modèle (2.7.1) comprend trois scénarios. Dans le

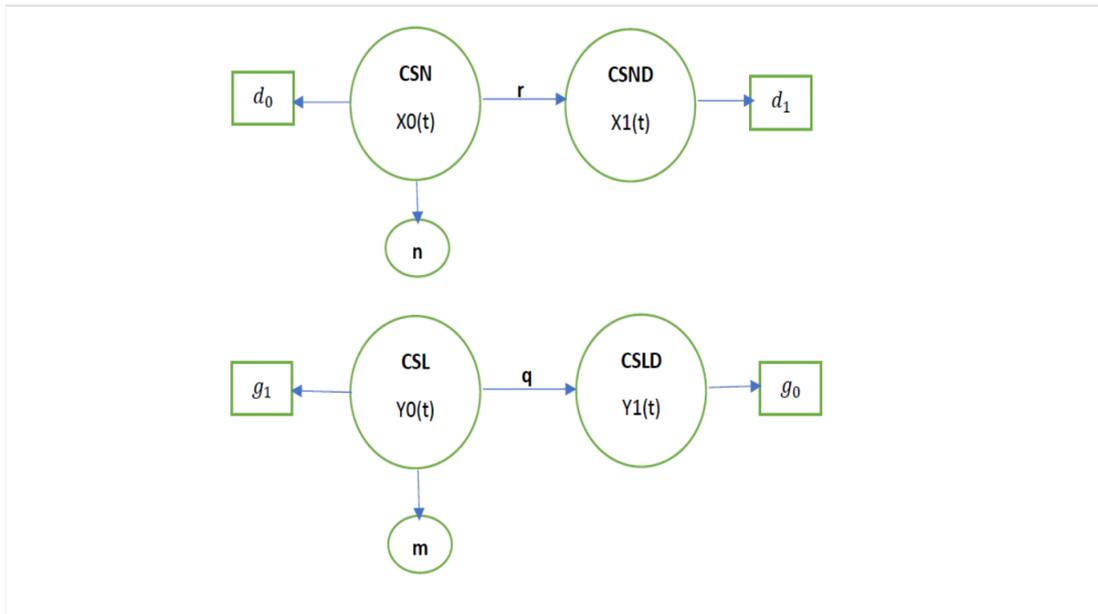


FIGURE 2.1 – Organigramme du modèle (2.7.1)

premier scénario, $\epsilon_1 = 1$ et $\epsilon_2 = 0$. Dans le second, $\epsilon_1 = 0$ et $\epsilon_2 = 1$. Dans le troisième scénario, $\epsilon_1 = \epsilon_2 = 1$.

Un modèle structuré en âge a été étudié dans ([2], [13])

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} = -d_0(a)x, \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -g_0(a)y, \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ x(t, 0) = \int_0^A \phi \left(\int_0^A k_1(a, \hat{a})(x + y)(t, \hat{a}) d\hat{a} \right) x(t, a) da, \quad t \in [0, T], \\ y(t, 0) = \int_0^A \psi \left(\int_0^A k_2(a, \hat{a})(x + \alpha y)(t, \hat{a}) d\hat{a} \right) y(t, a) da, \quad t \in [0, T], \\ x(0, a) = \varphi_1(a), \\ y(0, a) = \varphi_2(a). \end{array} \right. \quad (2.7.2)$$

avec

$x(t, a)$	la densité des (CSN) à l'instant $t \in (0, T)$ et l'âge $a \in (0, A)$
$y(t, a)$	la densité des (CSL) à l'instant $t \in (0, T)$ et l'âge $a \in (0, A)$
$d_0(a), g_0(a)$	les taux de mortalités pour chaque compartiment
k_1, k_2	coefficients d'interaction
ϕ, ψ	la phase de l'homéostasie des (CSN) et (CSL) respectivement

Les auteurs dans [2] ont étudié le problème de contrôle optimale pour le mo-

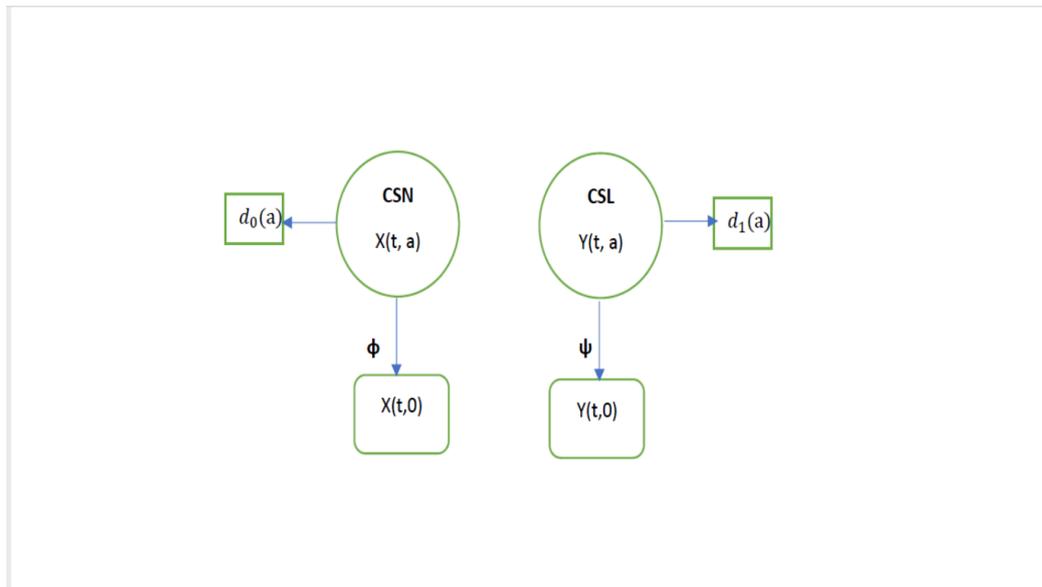


FIGURE 2.2 – Organigramme du modèle (2.7.2)

dèle (2.7.2). D'autre part les auteurs dans [13] ont étudié le comportement de la solution à l'aide d'une étude qualitative du modèle qui comprend la recherche des états stationnaires et l'étude de la stabilité locale.

2.7.2 Modèles d'interaction entre la LMC et le système immunitaire

Dans cette section on présente quatre modèles d'interactions entre les cellules leucémiques et le système immunitaire.

Les auteurs dans ([17]) ont proposé un modèle à cinq équations différentielles ordinaires décrivant les interactions entre les cellules leucémiques et le système immunitaire chez les patients traités par imatinib.

Le modèle s'écrit comme suit

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_0}{dt} = b_1 y_1 - a_0 y_0 - \frac{\mu y_0 z}{1 + \epsilon y_3^2} \\ \frac{dy_1}{dt} = a_0 y_0 - b_1 y_1 + r y_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - d_1 y_1 - \frac{\mu y_1 z}{1 + \epsilon y_3^2} \\ \frac{dy_2}{dt} = \frac{a_1}{inh_1} y_1 - d_2 y_2 - \frac{\mu y_2 z}{1 + \epsilon y_3^2} \\ \frac{dy_3}{dt} = \frac{a_2}{inh_2} y_2 - d_3 y_3 - \frac{\mu y_3 z}{1 + \epsilon y_3^2} \\ \frac{dz}{dt} = s - dz + \frac{\alpha y_3 z}{1 + \epsilon y_3^2} \end{array} \right. \quad (2.7.3)$$

avec

$y_0(t)$	Concentration des (CLQ) à l'instant $t \in (0, T)$
$y_1(t)$	Concentration des (CLP) à l'instant $t \in (0, T)$
$y_2(t)$	Concentration de progéniteurs à l'instant $t \in (0, T)$
$y_3(t)$	Concentration des (CLM) à l'instant $t \in (0, T)$
$z(t)$	Concentration des (CIA) à l'instant $t \in (0, T)$
b_1, a_0, a_1, a_2	paramètres de transferts entre les populations leucémiques
d_1, d_2, d_3, d	taux de mortalité naturelle pour chaque compartiment
r	taux de croissance des (CLP)
K	capacité limite

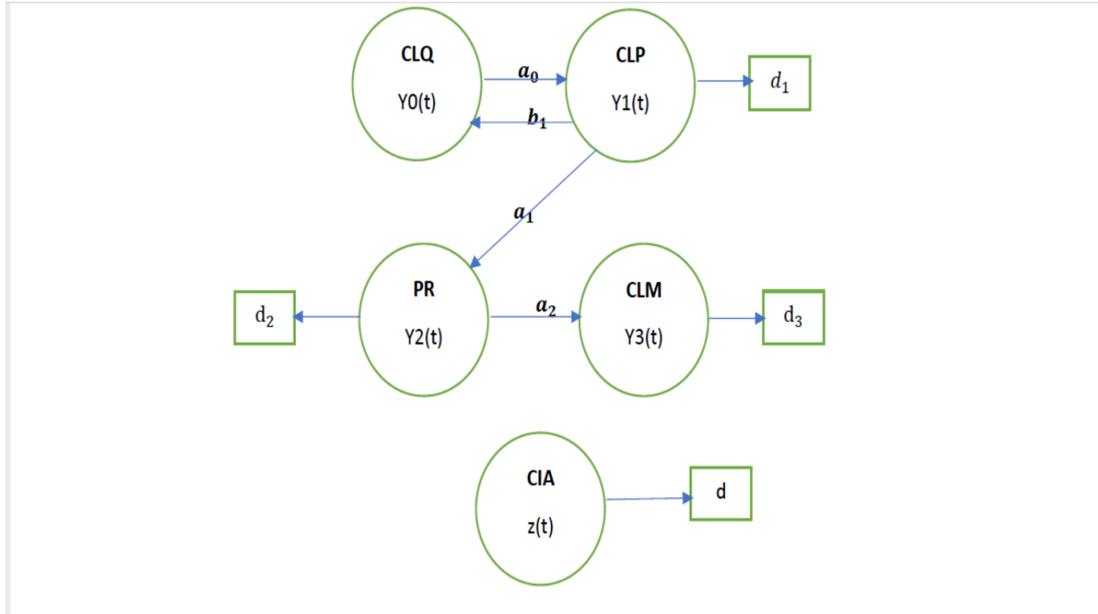


FIGURE 2.3 – Organigramme du modèle (2.7.3)

Dans le modèle (2.7.3), les auteurs supposent que l'immunosuppression a des effets inhibiteurs sur le taux d'expansion αy_3 et de l'efficacité μ des cellules immunitaires sur les cellules leucémiques. les taux sont divisés par le terme $1 + \epsilon y_3^2$, où ϵ représente la force de l'immunosuppression. Les paramètres inh_1 et inh_2 représentent l'inhibition de l'amplification des cellules leucémiques induite par traitement ITK.

Les auteurs dans ([8]) ont donnés un modèle simplifié de (2.7.3), présenté comme suit

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_1}{dt} = ry_1 \left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - d_1 y_1 - \mu y_1 z \\ \frac{dy_2}{dt} = \frac{a_1}{k_{inh}} y_1 - d_2 y_2 - \mu y_2 z \\ \frac{dz}{dt} = s - dz + \frac{\alpha y_2 z}{1 + \epsilon y_2^2} \end{array} \right. \quad (2.7.4)$$

Suite à la modification des paramètres r et K pour éliminer le paramètre d_1 de la première équation du modèle (2.7.4), nous utilisons dorénavant a_1 comme un paramètre libre.

De façon à généraliser la modélisation de la réponse immunitaire, nous nous

ramenons au système de trois EDO suivant.

$$\begin{cases} \frac{dy_1}{dt} = ry_1\left(1 - \frac{y_1}{K}\right) - \mu y_1 z \\ \frac{dy_2}{dt} = a_1 y_1 - d_2 y_2 - \mu y_2 z \\ \frac{dz}{dt} = s - f(y_2)z \end{cases} \quad (2.7.5)$$

Un autre modèle qui décrit l'effet des taux de reproduction net

$(R_i$, pour $i = 1, 2, 3$) sur la progression ou la régression de LMC dans le cas de présence des cellules résistantes (voir ([14])).

Le modèle est donné comme suit

$$\begin{cases} \frac{\partial u_1(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial u_1(t, a)}{\partial a} = -\mu_1(a)u_1(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial u_2(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial u_2(t, a)}{\partial a} = -\mu_2(a)u_2(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial u_3(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial u_3(t, a)}{\partial a} = -\mu_3(a)u_3(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_1(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \int_0^A [u_1(t, a) + u_2(t, a)] da \right) u_1(t, a) da, & t \in [0, T], \\ u_2(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_2 \left(a, k_2 \int_0^A [u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a)] da \right) u_2(t, a) da, & t \in [0, T], \\ u_3(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_3 \left(a, k_3 \int_0^A [u_1(t, a) + \alpha u_3(t, a)] da \right) u_3(t, a) da, & t \in [0, T], \\ u_1(0, a) = \phi_1(a), & a \in [0, A], \\ u_2(0, a) = \phi_2(a), & a \in [0, A], \\ u_3(0, a) = \phi_3(a), & a \in [0, A], \end{cases} \quad (2.7.6)$$

avec

$u_1(t, a)$	la densité des (CSN) à l'instant $t \in (0, T)$ et l'âge $a \in (0, A)$
$u_2(t, a)$	la densité des (CSL) à l'instant $t \in (0, T)$ et l'âge $a \in (0, A)$
$u_3(t, a)$	la densité des (CR) à l'instant $t \in (0, T)$ et l'âge $a \in (0, A)$
$\mu_1(a), \mu_2(a), \mu_3(a)$	les taux de mortalités pour chaque compartiment
k_1, k_2, k_3	coefficients d'interaction
$\phi_1(a), \phi_2(a), \phi_3(a)$	données initiales des cellules

2.7.3 Modèle avec des équations à retards

Dans le monde biologique, l'intérêt d'utiliser les équations à retard est justifié par le temps de transfert des informations, le temps de maturation ou de gestation des éléments biologiques.

En mathématique une équation différentielle à un seul retard a la forme suivante

$$U'(t) = f(t, U(t), U(t - \tau)) \quad (2.7.7)$$

Où $U(t)$ représente une espèce biologique à l'instant $t \in (0, T)$ et τ c'est le retard qui modélise des phénomènes soumis à des contraintes temporelles.

D'autre part une **EDR** à deux retards possède la forme suivante

$$U'(t) = f(t, U(t), U(t - \tau_1), U(t - \tau_2)) \quad (2.7.8)$$

Où τ_1 , et τ_2 sont deux retards distribués.

Cette dernière équation est utilisée dans ([11]) pour modéliser un modèle d'érythropoïèse qui prend la forme d'une **ED2R** sous la forme suivante

$$U'(t) = aU(t) + bf(U(t - \tau_1)) - cf(U(t - \tau_2)) \quad (2.7.9)$$

où la fonction $U(t)$ représente le nombre de cellules matures, τ_1 et τ_2 représentent respectivement l'âge auquel les cellules deviennent matures et l'âge auquel elles meurent.

Un autre modèle très simple de deux EDO linéaires représentant les interactions entre un compartiment de cellules quiescentes leucémiques Q et un compartiment de cellules proliférantes leucémiques P donné comme suit ([7], [21], [32])

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = \alpha P(t) - \beta Q(t), & t \in (0, T) \\ \frac{dP}{dt} = \beta Q(t) - (a - m - \alpha)P(t), & t \in (0, T) \end{cases} \quad (2.7.10)$$

avec

α	taux d'activation des CLQ
β	taux de désactivation des CLP
a	taux de multiplication des CLP
m	taux de mortalité des CLP

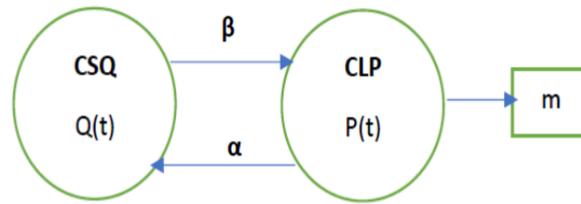


FIGURE 2.4 – Organigramme du modèle (2.7.10)

Il est possible de le réécrire de manière équivalente sous la forme d'une unique **EDR**.

En effet la solution de la première équation du modèle (2.7.10) est de la forme suivante

$$Q(t) = Q_0 e^{-\beta t} + \int_0^t \alpha P(s) e^{-\beta(t-s)} ds \quad (2.7.11)$$

En injectant (2.7.11) dans la deuxième équation de (2.7.10), nous obtenons une **EDR** non autonome avec un retard distribué dans le temps

$$\frac{dP}{dt} = (a - m - \alpha)P + \alpha\beta \int_0^t P(s) e^{-\beta(t-s)} ds + \beta Q_0 e^{-\beta t} \quad (2.7.12)$$

A travers une distribution exponentielle, on peut approximer cette distribution continue par un dirac centré en $\tau = \frac{1}{\beta}$.

Alors nous obtenons l'équation différentielle à retard suivante

$$\frac{dP}{dt} = (a - m - \alpha)P + \alpha P(t - \tau) + \beta Q_0 e^{-\beta t} \quad (2.7.13)$$

Modèle mathématique hybride de la leucémie myeloïde chronique

3.1 Introduction

L'objectif principal de ce chapitre est l'analyse mathématique d'un modèle hybride qui décrit la dynamique des cellules souches hématopoïétiques dans le cas de la leucémie myéloïde chronique (**LMC**). Le but est de déterminer les paramètres importants qui jouent un rôle dans la progression ou la régression de (**LMC**).

Inspiré par les travaux ([3], [2], [13]), nous étudions un modèle mathématique hybride de (LMC) (voir [51]).

3.2 Présentation du modèle

$$\begin{cases}
 \frac{\partial u_1(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial u_1(t, a)}{\partial a} = -\mu_1(a)u_1(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\
 \frac{du_2}{dt} = [m\psi(U_1(t) + \alpha u_2(t)) - g_0] u_2(t), & t \in [0, T], \\
 u_1(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \left[\int_0^A u_1(t, a) da + u_2(t) \right] \right) u_1(t, a) da, & t \in [0, T], \\
 u_1(0, a) = \phi_1(a), & a \in [0, A], \\
 u_2(0) = \phi_2, &
 \end{cases} \tag{3.2.1}$$

En utilisant la fonctionnelle de Hill¹, la phase de l'homeostasie des (CSN) et (CSL) sont données par les équations suivantes (voir [20], [35], [1])

$$\tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \left[\int_0^A u_1(t, a) da + u_2(t) \right] \right) = \frac{\theta^n \varphi_1(a)}{\theta^n + \left(k_1 \left[\int_0^A u_1(t, a) da + u_2(t) \right] \right)^n}.$$

$$\psi(U_1(t) + \alpha u_2(t)) = \frac{1}{1 + c (U_1(t) + \alpha u_2(t))^n}.$$

avec

$u_1(t, a)$	la densité des (CSN) à l'instant $t \in (0, T)$ et l'âge $a \in (0, A)$
$u_2(t)$	la densité des (CSL) à l'instant $t \in (0, T)$
$U_1(t) = \int_0^A u_1(t, a) da$	densité totale des (CSN)
$\phi_1(a)$	donnée initiale des (CSN)
ϕ_2	donnée initiale des (CSL)
$\mu_1(a)$	taux de mortalité des (CSN)
g_0	taux de mortalité des (CSL)
m	taux de division des (CSL)
$\varphi_1(a)$	taux de division des (CSN)
k_1	coefficient d'interaction
α	paramètre de compétition entre (CSN) et (CSL) avec $\alpha \in]0, 1[$ ([2],[3],[24],[27])
θ	l'effet d'encombrement (voir [35],[37])
c	paramètre de dimension

3.3 Existence et unicité de la solution globale

3.3.1 Recherche de problème de Cauchy abstrait

L'objectif principal de cette sous section est de réécrire le système (3.2.1) sous sa forme générale qui est un problème de Cauchy abstrait dont la partie linéaire de ce problème est un opérateur à domaine non dense .

1. C'est une fonction sigmoïde monotone décroissante, donnée par Mackey en 1970, elle modélise les interactions entre les composées cellulaires pour former des réseaux de régulation.

Considerant la structure d'âge des cellules leucémiques

$$\frac{\partial l}{\partial t} + \frac{\partial l}{\partial a} = -g_0 l(t, a), (t, a) \in (0, T) \times (0, A) \quad (3.3.1)$$

La population totale des **(C.L)** à l'instant t est donnée par

$$u_2(t) = \int_0^A l(t, a) da \quad (3.3.2)$$

L'intégrale dans (3.3.2) peut être prolonger de 0 à ∞ .

En intégrant l'équation (3.3.1) de 0 à ∞ , nous obtenons

$$u_2'(t) - l(t, 0) = -g_0 u_2(t) \quad (3.3.3)$$

En identifiant l'équation précédente avec l'équation de $u_2(t)$ dans le système (3.2.1), nous obtenons

$$l(t, 0) = \frac{m u_2(t)}{1 + c(U_1(t) + \alpha u_2(t))^n} = G_2(u_1(t, \cdot), l(t, 0)) \quad (3.3.4)$$

A partir de (3.3.1) et (3.3.4), nous obtenons le système suivant

$$\begin{cases} \frac{\partial l(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial l(t, a)}{\partial a} = -g_0 l(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, +\infty), \\ l(t, 0) = G_2(u_1(t, \cdot), l(t, 0)) & t \in [0, T], \\ l(0, a) = l^0 \in L_+^1((0, +\infty), \mathbb{R}), \end{cases} \quad (3.3.5)$$

On pose

$$u(t, a) = \begin{pmatrix} u_1(t, a) \\ l(t, a) \end{pmatrix}$$

Nous avons

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial a} &= \begin{pmatrix} \mu_1(a) & 0 \\ 0 & g_0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1(t, a) \\ l(t, a) \end{pmatrix} \\ \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial a} &= - \begin{pmatrix} \mu_1(a) & 0 \\ 0 & g_0 \end{pmatrix} u(t, a). \end{aligned}$$

avec les conditions aux bords

$$u(t, 0) = \begin{pmatrix} u_1(t, 0) \\ l(t, 0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G_1(t, 0) \\ G_2(t, 0) \end{pmatrix} = G(u(t, \cdot)).$$

Donc on obtient le système suivant

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial a} = -Mu(t, a). \\ u(t, 0) = G(u(t, \cdot)). \\ u(0, \cdot) = u_0 \in L^1_+((0, A), \mathbb{R}^2) \end{cases} \quad (3.3.6)$$

avec

$$M = \begin{pmatrix} \mu_1(a) & 0 \\ 0 & g_0 \end{pmatrix}$$

3.3.2 Problème semi-linéaire

Dans cette sous section on introduit une formulation du système 3.2.1 comme un problème à domaine non dense. Pour prendre en compte la condition de bord non linéaire, on commence par considérer l'espace de Banach

$$X = \mathbb{R}^2 \times L^1((0, A), \mathbb{R}^2).$$

muni de la norme produit usuelle :

$$\left\| \begin{pmatrix} \alpha \\ \varphi \end{pmatrix} \right\| = \|\alpha\|_{\mathbb{R}^2} + \|\varphi\|_{L^1}.$$

On considère $B_1 : D(B_1) \rightarrow X$ l'opérateur défini par

$$B_1 \begin{pmatrix} 0 \\ \tilde{\rho} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\tilde{\rho}(0) \\ -\tilde{\rho}(0) - M\tilde{\rho} \end{pmatrix}$$

de domaine

$$D(B_1) = \{0\} \times W_{1,1}((0, A), \mathbb{R}^2).$$

Ainsi, le domaine de B_1 n'est pas dense dans X , puisque

$$X_0 = \overline{D(B_1)} = \{0_{\mathbb{R}^2}\} \times L^1(0, +\infty) \neq X.$$

On considère $B_2 : \overline{D(B_1)} \rightarrow X$ l'opérateur défini par

$$B_2 \begin{pmatrix} 0 \\ \rho \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G(\tilde{\rho}) \\ 0 \end{pmatrix}$$

La première composante de l'application B_2 est à rapprocher de la condition de bord non linéaire et permet ainsi de traiter ce type de condition de bord. Enfin, en identifiant $u(t, \cdot)$ et $x(t) = \begin{pmatrix} 0_{\mathbb{R}^2} \\ u(t, \cdot) \end{pmatrix}$, on peut réécrire le système 3.2.1 comme un problème de Cauchy abstrait non dense.

