

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen

جامعة أبو بكر بلقايد

UNIVERSITÉ DE TLEMCCEN



**Faculté des Sciences
Département de Mathématiques**

THÈSE DE DOCTORAT

Spécialité : Contrôle non linéaire

présentée par

Mme Derrar née Elouchdi Fatima Zohra

Soutenue le : ?/?/?

**Etude de l'influence des facteurs de croissance sur un
modèle mathématique de la Leucémie myéloïde
chronique**

Soutenue devant le jury composé de :

Mr. T.MAHJOUR	Professeur, Univ. Tlemcen	Président
Mme.D.HADJ SLIMANE BENMERZOUK	Professeure, Univ. Tlemcen	Directrice de thèse
Mr. B.AIN SEBA	Professeur, Univ.Bordeaux.France	Co Encadreur
Mr. A.LAKMECHE	Professeur, Univ.Sidi Belabbes	Examinateur
Mr. G.DJELLOULI	Professeur, Univ.Saida	Examinateur
Mr. M.BOUIZEM	MCA, Univ.Tlemcen	Examinateur
Mme. S.BENMANSOUR	MCA, Univ.Tlemcen	Examinatrice

Année Universitaire : 2021-2022

Dédicace

A la mémoire de tous ceux que j'ai perdus

Mon père

Ma mère

Ma sœur Leila

Mon frère Mustapha

Remerciements

Je remercie DIEU LE TOUT PUISSANT de m'avoir guidée et de m'avoir aidée à accéder au savoir.

Un grand merci à ma directrice de thèse la professeure Djamila Hadj Slimane Benmerzouk, qui m'a guidée et orientée, je la remercie pour sa patience, son soutien et ses encouragements pour l'aboutissement de cette thèse. Elle a toujours cru en moi même dans les moments les plus difficiles. Je lui réitère mes remerciements pour ses conseils avisés.

Je tiens à adresser mes plus chaleureux remerciements au professeur Bedr'eddine Aïnseba. Je remercie en lui le frère qui m'a aidée à l'amélioration de mes connaissances en répondant à toutes mes questions et mes interrogations.

Je remercie énormément Mme Amel Rahmoun épouse Benmoussat d'avoir accepté et sans hésitations de mener à bout avec moi ce travail.

Je tiens aussi à remercier vivement Mr. le Professeur T.Mahjoub, pour l'honneur qu'il me fait en présidant le jury de ma thèse.

Je prie Mr. le Professeur A.Lakmeche, de trouver ici l'expression de toute ma gratitude, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de faire partie du jury qui examinera ce travail. J'adresse à Mr. le Professeur G.Djellouli, ma profonde gratitude, pour avoir accepté de faire partie du Jury.

Je remercie aussi, Mr. M.Bouizem, MCA, d'avoir accepté de participer au jury qui examinera ce travail.

Je réitère aussi mes remerciements à Mme. S.Benmansour, MCA, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant d'être d'être un membre de ce Jury.

Je tiens enfin à remercier tous ceux qui m'ont soutenue, soit par leur aide ou par leurs conseils, pour la réalisation de ce travail. en l'occurrence : mes sœurs Souad, Hayet et mon frère Mohamed Mamchaoui.

Un très très grand merci à mon mari Abderrahmane pour sa patience, ses encouragements et ses sacrifices. Merci pour avoir cru en moi.

Merci à toute ma famille en particulier mes chers enfants Noureddine et Yousra et ma belle-fille Sanaâ.

Table des matières

1	Préliminaires	5
1.1	Introduction	5
1.1.1	Problème de Cauchy	5
1.1.2	Définitions	5
1.2	Existence et unicité de la solution	6
1.2.1	Existence locale	6
1.2.2	Existence Globale	7
1.3	Stabilité des points d'équilibre	7
1.3.1	Stabilité locale	7
1.3.2	Critère de Routh-Hurwitz	7
1.3.3	Stabilité globale	8
1.4	Contrôle optimal	10
1.4.1	Critère de contrôlabilité locale de Kalman	10
1.4.2	Principe du maximum de Pontryaguine	10
1.4.3	Contrôle linéaire (bang-bang)	11
2	Aspects biologiques de la leucémie	13
2.1	Les cellules souches	13
2.1.1	Les niveaux de cellules souches	14
2.1.2	Les trois catégories des cellules souches	15
2.1.3	L'autorenouvellement, la différenciation et la totipotence	16
2.1.4	Le cycle cellulaire	16
2.1.5	La prolifération, l'homéostasie et l'apoptose.	18
2.1.6	Les cellules souches hématopoïétiques	19
2.2	Les cellules différenciées	20
2.3	L'hématopoïèse	21
2.3.1	Les cellules sanguines	21
2.3.2	L'hématopoïèse	22
2.3.3	Les compartiments de l'hématopoïèse	23
2.4	Les maladies du sang	23
2.5	La leucémie	24
2.5.1	Différents types de leucémies	25
2.6	La leucémie myéloïde chronique (LMC)	25
2.6.1	Le chromosome	25
2.6.2	L'ADN	26
2.6.3	La translocation	27
2.6.4	Les protéines ABL, BCR, ABL-BCR	28
2.6.5	La LMC	28

2.7	Les traitements de la LMC	29
2.8	Les facteurs de croissance	30
2.8.1	Définition	30
2.8.2	Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH)	31
3	Modélisation du problème	33
3.1	Historique	33
3.1.1	Le modèle de Malthus	34
3.1.2	La fonction logistique	35
3.1.3	Le système de Lotka-Volterra	35
3.1.4	Modèle de Dingly et Michor	36
3.1.5	Le modèle de Ainseba et Benosman	37
4	Modèle proposé faisant intervenir les facteurs de croissance	39
4.1	Analyse du modèle Mathématique proposé	41
4.1.1	Existence d'un ensemble attracteur positivement invariant	42
4.1.2	Existence locale et unicité de la solution	42
4.1.3	Existence globale et unicité de la solution	43
5	Stabilité des points d'équilibre	47
5.1	Existence des points d'équilibre	47
5.2	Stabilité locale des points d'équilibre	54
5.2.1	Scénario 1.	54
5.2.2	Scénario 2.	57
5.2.3	Scénario 3.	60
5.3	Analyse de stabilité globale	63
5.3.1	Étude de stabilité globale des points d'équilibre non pathologique et blast pour le Scénario 1.	64
5.3.2	Étude de stabilité globale des points d'équilibre dans le Scénario 3.	67
6	Le modèle contrôlé	71
6.1	Introduction	71
6.2	Position du problème	71
6.3	Contrôlabilité locale du modèle	72
6.4	Contrôle linéaire	76
6.5	Contrôle quadratique	77
6.5.1	Existence et unicité du contrôle	77
6.5.2	Caractérisation du contrôle optimal	79
	Bibliographie	85

Introduction

Les maladies du sang recouvrent un vaste spectre d'affections allant des fréquentes anémies à des atteintes comme les lymphomes ou la leucémie.

La leucémie myéloïde chronique fait partie des maladies du sang regroupées sous le nom de « syndromes myéloprolifératifs ». Elle se caractérise par une production excessive et persistante au sein de la moelle osseuse des globules blancs (ou leucocytes). Une partie de ces globules blancs sont anormaux ; ce sont des cellules immatures, c'est-à-dire dont le développement n'est pas terminé lorsqu'elles passent dans le sang. La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est un cancer du sang et de la moelle osseuse. Elle touche essentiellement les adultes d'âge moyen. Sans traitement, la LMC risque d'évoluer en leucémie aigüe et peut être fatale en quelques mois, tandis que sous traitement les patients ont des chances de survie très élevées.

L'histoire de la leucémie myéloïde chronique commence en 1845 : deux médecins, un anglais Jhon Hugues Bennet et un allemand Rudolf Virchow [49] décrivent dans des revues médicales, chacun un cas de patients présentant une maladie avec augmentation du volume de la rate et du foie et un taux excessif de globules blancs. Le Dr Bennet pense que l'origine de cette maladie est infectieux et le Dr Virchow quant à lui pense que le problème se situe au niveau de la moelle osseuse et pour cela il a proposé le terme de leucémie qui vient du grec leukos qui signifie blanc et haima qui signifie sang.

Un siècle plus tard en 1960, deux chercheurs américains, Peter Nowell et David Hungerford [88] publient dans la revue « Science » la découverte dans la moelle osseuse de patients atteints de leucémie, un chromosome anormal qu'ils nomment alors de « Philadelphie ».

Il faut attendre 1977, pour que le Dr Jannett Rowley montre, grâce aux nouvelles techniques de colorations, que le chromosome de Philadelphie résulte d'une « translocation » c'est-à-dire un échange de fragments entre le chromosome 22 et le chromosome 9 lors de la division cellulaire [32,48,103]. C'est au début des années 1980 que l'on identifie les gènes impliqués dans cette translocation. Il s'agit du gène Abelson (abl) sur le chromosome 9 et le gène (bcr) sur le chromosome 22 [3,34,74]. La protéine produite par le gène (abl), la tyrosine kinase, est chargée de capter dans la cellule, des groupements de phosphate et de le transférer à d'autres protéines qui ont besoin de ce phosphate pour fonctionner [19,74]. Dans la leucémie, la translocation des chromosomes 22 et 9 conduit au rapprochement des gènes (abl) et (bcr) alors la tyrosine kinase active les autres protéines d'une façon excessive, qui vont jouer un rôle essentiel dans la prolifération des cellules et l'accumulation des cellules granuleuses en l'absence de l'apoptose, c'est ainsi qu'une leucémie se déclenche [24,65,68]. La fabrication des globules blancs par la moelle osseuse est fortement altérée. Les cellules leucémiques sont fabriquées en grande quantité et prolifèrent dans la moelle osseuse. Elles se répandent également dans la circulation sanguine et peuvent atteindre des organes vitaux. Elles affaiblissent le système immunitaire. Cela implique aussi un déficit en globules rouges et en plaquettes [15,67].

L'avancée de la LMC peut être quantifiée en mesurant le ratio de cellules leucémiques par rapport aux cellules saines dans le sang. En fait, ce sont indirectement les quantités de gènes BCR-ABL et ABL qui sont mesurés avec des méthodes biochimiques. Du point de vue clinique, le fait d'avoir un indicateur de l'évolution de la maladie permet d'avoir un suivi précis de la réponse du patient au traitement au cours du temps. Du point de vue modélisation mathématique, cela permet d'avoir des données longitudinales fiables pour chaque patient. Pour classer l'efficacité d'un traitement, les hématologues utilisent comme critère le niveau du taux BCR-ABL/ABL en logarithme décimal.

Les symptômes de la leucémie sont différents selon la forme de celle-ci. Dans certains cas, ils sont proches des signes de la grippe. Le déficit en plaquettes rend difficile la coagulation du sang et entraîne des saignements. Dans d'autres cas la leucémie s'exprime par une asthénie et une grande faiblesse. Elle se déclare aussi par une augmentation du volume des ganglions lymphatiques, une infection des voies respiratoires et une hypertrophie de la rate. Dans 40% des cas, la découverte de la maladie se fait de manière hasardeuse, lors d'un examen sanguin de routine. La maladie est confirmée par le myélogramme, une analyse du sang de la moelle osseuse, qui met en évidence l'existence du chromosome de Philadelphie et du gène bcr-abl [11].

Les causes de la leucémie restent inconnues dans 9 cas sur 10, cependant des facteurs de risques d'atteinte par la leucémie sont connus comme l'exposition à des produits chimiques ou à la radioactivité ou une prédisposition génétique. Plusieurs traitements sont disponibles selon l'individu, le type de la maladie ou de son évolution [43,74]. Ces traitements vont de la chimiothérapie, la radiothérapie, les transfusions sanguines, jusqu'à la greffe de la moelle osseuse en passant dans certains cas par l'utilisation de facteurs de croissance telle l'EPO.

Tout ceci sera plus détaillé dans le prochain chapitre.

Notre thèse de Doctorat en Mathématiques concerne l'analyse d'un modèle de leucémie myéolide chronique (LMC) présenté par un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) en dimension 5, prenant en compte des cellules souches hématopoïétiques (CSH), des cellules différenciées (CD) et des facteurs de croissance.

Le premier chapitre présente des rappels de quelques notions mathématiques nécessaires pour la suite de notre travail.

Dans le deuxième chapitre, nous présenterons les aspects biologiques pour comprendre les mécanismes de la leucémie.

Le troisième chapitre établit un état de l'art sur les modèles qui ont été proposés pour analyser l'évolution de cette maladie, pour proposer finalement un modèle EDO de dimension 5. Ce sera un système dépendant de deux paramètres permettant ainsi l'étude de trois scénarios de l'évolution de cette maladie.

Nous aborderons ensuite l'analyse de ce système en commençant par l'étude de l'existence et l'unicité de solution locale et globale.

Le quatrième chapitre sera consacré à la détermination des points d'équilibre de ce système puis à l'analyse de stabilité locale de ces points. L'analyse de stabilité globale se base sur la construction de fonctions de Lyapounov adaptées. Une interprétation biologique de ces résultats est aussi proposée.

Au cinquième chapitre, nous avons analysé un modèle contrôlé en commençant par l'étude de sa contrôlabilité, ensuite la caractérisation d'un contrôle linéaire puis un contrôle quadratique pour ce modèle.

Chapitre 1

Préliminaires

Dans cette partie, nous rapellons quelques notions mathématiques utiles pour la suite de ce travail

1.1 Introduction

La théorie des systèmes dynamiques puise son origine dans les travaux de Poincaré, à la fin du 19 ème siècle, sur le problème des trois corps(c'est un célèbre problème mathématique en mécanique céleste. Il s'agit de trouver toutes les solutions mathématiques possibles des équations différentielles décrivant les mouvements de trois astres s'attirant les uns les autres sous l'effet de la gravitation).

Elle est utilisée pour étudier les systèmes qui évoluent au cours du temps. L'état d'un système est représenté, à un instant donné t d'un intervalle I , par un élément x d'un espace d'état X , où X est un ouvert de \mathbb{R}^n .

Une dynamique est décrite par le système d'équations différentielles ordinaires suivant :

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x) \quad (1.1)$$

où f est définie de $I \times X$ dans \mathbb{R}^n avec $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ et $f(x) = (f_1(x), f_2(x), \dots, f_n(x))$.

1.1.1 Problème de Cauchy

Le problème de Cauchy associé au système (1,1) consiste en la détermination des solutions du système (1,1) satisfaisant la conditon initiale $x(t_0) = x_0$.

1.1.2 Définitions

Définition 1.1. Une solution du système (1,1) est une fonction dérivable définie de $I \times X$ dans \mathbb{R}^n par : $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))$ tel que $\forall t \in I : x'(t) = f(t, x)$.

Définition 1.2. Le flot du système (1,1) est la famille à un paramètre d'applications $\{\phi_t\}_{(t \in \mathbb{R})}$ définie de X dans X tel que

$$\forall x_0 \in X : \phi_t(x_0) = x(t, x_0),$$

où $x(t, x_0)$ est l'unique solution du problème de Cauchy.

Définition 1.3. Soit ϕ_t le flot définie sur X associé au système (1,1). L'orbite d'un point x_0 est l'ensemble :

$$\gamma(x_0) = \{x \in X ; \exists t \in I : x(t) = \phi_t(x_0)\}.$$

Définition 1.4. Un point $x^* \in X$ est dit point d'équilibre (ou point fixe ou point singulier ou point stationnaire) s'il satisfait $f(x^*) = 0$.

Définition 1.5. Soit $\gamma(x)$ une orbite et x^* et y^* deux points d'équilibre qui vérifient :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} \gamma(x) = x^* \text{ et } \lim_{t \rightarrow -\infty} \gamma(x) = y^*.$$

Si $x^* \neq y^*$ alors $\gamma(x)$ est dite orbite hétérocline.

Si $x^* = y^*$ alors $\gamma(x)$ est dite orbite homocline.

Définition 1.6. Soit ϕ_t un flot dans X et $x_0 \in X$.

- Un point x est dans l'ensemble ω -limite $\omega(x_0)$ s'il existe une suite $t_k \rightarrow +\infty$ telle que $\lim_{t_k \rightarrow +\infty} \phi_{t_k}(x) = x_0$.
- Un point x est dans l'ensemble α -limite $\alpha(x_0)$ s'il existe une suite $t_k \rightarrow -\infty$ telle que $\lim_{t_k \rightarrow -\infty} \phi_{t_k}(x) = x_0$.

Remarque 1.1. Si x_0 est un point d'équilibre alors $\omega(x_0) = \alpha(x_0) = \{x_0\}$.

1.2 Existence et unicité de la solution

1.2.1 Existence locale

Définition 1.7 (Fonction Lipschitzienne). Soit f une fonction continue définie de $I \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$. On dit que f est localement lipschitzienne par rapport à l'état $x \in \mathbb{R}^n$ si pour tout $(t_0, x_0) \in \mathbb{R}^n$ il existe une constante $C_{t_0, x_0} > 0$ et un voisinage U de (t_0, x_0) dans $I \times \mathbb{R}^n$ pour lequel pour tout $t \in I$ et pour tout $x_1, x_2 \in \mathbb{R}^n$:

si $(t, x_1) \in U$ et $(t, x_2) \in U$ on a $\|f(t, x_1) - f(t, x_2)\| \leq C_{t_0, x_0} \|x_1 - x_2\|$.

Théorème 1.1 (Cauchy-Lipschitz). On considère le problème de Cauchy associé au système (1,1). Si f est de classe C^1 alors pour toute condition initiale dans $I \times \mathbb{R}^n$, il existe un intervalle $J \subset I$ contenant t_0 où le problème de Cauchy admet une solution locale unique dans J .