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = B_1(x(t)) + B_2(x(t)), & t \geq 0 \\ x(0) = x_0 \end{cases} \quad (3.3.7)$$

Pour étudier l'existence et l'unicité de la solution du problème (3.2.1), on doit étudier l'existence et l'unicité de la solution du problème (3.3.7) qui est un cas général du système (3.2.1).

Supposons que les hypothèses suivantes sont vérifiées

(H1) $B_1 : D(B_1) \rightarrow X$ satisfait la condition de Hille-Yosida (puisque $\overline{D(B_1)} \neq X$, le reste du travail se fait sur le domaine $\overline{D(B_1)} = X_0$).

(H2) La fonction $B_2 : X_0 \rightarrow X$ est localement lipschitzienne i.e pour chaque compact C de X_0 il existe $K(C) > 0$, telle que :

$$\|B_2(x) - B_2(y)\|_X \leq K(C)\|x - y\|_{X_0}, \quad \forall x, y \in X_0.$$

(H3) Le semi-groupe continu $S(t) = \frac{d}{dt}S_{B_1}(t)$ est exponentiellement bornée, i.e. il existe deux constantes $\omega \geq 0$, $M \geq 1$ telle que :

$$\|S(t)\| \leq Me^{\omega t}, \quad \forall t \geq 0.$$

Pour prendre en compte la solution positive, revenons au système 3.2.1, qui est un cas particulier du système 3.3.7, la valeur initiale positive appartient à $L^1((0, +\infty), \mathbb{R})$, la solution du système 3.3.7 est positive ce qui énonce le théorème suivant :

Théorème 10

Le problème 3.3.7 admet au moins une solution intégrale positive dans X_0 , et elle est donnée par

$$x(t) = S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s))ds, \quad \forall t \in [0, T]$$

où $S_{B_1}(t)$ le semi-groupe intégré engendré par l'opérateur B_1 .

Preuve 1 On considère le problème de point fixe suivant

$$\xi(x)(t) = x(t)$$

avec

$$\xi : C([0, T], X_0) \rightarrow C([0, T], X_0),$$

tel que $\forall x \in C([0, T], X_0)$,

$$\xi(x)(t) = S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s))ds \quad \forall t \geq 0.$$

Pour trouver une solution de 3.3.7 revient à montrer que ξ admet un point fixe dans l'espace suivant

$$R = \{x \in C([0, T], X_0) : \sup_t \|x(t)\| < \infty, \forall t \in [0, T]\},$$

1- Montrons que $\xi(x)(t) \in R$, i.e. il faut montrer que :

$$\sup_{t \in (0, T)} \|\xi(x)(t)\| < \infty.$$

Nous avons

$$\begin{aligned} \|\xi(x)(t)\| &= \|S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s))ds\| \\ &\leq Me^{\omega t}\|x_0\| + Me^{\omega t} \int_0^t e^{-\omega s} \|B_2(x(s)) - B_2(0)\| ds + \|B_2(0)\| \\ &\leq Me^{\omega t}\|x_0\| + Me^{\omega t}K(C) \int_0^t e^{-\omega s} \|x(s) - 0\| ds + \|B_2(0)\| \end{aligned}$$

alors, nous obtenons

$$\sup_{t \in (0, T)} \|\xi(x)(t)\| \leq Me^{\omega T}\|x_0\| + Me^{\omega T}K(C) \int_0^T e^{-\omega s} \|x(s)\| ds + \|B_2(0)\| < +\infty$$

Donc

$$\xi(x)(t) \in R.$$

2- Maintenant on montre que l'application ξ est contractante.

Supposons que $x, y \in R$ sont deux solutions du problème (3.3.7), alors

$$\xi(x)(t) = S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s))ds,$$

et

$$\xi(y)(t) = S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(y(s))ds.$$

Alors, nous obtenons

$$\|\xi(x)(t) - \xi(y)(t)\|_\infty \leq Me^{\omega T}TK(C)\|x(s) - y(s)\|_\infty,$$

Si $Me^{\omega T}TK(C) < 1$ l'application ξ est contractante.

D'où l'existence et l'unicité de la solution positive pour le système (3.3.7).

3.3.3 Solution globale

Raisonnement par absurde

Supposons qu'il existe $T < \infty$ tel que $\lim_{t \rightarrow T} |x(t)| = +\infty$.

$$\begin{aligned}
 |x(t)| &= \left| S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s))ds \right| \\
 &= \left| S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s)) + B_2(0) - B_2(0)ds \right| \\
 &= \left| S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s)) - B_2(0)ds \right| + |B_2(0)| \\
 &\leq M e^{\omega t} |x_0| + M e^{\omega t} K(C) \int_0^t e^{-\omega s} |x(s)| ds + |B_2(0)|
 \end{aligned}$$

Par le lemme de Gronwall, nous obtenons

$$|x(t)| \leq (M e^{\omega t} |x_0| + |B_2(0)|) + \int_0^t (M e^{\omega s} |x_0| + |B_2(0)|) (MK(C) e^{\omega(t-s)} e^{MK(C) \int_0^t e^{\omega(t-r)} dr}) ds.$$

Faisons tendre t vers T nous obtenons :

$$+\infty \leq (M e^{\omega T} |x_0| + |B_2(0)|) + \int_0^T (M e^{\omega s} |x_0| + |B_2(0)|) (MK(C) e^{\omega(T-s)} e^{MK(C) \int_0^T e^{\omega(T-r)} dr}) ds \leq +\infty.$$

Ce qui est absurde, d'où la globalité de la solution.

3.4 Existence des états stationnaires

Dans cette section, on analyse l'existence des états stationnaires de (3.2.1), où $u(a) = (u_1(a), u_2^*)$. Cette dernière se traduit par la résolution du système suivant :

$$\begin{cases} \frac{du_2^*}{dt} = 0, \\ \frac{du_1}{da} = -\mu_1(a)u_1(a), \end{cases}$$

donc

$$\frac{du_2^*}{dt} = 0 \quad \text{si et seulement si} \quad \left[\frac{m}{1 + c \left(\int_0^A u_1(a) da + \alpha u_2^* \right)^n} - g_0 \right] u_2^* = 0. \quad (3.4.1)$$

Ceci implique que $u_2^* = 0$ ou bien

$$u_2^* = \frac{1}{\alpha} \left(\sqrt[n]{\frac{m-g_0}{c g_0}} - \int_0^A u_1(a) da \right) = \frac{1}{\alpha} \left(\sqrt[n]{\frac{m-g_0}{c g_0}} - U_1^* \right),$$

où $U_1^* = \int_0^A u_1(a) da$, avec $0 \leq U_1^* < \sqrt[n]{\frac{m - g_0}{c g_0}}$.

De même l'intégration de l'équation

$$\frac{du_1}{da} = -\mu_1(a)u_1(a) \quad (3.4.2)$$

avec

$$u_1(0) = \int_0^A \left(\frac{\theta^n \varphi_1(a) u_1(a)}{\theta^n + \left(k_1 \left[\int_0^A u_1(a) da + u_2^* \right] \right)^n} \right) da \quad (3.4.3)$$

sur $[0, A]$, nous donne

$$u_1(a) = u_1(0)\pi_1(a)$$

où $\pi_1(a) = e^{-\int_0^a \mu_1(s) ds}$ dénote la probabilité de survie.

Trois cas se présentent :

1. Si $u_1(0) = 0$ alors $u_1(a) = 0$, donc on a :

l'état stationnaire trivial $u^0 = (0, 0)$ et l'état stationnaire blaste

$$u^b = \left(0, \frac{1}{\alpha} \left(\sqrt[n]{\frac{m - g_0}{c g_0}} \right) \right)$$

u^b existe si $m > g_0$.

2. Si $u_1(0) \neq 0$ et $u_2^* = 0$, l'égalité (3.4.3) devient

$$1 = \int_0^A \left(\frac{\theta^n \varphi_1(a) \pi_1(a)}{\theta^n + \left(k_1 u_1(0) \int_0^A (\pi_1(a) da) \right)^n} \right) da = \int_0^A \left(\frac{\theta^n \varphi_1(a) \pi_1(a)}{\theta^n + \left(k_1 u_1(0) L_1 \right)^n} \right) da \quad (3.4.4)$$

où $L_1 = \int_0^A \pi_1(a) da$.

A partir de (3.4.4), on obtient l'équation suivante

$$\theta^n + \left(k_1 u_1(0) L_1 \right)^n = \theta^n R_1, \quad (3.4.5)$$

où $R_1 = \int_0^A \varphi_1(a) \pi_1(a) da$ est le taux de reproduction net.

Si le taux de reproduction net $R_1 > 1$ (condition nécessaire),

De l'équation (3.4.5) on obtient

$$u_1(0) = \frac{\theta \sqrt[n]{R_1 - 1}}{k_1 L_1} \quad (3.4.6)$$

donc le troisième état stationnaire dit non pathologique est donnée par :

$$u^{np} = \left(\frac{\theta \sqrt[n]{R_1 - 1}}{k_1 L_1} \pi_1(a), 0 \right)$$

u^{np} existe si $R_1 > 1$.

3. Si $u_1(0) \neq 0$ et $u_2^* \neq 0$, avec $u_2^* = \frac{1}{\alpha} \left(\sqrt[n]{\frac{m-g_0}{c g_0}} - U_1^* \right)$

De l'égalité (3.4.3), on a

$$1 = \int_0^A \left(\frac{\theta^n \varphi_1(a) \pi_1(a)}{\theta^n + [k_1(u_1(0)L_1 + u_2^*)]^n} \right) da. \quad (3.4.7)$$

Ce qui équivaut à

$$k_1(u_1(0)L_1 + u_2^*) = \theta \sqrt[n]{R_1 - 1} \quad (3.4.8)$$

En remplaçant $u_2^* = \frac{1}{\alpha} \left(\sqrt[n]{\frac{m-g_0}{c g_0}} - U_1^* \right)$ dans l'équation (3.4.8) on obtient

$$k_1 u_1(0)L_1 + k_1 \frac{1}{\alpha} \left(\sqrt[n]{\frac{m-g_0}{c g_0}} - U_1^* \right) = \theta \sqrt[n]{R_1 - 1} \quad (3.4.9)$$

Si on note $b_1 = \theta \sqrt[n]{R_1 - 1}$ et $b_2 = \sqrt[n]{\frac{m-g_0}{c g_0}}$, l'équation (3.4.9) devient

$$k_1 u_1(0)L_1 + k_1 \frac{1}{\alpha} (b_2 - u_1(0)L_1) = b_1. \quad (3.4.10)$$

La résolution de l'équation (3.4.10), nous donne

$$u_1(0) = \frac{\alpha b_1 - k_1 b_2}{k_1 L_1 (\alpha - 1)}.$$

Alors

$$u_1(a) = \frac{\alpha b_1 - k_1 b_2}{k_1 L_1 (\alpha - 1)} \pi_1(a) > 0 \text{ si et seulement si } R_1 < \frac{k_1^n}{\alpha^n \theta^n} \left(\frac{m-g_0}{c g_0} \right) + 1,$$

donc le quatrième état stationnaire dit chronique est :

$$u^c = \left(\frac{\alpha \theta \sqrt[n]{R_1 - 1} - k_1 \sqrt[n]{\frac{m-g_0}{c g_0}}}{k_1 L_1 (\alpha - 1)} \pi_1(a), \frac{k_1 \sqrt[n]{\frac{m-g_0}{c g_0}} - \theta \sqrt[n]{R_1 - 1}}{k_1 (\alpha - 1)} \right)$$

Les conditions d'existence des états stationnaires sont donnée par le résultat suivant :

Théorème 11

Le système (3.2.1) admet les états stationnaires suivants.

1. *L'état stationnaire trivial u^0 existe toujours.*
2. *Si $m > g_0$, alors l'état stationnaire blaste u^b existe.*
3. *Si $R_1 > 1$, alors l'état stationnaire non pathologique u^{np} existe.*
4. *Si $m > g_0$, et $\left(\frac{k_1}{\theta} \right)^n \left(\frac{m-g_0}{c g_0} \right) + 1 < R_1 < \left(\frac{k_1}{\alpha \theta} \right)^n \left(\frac{m-g_0}{c g_0} \right) + 1$, alors l'état stationnaire chronique u^c existe.*

3.5 Stabilité locale

Dans cette section nous allons étudier la stabilité locale des états stationnaire, notre méthode est basée sur la linéarisation (voir [13], [30], [49]) du système (3.2.1).

Soit

$$\begin{cases} x_1(t, a) = u_1(t, a) - u_1(a), \\ x_2(t) = u_2(t) - u_2^*, \end{cases} \quad (3.5.1)$$

où $(u_1(a), u_2^*)$ est un état stationnaire de (3.2.1).

On dérive la première équation de (3.5.1),

$$\frac{\partial x_1}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial x_1}{\partial a}(t, a) = -\mu_1(a)x_1(t, a) \quad (3.5.2)$$

Avec la condition au bord

$$x_1(t, 0) = u_1(t, 0) - u_1(0) \quad (3.5.3)$$

A partir de l'équation (3.2.1), on a

$$\begin{aligned} u_1(t, 0) &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \left[\int_0^A u_1(t, a) da + u_2(t) \right] \right) u_1(t, a) da \\ &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \left[\int_0^A (x_1(t, a) + u_1(a)) da + (x_2(t) + u_2^*) \right] \right) (x_1(t, a) + u_1(a)) da \\ &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1 (a, k_1 (X_1(t) + U_1^*) + k_1 (x_2(t) + u_2^*)) (x_1(t, a) + u_1(a)) da \end{aligned}$$

$$\text{Où } X_1(t) = \int_0^A x_1(t, a) da.$$

Nous avons

$$u_1(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1 [a, (k_1 X_1(t) + k_1 x_2(t)) + (k_1 U_1^* + k_1 u_2^*)] (x_1(t, a) + u_1(a)) da$$

$$u_1(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, X(t) + \tilde{U})(x_1(t, a) + u_1(a)) da.$$

$$\text{Où } X(t) = k_1(X_1(t) + x_2(t)), \tilde{U} = k_1(U_1^* + u_2^*).$$

Nous avons

$$\begin{aligned} \tilde{\varphi}_1(a, X(t) + \tilde{U})(x_1(t, a) + u_1(a)) &= \left[\tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) + \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} X(t) + o(X(t)) \right] \\ &\quad (x_1(t, a) + u_1(a)). \\ &= \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})x_1(t, a) + \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})u_1(a) + \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} X(t)x_1(t, a) \\ &\quad + \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} X(t)u_1(a) + o(X(t)). \end{aligned}$$

D'autre part nous avons

$$u_1(0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})u_1(a) da.$$

Alors, l'équation linéarisée de (3.2.1) au point (0, 0) est

$$x_1(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})x_1(t, a) da + X(t) \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} u_1(a) da \quad (3.5.4)$$

On dérive la seconde équation de (3.2.1)

$$\begin{aligned} \frac{dx_2}{dt} = \frac{du_2}{dt} &= \left[\frac{m}{1 + c(X_1(t) + U_1^* + \alpha x_2(t) + \alpha u_2^*)^n} - g_0 \right] (x_2(t) + u_2^*). \\ &= \frac{mx_2(t)}{1 + c(X_1(t) + U_1^* + \alpha x_2(t) + \alpha u_2^*)^n} - g_0 x_2(t) \\ &\quad + \frac{mu_2}{1 + c(X_1(t) + U_1^* + \alpha x_2(t) + \alpha u_2^*)^n} - g_0 u_2^*. \end{aligned}$$

On pose

$$\frac{dx_2}{dt} = f(X_1(t), x_2(t)).$$

Par le développement de Taylor de la fonction $f(X_1(t), x_2(t))$ au point (0, 0) nous obtenons l'équation suivante

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{-nm u_2^* c (U_1^* + \alpha u_2^*)^{n-1}}{[1 + c(U_1^* + \alpha u_2^*)^n]^2} X_1(t) + \left[\frac{m}{(1 + c(U_1^* + \alpha u_2^*)^n)} - \frac{nm u_2^* \alpha c (U_1^* + \alpha u_2^*)^{n-1}}{(1 + c(U_1^* + \alpha u_2^*)^n)^2} - g_0 \right] x_2(t). \quad (3.5.5)$$

On pose

$$A_1 = \frac{-nm u_2^* c (U_1^* + \alpha u_2^*)^{n-1}}{[1 + c (U_1^* + \alpha u_2^*)^n]^2}$$

$$A_2 = \frac{m}{(1 + c (U_1^* + \alpha u_2^*)^n)} - \frac{nm u_2^* \alpha c (U_1^* + \alpha u_2^*)^{n-1}}{(1 + c (U_1^* + \alpha u_2^*)^n)^2} - g_0$$

En tenant compte des équations (3.5.2), (3.5.4) et (3.5.5), le système linéarisé de (3.2.1) est

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial x_1}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial x_1}{\partial a}(t, a) = -\mu_1(a)x_1(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A) \\ \\ X(t) = k_1 \left(\int_0^A x_1(t, a) da + x_2(t) \right) = k_1 (X_1(t) + x_2(t)), \quad t \in [0, T] \\ \\ x_1(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) x_1(t, a) da + X(t) \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} u_1(a) da, \quad t \in [0, T] \\ \\ \frac{dx_2}{dt} = A_1 X_1(t) + A_2 x_2(t), \quad t \in [0, T] \end{array} \right. \quad (3.5.6)$$

On cherche des solutions sous la forme

$$x_1(t, a) = f_1(a)e^{\lambda t}, \quad x_2(t) = f_2 e^{\lambda t}, \quad \text{avec } f_1(a) > 0, \quad f_2 > 0 \text{ et } \lambda \in \mathbb{C}.$$

A partir du système (3.5.6), nous obtenons

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{df_1}{dt} + (\lambda + \mu_1(a)) f_1(a) = 0, \\ \\ f_1(a) = f_1(0) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds}, \\ \\ F_1 = \int_0^A f_1(a) da, \\ \\ f_1(0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) f_1(a) da + k_1 [F_1 + f_2] \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da, \\ \\ (\lambda - A_2) f_2 - A_1 F_1 = 0, \end{array} \right. \quad (3.5.7)$$

A partir de la quatrième équation de (3.5.7) nous obtenons

$$f_1(0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) f_1(a) da + k_1 \left[\int_0^A f_1(a) da + f_2 \right] \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da.$$

$$f_1(0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) f_1(0) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds} da + k_1 \left[\int_0^A f_1(0) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds} da + f_2 \right] \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da.$$

$$f_1(0) = f_1(0) \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds} da + \left[k_1 f_1(0) \int_0^A e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds} da + k_1 f_2 \right] \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da.$$

$$f_1(0) = f_1(0) \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) e^{-\lambda a} \pi_1(a) da + \left[k_1 f_1(0) \int_0^A e^{-\lambda a} \pi_1(a) da + k_1 f_2 \right] \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da.$$

On pose $H_1 = \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da$.

$$f_1(0) = f_1(0) \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) e^{-\lambda a} \pi_1(a) da + \left[k_1 f_1(0) \int_0^A e^{-\lambda a} \pi_1(a) da + k_1 f_2 \right] H_1.$$

$$f_1(0) = f_1(0) \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) e^{-\lambda a} \pi_1(a) da + k_1 f_1(0) H_1 \int_0^A e^{-\lambda a} \pi_1(a) da + k_1 f_2 H_1.$$

Soit $K_1(a) = \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) \pi_1(a)$, donc nous obtenons l'équation suivante

$$f_1(0) = f_1(0) \int_0^A K_1(a) e^{-\lambda a} da + k_1 f_1(0) H_1 \int_0^A e^{-\lambda a} \pi_1(a) da + k_1 f_2 H_1. \quad (3.5.8)$$

L'intégrale dans l'équation (3.5.8) peut être prolonger de zéro jusqu'à l'infini , l'équation devient,

$\hat{K}_1(\lambda) = \int_0^\infty K_1(a) e^{-\lambda a} da$, $\hat{\pi}_1(\lambda) = \int_0^\infty e^{-\lambda a} \pi_1(a) da$, désignent, respectivement, les transformées de Laplace de $K_1(a)$ and $\pi_1(a)$.

Alors l'équation (3.5.8) devient

$$f_1(0)[1 - (\hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda))] - k_1 H_1 f_2 = 0 \quad (3.5.9)$$

De (3.5.9), et la dernière équation de (3.5.7), nous obtenons le système suivant

$$\begin{cases} f_1(0)[1 - (\hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda))] - k_1 H_1 f_2 = 0 \\ (\lambda - A_2) f_2 - A_1 f_1(0) \hat{\pi}_1(\lambda) = 0 \end{cases} \quad (3.5.10)$$

Le système (3.5.10) peut être écrit sous la forme matriciel suivante :

$$\begin{pmatrix} 1 - (\hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda)) & -k_1 H_1 \\ -A_1 \hat{\pi}_1(\lambda) & \lambda - A_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} f_1(0) \\ f_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Alors, l'équation caractéristique correspondant à l'état stationnaire $(u_1(a), u_2^*)$ est donnée par :

$$\det(A(\lambda)) = \left[1 - \left(\hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda) \right) \right] (\lambda - A_2) - k_1 A_1 \hat{\pi}_1(\lambda) H_1 = 0 \quad (3.5.11)$$

où

$$A(\lambda) = \begin{pmatrix} 1 - (\hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda)) & -k_1 H_1 \\ -A_1 \hat{\pi}_1(\lambda) & \lambda - A_2 \end{pmatrix}$$

3.5.1 Stabilité d'état stationnaire trivial

Pour $u^0 = (0, 0)$ nous avons $H_1 = 0$ et $A_2 = m - g_0$

Alors (3.5.11) devient

$$(1 - \hat{K}_1(\lambda)) (\lambda - (m - g_0)) = 0, \text{ ceci implique } 1 = \hat{K}_1(\lambda) \text{ ou } \lambda = m - g_0.$$

Dans cette section, nous avons besoin de la proposition suivante.

Proposition 5

Soit $K_1(a) \geq 0$.

1. Si $\int_0^\infty K_1(a) da > 1$ alors l'équation $1 - \hat{K}_1(\lambda) = 0$ a une seule solution réelle positive λ .
2. Si $\int_0^\infty K_1(a) da < 1$ alors l'équation $1 - \hat{K}_1(\lambda) = 0$ n'a pas de solution complexe λ avec $Re(\lambda) > 0$.

Dans notre cas, nous avons

$$\int_0^\infty K_1(a) da = R_1$$

Alors on a le théorème suivant.

Théorème 12

1. Si $R_1 < 1$ et $m < g_0$ alors l'état stationnaire trivial est L.A.S.
2. Si $R_1 < 1$ et $m > g_0$ alors l'état stationnaire trivial est instable.
3. Si $R_1 > 1$ et $m < g_0$ alors l'état stationnaire trivial est instable.
4. Si $R_1 > 1$ et $m > g_0$ alors l'état stationnaire trivial est instable.

3.5.2 Stabilité d'état stationnaire blaste

Pour $u^b = (0, \frac{b_2}{\alpha})$ nous avons $H_1 = 0$ et $A_2 = -\frac{ng_0(m-g_0)}{m}$.

Alors (3.5.11) devient

$$(1 - \hat{K}_1(\lambda)) \left(\lambda + \frac{ng_0(m-g_0)}{m} \right) = 0$$

Alors nous obtenons

$1 = \hat{K}_1(\lambda)$ ou $\lambda = -\frac{ng_0(m-g_0)}{m} < 0$ ($m-g_0 > 0$ c'est une condition d'existence de u^b).

Dans ce cas, nous avons

$$\hat{K}_1(0) = \frac{(\alpha\theta)^n}{(\alpha\theta)^n + k_1^n b_2^n} R_1$$

Alors on donne la proposition suivante.

Proposition 6

1. Si $R_1 > \left(\frac{k_1}{\alpha\theta}\right)^n \left(\frac{m-g_0}{cg_0}\right) + 1$ alors l'équation $1 - \hat{K}_1(\lambda) = 0$ admet une solution réelle positive λ .
2. Si $R_1 < \left(\frac{k_1}{\alpha\theta}\right)^n \left(\frac{m-g_0}{cg_0}\right) + 1$ alors l'équation $1 - \hat{K}_1(\lambda) = 0$ n'admet pas de solution complexe λ avec $Re(\lambda) > 0$.

On donne le théorème de stabilité de l'état stationnaire blaste .

Théorème 13 Soit $m > g_0$

1. Si $R_1 < \left(\frac{k_1}{\alpha\theta}\right)^n \left(\frac{m-g_0}{cg_0}\right) + 1$ alors l'état stationnaire blaste est L.A.S.
2. Si $R_1 > \left(\frac{k_1}{\alpha\theta}\right)^n \left(\frac{m-g_0}{cg_0}\right) + 1$ alors l'état stationnaire blaste est instable.

3.5.3 Stabilité de l'état stationnaire non pathologique

Pour $u^{np} = (\frac{b_1}{k_1 L_1} \pi_1(a), 0)$, l'équation (3.5.11) devient

$$(1 - (\hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda))) \left(\lambda - \left(\frac{mk_1^n}{k_1^n + cb_1^n} - g_0 \right) \right) = 0.$$

Alors, nous obtenons $(1 - (\hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda))) = 0$ ou $\lambda = \frac{mk_1^n}{k_1^n + cb_1^n} - g_0$.

nous avons

$$\begin{aligned} H_1 &= \frac{b_1}{k_1 L_1} \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) \pi_1(a) da. \\ &= \frac{b_1}{k_1 L_1} \frac{-n\theta^n b_1^{n-1}}{(\theta^n + (b_1^n)^2)} \int_0^A \varphi_1(a) \pi_1(a) da \end{aligned}$$

Alors nous obtenons

$$H_1 = \frac{-n\theta^n b_1^n}{k_1 L_1 (\theta^n + b_1^n)^2} R_1.$$

Lemme 4 Soit $R_1 > 1$

Si $\eta_1 = \min_{a \in [0, A]} \varphi_1(a)$ et $\eta_2 = \max_{a \in [0, A]} \varphi_1(a)$, alors $S(\lambda) = \hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda) \geq 0$ si et seulement si $L_1 < \frac{n}{n\eta_2 - \eta_1}$

Preuve 2 $S(\lambda) = \hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda)$

$$S(\lambda) = \int_0^A e^{-\lambda a} (K_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a)) da$$

$S(\lambda) \geq 0$ ssi $(K_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a)) \geq 0$

$$K_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a) = \frac{\pi_1(a)}{L_1 R_1} [L_1 \varphi_1(a) - n(R_1 - 1)]$$

Il est nécessaire que

$$[L_1 \varphi_1(a) - n(R_1 - 1)] \geq 0, \text{ ceci implique } n \leq \frac{L_1 \varphi_1(a)}{R_1 - 1} \text{ ssi } n \leq \frac{L_1 \eta_1}{R_1 - 1}.$$

Nous avons aussi, $R_1 - 1 \leq \eta_2 L_1 - 1$, alors $L_1 < \frac{n}{n\eta_2 - \eta_1}$.

D'autre part, nous avons $\frac{d}{d\lambda} S(\lambda) = -a \int_0^A e^{-\lambda a} (K_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a)) da$.

Alors $S(\lambda)$ est strictement décroissant sous la condition $L_1 < \frac{n}{n\eta_2 - \eta_1}$.

De plus

$$\begin{aligned} S(0) &= \int_0^A K_1(a) da + k_1 H_1 \int_0^A \pi_1(a) da = \int_0^A K_1(a) da + k_1 H_1 L_1 \\ &= \int_0^A K_1(a) da + \frac{-n(R_1 - 1)}{R_1}. \end{aligned}$$

avec $K_1(a) = \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) \pi_1(a) = \tilde{\varphi}_1(a, b_1) \pi_1(a) = \frac{\theta^n \varphi_1(a)}{\theta^n + b_1^n} \pi_1(a)$, ceci implique

$$\int_0^A K_1(a) da = 1.$$

Alors $S(0) = 1 + \frac{-n(R_1 - 1)}{R_1} < 1$ ssi $R_1 > 1$.

De plus $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} S(\lambda) = 0$.

Maintenant on donne la proposition suivante.

Proposition 7

Si $R_1 > 1$, alors l'équation $\hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda) = 0$ n'admet pas de solution complexe λ avec $Re(\lambda) > 0$.

Nous avons les résultats suivants.

Théorème 14 Soit $R_1 > 1$ et $L_1 < \frac{n}{n\eta_2 - \eta_1}$.

1. Si $R_1 > \left(\frac{k_1}{\theta}\right)^n b_2^n + 1$, alors $u^{np}(a)$ est L.A.S.
2. Si $R_1 < \left(\frac{k_1}{\theta}\right)^n b_2^n + 1$, alors $u^{np}(a)$ est instable.

3.5.4 Stabilité de l'état stationnaire chronique

Pour $u^c = \left(\frac{\alpha b_1 - k_1 b_2}{k_1 L_1 (\alpha - 1)} \pi_1(a), \frac{k_1 b_2 - b_1}{k_1 (\alpha - 1)} \right)$, l'équation (3.5.11) devient

$$\left(1 - (\hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda))\right) (\lambda - A_2) - k_2 A_1 \hat{\pi}_1(\lambda) H_1 = 0 \quad (3.5.12)$$

Dans ce cas, nous avons $A_1 = \frac{-mncb_2^{n-1}(k_1 b_2 - b_1)}{k_1(\alpha - 1)(1 + cb_2^n)}$, $A_2 = \frac{-mnc\alpha b_2^{n-1}(k_1 b_2 - b_1)}{k_1(\alpha - 1)(1 + cb_2^n)}$.

On note que $A_2 = \alpha A_1$.

D'autre part, nous avons

$$\begin{aligned} H_1 &= \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da \\ &= \frac{\alpha b_1 - k_2 b_2}{L_1(\alpha k_1 - k_2)} \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) \pi_1(a) da. \\ &= \frac{-n\theta^n b_1^{n-1}(\alpha b_1 - k_1 b_2)}{L_1 k_1 (\theta^n + b_1^n)^2 (\alpha - 1)} R_1. \end{aligned}$$

Alors, pour démontrer l'instabilité de $u^c(a)$ il suffit de trouver au moins une valeur propre λ tel que $Re(\lambda) > 0$.

En effet

$$\det(A) |_{\lambda=0} = \alpha A_1(\hat{K}_1(0) - 1) + \hat{\pi}_1(0)n^2mc\theta^n b_2^{n-1}b_1^{n-1} \frac{(k_1b_2 - b_1)(\alpha b_1 - k_1b_2)}{L_1k_1(\alpha - 1)(1 + cb_2^n)^2(\theta^n + b_1^n)^2} R_1.$$

Montrons que $\det(A) |_{\lambda=0} < 0$.

Nous avons

$$\begin{aligned} \hat{K}_1(0) &= \int_0^\infty K_1(a) da = \int_0^\infty \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})\pi_1(a) da = \frac{\theta^n}{\theta^n + b_1^n} R_1 = \frac{\theta^n}{\theta^n + \theta^n(R_1 - 1)} R_1 \\ &= 1. \end{aligned}$$

Alors $(\hat{K}_1(0) - 1) = 0$ ceci implique que $\alpha A_1(\hat{K}_1(0) - 1) = 0$.

Il reste a démontré que :

$$\hat{\pi}_1(0)n^2mc\theta^n b_2^{n-1}b_1^{n-1} \frac{(k_1b_2 - b_1)(\alpha b_1 - k_1b_2)}{L_1k_1(\alpha - 1)(1 + cb_2^n)^2(\theta^n + b_1^n)^2} R_1 < 0.$$

Nous avons $(k_1b_2 - b_1) < 0$ et $k_1(\alpha - 1) < 0$ (condition de positivité de u_2^* dans $u^c(a)$).

De plus nous avons $(\alpha b_1 - k_1b_2) < 0$ (condition de positivité de $u_1(a)$ dans $u^c(a)$).

Alors $\det(A) |_{\lambda=0} < 0$, et $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \det(A) = +\infty$, donc il existe au moins une valeur propre λ_1 avec $Re(\lambda_1) > 0$, $\det(A) |_{\lambda=\lambda_1} = 0$, nous concluons que $u^c(a)$ est instable.

Le théorème de stabilité est donnée comme suit.

Théorème 15 Soit $m > g_0$

$$Si \left(\frac{k_1}{\theta}\right)^n \left(\frac{m - g_0}{cg_0}\right) + 1 < R_1 < \left(\frac{k_1}{\alpha\theta}\right)^n \left(\frac{m - g_0}{cg_0}\right) + 1, \text{ alors } u^c \text{ est instable.}$$

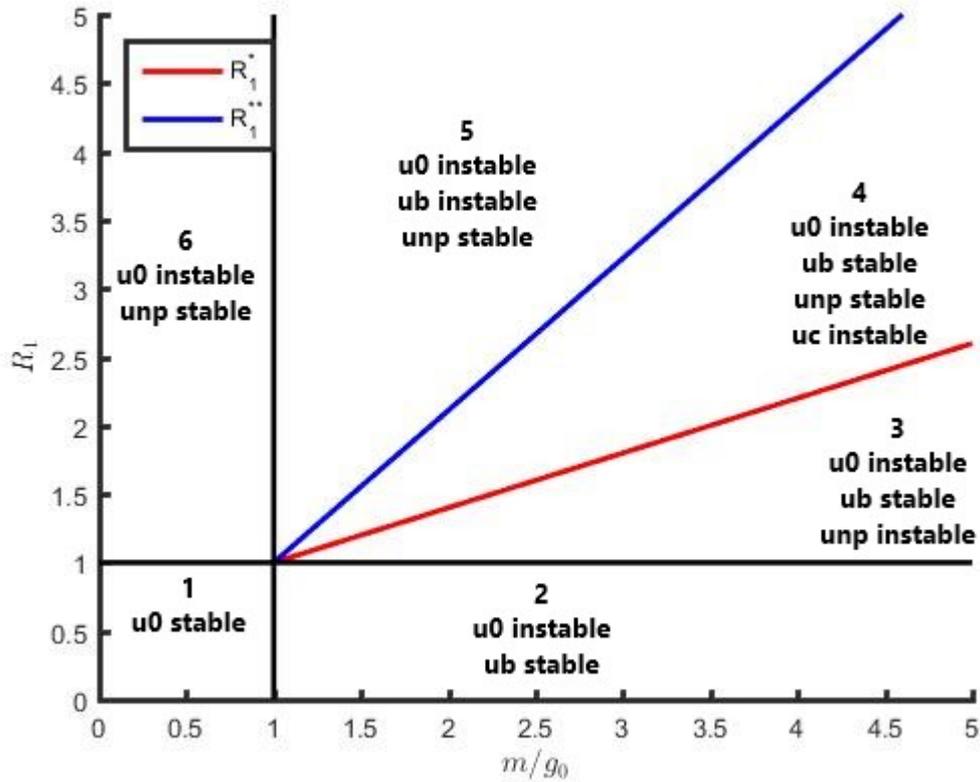


FIGURE 3.1 – Les différentes zones d’existences et de stabilité des états stationnaires. u^0 : Etat stationnaire trivial, u^b : Etat stationnaire blast, u^{np} : Etat stationnaire non pathologique, u^c : Etat stationnaire chronique, R_1 : le taux de reproduction net des cellules normales, $\frac{m}{g_0}$: le rapport entre le taux de division et le taux de mortalité des cellules leucémiques,

$$R_1^* = \left(\frac{k_1}{\theta}\right)^n \left(\frac{m - g_0}{cg_0}\right) + 1, \quad R_1^{**} = \left(\frac{k_1}{\alpha\theta}\right)^n \left(\frac{m - g_0}{cg_0}\right) + 1.$$

3.6 Simulations numériques

Afin de confirmer les résultats théoriques, et à l’aide du logiciel Matlab nous allons donner les simulations numériques suivantes.

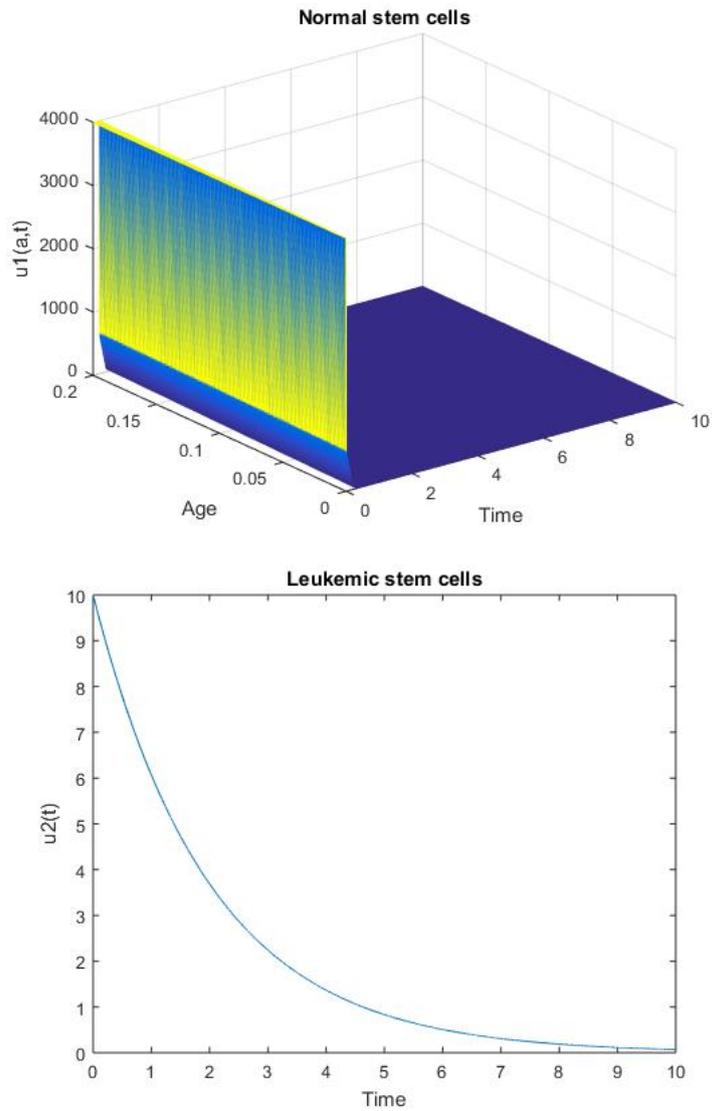


FIGURE 3.2 – Simulations numériques des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\varphi_1(a) = 0.85 \times \exp(-a)$, $\mu_1 = 0.005$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 0.8$, $m = 0.005$, $\alpha = 0.9$, $g_0 = 0.5$, $c = 0.1$, cas $R_1 < 1$ avec $R_1 = 0.1540$, nous sommes dans la zone 1 figure (3.1), alors l'état stationnaire trivial u^0 est stable, voir (Th 12). Nous remarquons que les cellules normales et les cellules leucémiques vont vers l'extinction.

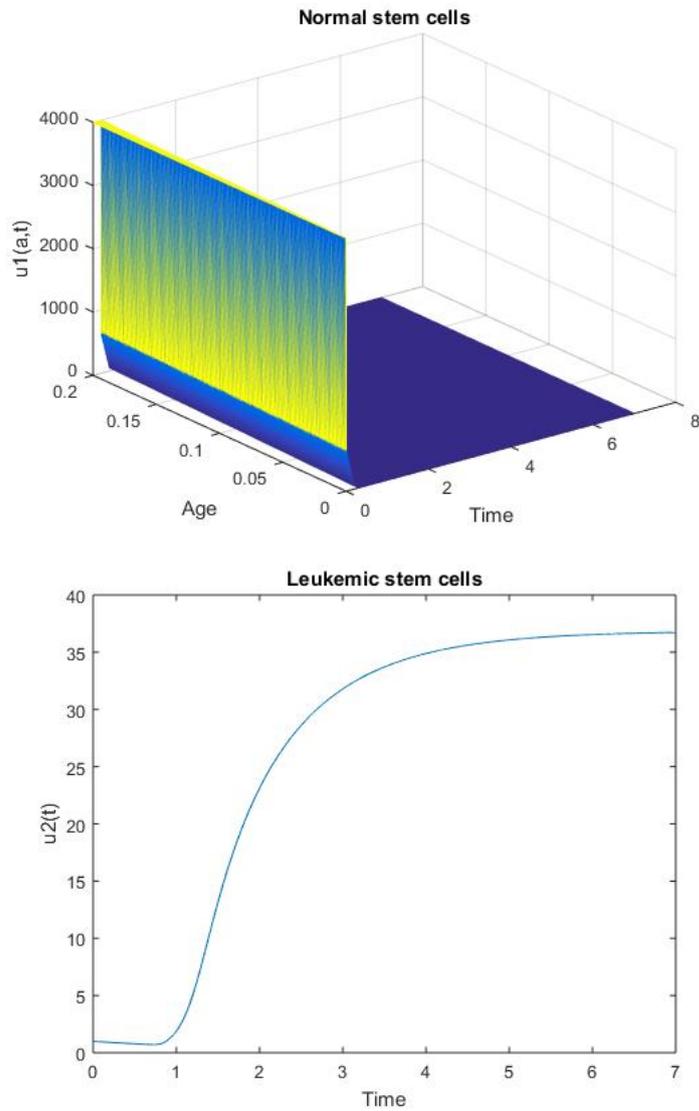


FIGURE 3.3 – Simulations numériques des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\varphi_1(a) = 0.85 \times \exp(-a)$, $\mu_1 = 0.005$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 0.8$, $m = 6$, $\alpha = 0.9$, $g_0 = 0.5$, $c = 0.01$, cas $R_1 < 1$ avec $R_1 = 0.1540$, nous sommes dans la zone 2 figure (3.1), alors u^0 est instable et u^b est stable, voir (Th 12; 13). Nous observons une croissance des cellules leucémiques et une disparition des cellules normales.

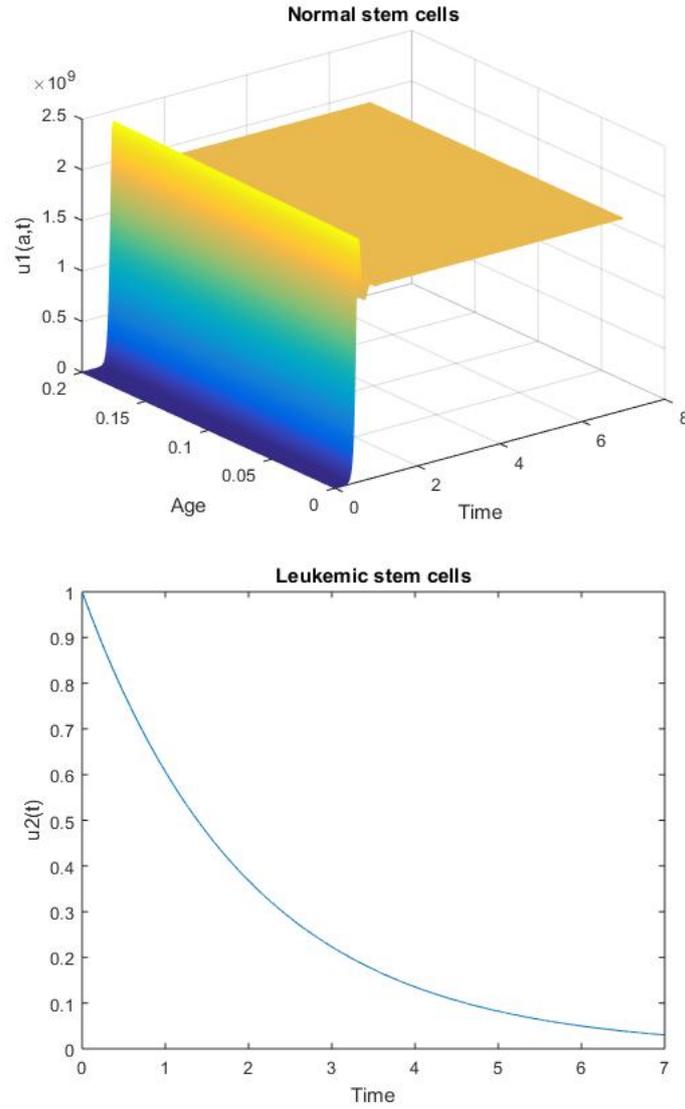


FIGURE 3.4 – Simulations numériques des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\varphi_1(a) = 25 \times \exp(-a)$, $\mu_1 = 0.005$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 0.8$, $m = 6$, $\alpha = 0.9$, $g_0 = 0.5$, $c = 0.01$, cas $R_1 > 1$, $R_1 > R_1^*$ avec $R_1 = 4.5295$, nous sommes dans la zone 5 figure (3.1), alors u^0 est instable, u^b est instable et u^{np} est stable, voir (Th 12; 13; 14).