Théorème 1.2 (Picard Lindelöf). Soit X un espace de Banach de norme $\| \cdot \|$. Considérons le problème de Cauchy :

$$\begin{cases} \dot{x} &= f(x) \\ x(t_0) &= x_0 \end{cases} \quad (1.2)$$

où $t_0 \in \mathbb{R}$ et $x_0 \in X$.

On suppose que $f : \mathbb{R} \times X \rightarrow X$ est une fonction continue et bornée sur un ensemble A définie pour $a > 0$ et $b > 0$ par :

$$A = \{(t, x) : |t - t_0| \leq a, \|x - x_0\| \leq b\}.$$

Si f est lipschitzienne par rapport à x sur A alors il existe $\delta > 0$ et une fonction continue $\phi : [x_0 - \delta, x_0 + \delta] \rightarrow X$ tel que $x = \phi(t)$ est l'unique solution locale du problème de Cauchy.

1.2.2 Existence Globale

Théorème 1.3. Soit $f : I \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction continue pour tout $t \geq t_0$ et pour tout $x \in D$ où $D \subset \mathbb{R}^n$. Soit Γ un ensemble compact fermé et positivement invariant dans D . On suppose que chaque solution du problème de Cauchy (où la condition initiale $x_0 = x(t_0) \in \Gamma$) est confinée dans Γ alors le système admet une solution globale unique définie pour $t \geq t_0$.

1.3 Stabilité des points d'équilibre

1.3.1 Stabilité locale

Définition 1.8. On considère le problème de Cauchy (1.2) où (t_0, x_0) la condition initiale et $\phi(t, x_0)$ le flot qui lui sont associés.

— Le point d'équilibre x^* est dit uniformément stable si et seulement si :

$$\forall \varepsilon > 0, \exists \eta > 0 \text{ et } \forall t > 0 \quad \|t - t_0\| \leq \eta \implies \|\phi(t, x_0)\| \leq \varepsilon.$$

— x^* est dit uniformément asymptotiquement stable si x^* est uniformément stable et si en plus :

$$\exists \rho > 0, \|x - x^*\| < \rho \implies \lim_{t \rightarrow +\infty} \phi(t, x_0) = x^*.$$

— Un équilibre qui n'est pas stable est dit instable.

Théorème 1.4. Soit $\dot{x} = Ax$ le linéarisé tangent associé au problème de Cauchy (1.2) où A est une matrice carrée d'ordre n , de valeurs propres $\lambda_1, \dots, \lambda_d$ avec $d \leq n$.

1. x^* est uniformément stable si et seulement si $\forall i \in \{1, \dots, d\}, \operatorname{Re}(\lambda_i) \leq 0$.
2. x^* est uniformément asymptotiquement stable si et seulement si $\forall i \in \{1, \dots, d\}, \operatorname{Re}(\lambda_i) < 0$.
3. x^* est instable si et seulement si $\exists i \in \{1, \dots, d\}, \operatorname{Re}(\lambda_i) > 0$.

1.3.2 Critère de Routh-Hurwitz

Soit le système linéaire de dimension n suivant :

$$\dot{x}_j = \sum_{i=1}^n a_{ij} x_{ij},$$

avec $i, j \in [1, n]$, où $A = (a_{ij})$ est une matrice carrée de dimension n à coefficients constants. La matrice A admet n valeurs propres, solutions de l'équation caractéristique

$$\det(A - \lambda I) = 0$$

. Ce polynôme de degré n s'écrit :

$$p(\lambda) = e_0 \lambda^n + e_1 \lambda^{n-1} + e_2 \lambda^{n-2} + \dots + e_{n-1} \lambda + e_n = 0,$$

où $e_0, e_1, e_2, \dots, e_n$ sont réels.

Considérons les n déterminants suivants,

$$H_1 = e_1, H_2 = \begin{vmatrix} e_1 & e_3 \\ 1 & e_2 \end{vmatrix}, H_3 = \begin{vmatrix} e_1 & e_3 & e_5 \\ 1 & e_2 & e_4 \\ 0 & e_1 & e_3 \end{vmatrix}, \dots, H_k = \begin{vmatrix} e_1 & e_3 & e_5 & \dots & \dots & \dots \\ 1 & e_2 & e_4 & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & e_k \end{vmatrix} \text{ avec}$$

$k \in [1, n]$.

Nous avons le résultat suivant :

Théorème 1.5 ([64]). *L'équilibre x^* est asymptotiquement stable $\Leftrightarrow \forall k \in [1, n], H_k > 0$.*

1.3.3 Stabilité globale

Stabilité globale dans le plan

Théorème 1.6 (Poincaré-Bendixon [17]). *On considère le système (1,1) défini dans le plan ($n = 2$). On suppose que ce système n'a pas de points singuliers isolés. Si une orbite est positivement bornée alors son ensemble ω – limite est soit un point singulier soit un cycle limite, soit une réunion de points singuliers et d'orbites homoclines et hétéroclines.*

Théorème 1.7 (Critère de Dulac-Bendixon [44]). *Considérons dans le plan l'équation $x' = f(x)$ où $x = (x_1, x_2)$ et $f = (f_1, f_2)$.*

Si $\text{div} f = \frac{\partial f_1}{\partial x_1} + \frac{\partial f_2}{\partial x_2}$ ne s'annule pas dans une région Ω de \mathbb{R}^2 alors Ω ne contient ni orbite périodique ni orbite homocline.

Corollaire 1.1. *S'il existe une fonction positive Θ définie sur Ω tel que $\text{div}(\Theta(f))$ garde un signe constant sur Ω alors le système n'a pas de cycle limite dans Ω . Θ est dite fonction de Dulac.*

Stabilité au sens de Lyapunov

Définition 1.9. *Soit $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ un ouvert contenant le point d'équilibre x^* et soit $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1*

1. *V est dite définie positive si $V(x^*) = 0$ et $V(u) > 0$ pour tout $u \in \Omega - \{x^*\}$.*
2. *V est dite définie négative si $(-V)$ est définie positive.*
3. *V est dite semi définie positive si $V(x^*) = 0$ et $V(u) \geq 0$ pour tout $u \in \Omega$.*
4. *V est dite semi définie négative si $(-V)$ est semi définie positive.*

Définition 1.10 (M-matrice [9]). *La matrice $A = (a_{ij})_{n \times n}$ est dite M-matrice si $a_{ij} < 0$ pour tout $i \neq j$ où $i, j \in 1, \dots, n$ et vérifie l'une des conditions suivantes :*

- *Toutes les valeurs propres de A sont à parties réelles positives.*
- *Tous les mineurs principaux de A sont positifs.*
- *La matrice $A + D$ est non singulière pour chaque matrice diagonale non négative D .*

Lemme 1.1. *Si A est une M-matrice alors il existe une matrice $D = (d_1, \dots, d_n)$ où $d_i > 0$ avec $i = 1, \dots, n$ tel que $B = \frac{1}{2}(DA + A^T D)$ est une matrice définie positive.*

Théorème 1.8 (Lyapunov [92],[95]). *Soit $x(t)$ une solution de $\dot{x} = f(x)$ et soit V une fonction de classe C^1 définie positive sur Ω un voisinage du point d'équilibre x^* si :*

- *Si $\frac{dV}{dt}$ est semi définie négative sur Ω alors x^* est stable.*
- *Si $\frac{dV}{dt}$ est définie négative sur Ω alors x^* est asymptotiquement stable.*

Remarque 1.2. *V est dite fonction de Lyapunov.*

1.4 Contrôle optimal

1.4.1 Critère de contrôlabilité locale de Kalman

Soit le système contrôlé (S), non linéaire suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} &= f(t, x(t), u) \\ x(0) &= 0 \end{cases} \quad (1.3)$$

$x : I \rightarrow \mathbb{R}^n$ l'état et $u : I \rightarrow \mathbb{R}^m$ le contrôle.

$f : I \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n$ supposée de au moins de classe C^1 .

On appelle linéarisé du système (S) autour du point d'équilibre (0,0) le système contrôlé (S') défini par :

$$\begin{cases} \dot{x} &= Ax + Bu \\ x(0) &= 0 \end{cases} \quad (1.4)$$

où $A = \frac{\partial f}{\partial x}(0, 0)$ et $B = \frac{\partial f}{\partial u}(0, 0)$.

Théorème 1.9 ([52]). *Le système (S') est contrôlable si et seulement si la matrice $C = (B, AB, A^2B, \dots, A^{n-1}B)$ est de rang n .*

La matrice C dite matrice de Kalman et la condition $\text{rg}C = n$ est dite condition de Kalman.

Théorème 1.10 ([52]). *Si (S') est contrôlable, alors (S) est localement contrôlable au voisinage du point (0, 0).*

1.4.2 Principe du maximum de Pontryaguine

Le principe du maximum de Pontryaguine nous fournit des conditions nécessaires d'optimalité dont la formulation fait intervenir les notions d'état adjoint et le Hamiltonien. En revanche, le principe du maximum de Pontryaguine ne dit rien sur l'existence d'un contrôle optimal ni sur le caractère suffisant de ces conditions.

On considère dans notre cas la minimisation d'une fonctionnelle.

Soit le système dynamique contrôlé suivant :

$$\begin{cases} \dot{x} &= f(x, u) \\ x(0) &= x_0 \end{cases} \quad (1.5)$$

où x l'état du système (1.5) avec l'entrée u tel que $u(t) \in U = [0; T]$.

U est l'ensemble des contrôles admissibles et T est le temps terminal (horizon final) du système.

On choisit le contrôle $u \in U$ pour tout $t \in [0; T]$.

Pour minimiser la fonctionnelle objectif J définie par :

$$J = \Psi(x(T)) + \int_0^T L(t, x(t), u(t)) dt.$$

Les contraintes sur la dynamique du système peuvent être jointes au Lagrangien L en introduisant le vecteur multiplicateur P , dont les éléments sont appelés les états adjoints

du système.

On construit alors l'Hamiltonien H défini pour tout $t \in [0; T]$ par :

$$H(x(t), u(t), P(t), t) = \langle P^T(t), f(x(t), u(t)) \rangle + L(x(t), u(t)).$$

où P^T est le transposé de P .

et $\langle \dots \rangle$ représente le produit scalaire.

Le principe du maximum de Pontryaguine indique que la trajectoire d'état optimale x^* , le contrôle optimal u^* et le vecteur multiplicateur de Lagrange correspondant P^* doivent minimiser l'Hamiltonien H de sorte que :

$$H(x^*(t); u^*(t); P^*(t); t) \leq H(x(t); u(t); P(t); t) \quad (H_1)$$

pour tout temps $t \in [0; T]$ et pour toutes les entrées de contrôle admissibles $u \in U$.

On a la condition :

$$\Psi_T(x(T)) + H(T) = 0 \quad (H_2)$$

De plus, les équations adjointes :

$$\left(\frac{dP}{dt}\right)^T(t) = -H_x(x^*(t), u^*(t), P(t), t) = -P^T(t)f_x(x^*(t), u^*(t)) - L_x(x^*(t), u^*(t)) \quad (H_3)$$

doivent être satisfaites. Si l'état final $x(T)$ n'est pas fixe (c'est-à-dire que sa variation différentielle n'est pas nulle), il faut aussi que les états adjoints terminaux soient tels que :

$$P^T(T) = \Psi_x(x(T)) \quad (H_4)$$

Ces quatre conditions de (H_1) à (H_4) sont les conditions nécessaires pour l'existence d'un contrôle optimal.

Notez que (H_4) ne s'applique que lorsque $x(T)$ est libre.

1.4.3 Contrôle linéaire (bang-bang)

Soit le problème de contrôle linéaire donné par :

$$\min \int_0^T L(t, x(t), u(t)) dt,$$

avec

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x(t), u(t))$$

où

$$f(t, x(t), u(t)) = f_1(t, x(t)) + u(t)f_2(t, x(t))$$

et

$$L(t, x(t), u(t)) = g_1(t, x(t)) + u(t)g_2(t, x(t))$$

sous les conditions $x(0) = x_0$ et $u_{min} \leq u(t) \leq u_{max}$

Appliquons le principe du maximum de Pontryaguine.

On considère alors l'Hamiltonien H défini par :

$$H(t, x(t), P(t), u(t)) = \langle P(t), f(t, x(t), u(t)) \rangle - L(t, x(t), u(t))$$

où $P(t)$ est l'opérateur adjoint.

On obtient alors :

$$H(t, x(t), P(t), u(t)) = u(t)\Phi(t, x(t), P(t)) + F(t, x(t), P(t)).$$

La fonction $\Phi(t, x(t), P(t))$ est dite fonction "switch", on a alors le contrôle optimal Bang Bang $u^*(t)$ qui vérifie :

$$H(t, x(t), P(t), u^*(t)) = \max H(t, x(t), P(t), u(t)).$$

Ce contrôle est donné par :

$$u^*(t) = \begin{cases} u_{min} & \text{si } \Phi < 0 \\ u_{max} & \text{si } \Phi > 0 \\ \text{indéfini} & \text{si } \Phi = 0 \end{cases} .$$

Chapitre 2

Aspects biologiques de la leucémie

Dans ce chapitre nous présentons les aspects biologiques de la leucémie.

2.1 Les cellules souches

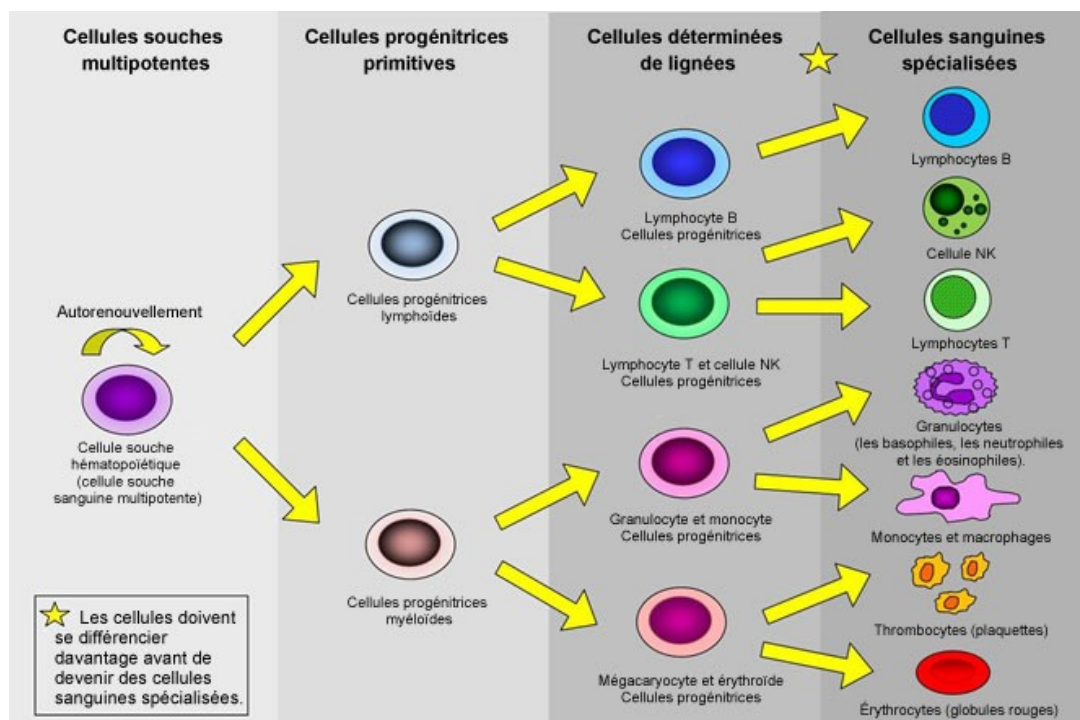


FIGURE 2.1 – Les cellules souches

La biologie cellulaire des cellules souches est un domaine encore en pleine expansion et comportant de nombreuses inconnues. Les cellules souches ont par définition des capacités d'auto-renouvellement et de différenciation multi-lignée [15,54,81]. On considère que par un phénomène de division cellulaire asymétrique, une cellule souche mère conduira à la formation d'une cellule souche fille permettant le maintien d'un stock de cellules souches et donc de la capacité d'auto-renouvellement, et en même temps de la formation d'une cellule fille. Cette dernière s'engage dans la différenciation cellulaire et est appelée cellule

progénitrice. Cette cellule progénitrice va progressivement acquérir des spécificités fonctionnelles au cours du phénomène de différenciation cellulaire, mais perdre les capacités d'auto-renouvellement. Les cellules souches sont probablement présentes et dispersées dans tous les organes du corps humain adulte (peau, intestin, moelle osseuse, cerveau, muscle squelettique, cœur et foie). Plus ou moins rassemblées dans des microenvironnements improprement appelés "niches", elles participent à la régénération de l'organe ou des tissus où elles sont situées en fonction des signaux biochimiques (facteurs de croissance spécifiques) envoyés et reçus. Une cellule souche assure l'homéostasie, c'est-à-dire le maintien physiologique d'un organe ou d'un tissu, en remplaçant les cellules mortes, que ce soit naturellement ou après une lésion, assurant ainsi la pérennité de la fonction de l'organe pendant la vie de l'individu. Elle remplit cette fonction, d'une part en se multipliant à l'identique (ce qui évite le tarissement du réservoir de cellules souches), d'autre part en se différenciant, acquérant ainsi les caractéristiques du tissu à réparer.