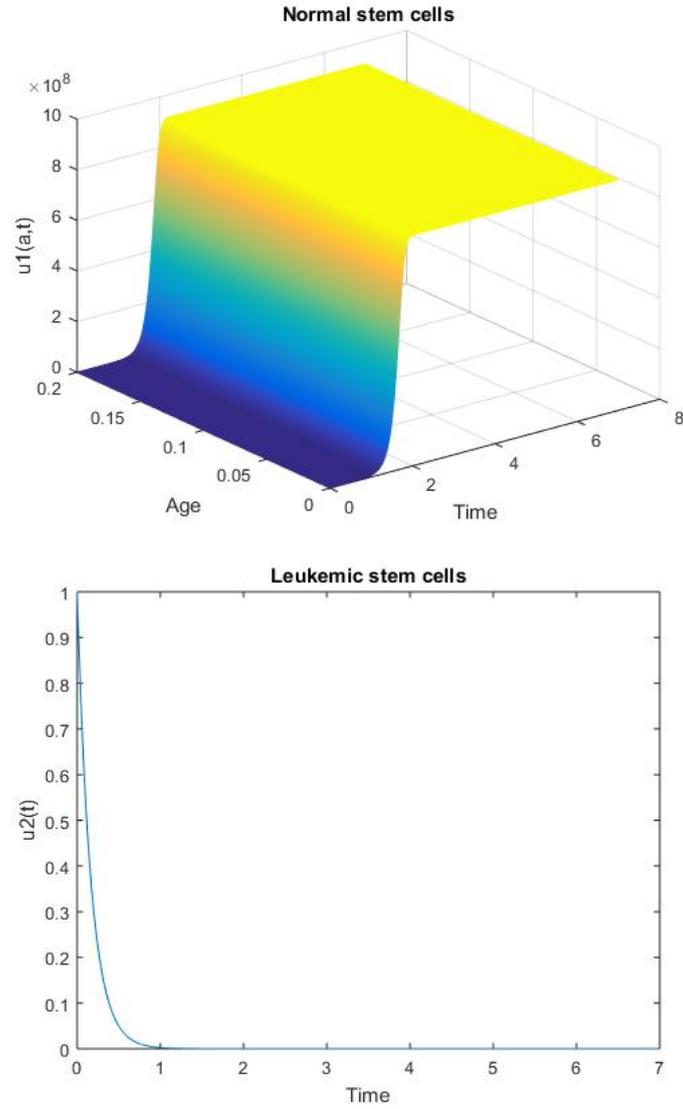


FIGURE 3.5 – Simulations numériques des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\varphi_1(a) = 10 \times \exp(-a)$, $\mu_1 = 0.005$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 0.8$, $m = 0.5$, $\alpha = 0.9$, $g_0 = 6$, $c = 0.1$, cas $R_1 > 1$ avec $R_1 = 1.8118$, nous sommes dans la zone 6 figure (3.1), alors u^0 est instable et u^{np} est stable, voir (Th 12; 14).

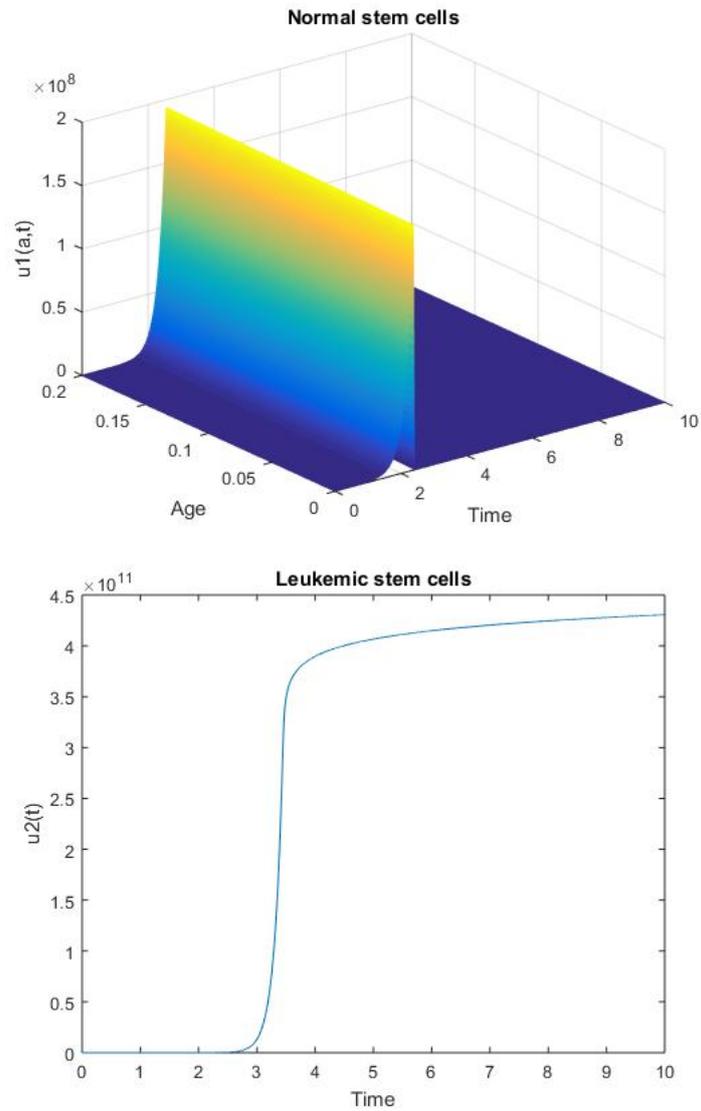


FIGURE 3.6 – Simulations numériques des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\varphi_1(a) = 8.22 \times \exp(-a)$, $\mu_1 = 0.005$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 25$, $k_1 = 0.8$, $m = 7$, $\alpha = 0.9$, $g_0 = 0.0004$, $c = 2.1529e-287$, cas $R_1 > 1$ et $R_1 < R_1^*$, nous sommes dans la zone 3 figure (3.1), nous avons $R_1 = 1.4893$, $R_1^* = 1.7757e + 83$, alors u^0 est instable, u^b est stable, u^{np} est instable, voir (Th 12 ; 13 ; 14).

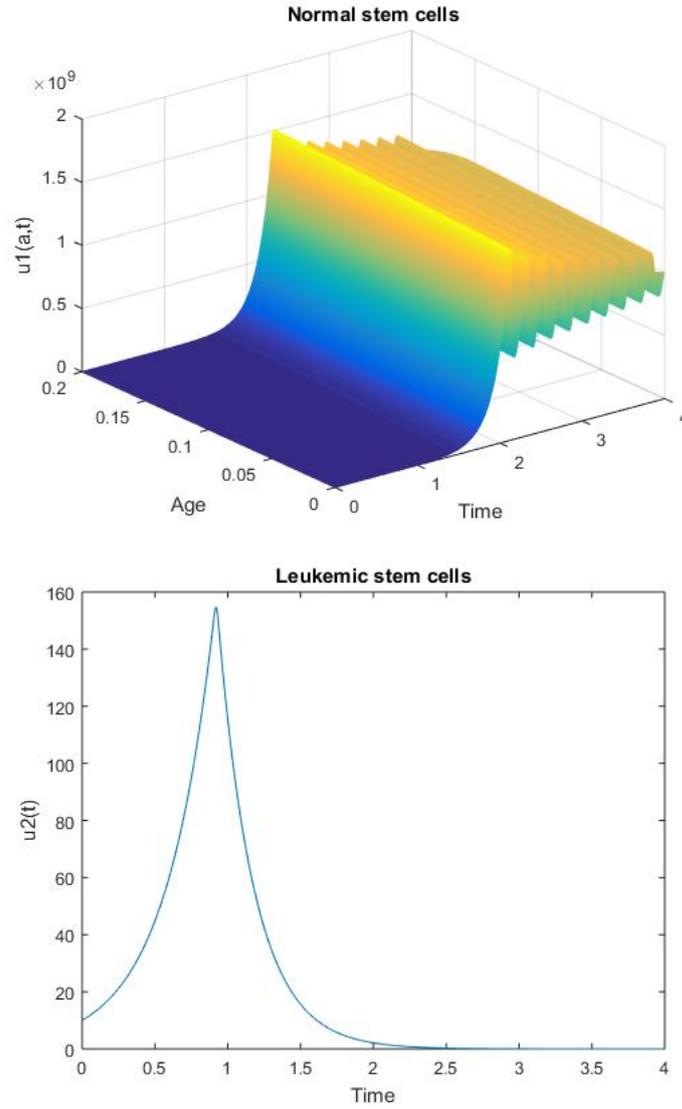


FIGURE 3.7 – Simulations numériques des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\varphi_1(a) = 9.22 \times \exp(-a)$, $\mu_1 = 0.005$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 35$, $k_1 = 0.8$, $m = 7$, $\alpha = 0.09$, $g_0 = 4$, $c = 2.1529e-287$, cas $R_1^* < R_1 < R_1^{**}$, nous sommes dans la zone 4 figure (3.1), nous avons $R_1^* = 1.001$, $R_1 = 1.6705$, $R_1^{**} = 2.6222e + 32$, alors u^c est instable, u^0 est instable, u^b est stable, u^{np} est stable, voir (Th 12 ; 13 ; 14 ; 15). Nous remarquons des oscillations pour les cellules normales et une extinction des cellules leucémiques.

3.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons établi un modèle mathématique hybride de la leucémie myéloïde chronique (voir [51]).

Notre analyse mathématique est basée sur la recherche des états stationnaires et l'étude de la stabilité locale. Les conditions de stabilité des états stationnaires sont données à travers la comparaison entre le taux de reproduction net R_1 et la quantité $\frac{m}{g_0}$ qui est le rapport entre le taux de division et le taux de mortalité des cellules leucémiques dans le modèle (3.2.1) (voir Th 12; 13; 14; 15). Ces états stationnaires sont schématisés dans la figure (3.1) qui représente six zones d'existences et de stabilité.

Dans la figure (3.1), si le taux de reproduction net R_1 et la quantité $\frac{m}{g_0}$ sont inférieur à 1, nous sommes dans la zone (1) avec un seul état stationnaire u^0 qui est toujours stable, alors qu'il devient instable dans les autres zones.

L'état stationnaire blaste existe dans les zones (2; 3; 4; 5) sous la condition $\frac{m}{g_0} > 1$ et il est stable dans le cas $R_1 < R_1^*$.

L'état stationnaire non pathologique existe dans le cas $R_1 > 1$ (zones 3; 4; 5; 6) et il change de stabilité suivant sa position par rapport à R_1^* . Le dernier état stationnaire est le chronique qui est toujours instable si $R_1^* < R_1 < R_1^{**}$ (voir zone 4).

A travers la figure (3.1), nous remarquons que le contrôle médical afin d'éradiquer la tumeur est intéressant dans la zone 5 et 6, là où l'état stationnaire blast est stable et l'état stationnaire non pathologique est instable. Une autre remarque importante concerne la figure 3.7, où nous observons des oscillations des cellules normales et cela peut être aussi un phénomène de bifurcation de Hopf. Ces deux remarques seront traitées dans notre futur travail.

Modèle mathématique Structuré en âge de la leucémie myeloide chronique

4.1 Introduction

Dans ce chapitre nous allons étudié un modèle mathématique structuré en âge de (**LMC**) développé par les auteurs ([2], [3], [13]) pour un cas particulier où les cellules souches normales et leucémiques se prolifèrent à partir des âges a_1 et a_2 respectivement.

Dans la première partie, nous avons commencé par la recherche des états stationnaires et la stabilité locale.

Dans la seconde partie nous avons transformé le modèle structuré en âge en un modèle différentiel ordinaire avec des taux de division et de mortalité constants. Le but est de voir le comportement des états stationnaires blaste et non pathologique sans l'utilisation de la condition de (**Ianneli**).

4.2 Présentation du modèle

On considère le modèle structuré en âge suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u_1(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial u_1(t, a)}{\partial a} = -\mu_1(a)u_1(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial u_2(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial u_2(t, a)}{\partial a} = -\mu_2(a)u_2(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_1(t, 0) = \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \int_0^A [u_1(t, a) + u_2(t, a)] da \right) u_1(t, a) da, \quad t \in [0, T], \\ u_2(t, 0) = \int_{a_2}^A \tilde{\varphi}_2 \left(a, k_2 \int_0^A [u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a)] da \right) u_2(t, a) da, \quad t \in [0, T], \\ u_1(0, a) = \phi_1(a), \quad a \in [0, A], \\ u_2(0, a) = \phi_2(a), \quad a \in [0, A], \end{array} \right. \quad (4.2.1)$$

En utilisant les fonctionnelles de Hill, la phase de l'homéostasie des (CSN) et (CSL) sont données par les deux équations

$$\tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \int_0^A [u_1(t, a) + u_2(t, a)] da \right) = \frac{\theta^n \varphi_1(a)}{\theta^n + \left(k_1 \int_0^A [u_1(t, a) + u_2(t, a)] da \right)^n}.$$

$$\tilde{\varphi}_2 \left(a, k_2 \int_0^A [u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a)] da \right) = \frac{\theta^n \varphi_2(a)}{\theta^n + \left(k_2 \int_0^A [u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a)] da \right)^n}.$$

avec

$u_1(t, a), u_2(t, a)$	la densité des (CSN) et des (CSL) à l'instant $t \in (0, T)$ et l'âge $a \in (0, A)$
$\phi_1(a), \phi_2(a)$	données initiales des (CSN) et (CSL)
$\mu_1(a), \mu_2(a)$	les taux de mortalités des (CSN) et des (CSL)
$\varphi_1(a), \varphi_2(a)$	les taux de divisions des (CSN) et des (CSL)
k_1, k_2	les coefficients de compétition entre (CSN) et des (CSL)
α	paramètre de compétition entre (CSN) et des (CSL) avec $\alpha \in]0, 1[$
θ	l'effet d'encombrement.

4.3 Existence des états stationnaires

Dans cette section, on analyse l'existence des états stationnaires de (4.2.1), où $u(a) = (u_1(a), u_2(a))$.

De (4.2.1), les états stationnaires vérifient le système suivant

$$\begin{cases} \frac{du_1}{da} = -\mu_1(a)u_1(a), & a \in (0, A] \\ \frac{du_2}{da} = -\mu_2(a)u_2(a), & a \in (0, A] \end{cases} \quad (4.3.1)$$

et

$$\begin{cases} u_1(0) = \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \int_0^A [u_1(a) + u_2(a)] da \right) u_1(a) da, & t \in [0, T], \\ u_2(0) = \int_{a_2}^A \tilde{\varphi}_2 \left(a, k_2 \int_0^A [u_1(a) + \alpha u_2(a)] da \right) u_2(a) da, & t \in [0, T], \end{cases} \quad (4.3.2)$$

alors, nous avons

$$\begin{cases} u_1(a) = u_1(0) e^{-\int_0^a \mu_1(s) ds} \\ u_2(a) = u_2(0) e^{-\int_0^a \mu_2(s) ds} \end{cases} \quad (4.3.3)$$

Soit $\pi_i(a) = e^{-\int_0^a \mu_i(s) ds}$, pour $i \in \{1, 2\}$ les probabilités de survie.

Si $u_i(0) = 0$ pour $i \in \{1, 2\}$, alors l'état stationnaire trivial est donné par $u^0(a) = (0, 0)$.

Si $u_i(0) \neq 0$ pour $i \in \{1, 2\}$, alors de (4.3.2) nous avons

$$\begin{cases} 1 = \int_{a_1}^A \frac{\theta^n \varphi_1(a) \pi_1(a)}{\theta^n + [k_1(u_1(0)L_1 + u_2(0)L_2)]^n} da, & t \in [0, T], \\ 1 = \int_{a_2}^A \frac{\theta^n \varphi_2(a) \pi_2(a)}{\theta^n + [k_2(u_1(0)L_1 + \alpha u_2(0)L_2)]^n} da, & t \in [0, T], \end{cases} \quad (4.3.4)$$

avec $L_i = \int_0^A \pi_i(a) da$, pour $i \in \{1, 2\}$.

A partir de (4.3.4), nous avons

$$\begin{cases} \theta^n + (k_1)^n [u_1(0)L_1 + u_2(0)L_2]^n = \theta^n \int_{a_1}^A \varphi_1(a)\pi_1(a) da, & t \in [0, T], \\ \theta^n + (k_2)^n [u_1(0)L_1 + \alpha u_2(0)L_2]^n = \theta^n \int_{a_2}^A \varphi_2(a)\pi_2(a, a_2) da, & t \in [0, T], \end{cases} \quad (4.3.5)$$

Soit $R_i = \int_{a_i}^A \varphi_i(a)\pi_i(a) da$, pour $i \in \{1, 2\}$ sont les taux de reproduction nets.

Soit $\theta_i^n = \left(\frac{\theta}{k_i}\right)^n$, pour $i \in \{1, 2\}$, alors nous obtenons les équations suivantes

$$\begin{cases} u_1(0)L_1 + u_2(0)L_2 = b_1. \\ u_1(0)L_1 + \alpha u_2(0)L_2 = b_2. \end{cases} \quad (4.3.6)$$

avec $b_i = \theta_i \sqrt[n]{R_i - 1}$, pour $i \in \{1, 2\}$, Notons q'une condition nécessaire pour avoir une solution de (4.3.6) est que les taux de reproductions nets $R_i > 1$.

Le système (4.3.6) peut être réécrit sous la forme suivante

$$\underbrace{\begin{pmatrix} L_1 & L_2 \\ L_1 & \alpha L_2 \end{pmatrix}}_A \begin{pmatrix} u_1(0) \\ u_2(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \end{pmatrix}$$

nous avons, $\det(A) = L_1 L_2 (\alpha - 1)$, avec $\det(A) \neq 0$, pour $\alpha > 1$, alors les solutions de (4.3.6) sont

$$\begin{cases} u_1(0) = \frac{\alpha b_1 - b_2}{L_1(\alpha - 1)} \\ u_2(0) = \frac{b_2 - b_1}{L_2(\alpha - 1)} \end{cases} \quad (4.3.7)$$

Notons q'une condition nécessaire pour avoir une solution de (4.3.7) est que les

deux taux de reproduction nets $R_i > 1$ et

$\left(\frac{k_1}{k_2}\right)^n (R_2 - 1) + 1 < R_1 < \left(\frac{k_1}{\alpha k_2}\right)^n (R_2 - 1) + 1$, alors l'état stationnaire chronique est

$$u^c(a) = \left(\frac{\alpha \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - \theta_2 \sqrt[n]{R_2 - 1}}{L_1(\alpha - 1)} \pi_1(a), \frac{\theta_2 \sqrt[n]{R_2 - 1} - \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}}{L_2(\alpha - 1)} \pi_2(a) \right)$$

Si $u_1(0) \neq 0$ et $u_2(0) = 0$, alors l'état stationnaire non pathologique est

$$u^{np}(a) = \left(\frac{\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}}{L_1} \pi_1(a), 0 \right).$$

Si $u_1(a_1) = 0$ et $u_2(a_2) \neq 0$, alors l'état stationnaire blaste est

$$u^b(a) = \left(0, \frac{\theta_2 \sqrt[n]{R_2 - 1}}{\alpha L_2} \pi_2(a) \right).$$

On donne le théorème d'existence des états stationnaires

Théorème 16

Le système (4.2.1) admet les états stationnaires suivants.

1. L'état stationnaire trivial $u^0(a)$ existe toujours.
2. Si $R_1 > 1$, alors l'état stationnaire non pathologique $u^{np}(a)$ existe.
3. Si $R_2 > 1$, alors l'état stationnaire blaste $u^b(a)$ existe.
4. Si $R_i > 1$, pour $i \in \{1, 2\}$ et $\left(\frac{k_1}{k_2}\right)^n (R_2 - 1) + 1 < R_1 < \left(\frac{k_1}{\alpha k_2}\right)^n (R_2 - 1) + 1$ alors l'état stationnaire chronique $u^c(a)$ existe.

4.4 Stabilité locale des états stationnaires

Dans cette section nous allons étudié la stabilité locale des états stationnaires du système (4.2.1).

Soit

$$\begin{cases} x_1(t, a) = u_1(t, a) - u_1(a), \\ x_2(t, a) = u_2(t, a) - u_2(a). \end{cases} \quad (4.4.1)$$

où $(u_1(a), u_2(a))$ c'est l'état stationnaire de (4.2.1).

On dérive les équations de (4.4.1),

$$\begin{cases} \frac{\partial x_1}{\partial t} + \frac{\partial x_1}{\partial a} = -\mu_1(a)x_1(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A) \\ \frac{\partial x_2}{\partial t} + \frac{\partial x_2}{\partial a} = -\mu_2(a)x_2(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A). \end{cases} \quad (4.4.2)$$

avec les conditions aux bord

$$\begin{cases} x_1(t, 0) = u_1(t, 0) - u_1(0), \\ x_2(t, 0) = u_2(t, 0) - u_2(0). \end{cases} \quad (4.4.3)$$

De (4.2.1) nous avons

$$\begin{aligned} u_1(t, 0) &= \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \int_0^A [u_1(t, a) + u_2(t, a)] da \right) u_1(t, a) da \\ &= \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \int_0^A (x_1(t, a) + u_1(a)) da + k_1 \int_0^A (x_2(t, a) + u_2(a)) da \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& (x_1(t, a) + u_1(a)) \, da \\
&= \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1(a, k_1(X_1(t) + U_1^*) + k_1(X_2(t) + U_2^*)) (x_1(t, a) + u_1(a)) \, da
\end{aligned}$$

Où $X_i(t) = \int_0^A x_i(t, a) \, da$ et $U_i^* = \int_0^A u_i(a) \, da$, pour $i \in \{1, 2\}$.

Nous avons

$$u_1(t, 0) = \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1[a, (k_1 X_1(t) + k_1 X_2(t)) + (k_1 U_1^* + k_1 U_2^*)] (x_1(t, a) + u_1(a)) \, da$$

$$u_1(t, 0) = \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1(a, X(t) + \tilde{U}) (x_1(t, a) + u_1(a)) \, da.$$

Où $X(t) = k_1(X_1(t) + X_2(t))$, $\tilde{U} = k_1(U_1^* + U_2^*)$.