2.1.1 Les niveaux de cellules souches

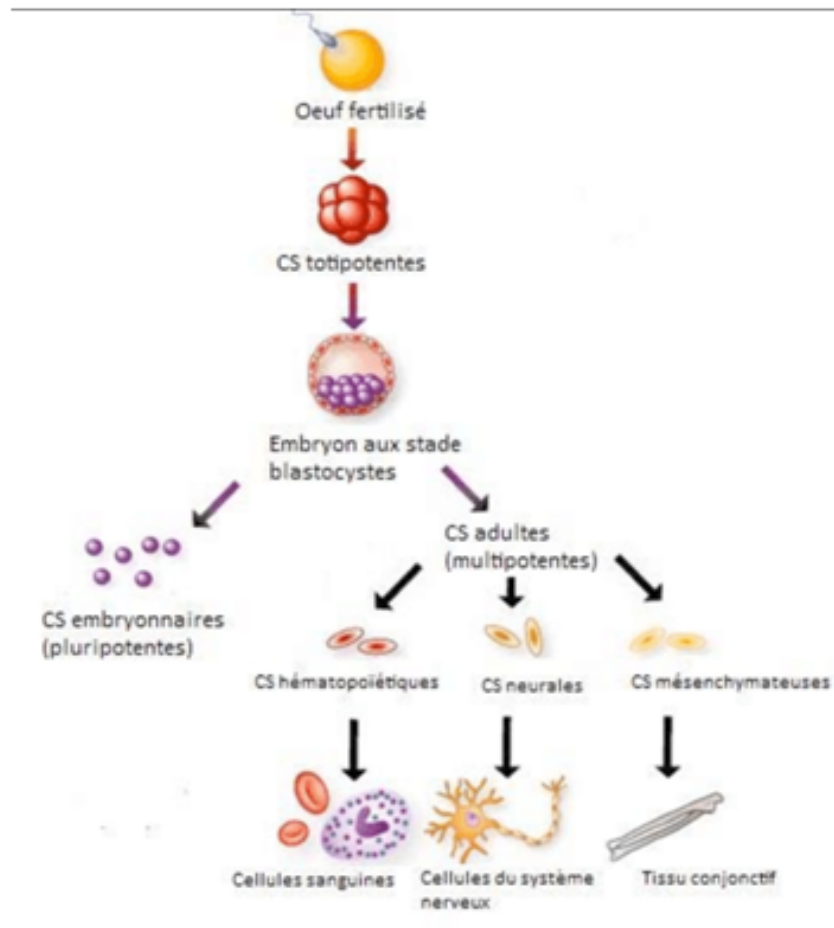


FIGURE 2.2 – Les niveaux des cellules souches

Les cellules souches peuvent être retrouvées dans différents tissus de l'organisme. Suivant leurs capacités à se différencier, quatre niveaux de cellules souches sont distingués.

Les cellules souches unipotentes :

Elles ne fournissent qu'un seul type cellulaire mais elles sont capables d'auto régénération.

Les cellules souches multipotentes :

Elles sont à l'origine de plusieurs types de cellules différenciées issues d'un même feuillet embryonnaire. Par exemple : les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse.

Les cellules souches pluripotentes :

Elles sont à l'origine de plusieurs types de cellules différenciées issues de feuillet embryonnaires différents. Les cellules souches embryonnaires sont des cellules pluripotentes issues de la partie interne du blastocyste (au stade de quarante cellules). Elles peuvent engendrer tous les tissus de l'organisme.

Les cellules souches totipotentes :

Elles sont les seules aptes à engendrer un être humain. Elles forment l'embryon dans les quatre premiers jours de son développement. Ces cellules souches sont à l'origine de la différenciation des cellules.

2.1.2 Les trois catégories des cellules souches

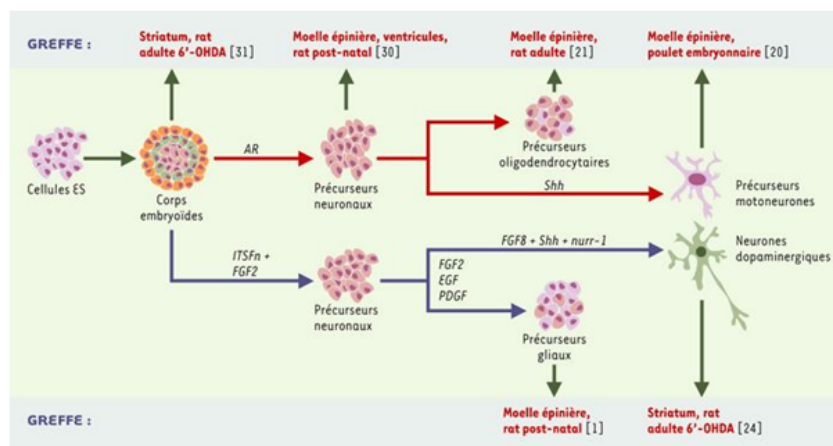


FIGURE 2.3 – Les catégories des cellules souches

Les cellules souches sont réparties en trois catégories : les cellules souches embryonnaires, les cellules souches fœtales et les cellules souches adultes. Elles possèdent les mêmes propriétés mais ont des capacités différentes.

Les cellules souches embryonnaires (ES) :

Elles sont dérivées de la masse interne du blastocyste en stade précoce et sont capables de former un organisme entier [115], elles sont issues de la masse interne du blastocyste. Ces cellules expriment des marqueurs communs à toutes les cellules souches indifférenciées [95]. De plus, elles ont la capacité de s'auto-renouveler indéfiniment et de se différencier en toutes les cellules souches et progéniteurs adultes et fœtaux.

Les cellules souches fœtales :

Elles sont issues de tissus fœtaux à un stade de cinq à neuf semaines. Ces cellules ont une importante capacité de prolifération et sont pluripotentes. Elles peuvent donc donner toutes les différenciations cellulaires après stimulation par un environnement

spécifique. Cependant, bien qu'elles nourrissent une part importante de la recherche fondamentale, l'instabilité de leur génome limite les perspectives quant à leur utilisation en thérapeutique.

Les cellules souches adultes ;

Les cellules souches adultes ont une fonction d'entretien ou de maintien physiologique et/ou structurale d'un tissu ou d'un organe. Cette fonction est rendue possible par les capacités de prolifération d'auto renouvellement et de différenciation des cellules souches adultes. Une première catégorie de cellules souches adultes demeure quiescente [47,116] (absence de division) et nécessite une stimulation par une agression extérieure pour se multiplier (lésion, infection). Une seconde catégorie se multiplie en permanence pour assurer le renouvellement cellulaire [96].

2.1.3 L'autorenouvellement, la différenciation et la totipotence

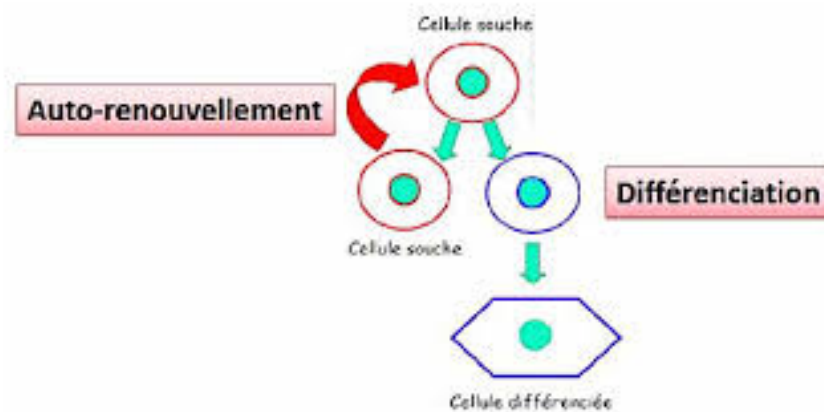


FIGURE 2.4 – L'auto renouvellement et de la différenciation

L'autorenouvellement : C'est la production à l'identique des cellules souches pour maintenir un stock permanent de cellules souches dans la moelle.

La différenciation : En réponse à un signal une cellule souche peut commencer à se différencier de façon irréversible et s'engager ainsi dans une lignée cellulaire.

La totipotence : Une cellule souche est capable de donner naissance, après différenciation à n'importe quelle cellule.

Pour plus de détails voir [15]

2.1.4 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est l'ensemble des modifications qu'une cellule subit depuis sa formation après la division d'une cellule mère jusqu'au moment où elle a fini de se diviser en deux cellules filles, ayant les mêmes caractères morphologiques et physiologiques de la cellule mère [36,83].

Le cycle cellulaire comprend deux grandes étapes l'interphase et la mitose :

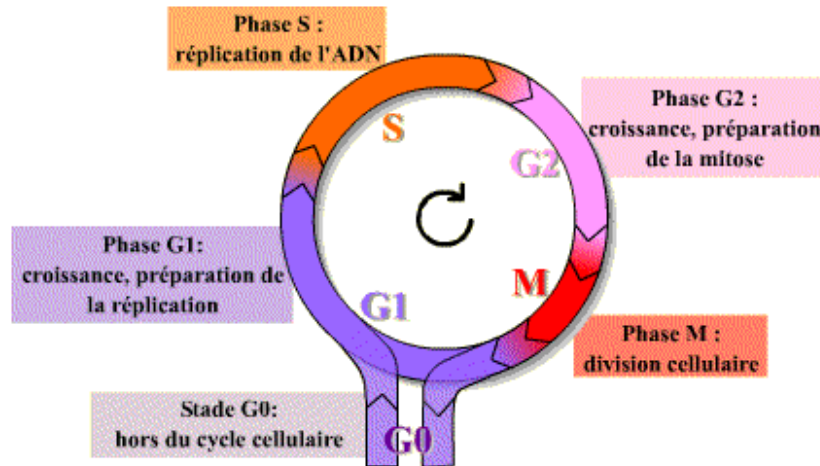


FIGURE 2.5 – Le cycle cellulaire

A -L'interphase :

L'interphase est la plus longue période du cycle, elle correspond à la période comprise entre la fin d'une division et le début de la suivante. Sa durée varie en fonction de la nature et des conditions physiologiques de la cellule. Par exemple, les cellules intestinales se divisent deux fois par jour, les cellules hépatiques une à deux fois par an. L'interphase se décompose en trois phases successives :

la phase G1, la phase S et la phase G2. (G : initiale de Gap, intervalle).

1. Phase G1 :

La phase G1 est une phase de présynthèse au cours de laquelle la cellule se prépare à la réplication (synthèse d'enzymes) et accumule des réserves pour la division cellulaire, synthétise les molécules d'ARN (messagers, ribosomaux et de transfert) et les protéines nécessaires à l'accroissement cellulaire. La cellule contrôle sa taille et son environnement. Le passage de la phase G1 à S est décisif car la cellule s'engage de façon irréversible dans le cycle. Cependant, la cellule peut interrompre sa progression dans le cycle et entrer en phase G0 de quiescence ou elle reste des jours, des semaines ou même des années sans se multiplier.

2. Phase S :

C'est la phase de synthèse caractérisée par : la duplication de l'ADN, la synthèse des histones, la duplication du centriole.

3. La phase G2 :

C'est la phase pré mitotique, Un certain nombre de facteurs y sont synthétisés, en particulier les facteurs de condensation de la chromatine. Comme la phase G1, elle représente une phase de croissance cytoplasmique.

B -La phase M (ou mitose) :

La mitose est une étape bien particulière du cycle de vie des cellules eucaryotes, dit " cycle cellulaire ". La division d'une cellule mère en deux cellules filles identiques. La mitose se déroule en quatre étapes caractéristiques qui sont la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

2.1.5 La prolifération, l'homéostasie et l'apoptose.

L'homéostasie :

Les cellules souches sont en quiescence, c'est-à-dire au repos, après avoir reçu un signal physiologique, se renouvèlent ou se différencient [45,111]. L'équilibre entre les deux états s'appelle homéostasie [79].

L'apoptose :

Les cellules quiescentes entrent en différenciation puis en prolifération. Les cellules proliférantes se divisent sinon elles meurent avec un taux qui dépend d'un facteur de croissance. Ce phénomène s'appelle l'apoptose.

La prolifération :

La prolifération des cellules saines :

C'est le fait que les cellules se multiplient par mitose, donc une cellule saine continue par une lignée de cellules saines. Elle est stimulée par un autre facteur de croissance.

La prolifération des cellules cancéreuses :

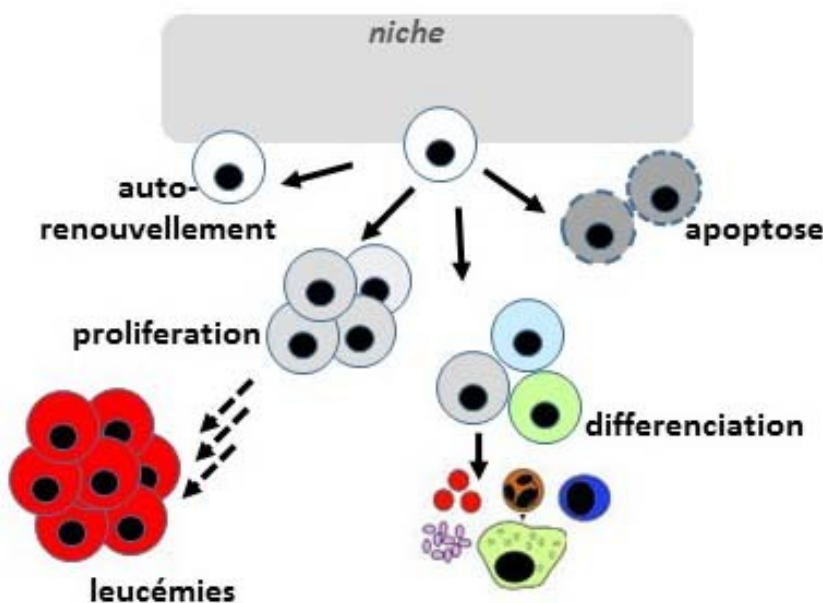


FIGURE 2.6 – Prolifération des cellules souches cancéreuses.

Pour se multiplier sans cesse, les cellules cancéreuses court-circuitent de nombreuses régulations dans la prolifération et évitent la sénescence (processus physiologique qui entraîne un vieillissement et une dégradation de la cellule). Si la protéine Rb (une protéine qui régule la division cellulaire) est défectueuse, les cellules cancéreuses suractivent les signaux de prolifération pour rendre inefficace les facteurs de croissance .

2.1.6 Les cellules souches hématopoïétiques

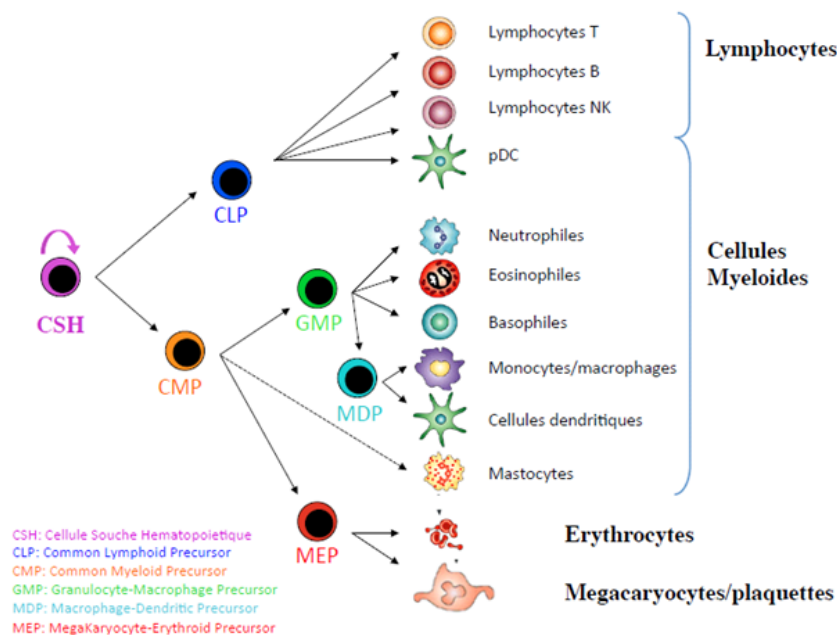


FIGURE 2.7 – Les cellules souches hématopoïétiques

Une cellule souche hématopoïétique (CSH) est une cellule souche multipotente à l'origine de toutes les cellules sanguines.

Elles se trouvent uniquement dans la moelle osseuse. En se divisant une CSH donne une nouvelle CSH ou une cellule engagée dans la différenciation donnant une cellule sanguine mature (globules rouges, globules blancs, ou plaquettes). Une CSH peut donner naissance à deux types de cellules souches, une cellule myéloïde ou une cellule lymphoïde.

C'est au cours de la troisième semaine de vie embryonnaire dans le sac vitellin que vont se former les hémangioblastes qui sont à l'origine des cellules souches.

Notion de niche cellulaire.

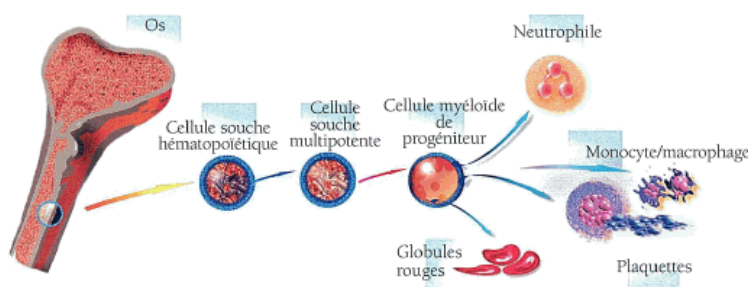


FIGURE 2.8 – La niche cellulaire

Les cellules souches adultes sont localisées dans des environnements cellulaires qui les protègent, appelés niches [15,26,90,106]. Ces niches sont composées non seulement des cellules souches elles-mêmes, mais également d'autres types cellulaires de soutien

qui génèrent un environnement riche en facteurs et molécules servant à maintenir l'état indifférencié des cellules souches.

2.2 Les cellules différenciées

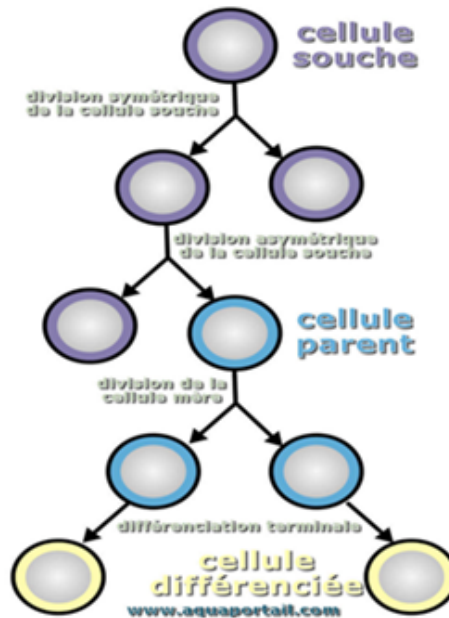


FIGURE 2.9 – Les cellules différenciées

Les cellules souches sont capables d'effectuer deux types de divisions cellulaires. La première est symétrique et donne deux cellules souches, la deuxième asymétrique qui donne d'un côté un progéniteur, cellule différenciée, et de l'autre côté une cellule souche. La division asymétrique permet à une population de cellules souches de maintenir son nombre constant lors de la production de cellules différenciées.

Une cellule différenciée change radicalement mais garde l'aspect génétique et ceci grâce à l'ADN.

2.3 L'hématopoïèse

2.3.1 Les cellules sanguines

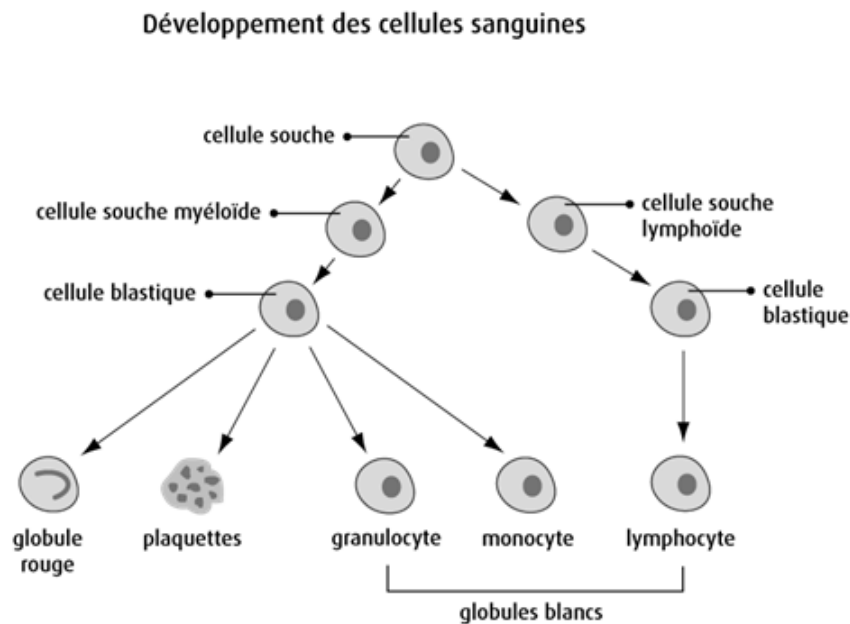


FIGURE 2.10 – Les cellules sanguines

Le sang est composé de cellules sanguines en suspension dans le plasma. Le volume total du sang d'un adulte humain est de 5 litres. Les cellules en suspension représentent 45% du volume total, ce qui correspond à l'hématocrite. Il existe plusieurs types cellulaires [1,5,8,15,76] :

Les globules rouges ou hématies :

5 téra / l (millions par mm³) Ce sont des cellules anucléées dont le constituant essentiel est une hémoprotéine de liaison de l'oxygène : l'hémoglobine (environ 14,5 g / 100 ml). Le rôle principal de ces cellules est d'assurer le transport de l'oxygène et du gaz carbonique entre les alvéoles pulmonaires et les tissus. Ce transport se fait par l'intermédiaire de l'hémoglobine. Ces cellules ont une durée de vie de 120 jours. Leur production est de 200x10⁹ nouvelles cellules par jour.

Les globules blancs ou leucocytes :

(7 à 10 giga/l) se répartissent en : polynucléaires ou granulocytes : 40 à 80% des leucocytes La fonction de ces neutrophiles est la défense non spécifique de l'organisme et notamment la lutte antibactérienne. Cette fonction est permise par les propriétés des neutrophiles : les phénomènes de diapédèse leur permettent de quitter le milieu sanguin en passant entre les cellules endothéliales. Ces phénomènes sont assurés grâce à des cytokines sécrétées sur le lieu de l'infection.

Les monocytes :

(2 à 10% des leucocytes) Ces cellules ont une durée de vie dans le milieu sanguin très courte (environ 24 heures). Elles passent ensuite dans les tissus où elles se différencient en macrophages.

Les lymphocytes :

(20 à 40 % des leucocytes) Ce sont des cellules mononucléées, au rapport nucléo / cy-

toplasmiqum élevé. Certains lymphocytes mémoires peuvent avoir une durée de vie très longue. Ces cellules sont responsables des réponses spécifiques immunitaires. Certaines lymphocytes effectuent leur différenciation dans la moelle osseuse. Ils peuvent fabriquer les anticorps ou immuno globines.

Les plaquettes :

(200 à 400 000 / mm³) Les plaquettes sanguines ou thrombocytes sont des fragments cellulaires anucléés. Elles jouent un rôle fondamental dans les phénomènes initiaux de coagulation.

2.3.2 L'hématopoïèse

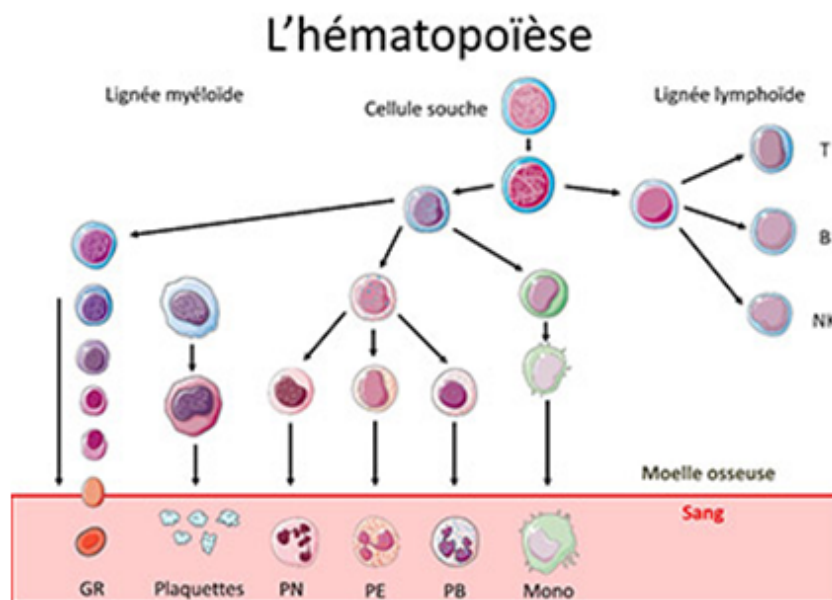


FIGURE 2.11 – L'hémathopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Elle débute dès les premières semaines de la gestation, puis dans le foie fœtal, la rate et la moelle osseuse [2,20,81]. Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui aboutit à ajuster la production cellulaire en fonction des conditions de base et des agressions extérieures à l'organisme (infections, hémorragies, etc...).

La moelle osseuse est le siège principal de la production hématopoïétique. Chez l'adulte, seule la moelle osseuse des vertèbres, des côtes, du crâne, du bassin et de la partie proximale du fémur assure le renouvellement des lignées sanguines. La régulation de l'hématopoïèse est assurée en grande partie par des facteurs de croissance appartenant à la famille des cytokines.

2.3.3 Les compartiments de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse est un système hiérarchisé composé de 4 compartiments [50].

Les cellules souches totipotentes :

Toutes les cellules sanguines sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée dite cellule souche totipotente . Sous l'influence de facteurs de croissance et de vitamines stimulant, une cellule souche primitive s'engage dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient un progéniteur .

Les progéniteurs :

Ces cellules sont engagées dans une ou plusieurs voies de différenciation et leurs capacités d'auto renouvellement sont réduites.

Les précurseurs[36] :

Ce sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignées, elles sont localisées dans la moelle osseuse. Elles ont perdu toute capacité d'auto renouvellement.

Les cellules matures :

Divers stades cytologiques sont observés dans chaque lignée pour aboutir aux cellules matures fonctionnelles. Elles vont passer dans le sang qui représente un lieu de passage et de transport entre la moelle et le lieu de leurs fonctions (les tissus)

2.4 Les maladies du sang

Des problèmes peuvent survenir à différents niveaux cellulaires en raison, du grand nombre de divisions impliquées dans l'hématopoïèse [84]. Ces problèmes entraînent parfois une déstabilisation de l'hématopoïèse. Les maladies du sang résultent d'un dysfonctionnement de la production du sang ou de ses composants circulants dans la moelle osseuse. Parmi ces maladies, citons :

La leucémie :

C'est un cancer du sang et de la moelle. Elle est responsable d'une production excessive de globules blancs, dont certains restent immatures. Cette maladie est associée à une anomalie génétique. Elle est liée au dysfonctionnement de la moelle osseuse qui produit les cellules du sang. Des cellules de la moelle osseuse deviennent cancéreuses, se reproduisent plus rapidement et empêchent la production normale des cellules du sang. Elle est due dans 90 cas sur cent à la présence du chromosome Philadelphie au niveau de toutes les lignées des cellules sanguines.

Le myélome :

Maladie maligne, le myélome est une tumeur touchant une cellule hématologique particulière, le plasmocyte, cellule qui a pour fonction, à l'état normal, de former les anticorps nécessaires aux défenses anti-infectieuses

La thalassémie :

Maladie génétique de l'hémoglobine dite orpheline, elle se caractérise par des anémies particulièrement marquées, une hypertrophie de la rate et/ou une déformation du crâne et des os longs. **Les lymphomes :**

Maladie du sang et des ganglions touchant chaque année plus de 5000 personnes en Algérie, le lymphome est la forme de cancer du sang la plus répandue. Il se développe dans le système lymphatique, organe de défense de l'organisme composé des vaisseaux et des ganglions lymphatiques, de cellules lymphatiques qui circulent dans le sang et la

lymphe. Les organes lymphoïdes comme la rate, le foie, la moelle osseuse font également partie du système lymphatique.

L'aplasie médullaire :

Maladie rare qui touche environ une personne sur 500 000 dans le monde, l'aplasie médullaire affecte surtout les enfants ou les jeunes adultes et se caractérise par un arrêt du fonctionnement de la moelle osseuse. L'aplasie est une affection de l'hématopoïèse, c'est-à-dire un défaut ou une absence de fabrication au niveau de la moelle osseuse.

L'anémie aplasique :

Cette maladie résulte d'une défaillance de la moelle osseuse lors de la production des cellules sanguines. Cette défaillance est due à la destruction de cellules souches multipotentes ou à la modification de l'environnement des cellules souches empêchant le développement correct de ces dernières.

2.5 La leucémie

Les maladies hématologiques malignes apparaissent quand l'apoptose est altérée. Si les cellules différenciées sont atteintes on parle de lymphome de bas grade ou de la leucémie chronique. Si les cellules souches sont atteintes, on parle de lymphome de haut grade ou de leucémie aigue. Les leucémies sont des affections malignes des cellules souches hématopoïétiques avec augmentation du nombre de leucocytes dans la moelle osseuse ou dans le sang périphérique. En se développant les cellules souches du sang deviennent des cellules blastiques (blastes) qui sont des cellules sanguines immatures. S'il ya surproduction de ces cellules blastiques, il ya leucémie. Ces cellules blastiques ne deviennent pas des cellules matures et prennent la place des cellules normales, elles sont appelées des cellules leucémiques. Il existe quatre types de leucémies selon le type de cellules souches du sang à partir duquel elles se développent. Elle est dite lymphoïde si elle est engendrée par les cellules souches lymphoïdes et myéloïdes si elle est engendrée par les cellules souches myéloïdes. Elle est chronique si son évolution est lente et aigue si son évolution est rapide.

2.5.1 Différents types de leucémies

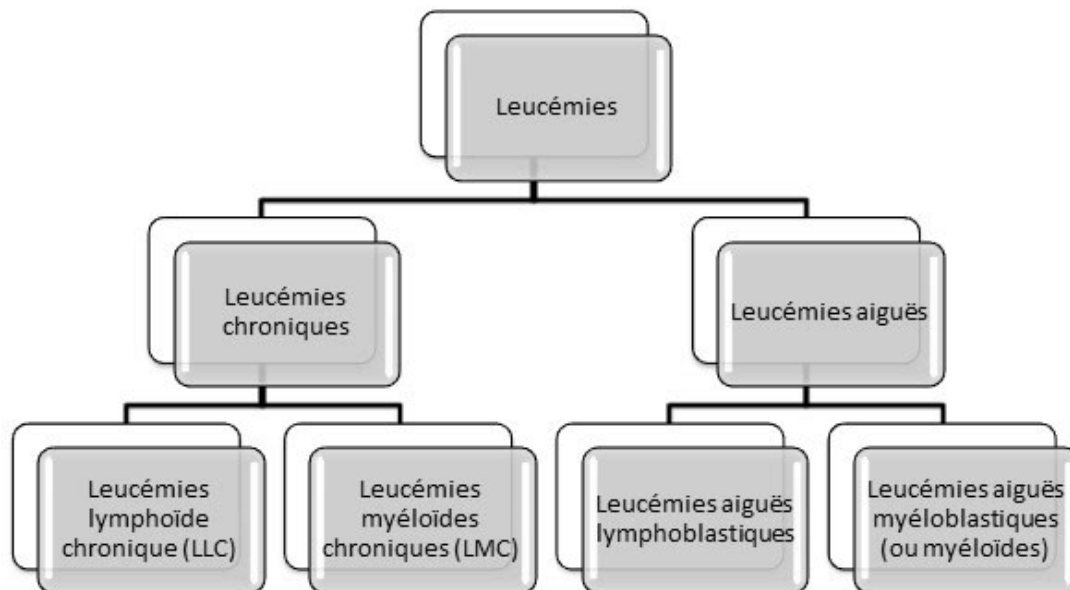


FIGURE 2.12 – Les leucémies

- **La L M A** : La leucémie myéloïde aigue ou granuleuse prend naissance dans les cellules souches myéloïdes et se développent très rapidement. Les signes cliniques de cette maladie sont les hémorragies et les infections C'est la leucémie la plus répandue.
- **La L L A** : La leucémie lymphoïde aigue atteint les cellules souches lymphoïdes. Elle évolue rapidement et affecte surtout les enfants , les garçons plus que les filles. C'est le type de leucémie le moins courant .
- **La L M C** : La leucémie myéloïde chronique atteint les cellules souches myéloïdes, son évolution est lente, elle affecte rarement les enfants .
- **La L L C** : la leucémie lymphoïde chronique atteint les cellules souches lymphoïdes. Son évolution est lente, elle est répandue chez les sujets âgés entre 65 et 70 ans.

2.6 La leucémie myéloïde chronique (LMC)

2.6.1 Le chromosome

Chaque cellule du corps humain contient un noyau. Ce noyau renferme toute notre information génétique. Celle-ci est contenue dans nos chromosomes qui contiennent eux-mêmes notre ADN [52, 69].

Les chromosomes sont constitués d'ADN qui porte les gènes (200000 environ). L'information génétique est répartie sur les 46 chromosomes (23 paires). Pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle. Ainsi, pour une même paire, les deux chromosomes ne seront pas identiques. Les 22 premières paires sont appelées autosomes. La 23ème paire est celle qui détermine le sexe de la personne. Il s'agit des chromosomes X et Y. Les femmes possèdent deux chromosomes X, alors que

les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y. Les gènes sont donc eux aussi présents en 2 copies (maternelle/paternelle).

2.6.2 L'ADN



FIGURE 2.13 – La molécule ADN

La molécule d'ADN, également connue sous le nom d'acide désoxyribonucléique, se trouve dans toutes nos cellules [69]. C'est le " plan détaillé " de notre organisme aussi appelé code génétique : il contient toutes les informations nécessaires au développement et au fonctionnement du corps.