Nous avons

$$\begin{aligned}
\tilde{\varphi}_1(a, X(t) + \tilde{U})(x_1(t, a) + u_1(a)) &= \left[\tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) + \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} X(t) + o(X(t)) \right] \\
& (x_1(t, a) + u_1(a)). \\
&= \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})x_1(t, a) + \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})u_1(a) + \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} X(t)x_1(t, a) \\
&+ \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} X(t)u_1(a) + o(X(t)).
\end{aligned}$$

D'autre part nous avons

$$u_1(0) = \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})u_1(a) \, da.$$

Alors, la première équation linéarisée de (4.4.3) au point (0, 0) est

$$x_1(t, 0) = \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})x_1(t, a) \, da + X(t) \int_{a_1}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} u_1(a) \, da \quad (4.4.4)$$

On applique la même chose sur la deuxième équation de (4.4.3), alors nous obtenons l'équation suivante

$$x_2(t, 0) = \int_{a_2}^A \tilde{\varphi}_2(a, \tilde{V})x_2(t, a) \, da + Y(t) \int_{a_2}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_2}{\partial \tilde{V}} u_2(a) \, da \quad (4.4.5)$$

où $Y(t) = k_2(X_1(t) + \alpha X_2(t))$ et $\tilde{V} = k_2(U_1^* + \alpha U_2^*)$.

De (4.4.2), (4.4.4) et (4.4.5) le système linéarisé est

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{\partial x_1}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial x_1}{\partial a}(t, a) = -\mu_1(a)x_1(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A) \\
\frac{\partial x_2}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial x_2}{\partial a}(t, a) = -\mu_2(a)x_2(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A) \\
X(t) = k_1 \left(\int_0^A x_1(t, a) da + \int_0^A x_2(t, a) da \right) = k_1 (X_1(t) + X_2(t)), \quad t \in [0, T] \\
Y(t) = k_2 \left(\int_0^A x_1(t, a) da + \alpha \int_0^A x_2(t, a) da \right) = k_2 (X_1(t) + \alpha X_2(t)), \quad t \in [0, T] \\
x_1(t, 0) = \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})x_1(t, a) da + X(t) \int_{a_1}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} u_1(a) da, \quad t \in [0, T] \\
x_2(t, 0) = \int_{a_2}^A \tilde{\varphi}_2(a, \tilde{V})x_2(t, a) da + Y(t) \int_{a_2}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_2}{\partial \tilde{V}} u_2(a) da, \quad t \in [0, T]
\end{array} \right. \quad (4.4.6)$$

On cherche des solutions sous la forme

$$x_1(t, a) = f_1(a)e^{\lambda t}, \quad x_2(t, a) = f_2(a)e^{\lambda t}, \quad \text{où } f_i(a) > 0, \text{ pour } i \in \{1, 2\} \text{ et } \lambda \in \mathbb{C}.$$

De (4.4.3), nous obtenons

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{df_i}{da} + (\lambda + \mu_i(a)) f_i(a) = 0, \quad i = 1, 2 \\
f_i(a) = f_i(0) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_i(s)) ds}, \quad i = 1, 2 \\
F_i = \int_0^A f_i(a) da, \quad i = 1, 2 \\
f_1(0) = \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) f_1(a) da + k_1 [F_1 + F_2] \int_{a_1}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da, \\
f_2(0) = \int_{a_2}^A \tilde{\varphi}_2(a, \tilde{V}) f_2(a) da + k_2 [F_1 + \alpha F_2] \int_{a_2}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_2}{\partial \tilde{V}}(a, \tilde{V}) u_2(a) da,
\end{array} \right. \quad (4.4.7)$$

A partir de la quatrième équation de (4.4.7) nous avons

$$f_1(0) = \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) f_1(a) da + k_1 \left[\int_0^A f_1(a) da + \int_0^A f_2(a) da \right] \int_{a_1}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da.$$

$$\begin{aligned}
f_1(0) &= \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) f_1(0) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds} da \\
&\quad + k_1 \left[\int_0^A f_1(0) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds} da + \int_0^A f_2(0) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_2(s)) ds} da \right] \int_{a_1}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da.
\end{aligned}$$

$$f_1(0) = f_1(0) \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds} da$$

$$\begin{aligned}
& + \left[k_1 f_1(0) \int_0^A e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds} da + k_1 f_2(0) \int_0^A e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_2(s)) ds} da \right] \int_{a_1}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da. \\
f_1(0) & = f_1(0) \int_{a_1}^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) e^{-\lambda a} \pi_1(a) da \\
& + \left[k_1 f_1(0) \int_0^A e^{-\lambda a} \pi_1(a) da + k_1 f_2(0) \int_0^A e^{-\lambda a} \pi_2(a) da \right] \\
& \int_{a_1}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da.
\end{aligned}$$

Soit $H_1 = \int_{a_1}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) u_1(a) da$, $K_1(a) = \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) \pi_1(a)$.

L'intégral dans l'équation (3.5.8) peut être prolonger de zéro jusqu'à l'infini , l'équation devient

$$f_1(0) = f_1(0) \hat{K}_1(\lambda) + H_1 k_1 f_1(0) \hat{\pi}_1(\lambda) + H_1 k_1 f_2(0) \hat{\pi}_2(\lambda) \quad (4.4.8)$$

Où $\hat{K}_1(\lambda)$, $\hat{\pi}_1(\lambda)$, $\hat{\pi}_2(\lambda)$ désignent, respectivement, les transformées de Laplace de $K_1(a)$, $\pi_1(a)$, $\pi_2(a)$.

A partir de la dernière équation de (4.4.7) nous avons

$$\begin{aligned}
f_2(0) & = \int_{a_2}^A \tilde{\varphi}_2(a, \tilde{V}) f_2(a) da + k_2 \left[\int_0^A f_1(a) da + \alpha \int_0^A f_2(a) da \right] \int_{a_2}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_2}{\partial \tilde{V}}(a, \tilde{V}) u_2(a) da. \\
f_2(0) & = \int_{a_2}^A \tilde{\varphi}_2(a, \tilde{V}) f_2(0) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_2(s)) ds} da \\
& + k_2 \left[\int_0^A f_1(0) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds} da + \alpha \int_0^A f_2(a_2) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_2(s)) ds} da \right] \int_{a_2}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_2}{\partial \tilde{V}}(a, \tilde{V}) u_2(a) da. \\
f_2(0) & = f_2(0) \int_{a_2}^A \tilde{\varphi}_2(a, \tilde{V}) e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_2(s)) ds} da \\
& + \left[k_2 f_1(0) \int_0^A e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s)) ds} da + \alpha k_2 f_2(0) \int_0^A e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_2(s)) ds} da \right] \int_{a_2}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_2}{\partial \tilde{V}}(a, \tilde{V}) u_2(a) da. \\
f_2(0) & = f_2(0) \int_{a_2}^A \tilde{\varphi}_2(a, \tilde{V}) e^{-\lambda a} \pi_2(a) da \\
& + \left[k_2 f_1(0) \int_0^A e^{-\lambda a} \pi_1(a) da + \alpha k_2 f_2(0) \int_0^A e^{-\lambda a} \pi_2(a) da \right] \\
& \int_{a_2}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_2}{\partial \tilde{V}}(a, \tilde{V}) u_2(a) da.
\end{aligned}$$

Soit $H_2 = \int_{a_2}^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_2}{\partial \tilde{V}}(a, \tilde{V}) u_2(a) da$, $K_2(a) = \tilde{\varphi}_2(a, \tilde{V}) \pi_2(a)$.

L'intégral dans la dernière équation de (3.5.8) peut être prolonger de zéro jusqu'à

l'infini, donc nous obtenons l'équation suivante

$$f_2(0) = f_2(0)\hat{K}_2(\lambda) + H_2k_2f_1(0)\hat{\pi}_1(\lambda) + \alpha H_2k_2f_2(0)\hat{\pi}_2(\lambda) \quad (4.4.9)$$

Où $\hat{K}_2(\lambda)$, $\hat{\pi}_1(\lambda)$, $\hat{\pi}_2(\lambda)$ désignent respectivement les transformées de Laplace $K_2(a)$, $\pi_1(a)$, $\pi_2(a)$.

De (4.4.8), (4.4.9), nous obtenons le système suivant

$$\begin{cases} f_1(0) \left[1 - \left(\hat{K}_1(\lambda) + H_1k_1\hat{\pi}_1(\lambda) \right) \right] - H_1k_1\hat{\pi}_2(\lambda)f_2(0) = 0. \\ f_2(0) \left[1 - \left(\hat{K}_2(\lambda) + \alpha H_2k_2\hat{\pi}_2(\lambda) \right) \right] - H_2k_2\hat{\pi}_1(\lambda)f_1(0) = 0. \end{cases} \quad (4.4.10)$$

Le système (4.4.10) peut être réécrit sous la forme matricielle suivante $A(\lambda)$

$$\begin{pmatrix} 1 - (\hat{K}_1(\lambda) + k_1H_1\hat{\pi}_1(\lambda)) & -k_1H_1\hat{\pi}_2(\lambda) \\ -H_2k_2\hat{\pi}_1(\lambda) & 1 - (\hat{K}_2(\lambda) + \alpha k_2H_2\hat{\pi}_2(\lambda)) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} f_1(0) \\ f_2(0) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

L'équation caractéristique correspond aux états stationnaires $(u_1(a), u_2(a))$ est donnée comme suit

$$A_1(\lambda)A_2(\lambda) - k_1k_2H_1H_2\hat{\pi}_1(\lambda)\hat{\pi}_2(\lambda) = 0 \quad (4.4.11)$$

avec

$$A_1(\lambda) = 1 - \left(\hat{K}_1(\lambda) + k_1H_1\hat{\pi}_1(\lambda) \right)$$

$$A_2(\lambda) = 1 - \left(\hat{K}_2(\lambda) + \alpha k_2H_2\hat{\pi}_2(\lambda) \right)$$

4.4.1 Stabilité d'état stationnaire trivial

Pour $u^0(a) = (0, 0)$ nous avons $H_1 = H_2 = 0$

Alors l'équation (4.4.11) devient

$A_1(\lambda)A_2(\lambda) = 0$, ceci implique que $A_1(\lambda) = 0$ ou $A_2(\lambda) = 0$.

Dans la suite, nous avons besoin de la proposition suivante.

Proposition 8

Soit $K_i(a) \geq 0$, pour $i \in \{1, 2\}$.

1. Si $\int_0^\infty K_i(a) da > 1$ alors l'équation $A_i(\lambda) = 0$ a une seule solution réelle positive λ .

2. Si $\int_0^\infty K_i(a) da < 1$ alors l'équation $A_i(\lambda) = 0$ n'a pas de solution complexe λ avec $Re(\lambda) > 0$.

nous avons $\hat{K}_i(0) = \int_0^\infty \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})\pi_1(a) da$

$$= \int_0^\infty \varphi_i(a)\pi_1(a) da$$

$$= \int_0^{a_1} \varphi_i(a)\pi_1(a) da + \int_{a_1}^\infty \varphi_i(a)\pi_1(a) da$$

$$= \int_{a_1}^\infty \varphi_i(a)\pi_1(a) da$$

$$= \int_{a_1}^\infty K_i(a) da$$

Dans ce cas nous avons

$$R_i = \int_{a_i}^\infty K_i(a) da, \text{ pour } i \in \{1, 2\}$$

Alors nous obtenons le résultat suivant.

Proposition 9

1. Si $R_i > 1$ alors l'équation $A_i(\lambda) = 0$ admet une solution réelle λ .
2. Si $R_i < 1$ alors l'équation $A_i(\lambda) = 0$ n'admet pas de solution complexe λ avec $Re(\lambda) > 0$.

Nous avons les résultats suivants.

Théorème 17

1. Si $\max_{1 \leq i \leq 2} R_i > 1$, alors $u^0(a)$ est instable.
2. Si $\max_{1 \leq i \leq 2} R_i < 1$, alors $u^0(a)$ est L.A.S.

4.4.2 Stabilité d'état stationnaire blaste

Pour $u^b = \left(0, \frac{\theta_2 \sqrt[3]{R_2 - 1}}{\alpha L_2} \pi_2(a)\right)$ nous avons $H_1 = 0$.

Alors l'équation (4.4.11) devient

$$A_1(\lambda)A_2(\lambda) = 0$$

Alors nous obtenons

$$1 = \hat{K}_1(\lambda) \text{ ou } 1 = \hat{K}_2(\lambda) + \alpha k_2 H_2 \hat{\pi}_2(\lambda).$$

Dans ce cas nous avons

$$\hat{K}_1(0) = \frac{(\alpha\theta)^n}{(\alpha\theta)^n + k_1^n b_2^n} R_1$$

Proposition 10

1. Si $R_1 > \left(\frac{k_1}{\alpha k_2}\right)^n (R_2 - 1) + 1$ alors l'équation $1 - \hat{K}_1(\lambda) = 0$ admet une solution réelle positive λ .
2. Si $R_1 < \left(\frac{k_1}{\alpha k_2}\right)^n (R_2 - 1) + 1$ alors l'équation $1 - \hat{K}_1(\lambda) = 0$ n'admet pas de solution complexe λ avec $Re(\lambda) > 0$.

Nous avons aussi $H_2 = \frac{-n(R_2 - 1)}{\alpha k_2 L_2 R_2}$.

Pour $S_1(\lambda) = \hat{K}_2(\lambda) + \alpha k_2 H_2 \hat{\pi}_2(\lambda)$, on donne le lemme suivant.

Lemme 5

Soit $R_2 > 1$, $\eta_2 = \min_{a \in [0, A]} \varphi_2(a)$, alors $S_1(\lambda) \geq 0$ ssi $n \leq \frac{\eta_2 \varphi_2}{R_2 - 1}$

Preuve 3

$$S_1(\lambda) = \hat{K}_2(\lambda) + \alpha k_2 H_2 \hat{\pi}_2(\lambda)$$

$$S_1(\lambda) = \int_0^A e^{-\lambda a} (K_2(a) + \alpha k_2 H_2 \pi_2(a)) da$$

$$S_1(\lambda) \geq 0 \text{ ssi } (K_2(a) + \alpha k_2 H_2 \pi_2(a)) \geq 0$$

$$K_2(a) + \alpha k_2 H_2 \pi_2(a) = \frac{\pi_2(a)}{L_2 R_2} [L_2 \varphi_2(a) - n(R_2 - 1)]$$

Il est nécessaire que

$$[L_2 \varphi_2(a) - n(R_2 - 1)] \geq 0 \Rightarrow n \leq \frac{L_2 \varphi_2(a)}{R_2 - 1} \text{ ssi } n \leq \frac{L_2 \eta_2}{R_2 - 1}.$$

D'autre part nous avons $\frac{d}{d\lambda} S_1(\lambda) = -a \int_0^A e^{-\lambda a} (K_2(a) + \alpha k_2 H_2 \pi_2(a)) da$.

Alors $S_1(\lambda)$ est stictement décroissante sous la condition $n \leq \frac{L_2 \eta_2}{R_2 - 1}$.

De plus

$$\begin{aligned} S_1(0) &= \int_0^A K_2(a) da + \alpha k_2 H_2 \int_0^A \pi_2(a) da = \int_0^A K_2(a) da + \alpha k_2 H_2 L_2 \\ &= \int_0^A K_2(a) da + \frac{-n(R_2 - 1)}{R_2}. \end{aligned}$$

Avec $\int_0^A K_2(a) da = 1$.

Alors $S_1(0) = 1 + \frac{-n(R_2 - 1)}{R_2}$.

Si $S_1(0) < 1$

$$1 + \frac{-n(R_2 - 1)}{R_2} < 1 \Rightarrow \frac{-n(R_2 - 1)}{R_2} < 0 \Rightarrow -n(R_2 - 1) < 0 \Rightarrow R_2 > 1.$$

Si $S_1(0) > 1$

$$1 + \frac{-n(R_2 - 1)}{R_2} > 1 \Rightarrow \frac{-n(R_2 - 1)}{R_2} > 0 \Rightarrow -n(R_2 - 1) > 0 \text{ (contradiction car on travaille dans le cas } R_2 > 1).$$

De plus $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} S_1(\lambda) = 0$.

On donne la proposition suivante.

Proposition 11

Si $S_1(0) < 1$ i.e $R_2 > 1$ alors l'équation $\hat{K}_2(\lambda) + \alpha k_2 H_2 \hat{\pi}_2(\lambda) = 0$ n'admet pas de solution complexe λ avec $Re(\lambda) > 0$.

Alors le théorème de stabilité est donné comme suit.

Théorème 18 Soit $R_2 > 1$ et $n \leq \frac{L_2 \eta_2}{(R_2 - 1)}$.

1. Si $R_2 > \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (R_1 - 1) + 1$ alors $u^b(a)$ est stable.
2. Si $R_2 < \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (R_1 - 1) + 1$ alors $u^b(a)$ est instable.

4.4.3 Stabilité d'état stationnaire non pathologique

Pour $u^{np}(a) = \left(\frac{\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}}{L_1} \pi_1(a), 0\right)$, l'équation (4.4.11) devient

$$A_1(\lambda)A_2(\lambda) = 0$$

Alors on obtient

$$1 = \hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda) \text{ ou } 1 = \hat{K}_2(\lambda).$$

Dans ce cas nous avons

$$\hat{K}_2(0) = \frac{(\theta)^n}{(\theta)^n + k_2^n b_1^n} R_2.$$

Alors on donne la proposition suivante.

Proposition 12

1. Si $R_2 > \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (R_1 - 1) + 1$ alors l'équation $1 - \hat{K}_2(\lambda) = 0$ admet une solution réelle positive λ .
2. Si $R_2 < \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (R_1 - 1) + 1$ alors l'équation $1 - \hat{K}_2(\lambda) = 0$ n'admet pas de solution complexe λ avec $Re(\lambda) > 0$.

nous avons aussi $H_1 = \frac{-n(R_1 - 1)}{k_1 L_1 R_1}$.

Pour $S_2(\lambda) = \hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda)$, on donne le lemme suivant.

Lemme 6

Soit $R_1 > 1$, $\eta_1 = \min_{a \in [0, A]} \varphi_1(a)$, alors $S_2(\lambda) \geq 0$ ssi $n \leq \frac{\eta_1 \varphi_2}{R_1 - 1}$

Preuve 4

$$S_2(\lambda) = \hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda)$$

$$S_2(\lambda) = \int_0^A e^{-\lambda a} (K_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a)) da$$

$$S_2(\lambda) \geq 0 \text{ ssi } (K_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a)) \geq 0$$

$$K_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a) = \frac{\pi_1(a)}{L_1 R_1} [L_1 \varphi_1(a) - n(R_1 - 1)]$$

Il est nécessaire que

$$[L_1 \varphi_1(a) - n(R_1 - 1)] \geq 0 \Rightarrow n \leq \frac{L_1 \varphi_1(a)}{R_1 - 1} \text{ ssi } n \leq \frac{L_1 \eta_1}{R_1 - 1}.$$

D'autre part nous avons $\frac{d}{d\lambda} S_2(\lambda) = -a \int_0^A e^{-\lambda a} (K_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a)) da$.

Alors $S(\lambda)$ est strictement décroissante sous la condition $n \leq \frac{L_1 \eta_1}{R_1 - 1}$.

De plus

$$\begin{aligned} S_2(0) &= \int_0^A K_1(a) da + k_1 H_1 \int_0^A \pi_1(a) da = \int_0^A K_1(a) da + k_1 H_1 L_1 \\ &= \int_0^A K_1(a) da + \frac{-n(R_1 - 1)}{R_1}. \end{aligned}$$

avec $\int_0^A K_1(a) da = 1$.

$$\text{Alors } S_2(0) = 1 + \frac{-n(R_1 - 1)}{R_1}.$$

Si $S_2(0) < 1$

$$1 + \frac{-n(R_1 - 1)}{R_1} < 1 \Rightarrow \frac{-n(R_1 - 1)}{R_1} < 0 \Rightarrow -n(R_1 - 1) < 0 \Rightarrow R_1 > 1.$$

Si $S_2(0) > 1$

$$1 + \frac{-n(R_1 - 1)}{R_1} > 1 \Rightarrow \frac{-n(R_1 - 1)}{R_1} > 0 \Rightarrow -n(R_1 - 1) > 0 \text{ (contradiction}$$

puisque on travaille dans le cas $R_1 > 1$).

De plus $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} S_2(\lambda) = 0$.

On donne la proposition suivante.

Proposition 13

Si $S_2(0) < 1$ i.e $R_1 > 1$ alors l'équation $\hat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda) = 0$ n'admet pas de solution complexe λ avec $Re(\lambda) > 0$.

Alors le théorème de stabilité est donné comme suit.

Théorème 19 Soit $R_1 > 1$ et $n \leq \frac{L_1 \eta_1}{(R_1 - 1)}$.

1. Si $R_2 < \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (R_1 - 1) + 1$ alors $u^{np}(a)$ est stable.
2. Si $R_2 > \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (R_1 - 1) + 1$ alors $u^{np}(a)$ est instable.

4.4.4 Stabilité d'état stationnaire chronique

Pour $u^c(a) = \left(\frac{\alpha \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - \theta_2 \sqrt[n]{R_2 - 1}}{L_1(\alpha - 1)} \pi_1(a), \frac{\theta_2 \sqrt[n]{R_2 - 1} - \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}}{L_2(\alpha - 1)} \pi_2(a) \right)$,
alors l'équation (4.4.11) devient

$$A_1(\lambda)A_2(\lambda) - k_1 k_2 H_1 H_2 \hat{\pi}_1(\lambda) \hat{\pi}_2(\lambda) = 0 \tag{4.4.12}$$

D'autre part nous avons

$$H_1 = \frac{-n(k_1 b_1)^{n-1}(\alpha b_1 - b_2)}{L_1(\alpha - 1)(\theta^n R_1)}$$

$$H_2 = \frac{-n(k_2 b_2)^{n-1}(b_2 - b_1)}{L_2(\alpha - 1)(\theta^n R_2)}.$$

Alors, pour démontrer l'instabilité de $u^c(a)$ il suffit de trouver au moins une valeur propre λ tels que $Re(\lambda) > 0$.

Nous avons

$$\begin{aligned} \det(A) |_{\lambda=0} &= A_1(0)A_2(0) - k_1k_2H_1H_2\hat{\pi}_1(0)\hat{\pi}_2(0). \\ &= k_1k_2H_1H_2L_1L_2(\alpha - 1). \end{aligned}$$

Nous avons $\det(A) |_{\lambda=0} < 0$, et $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \det(A) = +\infty$, donc il existe au moins une valeur propre λ_1 avec $Re(\lambda_1) > 0$, $\det(A) |_{\lambda=\lambda_1} = 0$, nous concluons que $u^c(a)$ est instable.

Le théorème de stabilité est donnée comme suit.

Théorème 20 Soit $R_i > 1$, pour $i \in \{1, 2\}$.

Si $\left(\frac{k_1}{k_2}\right)^n (R_2 - 1) + 1 < R_1 < \left(\frac{k_1}{\alpha k_2}\right)^n (R_2 - 1) + 1$ alors l'état stationnaire chronique $u^c(a)$ est instable.

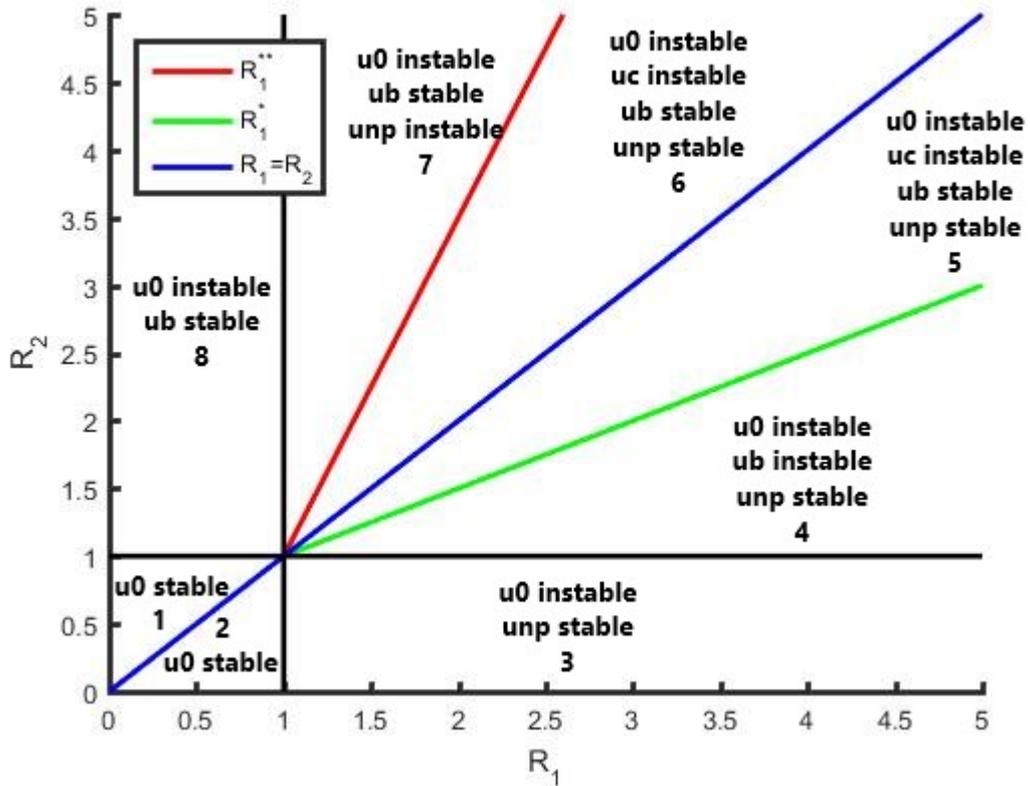


FIGURE 4.1 – Les différentes zones d’existence et de stabilité des états stationnaires. u_0 : Etat stationnaire trivial, u_b : Etat stationnaire blast, u_{np} : Etat stationnaire non pathologique, u_c : Etat stationnaire chronique, R_1 : le taux de reproduction net des cellules normales, R_2 : le taux de reproduction net des cellules leucémiques, $R_1^{**} = \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (R_1 - 1) + 1$, $R_1^* = \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (R_1 - 1) + 1$.

4.4.5 Simulations numériques

Afin de confirmer les résultats théoriques et à l’aide du logiciel Matlab nous allons donner les simulations numériques suivantes.

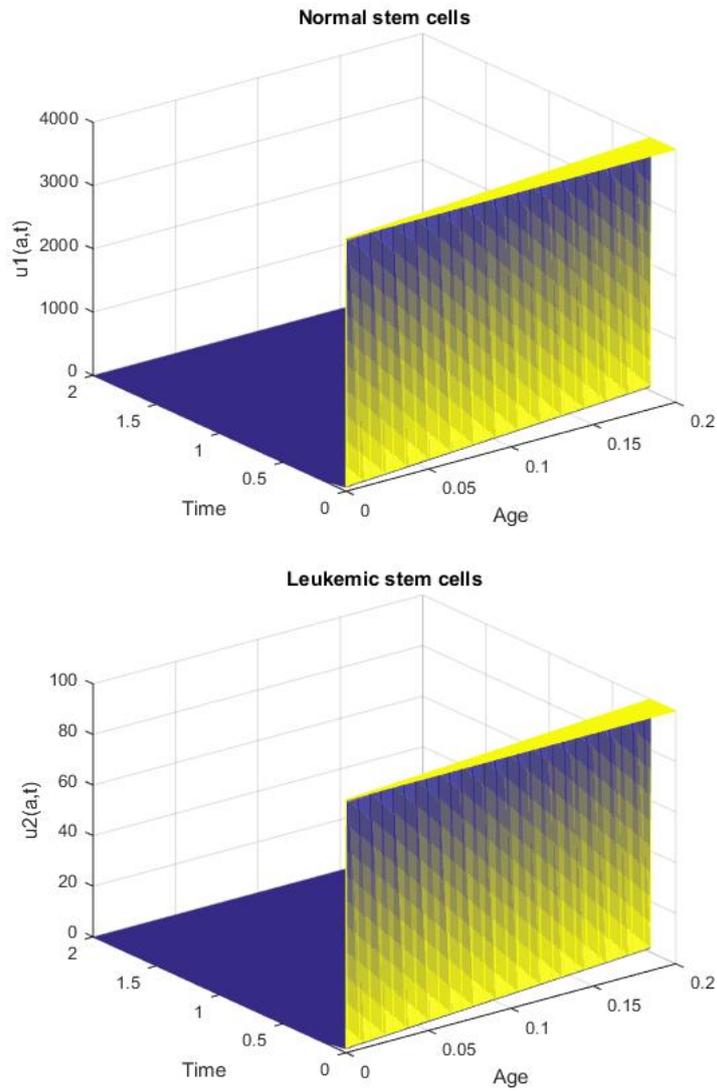


FIGURE 4.2 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $c_1 = 0.00009$, $c_2 = 0.00009$, $\mu_1 = 0.00005$, $\mu_2 = 0.00005$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 1$, $k_1 = 1$, $k_2 = 1$, $\alpha = 0.9$, cas $R_1 < 1$, $R_2 < 1$, avec $R_1 = 1.1925 \times 10^{-5}$ et $R_2 = 7.7495 \times 10^{-6}$, nous sommes dans la zone 1 figure 4.1, alors u_0^* est stable (voir th 17). Nous observons une distinction des deux types de cellules.

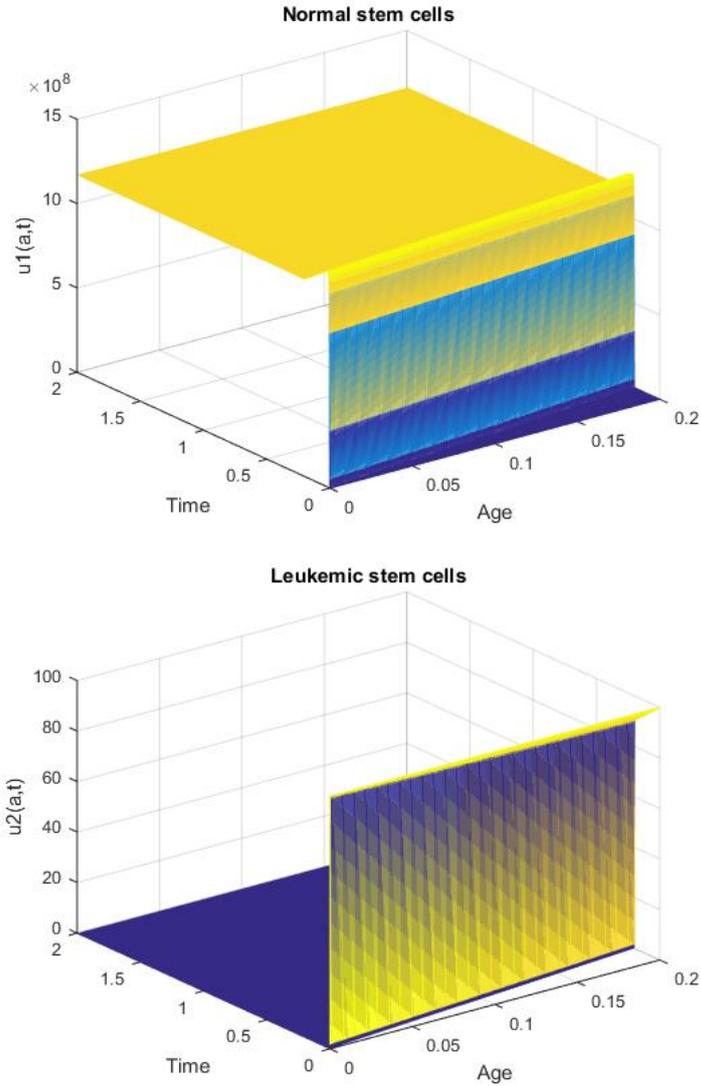


FIGURE 4.3 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $c_1 = 8$, $c_2 = 0.00009$, $\mu_1 = 0.05$, $\mu_2 = 0.5$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 1$, $k_1 = 1$, $k_2 = 1$, $\alpha = 0.9$, cas $R_1 > 1$, $R_2 < 1$, avec $R_1 = 1.0535$ et $R_2 = 7.1934 \times 10^{-6}$, nous sommes dans la zone 2 figure 4.1, alors u_0^* est instable, u^{np} est stable (voir th 17; 19).

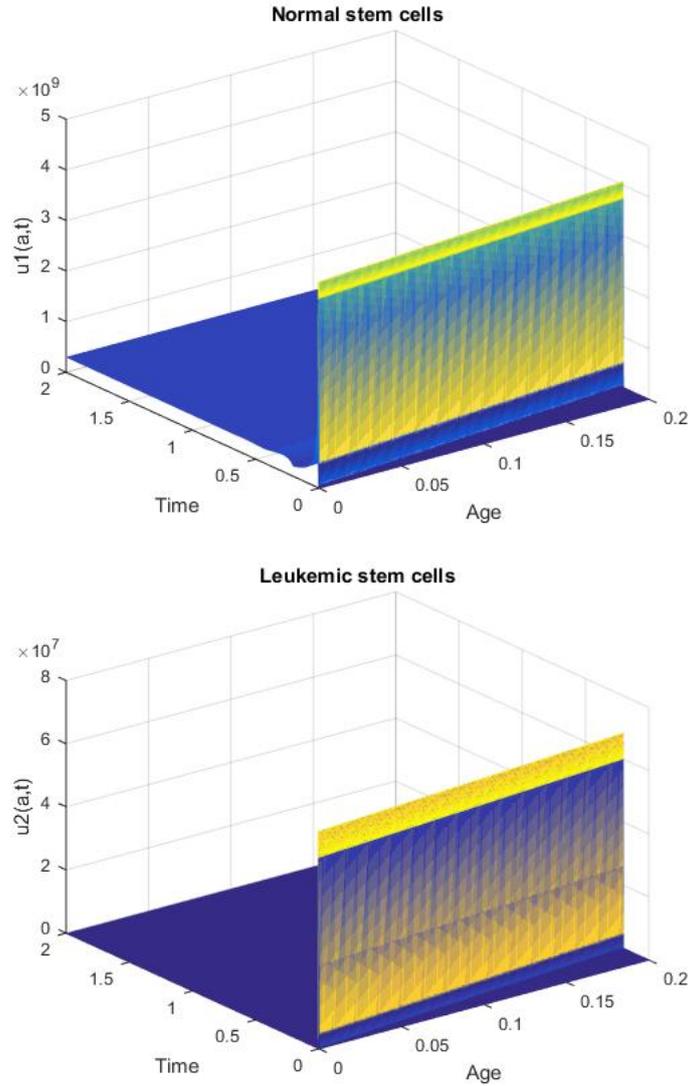


FIGURE 4.4 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $c_1 = 8$, $c_2 = 15$, $\mu_1 = 0.005$, $\mu_2 = 0.05$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 0.1$, $k_2 = 1$, $\alpha = 0.9$, cas $R_1 > 1$, $R_2 > 1$ et $R_2 < R_1^*$, avec $R_1 = 1.0593$, $R_2 = 1.2820$ et $R_1^* = 5.8063$, nous sommes dans la zone 3,4 figure 4.1, alors u_0^* est instable, u^{np} est stable et u^b est instable (voir th 17; 18; 19).

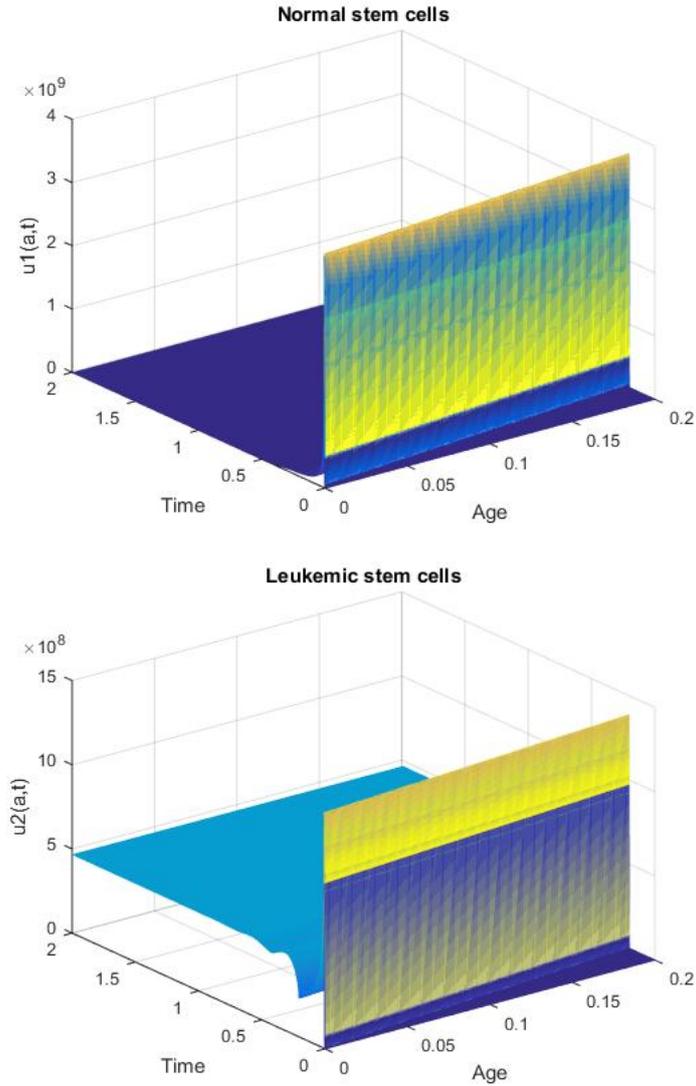


FIGURE 4.5 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $c_1 = 8$, $c_2 = 15$, $\mu_1 = 0.005$, $\mu_2 = 0.05$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 0.1$, $k_2 = 0.1$, $\alpha = 0.9$, cas $R_1 > 1$, $R_2 > 1$ et $R_2 > R_1^{**}$, avec $R_1 = 1.0593$, $R_2 = 1.2820$ et $R_1^{**} = 1.0593$, nous sommes dans la zone 7 figure 4.1, alors u_0^* est instable, u^{np} est instable et u^b est stable (voir th 17; 18; 19).

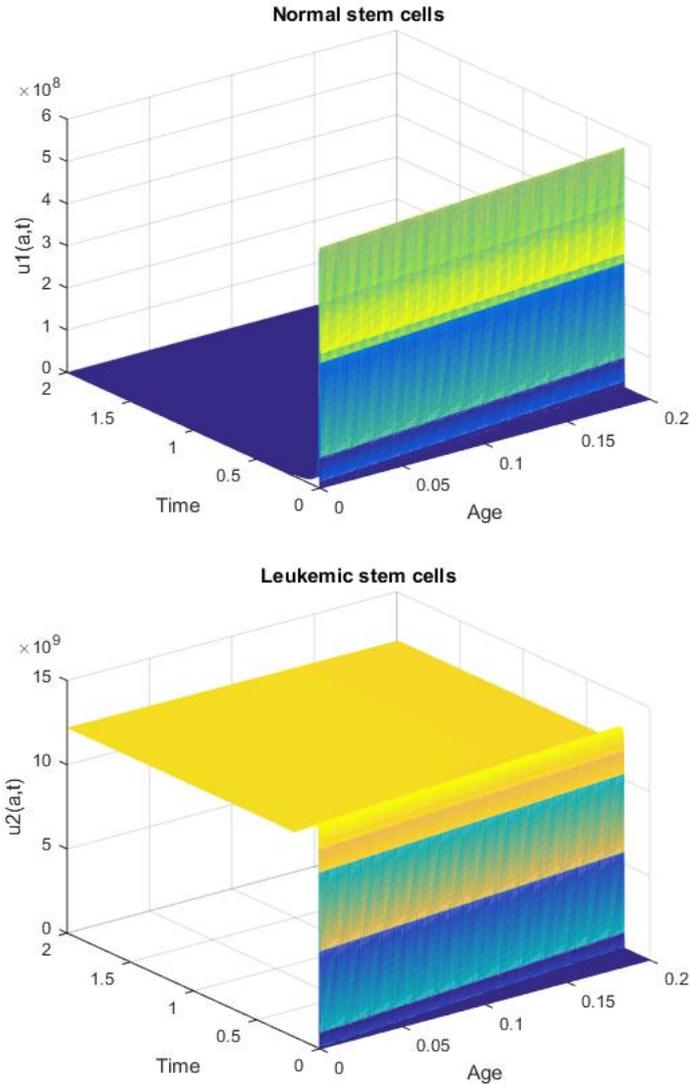


FIGURE 4.6 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $c_1 = 4$, $c_2 = 15$, $\mu_1 = 0.005$, $\mu_2 = 0.05$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 1$, $k_1 = 0.2$, $k_2 = 0.2$, $\alpha = 0.9$, cas $R_1 < 1$, $R_2 > 1$ et $R_2 > R_1^{**}$, avec $R_1 = 0.5297$, $R_2 = 1.2820$ et $R_1^{**} = 0.5297$, nous sommes dans la zone 8 figure 4.1, alors u_0^* est instable et u^b est stable (voir th 17; 18).

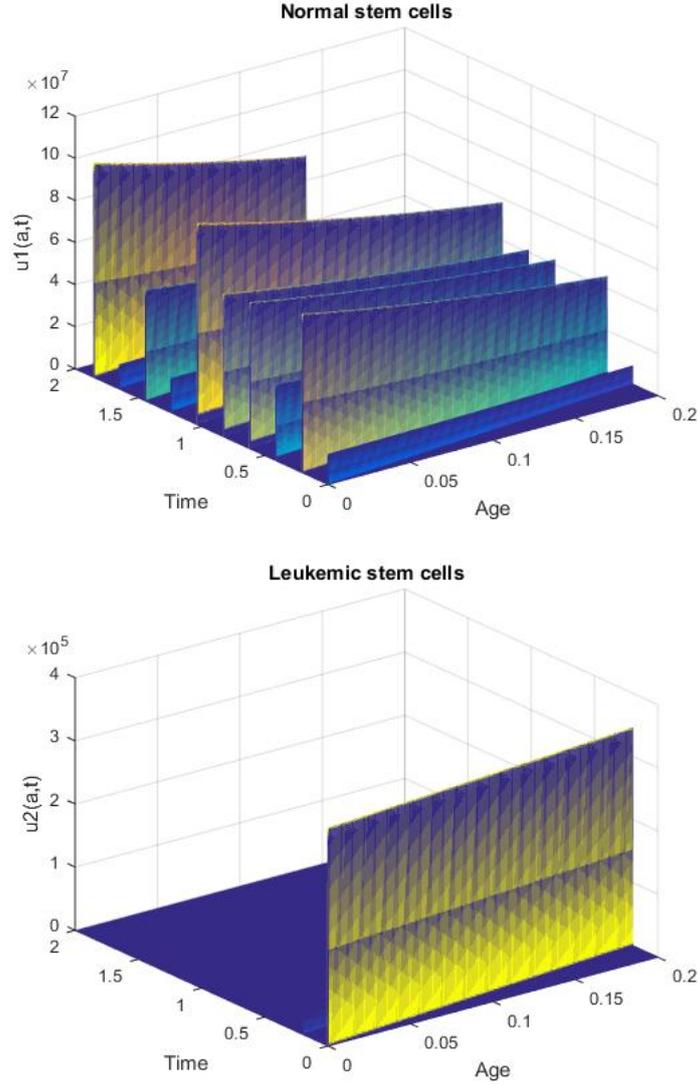


FIGURE 4.7 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $c_1 = 20$, $c_2 = 19$, $\mu_1 = 2.5$, $\mu_2 = 0.0003$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 15$, $k_1 = 22$, $k_2 = 30$, $\alpha = 0.4$, cas $R_1 > 1$, $R_2 > 1$ et $R_1^* < R_2 > R_1^{**}$, avec $R_1 = 1.9593$, $R_2 = 1.6360$, $R_1^* = 1.0001$ et $R_1^{**} = 101.5583$, nous sommes dans la zone 4-5 figure 4.1, alors u_0^* est instable, u^c est instable, u^b est stable et u^{np} est stable (voir th 17; 18; 19; 20). Nous observons des oscillations pour les cellules normales et une distinction des cellules leucémiques.

4.5 Etude du modèle pour φ_i et μ_i constants

Dans le but de voir le comportement général des deux états stationnaires blast et non pathologique, nous avons transformé le modèle (4.2.1) en un modèle différentiel ordinaire pour des taux de division et de mortalité constants.