2.6.3 La translocation

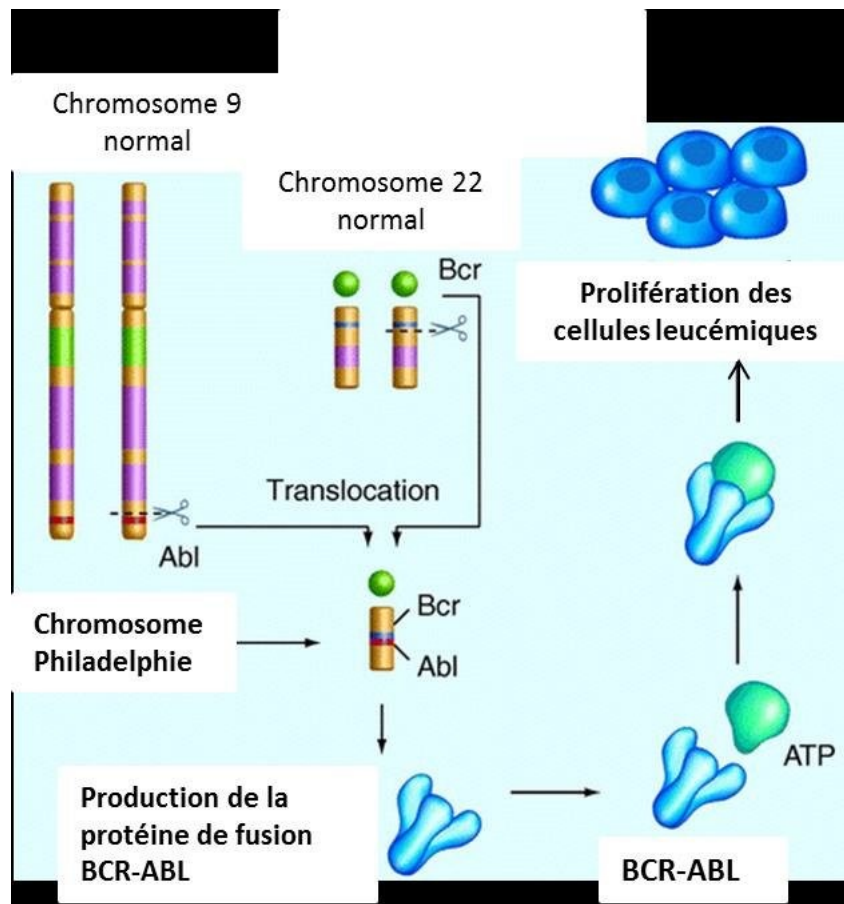


FIGURE 2.14 – La translocation

La translocation est un réarrangement chromosomique caractérisé par l'échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues, c'est-à-dire n'appartenant pas à la même paire [29,41,42,43,67,74]. Si la translocation n'entraîne pas de perte de matériel chromosomique et donc de gènes, elle est qualifiée d'équilibrée ou de balancée. Si la translocation implique une perte ou un gain de matériel chromosomique et par conséquent une perte ou un gain de certains gènes, elle est qualifiée de déséquilibrée. On distingue deux types de translocations touchant les chromosomes :

La translocation réciproque :

C'est quand deux chromosomes non homologues échangent du matériel génétique. Comme l'échange est en général équilibré, toute l'information génétique est souvent présente. Mais des problèmes seront rencontrés lors de la formation des gamètes car les chromosomes homologues ont du mal à s'apparier. Lors d'une translocation chromosomique, un proto-oncogène peut devenir oncogène et favoriser l'apparition de tumeurs. Ainsi, 95 % des patients souffrant d'une leucémie myéloïde chronique ont une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22.

La translocation robertsonienne :

Elle concerne des chromosomes acrocentriques [13, 14, 15, 22, 23], dont le centromère se trouve à l'extrémité du bras long. Une translocation robertsonienne est fréquente dans les familles où il existe une forme héréditaire de trisomie 21.

2.6.4 Les protéines ABL, BCR, ABL-BCR

La tyrosine-protéine kinase ABL1 :

également appelée ABL [116] est une protéine qui, chez l'homme, est codée par le gène ABL1 situé sur le chromosome.

Le gène BCR [19] :

La protéine BCR joue un rôle important dans la signalisation chimique dans les cellules. Par cette activité, la protéine BCR aide à réguler le mouvement (migration) et la fonction des cellules.

Le gène BCR-ABL1 [19,60,74] :

La translocation réciproque, notée t(9;22), du matériel génétique entre les chromosomes 9 et 22, impliquant dans certaines conditions la fusion d'une partie du gène ABL1 du chromosome 9 avec une partie du gène BCR du chromosome 22, créant un gène de fusion anormal appelé BCR-ABL1. Le chromosome 22 anormal, contenant un morceau du chromosome 9 et le gène de fusion, est appelé le chromosome de Philadelphie. La translocation est acquise au cours de la vie d'une personne et n'est présente que dans les cellules sanguines anormales. Ce type de changement génétique, appelé mutation somatique, n'est pas héréditaire. La protéine produite à partir du gène BCR-ABL1 signale aux cellules cancéreuses de continuer à se diviser anormalement et les empêche de s'autodétruire, ce qui entraîne une surproduction de cellules anormales et une pénurie de cellules sanguines normales. Le chromosome de Philadelphie a également été trouvé dans certains cas de cancers du sang à évolution rapide connus sous le nom de leucémies aiguës.

2.6.5 La LMC

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un cancer qui prend naissance dans les cellules souches du sang [38,52,74,106]. Les cellules souches sont des cellules de base qui se transforment en différents types de cellules qui ont des fonctions distinctes. En se développant, les cellules souches du sang deviennent des cellules blastiques, qui sont des cellules sanguines immatures. Dans le cas de la leucémie, il y a une surproduction de cellules blastiques. Ces cellules blastiques se développent anormalement et ne deviennent pas des cellules sanguines matures. Les cellules blastiques prennent la place des cellules sanguines normales. Ces cellules blastiques sont appelées cellules leucémiques. Il existe de nombreux types différents de leucémies qui sont d'abord classés selon le genre de cellules souches du sang à partir desquelles ils se développent. Les cellules souches sanguines peuvent devenir soit des cellules souches myéloïdes soit des cellules souches lymphoïdes. La leucémie myéloïde se développe à partir de cellules souches myéloïdes anormales.

La LMC prend naissance dans les cellules souches myéloïdes anormales et évolue lentement. Ces cellules anormales se transforment en granulocytes cancéreux. Environ 95 pour cent des adultes atteints d'une LMC ont le chromosome Philadelphie dans leurs cellules leucémiques [11]. C'est une anomalie chromosomique acquise.

son évolution comporte trois phases [40,46,111] :

1. La phase chronique dure de 3 à 5 ans, la maladie répond au traitement.
2. La phase accélérée durant laquelle le contrôle de la maladie est plus délicat.
3. La phase blastique durant laquelle la maladie se transforme en L M A .

2.7 Les traitements de la LMC

Au cours des dernières décennies, les progrès de la recherche ont permis de mettre au point des molécules qui améliorent sensiblement le traitement des leucémies et la qualité de vie des patients. Le traitement est personnalisé en fonction du type de leucémie et du stade évolutif. Des traitements intensifs, pratiqués en milieu hématologique spécialisé, permettent aujourd'hui d'obtenir des rémissions complètes très prolongées [39,67], on distingue :

La chimiothérapie :

Il s'agit d'un traitement à base de substances chimiques [46,75]. Elle consiste à administrer plusieurs agents chimiothérapeutiques pour combattre les cellules tumorales présentes au sein de l'organisme. Elle peut être proposée comme seul traitement ou être associée à une chirurgie, une radiothérapie, une hormonothérapie, une immunothérapie ou encore une thérapie ciblée. Le choix de l'administrer peut dépendre de plusieurs facteurs, comme le type de tumeur, l'état de santé général du patient, son âge et les possibles comorbidités. La chimiothérapie agit sur tout l'organisme humain, contrairement aux traitements comme la chirurgie ou la radiothérapie qui agissent au niveau local. C'est ce qu'on appelle un traitement systémique. Son action ralentit et bloque la croissance et la propagation des cellules cancéreuses dans le sang.

La radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement locorégional qui vise à détruire les cellules cancéreuses par irradiation. Elle n'est pas systématique dans le traitement du cancer mais concerne plus de la moitié des patients atteints d'un cancer à un moment ou à un autre de leur parcours de soins. Son indication dépend de la localisation du cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. La radiothérapie peut être associée à d'autres traitements du cancer comme la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou des thérapies ciblées.

Les greffes :

On peut faire une greffe de cellules souches pour traiter certains cancers comme la leucémie, le lymphome, le myélome multiple et le neuroblastome [46,55,105] ou après une radiothérapie et une chimiothérapie à forte dose qu'on a administrées pour traiter le cancer. Le type de greffe se base sur la personne qui donne les cellules souches. Pour l'autogreffe, on se sert de cellules souches provenant de la moelle osseuse ou du sang du malade. La double autogreffe, ou greffe en tandem, consiste à administrer 2 autogreffes. Avant chacune, on administre une chimiothérapie à forte dose. On prélève habituellement les cellules souches pour les 2 greffes avant le premier cycle de chimiothérapie. On fait généralement la deuxième greffe de quelques semaines à 6 mois après la première. Pour l'allogreffe, on se sert de cellules souches provenant d'une autre personne.

Les interférons (IFN) :

Ce sont des protéines (glycoprotéines de la famille des cytokines) [51,53,113]. Ils sont produits par les cellules du système immunitaire, mais également par d'autres types cellulaires (cellules dendritiques, mononuclées, épithéliales, etc.), en réponse à la présence d'une double hélice d'ARN étranger dans l'organisme (plus généralement par la présence de structures moléculaires associées à des pathogènes¹). Ils ont pour effet de défendre l'organisme des agents pathogènes tels les virus, bactéries, parasites et cellules tumorales. Ils le font en induisant la production de protéines de la fonction immunitaire (antivirales et antibactériennes, ou à effet sur la réponse immune et à visée antiprolifératives).

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase [41,52,98] :

La tyrosine kinase joue un rôle dans la communication, le développement, la division et la croissance des cellules [19,67,73,84]. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase sont un type de traitement par inhibition du facteur de croissance [89,98,107,113]. Un inhibiteur de tyrosine kinase est un médicament, antagoniste réversible, qui permet le blocage de l'activité des tyrosine kinases, enzymes impliquées dans le processus de la signalisation cellulaire.

L'immunothérapie :

Elle consiste à administrer des substances stimulant les défenses immunitaires du malade contre des infections [30], dont certains cancers hématologique. Ceci inclut les thérapies utilisant des protéines (anticorps) produites par les cellules du système immunitaire, en particulier les immunoglobulines.

2.8 Les facteurs de croissance

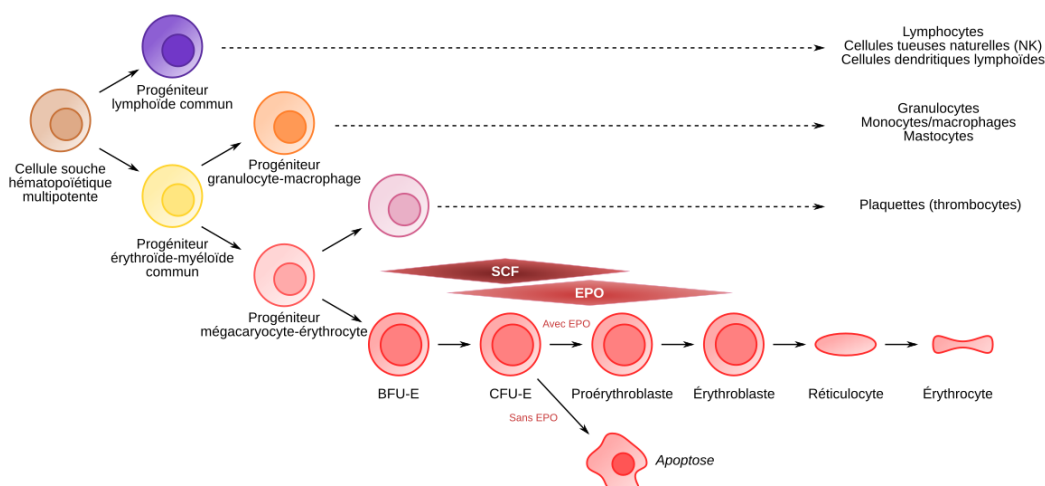


FIGURE 2.15 – Influence des facteurs de croissance

2.8.1 Définition

Les facteurs de croissance sont des molécules qui régulent le nombre des cellules en augmentant ou en diminuant leur multiplication en fonction des besoins [69]. L'érythropoïétine (EPO) est le facteur de croissance qui stimule la reproduction des globules rouges. Ils sont utilisés pendant la chimiothérapie ou après une greffe de moelle osseuse lors du traitement d'un cancer. Le facteur de croissance est appelé premier messager, après la fixation sur un récepteur situé au niveau de la cellule spécifique à chaque facteur de croissance, celui-ci provoque la fabrication d'une molécule chimique appelé deuxième messager qui elle-même produit une protéine régulatrice capable d'accélérer ou de ralentir la différenciation des cellules. Le cancer se caractérise par une division trop importante des cellules et par une perte de différenciation de cellules.

Les facteurs de croissance sont souvent utilisés dans les greffes de la moelle osseuse dans le traitement de la LMC. L'utilisation de facteurs de croissance permettrait de stimuler l'auto renouvellement des CSH logées dans la niche osseuse.

2.8.2 Les facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH)

En fonction de leur site d'action au cours de l'hématopoïèse, les FCH sont de 3 types :

- Les FCH multipotents : qui permettent la survie et la différenciation des CSH.
- LES FCH de promotion : Ils augmentent le nombre de CSH et les sensibilisent à l'action des autres facteurs de croissance.
- Les FCH restreint : Ils agissent sur les CSH engagées en favorisant la multiplication cellulaire.

Chapitre 3

Modélisation du problème

3.1 Historique

La modélisation mathématique d'une maladie est un outil qui permet de tester des hypothèses de façon à comprendre les mécanismes qui contrôlent la progression de cette maladie et de guider les expérimentations cliniques futures.

Un des intérêts du modèle mathématique est de pouvoir prédire le comportement des solutions et donc celui des phénomènes qu'elles représentent. Typiquement, l'étude des équilibres du modèle (c'est-à-dire des solutions stationnaires) et de leur stabilité, renseigne sur le comportement à long terme des solutions. Par exemple, dans le cas d'un modèle représentant des populations malades sous traitement, il est intéressant de prédire si ces populations vont converger vers un équilibre sain (le traitement éradique la maladie), un équilibre bas (chronique) (le traitement contrôle la maladie à niveau bas), ou bien vers un équilibre haut (équilibre blast) (le traitement n'a pas ou peu d'effet sur la maladie). L'analyse mathématique de ces modèles permet d'explorer les différents scénarios possibles, de façon à orienter les études biologiques, ou bien tout simplement à rejeter le modèle si ces scénarios sont incohérents et biologiquement non pertinents. Par exemple, un modèle de LMC qui n'admet pas d'équilibre stable haut (correspondant à une forte charge tumorale) ne sera pas capable de représenter un patient avec une charge leucémique importante, comme c'est souvent le cas au diagnostic. Un tel modèle devra être rejeté.

Nous nous appuyons sur l'analyse de stabilité des modèles pour décrire leurs différents équilibres. L'analyse de stabilité se divise généralement en deux étapes.

La première consiste à trouver les équilibres du modèle, il s'agit des solutions stationnaires (indépendantes du temps) du modèle.

La seconde étape consiste à analyser la stabilité de chacun de ces équilibres, la position et la stabilité des équilibres d'un modèle dépendent des paramètres qui le constituent. Selon les valeurs de ces paramètres, certains équilibres peuvent changer, disparaître ou apparaître. De la même façon, la stabilité d'un équilibre peut changer en fonction des paramètres. Il devient alors intéressant de comprendre l'effet du paramètre en question sur la dynamique du modèle, voir de restreindre les valeurs de ce paramètre de manière à garantir l'existence ou la stabilité d'un équilibre.

Bien que les conditions de vie des patients atteints de la LMC se soient considérablement améliorées au cours des dernières décennies, de nombreuses questions sur le traitement demeurent non résolues, comme les questions de posologie ou de rechute après arrêt de traitement.

La modélisation mathématique est un outil qui peut aider à répondre à ces questions.

Les modèles mathématiques permettent de tester des hypothèses de façon à comprendre les mécanismes qui contrôlent la progression de la maladie. Il existe plusieurs type de modèles mathématiques, en fonction du formalisme choisi. Parmi ceux-ci, les modèles multi-agents (appelés aussi modèles individu-centrés ou modèles à base d'agents), qui consistent à prévoir le destin d'un individu (comme une cellule) en fonction de ses caractéristiques et de son environnement, à chaque pas de temps. Ce type de modèle tient compte de la stochasticité naturellement présente dans la nature. En revanche ses simulations peuvent être très coûteuses en temps et en mémoire. Pour passer outre ces difficultés de simulation, les modèle multi-agents peuvent être mis sous la forme d'équations continues en temps. Ils deviennent alors déterministes s'ils sont représentés par des équations différentielles ordinaires (EDO), des équations aux dérivées partielles (EDP), ou bien des équations différentielles à retards (EDR).

En ce qui concerne la LMC, il existe de nombreux modèles utilisant ces formalismes. Étant donné la complexité des mécanismes cellulaires et moléculaires qui régissent cette maladie, il est nécessaire de faire des hypothèses simplificatrices de manière à la modéliser. Selon les hypothèses faites, les modèles peuvent être de formes très différentes tout en représentant les données cliniques avec une précision comparable.

La LMC, est souvent modélisée par un système d'équations représentant différents stades de maturation des cellules, des cellules souches aux cellules matures du sang [16, 38, 48, 56]. Les phénomènes d'auto-renouvellement (division cellulaire), d'apoptose (mort cellulaire) et de maturation sont généralement représentés dans ces modèles, la LMC est souvent modélisée par un système EDO, EDP ou EDR, voir [12,25,70,98,99,100] représentant différents stades de maturation des cellules souches aux cellules différenciées matures du sang. Les phénomènes d'auto renouvellement, d'apoptose et de maturation cellulaires sont représentés dans ces modèles par des fonctions ou des paramètres.

L'étude de la stabilité des équilibres du modèle renseigne sur le comportement à long terme des solutions. Par exemple dans un modèle représentant des populations de cellules leucémiques, il est intéressant de "prédire" si ces populations vont converger vers un équilibre pathologique ou sain. L'analyse mathématique permet d'explorer les différents scénarios possibles de façon à orienter les études biologiques. La stabilité d'un point d'équilibre d'un modèle dépend des paramètres qui le constituent. Selon ces valeurs, les équilibres peuvent disparaître ou apparaître donc leur stabilité pourrait changer.

3.1.1 Le modèle de Malthus

Les modèles de croissance de population datant de la fin du 18^{ième} siècle avec le modèle de Malthus, ceci se traduit par une équation discrète de ce type :

$$x_{n+1} = \lambda x_n$$

où λ est le paramètre Malthusien, x_{n+1} et x_n l'état du système à la génération $n + 1$ et n respectivement.

Ce modèle s'écrit en temps continu sous la forme :

$$x'(t) = rx(t)$$

où r est le taux de croissance de la population.

Ce modèle n'est pas satisfaisant biologiquement car trop simplifié. Il ne prend pas en compte la limitation en espace et en ressources. Pour plus de détails voir [79].

3.1.2 La fonction logistique

En dynamique de populations, Pierre François Verhult proposa un modèle de croissance vers 1840 (voir [87]), et qui prend en compte un seuil maximal du taux population. Il utilisa alors pour cela la fonction logistique f définie par :

$$f(x) = ax(1 - x)$$

où x est la taille d'une population à l'instant t .

Soit $m(x)$ le taux de mortalité de la population (fonction affine de x) et $n(x)$ le taux de natalité de la population . La taille x suit alors l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dx}{dt} = (n(x) - m(x)) \quad (3.1)$$

La fonction $(n - m)(x)$ est décroissante, l'équation (3.1) s'écrit alors

$$\frac{dx}{dt} = x(a - bx) \quad (3.2)$$

où $a, b > 0$.

On pose $k = \frac{a}{b}$, l'équation (3.2) devient alors

$$\frac{dx}{dt} = ax\left(1 - \frac{x}{K}\right) \quad (3.3)$$

où $a, K > 0$, K est appelé capacité d'accueil.

3.1.3 Le système de Lotka-Volterra

Le modèle de Lotka-Volterra est un système dynamique autonome non linéaire [31, 32, 52] qui traite les problèmes de dynamique de populations en considérant deux populations en compétition N_1 et N_2 , suivant une dynamique logistique avec des taux de croissance r_1

(respectivement r_2) et une capacité d'accueil k_1 (respectivement k_2).

α_1 représente l'effet de N_2 sur N_1 et α_2 représente l'effet de N_1 sur N_2 .

Les équations de compétition de Lotka-Volterra sont données par :

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1 + \alpha_1 N_2}{k_1}\right) \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_1 + \alpha_2 N_2}{k_2}\right) \end{cases} \quad (3.4)$$

Ce modèle peut être généralisé pour un nombre quelconque d'espèces en compétition. L'étude de la stabilité des points d'équilibre exprime la coexistence des deux espèces sinon l'extinction de l'une ou de l'autre.

Mc Mackey a proposé en 1975 [1,76,77], le premier modèle décrivant la dynamique d'une population de cellules souches hématopoïtiques (CSH) et l'appliqua à l'étude de l'anémie. Ce modèle a été modifié plusieurs fois.

Un domaine d'application du modèle est l'étude de la LMC sous sa forme périodique. Cette étude fut menée par Fortin et Mackey [48] au début des années quatre vingt. Les modèles de Mackey ont été appliqués à la LMC classique par Colijn, Fortin et Mackey

[35, 48]. Ils ont étudié le rôle des CSH dans la dynamique de la LMC.

Les travaux de Adimy et al [3] ont revisité ce dernier modèle. Nous rappelons aussi les études menées par Crauste et al [37] et Pujon-Menjouet et Mackey [94], où la maturité des cellules est prise en considération. Loeffen et Wichman [73] ont proposé une modélisation des CHS différente de celle de Mackey. Ils ont considéré un modèle comprenant des cellules CSH et des cellules différenciées et faisant intervenir les taux de prolifération et les taux de mortalité.

La connaissance de l'hématopoïèse et de ces mécanismes a évolué et ces modèles ne permettent plus d'expliquer ces phénomènes biologiques. D'autres modèles parmi les plus connus sont :

3.1.4 Modèle de Dingly et Michor

Dingly et Michor [41] ont proposé un modèle non linéaire d'EDO pour les CSH et CD. Spinelli et al [109] ont mentionné que pour les individus sains, le nombre total des cellules doit être maintenu constant à travers le temps, cet équilibre est atteint par apoptose ou par une activité importante de prolifération. Néanmoins, le nombre total des CSH dans la moelle osseuse est sujet à controverse. Voir aussi dans ce contexte les travaux de Dingly, Traulsen et Pacheco [42, 43], plus en détails :

On note par $x_0(t), x_1(t), y_0(t), y_1(t)$ respectivement le nombre de CSH saines, CD saines, CSH cancéreuses, CD cancéreuses à l'instant t .

On considère que les CSH saines x_0 prolifèrent à un taux n par jour, s'éliminent à un taux d_0 et se différencient à un taux r .

Les cellules CD saines x_1 prolifèrent à un taux d_2 , s'éliminent à un taux d où $d - d_2 \geq 0$. Les cellules CSH cancéreuses y_0 prolifèrent à un taux constant m s'éliminent à un taux g_0 et se différencie à un taux q .

Les cellules CD cancéreuses prolifèrent à un taux g_2 et s'éliminent à un taux g .

On pose alors $g_1 = g - g_2$.

Dingly et Michor supposent que les cellules CSH saines sont en compétition dans la moelle osseuse avec les cellules CSH cancéreuses.

L'homéostasie des cellules saines est représentée par une fonction ϕ tandis que celle des cellules cancéreuses par une fonction ψ .

Ces fonctionnelles sont supposées être positives, inversibles, décroissantes et dépendantes du nombre total des CSH ($x_0 + y_0$) [29,85].

Ainsi leur modèle est donné par :

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n\Phi(x_0 + y_0)x_0 - d_0x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - d_1x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m\Psi(x_0 + y_0)y_0 - g_0y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1 \end{cases} \quad (3.5)$$

où $g_1 = g - g_2, d_1 = d - d_2$ et

$$\begin{cases} \Phi(x_0 + y_0) = \frac{1}{1 + c_x(x_0 + y_0)} \\ \Psi(x_0 + y_0) = \frac{1}{1 + c_y(x_0 + y_0)} \end{cases} \quad (3.6)$$

où c_x et c_y sont des paramètres sans dimension qui simulent l'effet d'encombrement observé dans le microenvironnement de la moelle osseuse.

Par ailleurs, Loeér et Roeder [98] ont proposé un modèle décrivant l'interaction entre les CSH et leur environnement. Ils ont mentionné que les mécanismes de contrôle relatifs aux cellules matures n'ont pas été pris en considération dans leur modèle. Bondar et al [23] ont noté que la compétition cellulaire possède un rôle important dans l'homéostasie. Cette compétition est spécifique aux CSH et progéniteurs .

3.1.5 Le modèle de Ainseba et Benosman

Ainseba et Benosman sont les premiers à considérer la dynamique cellulaire lorsque l'homéostasie dépend du nombre total des CSH et des CD, saines et cancéreuses [10, 20]. Ils ont considéré deux populations cellulaires : CSH et CD.

Dans leur modèle, l'homéostasie des cellules normales est représentée par ϕ une fonctionnelle positive, inversible et décroissante qui règle la division cellulaire des CSH normales. ϕ dépend de $(\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1))$.

Ils ont considéré que l'homéostasie cancéreuse est efficace au début de l'évolution clinique de la maladie, tandis qu'elle s'incline dans un stade avancé. Elle est représentée par ψ une fonctionnelle positive, inversible et décroissante qui règle la division cellulaire des CSH normales.

ψ dépend de $(\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1))$ avec un coefficient de compétition $\alpha \in]0, 1[$ et ε_1 et ε_2 sont des paramètres appartenants à l'ensemble $\{1, 2\}$ [59].

Ce modèle proposé est un système de Lotka Volterra, donné par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n\Phi(\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1))x_0 - d_0x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - d_1x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m\Psi(\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1))y_0 - g_0y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = qy_0 - (g - g_2)y_1 \end{array} \right. \quad (3.7)$$

où $d_1 = d - d_2 = \text{constante}$ puisque dans ce modèle d est constant, et

$$\left\{ \begin{array}{l} \Phi(\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1)) = 1 - \frac{\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1)}{K} \\ \Psi(\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1)) = 1 - \frac{\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1)}{K} \end{array} \right. \quad (3.8)$$

Ce modèle a été étudié selon 3 situations différentes :

La 1ère coïncide avec $\varepsilon_1 = 1$ et $\varepsilon_2 = 0$.

La 2ème, avec $\varepsilon_1 = 0$ et $\varepsilon_2 = 1$.

La 3ème situation avec $\varepsilon_1 = 1$ et $\varepsilon_2 = 1$.

Dans la 1ère situation, on considère que l'homéostasie dépend de $(x_0 + y_0)$ et $(x_0 + \alpha y_0)$

À la 2ème situation, elle dépend de $(x_1 + y_1)$ et $(x_1 + \alpha y_1)$.

Dans la 3ème, elle dépend de $(x_0 + y_0 + x_1 + y_1)$ et $(x_0 + \alpha y_0 + x_1 + \alpha y_1)$.

Dans chaque situation la valeur de la capacité d'accueil K change .

Une population de CSH est considérée dans la moelle osseuse. Elle est composée de cellules proliférantes qui donnent des CD et des cellules quiescentes. Les cellules quiescentes se différencient et entrent en prolifération. Deux taux de prolifération dépendent du nombre

total des cellules non proliférantes. Une cellule non proliférante entre en phase de prolifération en se divisant pendant un temps t qui est le même pour toutes les cellules. Le nombre de cellules proliférantes est contrôlé par un taux de mortalité (apoptose). Cette mortalité dépend de la concentration des facteurs de croissance qui peut faire croître ou décroître la mortalité dans la phase de prolifération.

Ce modèle a été analysé et a donné lieu à des résultats intéressants.

Dans ce qui suit, nous proposons d'introduire les facteurs de croissance dans le modèle précédent .

Chapitre 4

Modèle proposé faisant intervenir les facteurs de croissance

On note par $x_0(t), x_1(t), y_0(t), y_1(t)$ et $E(t)$ respectivement le nombre de CHS saines, CD saines, CSH cancéreuses, CD cancéreuses et la quantité de facteurs de croissance à l'instant t .

On considère que les CSH saines x_0 prolifèrent à un taux n par jour, s'éliminent à un taux d_0 et se différencient à un taux r .

Les cellules CD saines x_1 prolifèrent à un taux d_2 s'éliminent à un taux $d(E)$. On considère que $d(E)$ dépend de la quantité des facteurs de croissance E où $d - d_2 \geq 0$.

Les cellules CSH cancéreuses y_0 prolifèrent à un taux constant m s'éliminent à un taux g_0 et se différencient à un taux q .

Les cellules CD cancéreuses prolifèrent à un taux g_2 et s'éliminent à un taux g (g ne dépend pas de E puisque les cellules cancéreuses rendent inefficaces les facteurs de croissance).

On pose alors $g_1 = g - g_2$.

Soit K la capacité d'accueil de la moelle osseuse d'absorption de E par les cellules.

K_0 le taux de disparition de E .

K_1 le paramètre de saturation en E : c'est le seuil où le corps n'a plus besoin de facteurs de croissance.

K_2 le paramètre de demi-saturation de E et r_0 le nombre d'oscillations.

Dans notre modèle, nous prenons en compte les facteurs de croissance :

En effet, l'apoptose des cellules proliférantes différenciées se fait à un taux d qui dépend de la quantité de facteurs de croissance $d(E)$, où $E(\cdot)$ est une fonction positive décroissante tel que :

$$\frac{dE}{dt} = -K_0E(t) + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}}$$

où : r_0 l'oscillation, a la vitesse d'absorption de E par les cellules [3].

Soit $N(\cdot)$ le nombre de cellules quiescentes, d'après Adimy.M et Craust.F [3,4], ces dernières entreprennent la prolifération avec un taux $B(N)$ avec,

$$B(N) = B_0 \frac{\theta^s}{\theta^s + N^s}$$

$B(\cdot)$ est une fonction de Hill [74], B_0 le taux maximale d'introduction en phase de prolifération et θ est le taux où B atteint la demi-valeur maximale.

S la sensibilité aux taux de réintroduction [3].

On sait que le taux de prolifération dépend de la quantité de facteurs de croissance alors

on considère :

$$d(E) = \frac{K_1^s}{K_2^s + E^s}.$$

On prend $S = 1$ et On a alors :

$$d(E) = 1 - \frac{K_1}{K_2 + E} < 1.$$

La concentration de facteurs de croissance $E(t)$ suit une fonction d'évolution de la forme [16,77] :

$$E'(t) = -K_0E(t) + f(x_0),$$

où f agit tel un feedback négatif pour la non-prolifération hématopoïétique des CSH par production des facteurs de croissance. f dépend de $x_0(t)$ puisque $E(t)$ n'agit que sur les CSH saine [16,77]. On suppose que f est positive décroissante où :

$$f(x_0) = \frac{a}{1 + k_1x_0^{r_0}}.$$

Alors

$$E'(t) = -K_0E(t) + \frac{a}{1 + k_1x_0^{r_0}}.$$

Considérons le modèle suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n\Phi(\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1))x_0 - d_0x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - (d(E) - d_2)x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m\Psi(\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1))y_0 - g_0y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1 \\ \frac{dE}{dt} = -K_0E(t) + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}} \end{array} \right. \quad (4.1)$$

avec $0 < \alpha < 1$, $\varepsilon_1, \varepsilon_2 \in \{0, 1\}$, $d(E) = 1 - K_1/(K_2 + E)$ et

$$\left\{ \begin{array}{l} \Phi(\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1)) = 1 - \frac{\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1)}{K} \\ \Psi(\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1)) = 1 - \frac{\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1)}{K} \end{array} \right. \quad (4.2)$$

Paramètre	Signification
n	Taux de prolifération de SCH saines
d_0	Taux de mortalité des CSH saines
r	Taux de différenciation des CSH saines
d_2	Taux de prolifération des CD saines
$d(E)$	Taux de mortalité (CD) saines
m	Taux de prolifération des CSH cancéreuses
g_0	Taux de mortalité des CSH cancéreuses
q	Taux de différenciation des CSH cancéreuses
g_2	Taux de prolifération des CD cancéreuses
g	Taux de mortalité des (CD) cancéreuses
k	Capacité d'accueil de la moelle osseuse d'absorption de E pour les cellules
α	$0 < \alpha < 1$ coefficient de compétition
ϵ_1	$\epsilon_1 \in \{0, 1\}$
ϵ_2	$\epsilon_2 \in \{0, 1\}$
$d(E)$	Taux de mortalité des (CD)
k_0	Taux de disparition de E
k_1	Paramètre de saturation
k_c	Paramètre de 1/2 saturation
r_0	Oscillation
a	Taux d'absorption de E par les cellules

TABLE 4.1 – Paramètres utilisés dans (4.1) (4.2) voir [3,41,42,43,59,93]

Nous proposons une analyse mathématique du modèle (4.1) dans ce qui suit, en particulier :

- l'existence d'une solution locale, puis globale de ce modèle,
- l'invariance,
- la positivité de la solution,
- l'existence des points d'équilibre,
- la stabilité locale et globale de ces points d'équilibre pour les différents scénarios considérés,
- l'étude du système contrôlé.

4.1 Analyse du modèle Mathématique proposé

Dans ce chapitre, nous allons étudier l'existence, l'unicité des solutions et la stabilité locale et globale des points d'équilibre du système (4.1), selon trois scénarios différents qui sont :

scénario1 : $\epsilon_1 = 1$ et $\epsilon_2 = 0$: où l'homéostasie agit seulement sur (x_0, y_0) .

scénario2 : $\epsilon_1 = 0$ et $\epsilon_2 = 1$: où l'homéostasie agit seulement sur (x_1, y_1) .

scénario3 : $\epsilon_1 = 1$ et $\epsilon_2 = 1$: où l'homéostasie agit sur (x_0, y_0, x_1, y_1) .

Tous les paramètres du système sont constants et positifs puisqu'il s'agit de quantités de matières ou de taux d'évolution.

On considère aussi la quantité de facteurs de croissance $E(t)$ et le taux d'élimination des cellules différenciées saines qui sont $d(E)$.

4.1.1 Existence d'un ensemble attracteur positivement invariant

Proposition 4.1. *le système (4.1) est positivement invariant dans le cône :*

$$D = \{(x_0, x_1, y_0, y_1, E) \in \mathbb{R}^5 : x_0 \geq 0, x_1 \geq 0, y_0 \geq 0, y_1 \geq 0\}.$$

Démonstration.

Le système (4.1) modélise un phénomène biologique réel, c'est pour cela que nous imposons à la solution d'être positive. Notre modèle est donc bien défini dans D .

Nous avons :

$$\begin{aligned} \frac{dx_0}{dt} \Big|_{x_0=0} &= 0 \\ \frac{dx_1}{dt} \Big|_{x_1=0} &= rx_0 \geq 0 \\ \frac{dy_0}{dt} \Big|_{y_0=0} &= 0 \\ \frac{dy_1}{dt} \Big|_{y_1=0} &= qy_0 \geq 0 \\ \frac{dE}{dt} \Big|_{E=0} &= \frac{a}{1 + K_1 x_0^{r_0}} \geq 0 \end{aligned}$$

Donc D est positivement invariant pour le système (4.1) [86] i.e le champ de vecteurs se dirige vers l'intérieur de D et ne le quittent pas pour tout $t \geq 0$. \square

4.1.2 Existence locale et unicité de la solution

Soit le problème de Cauchy associé au système (4.1) avec des conditions initiales fixes donné par :

$$\begin{cases} \dot{X} &= F(X), \\ X(t_0) &= X_0 \end{cases} \quad (4.3)$$

où le vecteur $X = (x_0, x_1, y_0, y_1, E)^T$ est défini dans l'intervalle de temps $J = [0, T]$ pour un certain $T > 0$ fixe.

Soit $(x_0(0), x_1(0), y_0(0), y_1(0), E(0))$ une condition initiale fixée.