Nous allons intégrer les équations du modèle (4.2.1), nous obtenons le système suivant

$$\begin{cases} \frac{dU_1}{dt} = u_1(t, 0) - \mu_1 U_1(t) \\ \frac{dU_2}{dt} = u_2(t, 0) - \mu_2 U_2(t) \end{cases} \quad (4.5.1)$$

avec

$$\begin{cases} u_1(t, 0) = \frac{\theta^n \varphi_1 U_1(t)}{\theta^n + [k_1 (U_1(t) + U_2(t))]^n} \\ u_2(t, 0) = \frac{\theta^n \varphi_2 U_2(t)}{\theta^n + [k_2 (U_1(t) + \alpha U_2(t))]^n} \end{cases} \quad (4.5.2)$$

Alors, nous avons obtenu le système suivant

$$\begin{cases} \frac{dU_1}{dt} = \frac{\theta^n \varphi_1 U_1(t)}{\theta^n + [k_1 (U_1(t) + U_2(t))]^n} - \mu_1 U_1(t) \\ \frac{dU_2}{dt} = \frac{\theta^n \varphi_2 U_2(t)}{\theta^n + [k_2 (U_1(t) + \alpha U_2(t))]^n} - \mu_2 U_2(t) \end{cases} \quad (4.5.3)$$

avec les conditions initiales

$$U_1(0) = \tilde{\phi}_1, U_2(0) = \tilde{\phi}_2 \quad (4.5.4)$$

4.5.1 Existence de la solution globale

Théorème 21 *Le système (4.5.3-4.5.4) admet une unique solution bornée dans \mathbb{R}^2 , pour $t \geq 0$.*

4.5.2 Existence des équilibres

Dans cette section on analyse l'existence des équilibres de (4.5.3), de la forme $U^* = (U_1^*, U_2^*)$.

A partir de (4.5.3), nous avons

$$\begin{cases} \frac{dU_1^*}{dt} = 0 \text{ ssi } \frac{\theta^n \varphi_1 U_1^*}{\theta^n + [k_1 (U_1^* + U_2^*)]^n} - \mu_1 U_1^* = 0 \\ \frac{dU_2^*}{dt} = 0 \text{ ssi } \frac{\theta^n \varphi_2 U_2^*}{\theta^n + [k_2 (U_1^* + \alpha U_2^*)]^n} - \mu_2 U_2^* = 0 \end{cases} \quad (4.5.5)$$

Ceci implique

$$\begin{cases} U_1^* = 0 \text{ ou } U_1^* = B_1 - U_2. \\ U_2^* = 0 \text{ ou } U_2^* = \frac{B_2 - U_1}{\alpha}. \end{cases} \quad (4.5.6)$$

avec $B_i = \frac{\theta}{k_i} \sqrt[n]{\frac{\varphi_i}{\mu_i}} - 1$, pour $i = \{1, 2\}$.

Le système (4.5.3) admet quatre équilibres.

$U_0^* = (0, 0)$ l'équilibre trivial.

$U_b^* = (0, \frac{B_2}{\alpha})$ l'équilibre blaste.

$U_{np}^* = (B_1, 0)$ l'équilibre non pathologique.

$U_c^* = (\frac{\alpha B_1 - B_2}{\alpha - 1}, \frac{B_2 - B_1}{\alpha - 1})$ l'équilibre chronique.

Le théorème d'existence des équilibres est donné comme suit.

Théorème 22

1. L'équilibre trivial existe toujours.
2. Si $\varphi_2 > \mu_2$, alors l'équilibre blaste existe.
3. Si $\varphi_1 > \mu_1$, alors l'équilibre non pathologique existe.
4. Soit $\varphi_i > \mu_i$, pour $i \in \{1, 2\}$. Si $\alpha B_1 < B_2 < B_1$, alors l'équilibre chronique existe.

4.5.3 Stabilité locale des équilibres

Soit

$$\begin{aligned} F_1(U_1, U_2) &= \frac{\theta^n \varphi_1 U_1(t)}{\theta^n + [k_1 (U_1(t) + U_2(t))]^n} - \mu_1 U_1(t) \\ F_2(U_1, U_2) &= \frac{\theta^n \varphi_2 U_2(t)}{\theta^n + [k_2 (U_1(t) + \alpha U_2(t))]^n} - \mu_2 U_2(t) \end{aligned}$$

alors, nous obtenons

$$\frac{\partial F_1}{\partial U_1} = \frac{\theta^n \varphi_1}{\theta^n + k_1^n (U_1 + U_2)^n} - \frac{nk_1^n (U_1 + U_2)^{n-1} \theta^n \varphi_1 U_1}{[\theta^n + k_1^n (U_1 + U_2)^n]^2} - \mu_1$$

$$\frac{\partial F_1}{\partial U_2} = -\frac{nk_1^n(U_1 + U_2)^{n-1}\theta^n\varphi_1U_1}{[\theta^n + k_1^n(U_1 + U_2)^n]^2}$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial U_1} = -\frac{nk_2^n(U_1 + \alpha U_2)^{n-1}\theta^n\varphi_2U_2}{[\theta^n + k_2^n(U_1 + \alpha U_2)^n]^2}$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial U_2} = \frac{\theta^n\varphi_2}{\theta^n + k_2^n(U_1 + \alpha U_2)^n} - \frac{n\alpha k_2^n(U_1 + \alpha U_2)^{n-1}\theta^n\varphi_2U_2}{[\theta^n + k_2^n(U_1 + \alpha U_2)^n]^2} - \mu_2$$

4.5.4 Stabilité de l'équilibre trivial

Nous avons

$$J(0, 0) = \begin{pmatrix} \varphi_1 - \mu_1 & 0 \\ 0 & \varphi_2 - \mu_2 \end{pmatrix}$$

alors, les valeurs propres sont données par $\lambda_{i,0} = \varphi_i - \mu_i$, pour $i \in \{1, 2\}$.

Théorème 23

1. Si $\max_{1 \leq i \leq 2} \lambda_{i,0} < 0$, alors l'équilibre trivial est L.A.S.
2. Si $\max_{1 \leq i \leq 2} \lambda_{i,0} > 0$, alors l'équilibre trivial est instable.

4.5.5 Stabilité de l'équilibre blaste

Nous avons

$$\frac{\partial F_1}{\partial U_1} \Big|_{U_b^*} = \frac{\theta^n \alpha^n \varphi_1}{\theta^n \alpha^n + k_1^n B_2^n} - \mu_1.$$

$$\frac{\partial F_1}{\partial U_2} \Big|_{U_b^*} = 0.$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial U_1} \Big|_{U_b^*} = \frac{-n\theta^n k_2^n B_2^n \varphi_2}{\alpha [\theta^n + k_2^n B_2^n]^2} = \frac{n\mu_2}{\alpha} \left[\frac{\mu_2}{\varphi_2} - 1 \right].$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial U_2} \Big|_{U_b^*} = n\mu_2 \left[\frac{\mu_2}{\varphi_2} - 1 \right].$$

Alors

$$J\left(0, \frac{B_2}{\alpha}\right) = \begin{pmatrix} \frac{\theta^n \alpha^n \varphi_1}{\theta^n \alpha^n + k_1^n B_2^n} - \mu_1 & 0 \\ \frac{n\mu_2}{\alpha} \left[\frac{\mu_2}{\varphi_2} - 1 \right] & n\mu_2 \left[\frac{\mu_2}{\varphi_2} - 1 \right] \end{pmatrix}$$

alors, les valeurs propres sont données par

$\lambda_{1,b} = \frac{\theta^n \alpha^n \varphi_1}{\theta^n \alpha^n + k_1^n B_2^n} - \mu_1$, $\lambda_{2,b} = n\mu_2 \left[\frac{\mu_2}{\varphi_2} - 1 \right] < 0$ (condition d'existence d'équilibre blaste).

Si $\lambda_{1,b} > 0 \Leftrightarrow B_2 < \alpha B_1$ i.e $\frac{\varphi_2}{\mu_2} < 1 + \frac{\alpha^n k_2^n}{k_1^n} \left(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1 \right)$.

Si $\lambda_{1,b} < 0 \Leftrightarrow B_2 > \alpha B_1$ i.e $\frac{\varphi_2}{\mu_2} > 1 + \frac{\alpha^n k_2^n}{k_1^n} \left(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1 \right)$.

Théorème 24 Soit $\varphi_2 > \mu_2$.

1. Si $\frac{\varphi_2}{\mu_2} > 1 + \frac{\alpha^n k_2^n}{k_1^n} \left(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1 \right)$, alors l'équilibre blaste est L.A.S.
2. Si $\frac{\varphi_2}{\mu_2} < 1 + \frac{\alpha^n k_2^n}{k_1^n} \left(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1 \right)$, alors l'équilibre blaste est instable.

4.5.6 Stabilité de l'équilibre non pathologique

Nous avons

$$\frac{\partial F_1}{\partial U_1} \Big|_{U_{np}^*} = n\mu_1 \left[\frac{\mu_1}{\varphi_1} - 1 \right].$$

$$\frac{\partial F_1}{\partial U_2} \Big|_{U_{np}^*} = n\mu_1 \left[\frac{\mu_1}{\varphi_1} - 1 \right].$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial U_1} \Big|_{U_{np}^*} = 0.$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial U_2} \Big|_{U_{np}^*} = \frac{\theta^n \varphi_2}{\theta^n + k_2^n B_1^n} - \mu_2.$$

Alors

$$J(B_1, 0) = \begin{pmatrix} n\mu_1 \left[\frac{\mu_1}{\varphi_1} - 1 \right] & n\mu_1 \left[\frac{\mu_1}{\varphi_1} - 1 \right] \\ 0 & \frac{\theta^n \varphi_2}{\theta^n + k_2^n B_1^n} - \mu_2 \end{pmatrix}$$

Alors, les valeurs propres sont données par

$$\lambda_{1,np} = n\mu_1 \left[\frac{\mu_1}{\varphi_1} - 1 \right] < 0 \text{ (condition d'existence d'équilibre blaste),}$$

$$\text{et } \lambda_{2,np} = \frac{\theta^n \varphi_2}{\theta^n + k_2^n B_1^n} - \mu_2.$$

Si $\lambda_{2,np} > 0 \Leftrightarrow B_2 > B_1$ i.e $\frac{\varphi_2}{\mu_2} > 1 + \frac{k_2^n}{k_1^n} \left(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1 \right)$

Si $\lambda_{2,np} < 0 \Leftrightarrow B_2 < B_1$ i.e $\frac{\varphi_2}{\mu_2} < 1 + \frac{k_2^n}{k_1^n} \left(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1 \right)$

Théorème 25 Soit $\varphi_1 > \mu_1$.

1. Si $\frac{\varphi_2}{\mu_2} < 1 + \frac{k_2^n}{k_1^n} \left(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1 \right)$, alors l'équilibre non pathologique est L.A.S.
2. Si $\frac{\varphi_2}{\mu_2} > 1 + \frac{k_2^n}{k_1^n} \left(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1 \right)$, alors l'équilibre non pathologique est instable.

4.5.7 Stabilité de l'équilibre chronique

Nous avons

$$\frac{\partial F_1}{\partial U_1} \Big|_{U_c^*} = \frac{-nk_1^n \mu_1^2 B_1^{n-1} U_1^*}{\theta^n \varphi_1}.$$

$$\frac{\partial F_1}{\partial U_2} \Big|_{U_c^*} = \frac{-nk_1^n \mu_1^2 B_1^{n-1} U_1^*}{\theta^n \varphi_1}.$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial U_1} \Big|_{U_c^*} = \frac{-nk_2^n \mu_2^2 B_2^{n-1} U_2^*}{\theta^n \varphi_2}.$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial U_2} \Big|_{U_c^*} = \frac{-n\alpha k_2^n \mu_2^2 B_2^{n-1} U_2^*}{\theta^n \varphi_2}.$$

Alors

$$J(U_1^*, U_2^*) = \begin{pmatrix} \frac{-nk_1^n \mu_1^2 B_1^{n-1} U_1^*}{\theta^n \varphi_1} & \frac{-nk_1^n \mu_1^2 B_1^{n-1} U_1^*}{\theta^n \varphi_1} \\ \frac{-nk_2^n \mu_2^2 B_2^{n-1} U_2^*}{\theta^n \varphi_2} & \frac{-n\alpha k_2^n \mu_2^2 B_2^{n-1} U_2^*}{\theta^n \varphi_2} \end{pmatrix}$$

Nous avons

$$\det(J - \lambda Id) = \lambda^2 + a_1 \lambda + a_2, \text{ avec}$$

$$a_1 = \frac{nk_1^n \mu_1^2 B_1^{n-1} U_1^*}{\theta^n \varphi_1} + \frac{n\alpha k_2^n \mu_2^2 B_2^{n-1} U_2^*}{\theta^n \varphi_2}.$$

$$a_2 = \frac{n^2 k_1^n k_2^n \mu_1^2 \mu_2^2 B_1^{n-1} B_2^{n-1} U_1^* U_2^*}{(\theta^n)^2 \varphi_1 \varphi_2} (\alpha - 1).$$

Nous avons $a_1 > 0$ et $a_1 a_2 < 0$, par le théorème de Routh-Hurwitz l'équilibre chronique est instable.

Théorème 26 Soit $\varphi_i > \mu_i$, pour $i \in \{1, 2\}$.

Si $\alpha B_1 < B_2 < B_1$, alors l'équilibre chronique est instable.

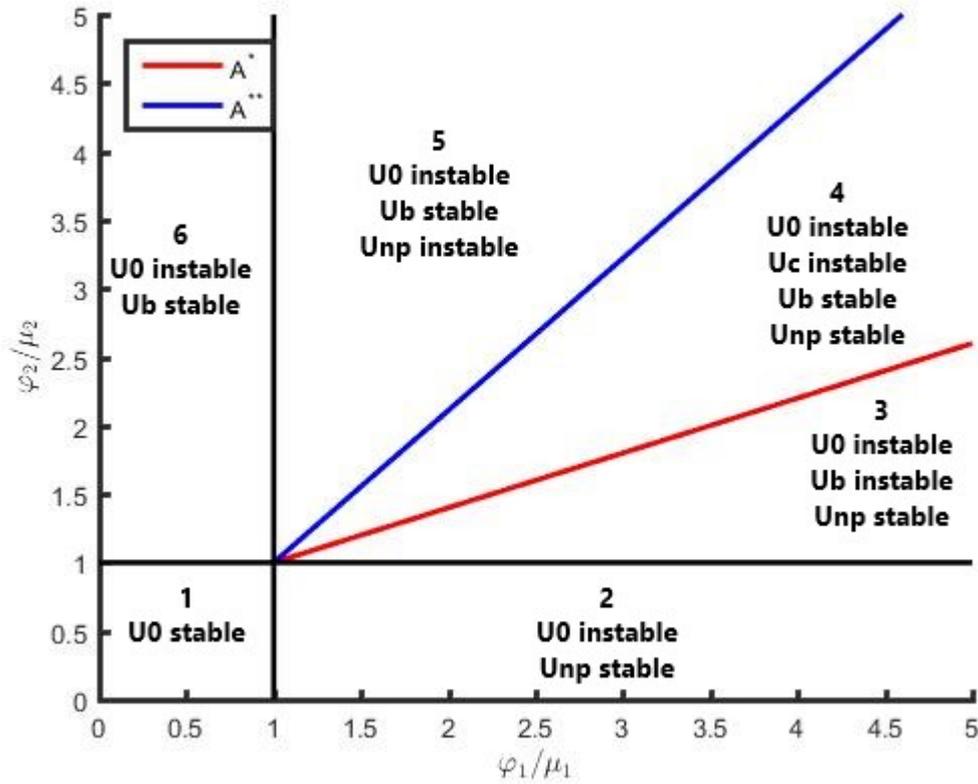


FIGURE 4.8 – Les différentes zones d'existence et de stabilité des équilibres.

U^0 : Equilibre trivial, U^b : Equilibre blast, U^{np} : Equilibre non pathologique,
 U^c : Equilibre chronique, $\frac{\varphi_1}{\mu_1}$: le rapport entre le taux de division et le taux
de mortalité des cellules normales, $\frac{\varphi_2}{\mu_2}$: le rapport entre le taux de division et
le taux de mortalité des cellules leucémiques, $A_1^{**} = \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n \left(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1\right) + 1$, $A^* =$
 $\left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n \left(\frac{\varphi_1}{\mu_1} - 1\right) + 1$.

4.5.8 Simulations numériques

Afin de confirmer les résultats théoriques et à l'aide du logiciel Matlab, nous
allons donner les simulations numériques suivantes.

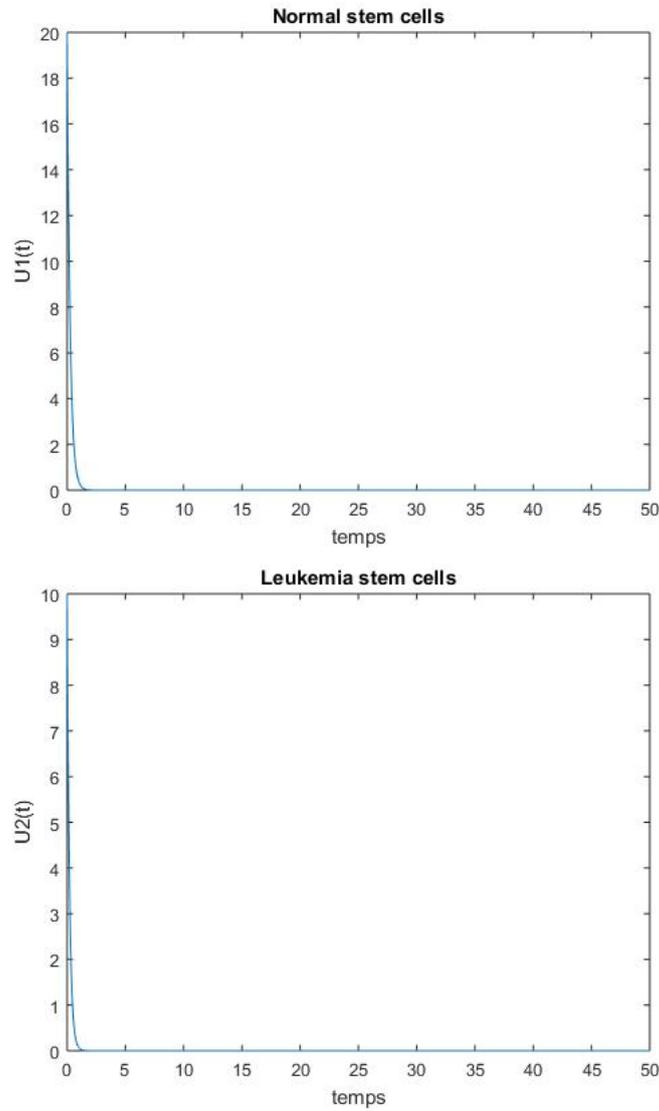


FIGURE 4.9 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $\varphi_1 = 0.04$, $\varphi_2 = 0.05$, $\mu_1 = 4$, $\mu_2 = 5$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 6$, $k_2 = 8$, $\alpha = 0.006$, nous sommes dans la zone 1 figure 4.8, alors U_0^* est stable (voir th 23). Nous observons une disparition des deux types de cellules.

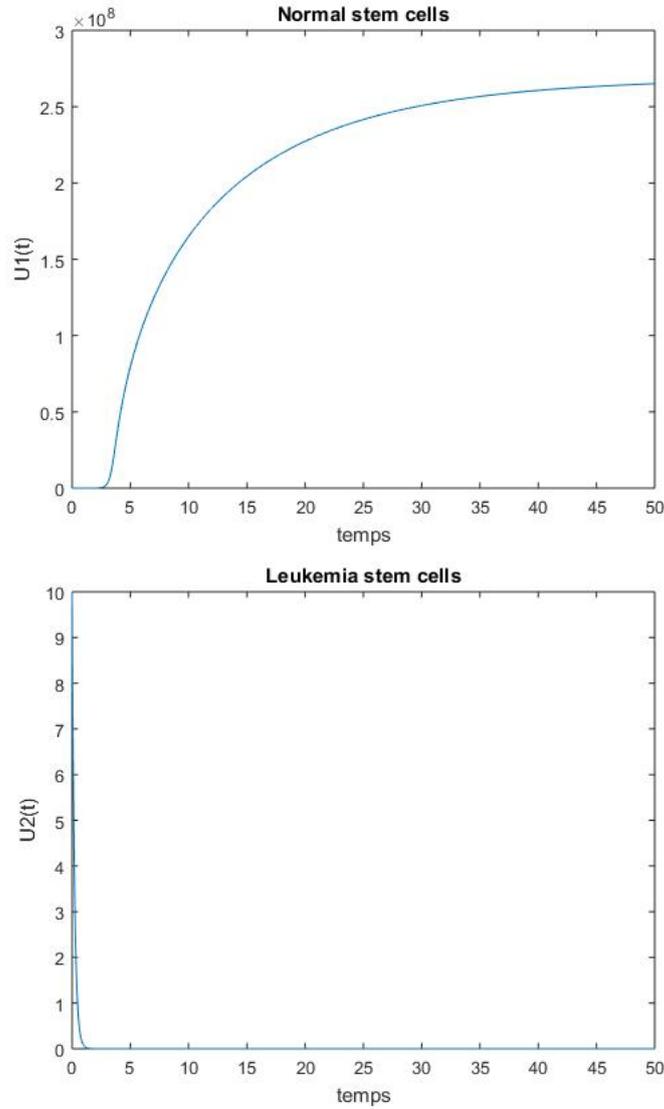


FIGURE 4.10 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $\varphi_1 = 4$, $\varphi_2 = 0.05$, $\mu_1 = 0.04$, $\mu_2 = 5$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 6$, $k_2 = 8$, $\alpha = 0.006$, nous sommes dans la zone 2 figure 4.8, alors U_0^* est instable et U_{np}^* est stable (voir th 23 et 25). Nous observons une augmentation des cellules normales et une disparition des cellules leucémiques.

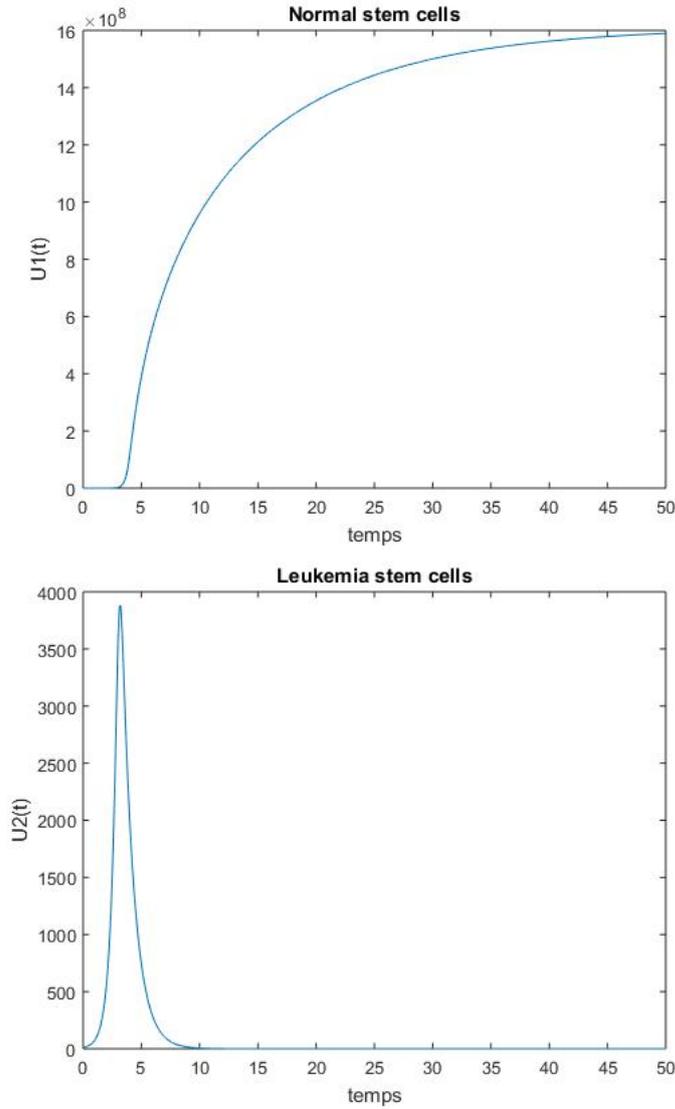


FIGURE 4.11 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $\varphi_1 = 4$, $\varphi_2 = 3$, $\mu_1 = 0.04$, $\mu_2 = 0.99$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 1$, $k_2 = 40$, $\alpha = 0.006$, nous sommes dans la zone 3 figure 4.8 avec $A^* = 158401$, alors U_0^* est instable, U_{np}^* est stable et U_b^* est instable (voir th 23; 24; 25).