On défini

$$\begin{aligned} F : D &\rightarrow \mathbb{R}_+^5 \\ X &\mapsto F(X) \end{aligned}$$

où $F(X)$ est donnée par :

$$F(X) := \begin{pmatrix} n\Phi(\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1))x_0 - d_0x_0 \\ rx_0 - (d(E) - d_2)x_1 \\ m\Psi(\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1))y_0 - g_0y_0 \\ qy_0 - g_1y_1 \\ -K_0E(t) + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}} \end{pmatrix}$$

Proposition 4.2. *Il existe une solution locale unique au problème de Cauchy associée au système (4.1).*

Démonstration.

F est de Classe C^1 alors il existe une solution locale au problème de Cauchy associé au système (3.9) et cette solution est unique dans D . Ceci d'après le théorème de Picard Lindelöf [65]. \square

4.1.3 Existence globale et unicité de la solution

Montrons maintenant l'existence globale de la solution du problème de Cauchy associée au système (4.1) pour les scénarios 1 et 3.

Il suffit de prouver que la solution correspondante est bornée dans Γ , un certain sous ensemble de D [86].

Cosidérons alors :

$$\Gamma = \left\{ (x_0, x_1, y_0, y_1, E) : \alpha_1 \leq x_0 \leq m_1, 0 \leq x_1 \leq \mu_1, \alpha_2 \leq y_0 \leq m_2, 0 \leq y_1 \leq \mu_2, 0 \leq E \leq \frac{a}{K_0} \right\}$$

avec $\alpha_1 > 0$ et $\alpha_2 > 0$ très petits et où :

$$m_1 = \max \left(x_0(0), \frac{1}{K(1 - \frac{d_0}{n})} \right) \text{ et } \mu_1 = \frac{rm_1}{c}$$

$$m_2 = \max \left(y_0(0), \frac{1}{\frac{K}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right)} \right) \text{ et } \mu_2 = \frac{qm_2}{g_1} .$$

Proposition 4.3. *Le problème de Cauchy associé au système (4.1) admet une solution unique globale définie sur Γ pour les scénarios 1 et 3.*

Démonstration.

- La première équation et la troisième équation du modèle (4.1) sont données dans le scénario 1 par :

$$\frac{dx_0}{dt} = n \left(1 - \frac{(x_0 + y_0)}{K} \right) x_0 - d_0 x_0, \quad (4.4)$$

$$\frac{dy_0}{dt} = m \left(1 - \frac{(x_0 + \alpha y_0)}{K} \right) y_0 - g_0 y_0 \quad (4.5)$$

et dans le scénario 3 par :

$$\frac{dx_0}{dt} = n \left(1 - \frac{(x_0 + y_0) + (x_1 + y_1)}{K} \right) x_0 - d_0 x_0, \quad (4.6)$$

$$\frac{dy_0}{dt} = m \left(1 - \frac{(x_0 + \alpha y_0) + (x_1 + \alpha y_1)}{K} \right) y_0 - g_0 y_0. \quad (4.7)$$

Pour ces deux scénarios on obtient les majorations suivantes :

$$\frac{dx_0}{dt} \leq n \left(1 - \frac{x_0}{K} \right) x_0 - d_0 x_0,$$

$$\frac{dy_0}{dt} \leq m \left(1 - \frac{\alpha y_0}{K} \right) y_0 - g_0 y_0.$$

- Les solutions de (4.3) et de (4.5) peuvent être comparées sous les mêmes conditions initiales, à la solution de l'équation de Bernoulli suivante :

$$\frac{dx_0}{dt} = n \left(1 - \frac{x_0}{K} \right) x_0 - d_0 x_0.$$

qui est :

$$x_0(t) = \frac{1}{K \left(1 - \frac{d_0}{n} \right) + l \exp(-(n - d_0)t)}$$

où $l = \frac{1}{x_0(0)} - K \left(1 - \frac{d_0}{n} \right)$ et $x_0(0)$ est supposé différent de 0.

Selon le théorème de comparaison [65], les solutions de (4.3) et de (4.5) satisfont pour tout $t \geq 0$, à ,

$$x_0(t) \leq \frac{1}{K \left(1 - \frac{d_0}{n} \right) + l \exp(-(n - d_0)t)}$$

Alors

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} x_0(t) \leq m_1$$

- Les solutions de (4.5) et de (4.7) peuvent être comparés sous les mêmes conditions initiales, à la solution de l'équation de Bernoulli suivante :

$$\frac{dy_0}{dt} = m \left(1 - \frac{\alpha y_0}{K} \right) y_0 - g_0 y_0.$$

qui est :

$$y_0(t) = \frac{1}{\frac{K}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m} \right) + l' \exp(-(m - g_0)t)}$$

où $l' = \frac{1}{y_0(0)} - \frac{K}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m} \right)$ et $y_0(0)$ est supposé différent de 0.

Selon le théorème de comparaison, les solutions de (4.5) et de (4.7) satisfont pour tout $t \geq 0$ à ,

$$y_0(t) \leq \frac{1}{\frac{K}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m} \right) + l' \exp(-(m - g_0)t)}.$$

Alors

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} y_0(t) \leq m_2$$

- La deuxième équation de (4.1) dans les scénarios 1 et 3 est donnée par :

$$\frac{dx_1}{dt} = r x_0 - \left(1 - \frac{K_1}{K_2 + E} - d_2 \right) x_1 \quad (4.8)$$

on a :

$$\frac{dx_1}{dt} \leq r m_1 - \left(1 - \frac{K_1}{K_2} - d_2 \right) x_1. \quad (4.9)$$

Dans ce cas la solution de (4.7) peut être comparée sous les mêmes conditions initiales à la solution de l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dx_1}{dt} + \left(1 - \frac{K_1}{K_2} - d_2\right) x_1 = rm_1$$

qui est

$$x_1(t) = \frac{rm_1}{c} + \left(x_1(0) - \frac{rm_1}{c}\right) \exp(-ct)..$$

Selon le théorème de comparaison, la solution de (4.7) satisfait pour tout $t \geq 0$ à :

$$x_1(t) \leq \frac{rm_1}{c} + \left(x_1(0) - \frac{rm_1}{c}\right) \exp(-ct).$$

Alors

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} x_1(t) \leq \frac{rm_1}{c}$$

— La quatrième équation de (3.9) pour les scénarios 1 et 3 est donnée par :

$$\frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1 \quad (4.10)$$

on a :

$$\frac{dy_1}{dt} \leq qm_2 - g_1y_1. \quad (4.11)$$

Dans ce cas, la solution de (4.9) peut être comparée, sous les mêmes conditions initiales, à la solution de l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dy_1}{dt} + g_1y_1 = qm_2$$

qui est :

$$y_1(t) = \frac{qm_2}{g_1} + \left(y_1(0) - \frac{qm_2}{g_1}\right) \exp(-g_1t).$$

Selon le théorème de comparaison, la solution de (4.9) satisfait pour tout $t \geq 0$ à , :

$$y_1(t) \leq \frac{qm_2}{g_1} + \left(y_1(0) - \frac{qm_2}{g_1}\right) \exp(-g_1t).$$

Alors

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} y_1(t) \leq \frac{qm_2}{g_1}$$

— La cinquième équation de (4.1) pour les scénarios 1 et 3 est donnée par :

$$\frac{dE}{dt} = -K_0E + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}} \quad (4.12)$$

on a :

$$\frac{dE}{dt} \leq -K_0E + a. \quad (4.13)$$

Dans ce cas, la solution de (4.11) peut être comparée, sous les mêmes conditions initiales, à la solution de l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dE}{dt} = -K_0E + a$$

qui est :

$$E(t) = \frac{a}{K_0} + (E(0) - \frac{a}{K_0}) \exp(-K_0t).$$

Selon le théorème de comparaison, la solution de (4.12) satisfait pour tout $t \geq 0$ à :

$$E(t) \leq \frac{a}{K_0} + (E(0) - \frac{a}{K_0}) \exp(-K_0t).$$

Alors

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} E(t) \leq \frac{a}{K_0}.$$

Finalement, pour les scénarios 1 et 3, toute solution du système (4.1) qui démarre de \mathbb{R}_+^5 est confinée dans Γ et puisque Γ est compact et positivement invariant pour le modèle (4.1), il existe une solution unique et globale pour le problème de Cauchy associé au système (4.1) dans Γ . \square

Chapitre 5

Stabilité des points d'équilibre

5.1 Existence des points d'équilibre

Les points d'équilibre du système (4.1) sont les suivants :

- **Le point d'équilibre trivial** $S_0 = (0, 0, 0, 0, E_0)$

$$\text{où } E_0 = \frac{a}{K_0} > 0.$$

Ce point correspond à l'extinction de toutes les populations de cellules.

- **Le point d'équilibre non pathologique** $S_{np} = (x_{0,np}, x_{1,np}, 0, 0, E_{np})$

$$\text{où } E_{np} = \frac{a}{K_0 (1 + K_1 x_{0,np}^{r_0})},$$

$$x_{0,np} = K \left(1 - \frac{d_0}{n}\right),$$

$$x_{1,np} = \frac{r}{d(E_{np}) - d_2} x_{0,np}.$$

Ce point correspond à la présence de cellules saines sans les cellules leucémiques.

- **Le point d'équilibre blast** $S_b = (0, 0, y_{0,b}, y_{1,b}, E_b)$

$$\text{où } E_b = \frac{a}{K_0},$$

$$y_{0,b} = \frac{K}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right),$$

$$y_{1,b} = \frac{q}{g_1} y_{0,b}.$$

Ce point correspond à la présence de cellules leucémiques sans les cellules saines.

- **Le point d'équilibre chronique** $S_c = (x_{0,c}, x_{1,c}, y_{0,c}, y_{1,c}, E_c)$

$$\text{où } x_{0,c} = \frac{K}{1 - \alpha} \left(1 - \alpha + \frac{d_0 \alpha}{n} - \frac{g_0}{m}\right),$$

$$x_{1,c} = \frac{r}{d(E_c) - d_2} x_{0,c},$$

$$y_{0,c} = \frac{K}{1 - \alpha} \left(-\frac{d_0}{n} + \frac{g_0}{m}\right),$$

$$y_{1,c} = \frac{q}{g_1} y_{0,c} \text{ et } E_c = \frac{a}{K_0 (1 + K_1 x_{0,c}^{r_0})} > 0.$$

Ce point correspond à la coexistence de cellules saines et de cellules leucémiques.

On pose maintenant :

$$T_1 := \frac{d_0 m}{g_0 n} e t$$

$$T_2 := \frac{1}{\alpha} \begin{pmatrix} 1 - \frac{g_0}{m} \\ 1 - \frac{d_0}{n} \end{pmatrix}$$

On a alors le théorème suivant :

Théorème 5.1.

Pour les trois scénarios :

- Le point d'équilibre trivial S_0 existe toujours .
- Si $n > d_0$ alors le point d'équilibre non pathologique S_{np} existe.
- Si $m > g_0$ alors le point d'équilibre blast S_b existe.
- Si $T_1 < 1 < T_2$ alors le point d'équilibre chronique S_c existe.

Démonstration.

Les points d'équilibre sont obtenus après résolution du système :

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = 0 \\ \frac{dx_1}{dt} = 0 \\ \frac{dy_0}{dt} = 0 \\ \frac{dy_1}{dt} = 0 \\ \frac{dE}{dt} = 0. \end{cases} \quad (5.1)$$

Les calculs redondants ne sont pas donnés ici, ils nous donnent.

Scénario 1 : $\varepsilon_1 = 1, \varepsilon_2 = 0$

Dans ce cas, l'homeostasie agit seulement sur les CSH saines et cancéreuses x_0 et y_0 .

Le système (4.1) devient :

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n\Phi((x_0 + y_0)x_0 - d_0x_0) \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - (d(E) - d_2)x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m\Psi((x_0 + \alpha y_0)y_0 - g_0y_0) \\ \frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1 \\ \frac{dE}{dt} = -K_0E(t) + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}} \end{cases} \quad (5.2)$$

Où

$$\begin{cases} \Phi(x_0 + y_0) = 1 - \frac{x_0 + y_0}{K} \\ \Psi(x_0 + y_0) = 1 - \frac{x_0 + \alpha y_0}{K} \end{cases},$$

avec $\alpha \in]0, 1[$.

Le système (5.2) admet alors quatre points d'équilibre :

- Le point d'équilibre trivial S_0
cas où $x_{0,t} = x_{1,t} = y_{0,t} = y_{1,t} = 0$ alors $E_0 = \frac{a}{K_0} > 0$
donc le point d'équilibre trivial S_0 existe toujours.
- Le point d'équilibre non pathologique $S_{np} = (x_{0,np}, x_{1,np}, 0, 0, E_{np})$
C'est cas où il n'y a pas de cellules cancéreuses c'est à dire $y_{0,np} = y_{1,np} = 0$,
On obtient alors ;

$$x_{0,np} = K \left(1 - \frac{d_0}{n}\right)$$

$$x_{1,np} = \frac{r}{d(E_{np}) - d_2} x_{0,np}$$

$$E_{np} = \frac{a}{K_0 (1 + K_1 x_{0,np}^{r_0})}$$

On sait que $d(E_{np}) - d_2 > 0$ alors $x_{0,np} > 0$ et $x_{1,np} > 0$ si $n > d_0$.

Donc le point d'équilibre non pathologique S_{np} existe si $n > d_0$.

- Le point d'équilibre blast $S_b = (0, 0, y_{0,b}, y_{1,b}, E_b)$
La présence de cellules leucémiques sans les cellules saines signifie :
 $x_{0,b} = x_{1,b} = 0$, on obtient alors :

$$y_{0,b} = \frac{K}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right)$$

$$y_{1,b} = \frac{q}{g_1} y_{0,b}$$

$$E_b = \frac{a}{K_0} > 0$$

alors $y_{0,b} > 0$ et $y_{1,b} > 0$ si $m > g_0$

Donc le point d'équilibre blast S_b existe si $m > g_0$.

- Le point d'équilibre chronique $S_c = (x_{0,c}, x_{1,c}, y_{0,c}, y_{1,c}, E_c)$
Ce point correspond à la coexistence de cellules saines et de cellules leucémiques.
Dans ce cas, on a :

$$\Phi(x_0 + y_0) = \frac{d_0}{n}$$

$$\text{et } \Psi(x_0 + \alpha y_0) = \frac{g_0}{m}$$

On a alors :

$$\begin{aligned}
x_{0,c} &= \frac{K}{1-\alpha} \left(1 - \alpha + \frac{d_0\alpha}{n} - \frac{g_0}{m} \right) \\
x_{1,c} &= \frac{r}{d(E_c) - d_2} x_{0,c} \\
y_{0,c} &= \frac{K}{1-\alpha} \left(-\frac{d_0}{n} + \frac{g_0}{m} \right) \\
y_{1,c} &= \frac{q}{g_1} y_{0,c}
\end{aligned}$$

e

$$E_c = \frac{a}{K_0 (1 + K_1 x_{0,c}^{r_0})} > 0.$$

Sachant que $1 - \alpha > 0$ et $d(E_c) - d_2 > 0$ alors,

$x_{0,c}$ et $x_{1,c}$ sont positives ssi $\left(1 - \alpha + \frac{d_0\alpha}{n} - \frac{g_0}{m} \right) > 0$, c. à .d $T_2 > 1$

de plus $y_{0,c}$ et $y_{1,c}$ sont positives ssi $\left(-\frac{d_0}{n} + \frac{g_0}{m} \right) > 0$ c.à.d $T_1 < 1$.

Donc le point d'équilibre chronique existe ssi $T_1 < 1 < T_2$.

On peut facilement montrer que les conditions $T_1 < 1$ et $T_2 > 1$ peuvent être vérifiées simultanément.

Scénario 2 : $\varepsilon_1 = 0, \varepsilon_2 = 1$

Dans ce cas l'homéostasie agit seulement sur les cellules différenciées saines et cancéreuses x_1 et y_1 .

Le système (4.1) devient :

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{dx_0}{dt} = n\Phi(x_1 + y_1)x_0 - d_0x_0 \\
\frac{dx_1}{dt} = rx_0 - (d(E) - d_2)x_1 \\
\frac{dy_0}{dt} = m\Psi(x_1 + \alpha y_1)y_0 - g_0y_0 \\
\frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1 \\
\frac{dE}{dt} = -K_0E(t) + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}}
\end{array} \right. \quad (5.3)$$

Où

$$\left\{ \begin{array}{l}
\Phi(x_1 + y_1) = 1 - \frac{x_1 + y_1}{K} \\
\Psi(x_1 + \alpha y_1) = 1 - \frac{x_1 + \alpha y_1}{K}
\end{array} \right.$$

Le système (5.3) admet alors quatre points d'équilibre :

— Le point d'équilibre trivial S_0

C'est le cas où $x_{0,t} = x_{1,t} = y_{0,t} = y_{1,t} = 0$ alors $E_0 = \frac{a}{K_0} > 0$

Ce qui fait que le point d'équilibre trivial S_0 existe toujours.

- Le point d'équilibre non pathologique $S_{np} = (x_{0,np}, x_{1,np}, 0, 0, E_{np})$
Il correspond à l'absence de cellules cancéreuses c'est à dire $y_{0,np} = y_{1,np} = 0$,
Dans ce cas on a $\Phi(x_1 + y_1) = \frac{d_0}{n}$
on a alors :

$$x_{0,np} = K \left(1 - \frac{d_0}{n}\right),$$

$$x_{1,np} = \frac{r}{d(E_{np}) - d_2} x_{0,np},$$

$$E_{np} = \frac{a}{K_0 (1 + K_1 x_{0,np}^{r_0})},$$

On sait que $d(E_{np}) - d_2 > 0$ alors $x_{0,np} > 0$ et $x_{1,np} > 0$ si $n > d_0$.
Donc le point d'équilibre non pathologique S_{np} existe si $n > d_0$.