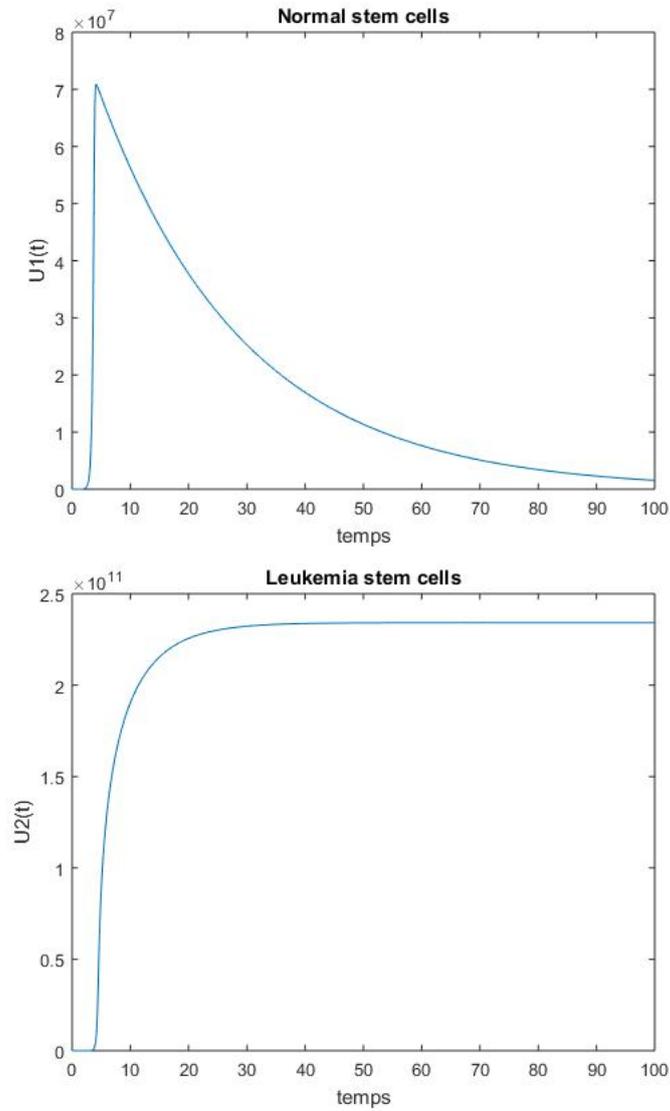


FIGURE 4.12 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $\varphi_1 = 4$, $\varphi_2 = 5$, $\mu_1 = 0.04$, $\mu_2 = 0.05$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 0.1$, $k_2 = 0.008$, $\alpha = 0.4$, nous sommes dans zone 5 figure 4.8, alors U_0^* est instable, U_b^* est stable, U_{np}^* est instable (voir th23 ; 24 ; 25).

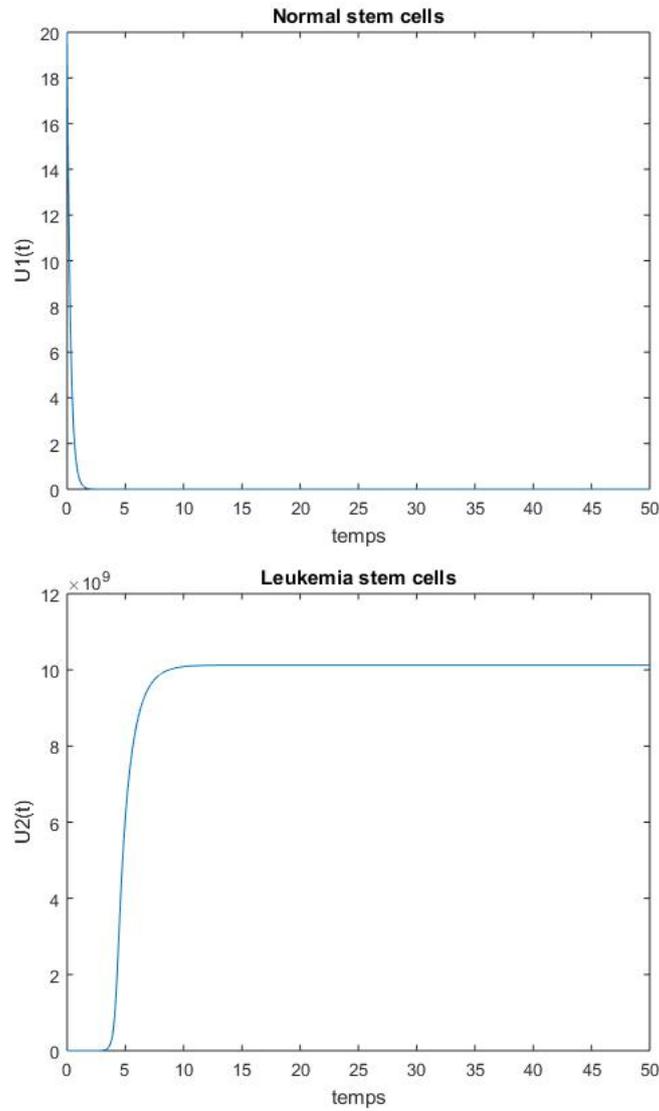


FIGURE 4.13 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $\varphi_1 = 0.4$, $\varphi_2 = 5$, $\mu_1 = 4$, $\mu_2 = 0.5$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 2$, $k_1 = 6$, $k_2 = 8$, $\alpha = 0.006$, nous sommes dans la zone 6 figure 4.8, alors U_0^* est instable et U_b^* est stable (voir th 23 et 24).

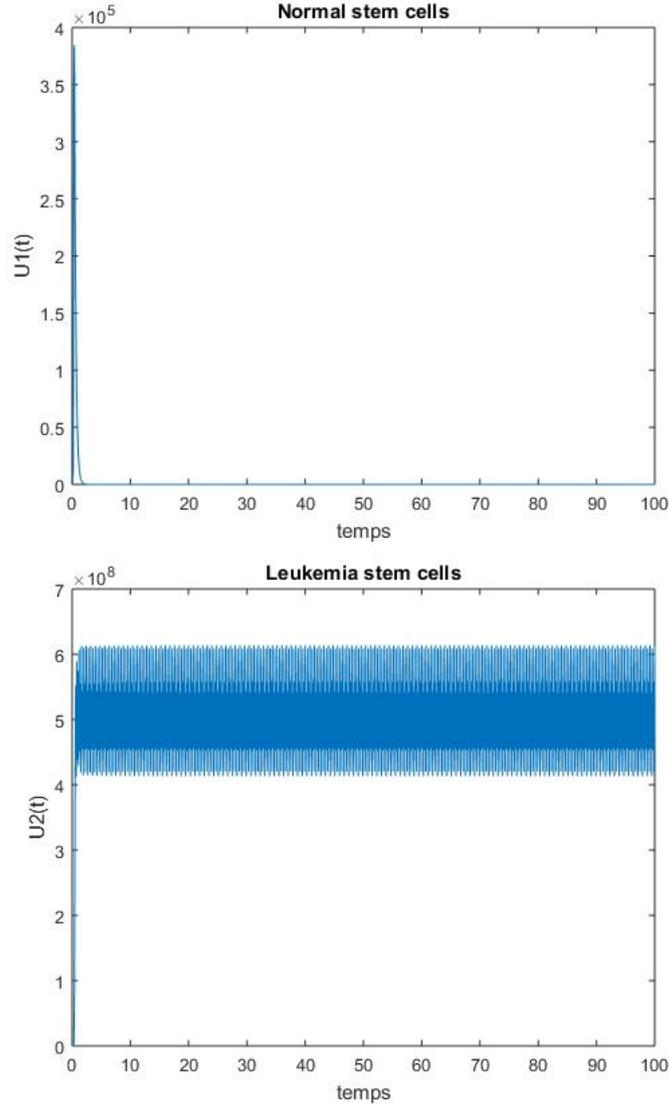


FIGURE 4.14 – Simulations numériques des cellules normales et leucémiques pour les paramètres suivants : $\varphi_1 = 40$, $\varphi_2 = 50$, $\mu_1 = 4$, $\mu_2 = 3$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $n = 20$, $k_1 = 60$, $k_2 = 80$, $\alpha = 0.006$, nous sommes dans la zone 4 figure 4.8 avec $A^* = 1$, $A^{**} = 2.8390 \times 10^3$, $\frac{\varphi_2}{\mu_2} = 16.6667$, alors U_0^* est instable, U_c^* est instable, U_{np}^* est stable et U_b^* est stable (voir th 23 ; 24 ; 25 ; 26). Nous observons des oscillations pour les cellules leucémiques et une disparition des cellules normales.

4.6 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons étudié un modèle mathématique structuré en âge de (LMC) développé par les auteurs (voir [2], [3], [13]) dans un cas où les cellules normales et leucémiques se prolifèrent à partir des âges a_1 et a_2 respectivement. Notre analyse mathématique a été scindée en deux parties.

Dans la première nous avons commencé par la recherche des états stationnaires ainsi que la stabilité locale qui a été résumée dans la figure 4.1 qui représente les huit zones d'existence et de stabilité des états stationnaires.

Dans la seconde partie nous avons transformé le modèle structuré en âge en un modèle différentiel ordinaire par rapport au temps dans un cas où les taux de division et les taux de mortalité des (CSN) et (CSL) sont constants afin de voir le comportement des états stationnaires blaste et non pathologique dans un cas général sans l'utilisation de la condition de (**Ianneli**).

L'analyse mathématique du modèle comprend l'existence de la solution globale qui est donnée par le théorème 21, la recherche des équilibres et l'étude de stabilité locale autour de chaque équilibre. Ces résultats ont été résumés dans la figure 4.8 qui représente les six zones d'existence et de stabilité des équilibres.

On remarque dans cette figure que les deux quantités $\frac{\varphi_1}{\mu_1}$ et $\frac{\varphi_2}{\mu_2}$ représentent les deux taux de reproduction nets R_1 et R_2 dans le cas où les taux de divisions et les taux de mortalités sont constants. Pour l'étude du contrôle optimale il serait intéressant de les traiter dans les zones 7 et 8 pour la figure 4.1. Les zones 5 et 6 pour la figure 4.8, ainsi que la bifurcation de Hopf puisqu'on a obtenu des solutions périodiques dans les figures 4.7 et 4.14. Ces remarques vont être résolues dans un prochain travail.

Conclusion et Perspectives

Pour répondre à une problématique biologique importante concernant la progression ou la régression de la Leucémie Myeloïde Chronique (LMC), nous avons réalisé une analyse mathématique d'un modèle hybride ([51]), et un modèle structuré en âge développé par les auteurs dans ([3], [13]) dans un cas particulier où les cellules normales et leucémiques se prolifèrent à partir des âges a_1 et a_2 respectivement.

Dans le chapitre 3, nous avons établi un modèle hybride de (LMC). Notre analyse mathématique commence par la démonstration de l'existence et l'unicité de la solution globale, ensuite la recherche des états stationnaires et l'étude de la stabilité locale à travers la comparaison entre le taux de reproduction net R_1 des (CSN) et la quantité $\frac{m}{g_0}$ qui représente le rapport entre le taux de division et le taux de mortalité des (CSL).

Ces états stationnaires sont schématisés dans la figure 1 qui représente six zones d'existences et de stabilité.

Dans le chapitre 4, on a étudié le modèle structuré en âge développé par les auteurs ([3], [13]). Pour connaître le comportement de la solution, nous avons commencé par la recherche des états stationnaires avec la stabilité locale. Afin de voir le comportement des deux équilibres blaste et non pathologique sans la condition de (**Ianneli**), nous avons transformé le modèle structuré en âge a modèle EDO dans le cas où les taux de mortalité et les taux de division des cellules souches normales et leucémiques ne dépendent pas de l'âge.

Nous terminons chaque chapitre par des simulations numériques pour confirmer les résultats théoriques.

En perspective, et à travers les résultats obtenus dans ce travail il serait intéressant de réaliser :

- ★ Une étude du comportement global des solutions.
- ★ Une étude quantitative et qualitative d'un modèle hybride avec résistance et un modèle avec contrôle.
- ★ Une étude de la bifurcation de Hopf pour les modèles de LMC avec résistance (modèle hybride et modèle structuré en âge).

Bibliographie

- [1] M. Adimy, O. Angulo, F. Crauste, and J. C. López-Marcos. Numerical integration of a mathematical model of hematopoietic stem cell dynamics. *Computers and Mathematics with Applications*, 56 (3), 594-606, 2008.
- [2] B. Ainseba and C. Benosman. Cml dynamics : optimal control of age-structured stem cell population. *Mathematics and Computers in Simulation*, 81(10), 1962-1977, 2011.
- [3] B. Ainseba and C. Benosman. Global dynamics of hematopoietic stem cells and differentiated cells in a chronic myeloid leukemia model. *J. Math. Biol*, 62(6), 975-997, 2011.
- [4] W. Arendt, C. J. K. Batty, M. Hieber, and F. Neubrander. Vector-valued laplace transforms and cauchy problems. *Birkh auser, Basel*, 2001.
- [5] P. Auger, C. Lett, and J. C. Poggiale. Modélisation mathématique en Écologie, cours et exercices corrigés. *Dunod, Paris*, 2010.
- [6] C. Benosman. Contrôle de la dynamique de la leucémie myeloïde chronique par imatinib. *Thèse de doctorat. Université de Bordeaux 1*, 2010.
- [7] A. Besse. Modélisation mathématiques de la leucémie myéloïde chronique. *Thèse de doctorat, University Lyon 1*, 2017.
- [8] A. Besse, G. D. Clapp, S. Bernard, F. E. Nicolini, D. Levy, and T. Lepoutre. Stability analysis of a model of interaction between the immune system and cancer cells in chronic myelogenous leukemia. *Bull. Math. Biol*, 2017.
- [9] A. Besse, T. Lepoutre, and S. Bernard. Long-term treatment effects in chronic myeloid leukemia. *J. Math. Biol*, 2017.

- [10] M. BICHET. Stratégie thérapeutique dans la lmc : Arrêt du traitement : Mythe ou réalité. *Thèse de doctorat. Université de Lorraine*, 2016.
- [11] J. Bélair, M. Makey, and J. M. Mahaffy. Age structured and two delay models for erythropoiesis. *Mathematical Biosciences*, 346, 317-346, 1995.
- [12] M. Bouizem. Modèles mathématiques structurée en âge. *Thèse de doctorat. Université de Sidi bel abbes*, 2019.
- [13] M. Bouizem, B. Ainseba, and A. Lakmeche. Mathematical analysis of an age structured leukemia model. *Communications on Applied Nonlinear Analysis*, 25, 1-20, 2018.
- [14] M. Bouizem, M. Helal, B. Ainseba, and A. Lakmeche. The role of the net reproduction rates on the persistence of leukemia. *Nonlinear Studies*, 2020.
- [15] H. Brezis. Functional analysis, sobolev spaces and partial differential equations. *Springer New York Dordrecht Heidelberg London*, 2010.
- [16] F.J. Burnsand and IF. Tannock. On the existence of a g0-phase in the cell cycle. *Cell Tissue Kinet*, 3(4), 321-34, 1970.
- [17] G. D. Clapp, T. Lepoutre, R. El cheikh, S. Bernard, and al. Implication of the autologous immune system in bcr-abl transcript variations in chronic myelogenous leukemia patients treated with imatinib. *Cancer Res*, 75(19), 4053-4062, 2015.
- [18] J. Cortes. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*, 18(3), 569-84, 2004.
- [19] M. W. Deininger, J. M. Goldman, and J. V. Melo. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 96(10), 3343-3356, 2000.
- [20] D. Dingli and F. Michor. Successful therapy must eradicate cancer stem cells. *Stem cells*, 24(12), 2603-2610, 2006.
- [21] T. Erneux. Applied delay differential equations. *Tome 3*, 2009.
- [22] L. C. Evans. Partial differential equations. *American Mathematical Society*, 19, 1997.
- [23] J. P. Françoise. Oscillations en biologie, analyse qualitative des modèles. *Springer, Verlag, Berlin Heidelberg New york*, 2005.

- [24] L. Q. Gao and H. W. Hethcote. Disease transmission models with density-dependent demographics. *J. Math. Biol*, 30(7), 717-731, 1992.
- [25] Revue générale des leucémies.
<http://www.msmanuals.com>.
- [26] R. Gonon-Demoulian, J. M. Goldman, and F. E. Nicolini. Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer. *Bull Cancer*, 101, 56-67, 2014.
- [27] L. Han and A. Pugliese. Epidemics in two competing species. *Nonlinear Analysis*, 10(2), 723-744, 2009.
- [28] R. Hehlmann, H. Heimpel, HJ. Kolb HJ, and al. The german cml study, comparison of busulfan vs. hydroxyurea vs. interferon alpha and establishment of prognostic score 1. *Leuk Lymphoma*, 11 suppl 1, 159-68, 1993.
- [29] D. Henry. Geometric theory of semilinear parabolic equations. *Lecture Notes in Mathematics*, 840, Springer, Berlin 1981.
- [30] M. Iannelli and F. A. Milner. The basic approach to age-structured population dynamics. *Lecture Notes on Mathematical Modelling in the Life Sciences*, Springer, 2017.
- [31] M. S. Joha. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myeloïde chronique. *Thèse de doctorat. Université du droit et de la santé Lille 2*, 2009.
- [32] Y. Kuang. Delay differential equations. *Encycl, Theor, Ecol*, 163-166, 2012.
- [33] LG. Lajtha. On dna labeling in the study of the dynamics of bone marrow cell populations, in stohlman jr.f.ed.the kinetics of cellular proliferation. *New York, Grune and Stratton*, 173-82, 1959.
- [34] AA. Leitner and al. Internist. (*Berl*), 52, 209-217, 2011.
- [35] M. C. Mackey. Unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis. *Blood*, 51(5), 941-956, 1978.
- [36] M. C. Mackey. A unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis. *Blood*, 51(5), 941-956, 1978.
- [37] M. C. Mackey. Mathematical models of hematopoietic cell replication and control, case studies in mathematical modeling-ecology, physiology and cell

- biology (h. g. othmer, f. r. adler, m. a. lewis and j. c. dallon eds.). *Prentice-Hall, Inc*, 151-181, 1997.
- [38] M. C. Mackey. Mathematical models of hematopoietic cell replication and control. the art of mathematical modelling :case studies in ecology, physiology and biofluids (h. g. othmer, f. r. adler, m. a. lewis and j. c. dalloned. *Prentice Hall*, 149-178, 1997.
- [39] P. Magal and S. Ruan. On integrated semigroups and age structured models in lp spaces. *Differential Integral Equations*, 197-139, 20 (2007).
- [40] P. Magal and S. Ruan. Center manifolds for semilinear equations with non-dense domain and applications on hopf bifurcation in age structured models. *Mem. Amer. Math. Soc. (in press)*, 2009.
- [41] F. Michor. Evolutionary dynamics of cancer. *Doctorate thesis. Harvard University, Cambridge, Massachusetts*, 2005.
- [42] A. Pazy. Semigroup of linear operators and applications to partial differential equations. *Applied Mathematical sciences Springer-Verlag New York*, 44, 1983.
- [43] Passeport santé.
<https://www.passeportsante.net>.
- [44] Murray R. Spiegel. Ph.d, theory and problems of laplace transforms. *Schaum's outline series*, January 1965.
- [45] M. Tang, J. Foo, M. Gonen, J. Guilhot, F. X. Mahon, and F. Michor. Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to desperate outcomes of imatinib discontinuation trials. *Haematologica*, 97(10), 1553-1561, 2012.
- [46] G. Teschl. Ordinary differential equations and dynamical systems. *Am. Mat. Soc*, 1991.
- [47] H. R. Thieme. Integrated semigroups and integrated solutions to abstract cauchy problems. *J. Math. Anal. Appl*, 416–447, 152 (1990).
- [48] H. R. Thieme. Differentiability of convolutions, integrated semigroups of bounded semivariation, and the inhomogeneous cauchy problem. *J. Evol. Equ*, 283–305, 8 (2008).

- [49] E. Venturino. Nonlinearly interacting age-dependent populations. *Comput. Math. Applic.*, 13(9-11), 901-911, 1987.
- [50] X.Mao. Stochastic differential equations and their applications. *Horwood Publishing Series in Mathematics and Applications*, Horwood Publishing Limited, Chichester, 1997.
- [51] M. Y. Zettam, M. Bouizem, G. Djellouli, and A. Lakmeche. Hybrid mathematical model of leukemic diseases. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 495, 124731, 2021.

Résumé :

L'objectif principal de cette thèse s'inscrit dans le cadre général de l'étude mathématique de deux modèles modélisant la dynamique d'une population cellulaire dans le cas de la leucémie myéloïde chronique.

Mots clés :

Leucémie myéloïde chronique, modèle hybride, modèle structuré en âge, problème bien posé, stabilité locale.

Abstract :

The main objective of this thesis is to analyze two mathematical models that describes the dynamics of cellular population in the case of chronic myeloid leukemia disease.

Keywords:

Chronic myeloid leukemia, hybrid mathematical model, an age structured model, existence of solution, local stability.

ملخص :

الهدف الرئيسي لهذه الأطروحة هو دراسة نموذجين رياضيين يقومان بنمذجة ديناميكيات مجموعة من الخلايا في حالة سرطان الدم النخاعي المزمن.

الكلمات المفتاحية:

سرطان الدم النخاعي المزمن، نموذج هجين ، نموذج منظم حسب العمر ، مشكلة مطروحة جيداً ، استقرار محلي ،