- Le point d'équilibre blast $S_b = (0, 0, y_{0,b}, y_{1,b}, E_b)$
La présence de cellules leucémiques sans les cellules saines signifie :
 $x_{0,b} = x_{1,b} = 0$.
Dans ce cas $\Psi(x_1 + \alpha y_1) = \frac{g_0}{m}$.
On obtient alors :

$$y_{0,b} = \frac{K}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right),$$

$$y_{1,b} = \frac{q}{g_1} y_{0,b}$$

$$E_b = \frac{a}{K_0} > 0,$$

$$y_{0,b} > 0$$

et $y_{1,b} > 0$ si $m > g_0$.

Donc, le point d'équilibre blast S_b existe si $m > g_0$.

- Le point d'équilibre chronique $S_c = (x_{0,c}, x_{1,c}, y_{0,c}, y_{1,c}, E_c)$
Ce point correspond à la coexistence de cellules saines et de cellules leucémiques.
Dans ce cas on a $\Phi(x_1 + \alpha y_1) = \frac{d_0}{n}$ et $\Psi(x_1 + \alpha y_1) = \frac{g_0}{m}$
on a alors :

$$x_{0,c} = \frac{K}{1 - \alpha} \left(1 - \alpha + \frac{d_0 \alpha}{n} - \frac{g_0}{m}\right),$$

$$x_{1,c} = \frac{r}{d(E_c) - d_2} x_{0,c},$$

$$y_{0,c} = \frac{K}{1-\alpha} \left(-\frac{d_0}{n} + \frac{g_0}{m} \right),$$

$$y_{1,c} = \frac{q}{g_1} y_{0,c},$$

$$E_c = \frac{a}{K_0 (1 + K_1 x_{0,c}^{r_0})} > 0.$$

Sachant que $1 - \alpha > 0$ et $d(E_c) - d_2 > 0$ alors

$x_{0,c}$ et $x_{1,c}$ sont positives ssi $\left(1 - \alpha + \frac{d_0 \alpha}{n} - \frac{g_0}{m} \right) > 0$ c. à .d $T_2 > 1$.

De plus $y_{0,c}$ et $y_{1,c}$ sont positives ssi $\left(-\frac{d_0}{n} + \frac{g_0}{m} \right) > 0$ c.à.d $T_1 < 1$

Ce qui fait le point d'équilibre chronique existe ssi $T_1 < 1 < T_2$

Scénario 3 : $\varepsilon_1 = \varepsilon_2 = 1$

Dans ce cas l'homéostasie agit sur toutes les cellules du système (4.1). Ce dernier devient :

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n\Phi(x_0 + y_0 + x_1 + y_1)x_0 - d_0x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - (d(E) - d_2)x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + x_1 + \alpha y_1)y_0 - g_0y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1 \\ \frac{dE}{dt} = -K_0E(t) + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}} \end{cases} \quad (5.4)$$

Où

$$\begin{cases} \Phi(x_0 + y_0 + x_1 + y_1) = 1 - \frac{x_0 + y_0 + x_1 + y_1}{K} \\ \Psi(x_0 + \alpha y_0 + x_1 + \alpha y_1) = 1 - \frac{x_0 + \alpha y_0 + x_1 + \alpha y_1}{K} \end{cases}$$

Le système (5.4) admet alors quatre points d'équilibre :

— Le point d'équilibre trivial S_0 :

cas où $x_{0,t} = x_{1,t} = y_{0,t} = y_{1,t} = 0$ alors $E_0 = \frac{a}{K_0} > 0$, donc le point d'équilibre trivial S_0 existe toujours.

— Le point d'équilibre non pathologique :

$S_{np} = (x_{0,np}, x_{1,np}, 0, 0, E_{np})$,

En absence de cellules cancéreuses c'est à dire $y_{0,np} = y_{1,np} = 0$,

Dans ce cas on a $\Phi(x_0 + y_0 + x_1 + y_1) = \frac{d_0}{n}$.

On a alors :

$$x_{0,np} = \frac{K(d(E_{np}) - d_2)(1 - \frac{d_0}{n})}{d(E_{np}) - d_2 + r}$$

$$x_{1,np} = \frac{r}{d(E_{np}) - d_2} x_{0,np}$$

$$E_{np} = \frac{a}{K_0(1 + K_1 x_{0,np}^0)} > 0.$$

On sait que $d(E_{np}) - d_2 > 0$ alors $x_{0,np} > 0$ et $x_{1,np} > 0$ si $n > d_0$
 Donc le point d'équilibre non pathologique S_{np} existe si $n > d_0$

— Le point d'équilibre blast :

$$S_b = (0, 0, y_{0,b}, y_{1,b}, E_b)$$

La présence de cellules leucémiques sans les cellules saines signifie :

$$x_{0,b} = x_{1,b} = 0.$$

$$\text{Dans ce cas } \Psi(x_0 + \alpha y_0 + x_1 + \alpha y_1) = \frac{g_0}{m}$$

On obtient alors :

$$y_{0,b} = \frac{K}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right)$$

$$y_{1,b} = \frac{q}{g_1} y_{0,b}$$

$$E_b = \frac{a}{K_0} > 0$$

$$y_{0,b} > 0$$

et $y_{1,b} > 0$ si $m > g_0$

Donc le point d'équilibre blast S_b existe si $m > g_0$.

— Le point d'équilibre chronique :

$$S_c = (x_{0,c}, x_{1,c}, y_{0,c}, y_{1,c}, E_c)$$

Ce point correspond à la coexistence de cellules saines et de cellules leucémiques.

Dans ce cas on a :

$$\Phi(x_0 + y_0 + x_1 + y_1) = \frac{d_0}{n}$$

$$\text{et } \Psi(x_0 + \alpha y_0 + x_1 + \alpha y_1) = \frac{g_0}{m}.$$

Cequidonne :

$$x_{0,c} = \frac{K}{1 - \alpha} \left(1 - \alpha + \frac{d_0 \alpha}{n} - \frac{g_0}{m}\right),$$

$$x_{1,c} = \frac{r}{d(E_c) - d_2} x_{0,c},$$

$$y_{0,c} = \frac{K}{1 - \alpha} \left(-\frac{d_0}{n} + \frac{g_0}{m}\right),$$

$$y_{1,c} = \frac{q}{g_1} y_{0,c},$$

$$E_c = \frac{a}{K_0 (1 + K_1 x_{0,c}^{r_0})} > 0.$$

Sachant que $1 - \alpha > 0$ et $d(E_c) - d_2 > 0$ alors

$x_{0,c}$ et $x_{1,c}$ sont positives ssi $\left(1 - \alpha + \frac{d_0 \alpha}{n} - \frac{g_0}{m}\right) > 0$ c. à .d $T_2 > 1$

de plus $y_{0,c}$ et $y_{1,c}$ sont positives ssi $\left(-\frac{d_0}{n} + \frac{g_0}{m}\right) > 0$ c.à.d $T_1 < 1$

donc le point d'équilibre chronique existe ssi $T_1 < 1 < T_2$.

□

5.2 Stabilité locale des points d'équilibre

Notons par $J(X)$ la matrice jacobienne associée au système (4.1) en un point quelconque (x_0, y_0, x_1, y_1, E)

$$J(X) = \begin{pmatrix} n \frac{\partial \Phi}{\partial x_0} x_0 + n \Phi - d_0 & n \frac{\partial \Phi}{\partial x_1} x_0 & n \frac{\partial \Phi}{\partial y_0} x_0 & n \frac{\partial \Phi}{\partial y_1} x_0 & 0 \\ r & -d + d_2 & 0 & 0 & -\frac{\partial d}{\partial E} x_1 \\ m \frac{\partial \Psi}{\partial x_0} y_0 & m \frac{\partial \Psi}{\partial x_1} y_0 & m \frac{\partial \Psi}{\partial y_0} y_0 + m \Psi - g_0 & m \frac{\partial \Psi}{\partial y_1} y_0 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ \frac{-a K_1 r_0 x_0^{r_0-1}}{(1 + K_1 x_0^{r_0})^2} & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

5.2.1 Scénario 1.

Proposition 5.1.

1. Le point d'équilibre trivial est LAS si $n < d_0$ et $m < g_0$.
2. Les points d'équilibre non pathologique et blast sont LAS si $T_1 < 1 < T_2$.
3. Le point d'équilibre blast est l'unique point d'équilibre LAS si $T_2 > 1$ et $T_1 > 1$.
4. Le point d'équilibre non pathologique est l'unique point d'équilibre LAS si $T_1 < 1$ et $T_2 < 1$.
5. Le point d'équilibre chronique est instable.

Démonstration.

Pour le premier scénario on note J par J_1 comme suit :

$$J_1(X) = \begin{pmatrix} n\Phi - d_0 - n\frac{x_0}{K} & 0 & -n\frac{x_0}{K} & 0 & 0 \\ r & -d + d_2 & 0 & 0 & -\frac{k_1}{(K_2 + E)^2}x_1 \\ -m\frac{y_0}{K} & 0 & m\Psi - g_0 - \frac{m\alpha}{K}y_0 & -\frac{m\alpha}{K}y_0 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ \frac{-aK_1r_0x_0^{r_0-1}}{(1 + K_1x_0^{r_0})^2} & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

Notons par :

$$\begin{aligned} A_1 &= n\Phi - d_0 - n\frac{x_0}{K}, \\ B_1 &= -n\frac{x_0}{K}, \\ C_1 &= -d + d_2, \\ D_1 &= -\frac{k_1}{(K_2 + E)^2}x, \\ F_1 &= m\Psi - g_0 - \frac{m\alpha}{K}y_0, \\ L_1 &= -m\frac{y_0}{K}, \\ G_1 &= \frac{-aK_1r_0x_0^{r_0-1}}{(1 + K_1x_0^{r_0})^2}. \end{aligned}$$

Alors

$$J_1(X) = \begin{pmatrix} A_1 & 0 & B_1 & 0 & 0 \\ r & C_1 & 0 & 0 & D_1 \\ L_1 & 0 & F_1 & \alpha L_1 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ G_1 & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

Le polynôme caractéristique correspondant à la matrice $J_1(X)$ est donné par :

$$P(\lambda) = (g_1 + \lambda)(-c_1 + \lambda)[\lambda^2 - \lambda(A_1 + F_1) + A_1F_1 - B_1L_1].$$

Les valeurs propres correspondantes à $J_1(X)$ sont :

$$\lambda_1 = -g_1 < 0, \lambda_2 = -d + d_2 < 0, \lambda_3 = -K_0 < 0, \lambda_4 \text{ et } \lambda_5 \text{ avec :}$$

$$\lambda_4 + \lambda_5 = A_1 + F_1, \lambda_4\lambda_5 = A_1F_1 - B_1L_1.$$

Pour tous les points d'équilibre, $J_1(X)$ possède trois valeurs propres négatives λ_1 , λ_2 et λ_3 .

— **Le point d'équilibre trivial :**

On a :

$$A_1 = n - d_0,$$

$$C_1 = -d + d_2,$$

$$F_1 = m - g_0,$$

$$B_1 = D_1 = L_1 = G_1 = 0.$$

Alors $\lambda_4 = A_1 = n - d_0$ et $\lambda_5 = F_1 = m - g_0$.Le point d'équilibre trivial est LAS si $n < d_0$ et $m < g_0$.— **Le point d'équilibre non pathologique :**

On a :

$$A_1 = B_1 = -\frac{nx_{0,s}}{K},$$

$$F_1 = m \left(1 - \frac{x_{0,s}}{K}\right),$$

$$C_1 = -d + d_2,$$

$$L_1 = 0$$

Dans ce cas : $\lambda_4 = A_1 < 0$ et $\lambda_5 = F_1$ $\lambda_5 < 0$ si $F_1 < 0$ i.e. si $T_1 < 1$.Alors le point d'équilibre non pathologique est LAS si $T_1 < 1$.— **Le point d'équilibre blast :**

On a :

$$A_1 = n \left(1 - \frac{y_{0,b}}{K}\right) - d_0,$$

$$B_1 = D_1 = G_1 = 0,$$

$$F_1 = L_1 = -\frac{my_{0,b}}{K},$$

Dans ce cas : $\lambda_4 = A_1$ et $\lambda_5 = F_1 < 0$.Alors $\lambda_4 < 0$ si $T_2 > 1$.Donc le point d'équilibre blast est LAS si $T_2 > 1$ — **Le point d'équilibre chronique :**

On a :

$$A_1 = B_1 = -\frac{nx_{0,c}}{K},$$

$$C_1 = -d + d_2,$$

$$F_1 = -\frac{my_{0,c}\alpha}{K},$$

$$L_1 = -\frac{my_{0,c}}{K}.$$

Les deux valeurs propres λ_4 et λ_5 vérifient :

$$\lambda_4\lambda_5 = A_1F_1 - B_1L_1 = mn\frac{x_0cy_0c}{K}(\alpha - 1) < 0 \text{ puisque } 0 < \alpha < 1.$$

Donc le point d'équilibre chronique est instable. □

5.2.2 Scénario 2.

Proposition 5.2.

1. Le point d'équilibre trivial est LAS si $n < d_0$ et $m < g_0$.
2. Le point d'équilibre non pathologique et le point d'équilibre blast sont LAS si $T_1 < 1 < T_2$.
3. Le point d'équilibre blast est l'unique point d'équilibre LAS si $T_2 > 1$ et $T_1 > 1$.
4. Le point d'équilibre non pathologique est l'unique point d'équilibre LAS si $T_1 < 1$ et $T_2 < 1$.
5. Le point d'équilibre chronique est instable.

Démonstration.

Pour le scénario 2, on note J par $J_2(X)$ c'est à -dire :

$$J_2(X) = \begin{pmatrix} n\Phi - d_0 & -\frac{nx_0}{K} & 0 & -\frac{nx_0}{K} & 0 \\ r & -d + d_2 & 0 & 0 & -\frac{K_1}{(K_2 + E)^2}x_1 \\ 0 & -m\frac{y_0}{K} & m\Psi - g_0 & -\frac{m\alpha}{K}y_0 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ \frac{-aK_1r_0x_0^{r_0-1}}{(1 + K_1x_0^{r_0})^2} & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

Notons par :

$$\begin{aligned} A_2 &= n\Phi - d_0, \\ B_2 &= -n\frac{x_0}{K}, \\ C_2 &= -d + d_2, \\ D_2 &= -\frac{K_1}{(K_2 + E)^2}x_1, \\ F_2 &= m\Psi - g_0, \\ L_2 &= -m\frac{y_0}{K}, \\ G_2 &= \frac{-aK_1r_0x_0^{r_0-1}}{(1 + K_1x_0^{r_0})^2}. \end{aligned}$$

Alors

$$J_2(X) = \begin{pmatrix} A_2 & B_2 & 0 & B_2 & 0 \\ r & C_2 & 0 & 0 & D_2 \\ 0 & L_2 & F_2 & \alpha L_2 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ G_2 & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

Le polynôme caractéristique associé à cette matrice est donné par :

$$P(\lambda) = -(K_0 - \lambda)(A_2 - \lambda)(C_2 - \lambda)(F_2 - \lambda)(g_1 - \lambda).$$

— **Point d'équilibre trivial :**

On a :

$$A_2 = n - d_0,$$

$$C_2 = -d + d_2,$$

$$F_2 = m - g_0,$$

$$B_2 = D_2 = G_2 = L_2 = 0.$$

Dans ce cas, $J_2(X)$ possède trois valeurs propres négatives :

$$\lambda_1 = -K_0, \lambda_2 = -g_1, \lambda_3 = C_2.$$

Les deux autres valeurs propres sont données par :

$$\lambda_4 = A_2 \text{ et } \lambda_5 = F_2.$$

Alors le point d'équilibre trivial est LAS si

$$A_2 < 0 \text{ et } F_2 < 0 \text{ i.e. si } n < d_0 \text{ et } m < g_0.$$

— **Point d'équilibre non pathologique :**

On a :

$$A_2 = L_2 = 0,$$

$$B_2 = -n \frac{x_0}{K},$$

$$C_2 = -d + d_2,$$

$$D_2 = -\frac{K_1}{(K_2 + E)^2} x_1,$$

$$F_2 = m\Psi - g_0,$$

$$G_2 = \frac{-aK_1 r_0 x_0^{r_0-1}}{(1 + K_1 x_0^{r_0})^2}.$$

Dans ce cas, $J_2(X)$ possède quatre valeurs propres négatives :

$$\lambda_1 = -K_0, \lambda_2 = -g_1.$$

λ_3 et λ_4 vérifient :

$$\lambda_3 + \lambda_4 = C_2 < 0 \text{ et } \lambda_3 \lambda_4 = -r B_2 > 0$$

càd λ_3 et λ_4 sont négatives.

La cinquième valeur propre est $\lambda_5 = F_2$.

On voit que $\lambda_5 < 0$ si $F_2 < 0$ i.e. $T_1 < 1$.

Par conséquent le point d'équilibre non pathologique est LAS si $T_1 < 1$.

— **Point d'équilibre blast :**

On a :

$$A_2 = n\Phi - d_0,$$

$$B_2 = F_2 = G_2 = D_2 = 0,$$

$$C_2 = -d + d_2,$$

$$L_2 = -m \frac{y_{0,b}}{K}.$$

Dans ce cas, $J_2(X)$ possède quatre valeurs propres négatives :

$$\lambda_1 = -K_0, \lambda_2 = C_2 < 0$$

λ_3 et λ_4 sont négatives car elles vérifient :

$$\lambda_3 + \lambda_4 = -g_1 < 0 \text{ et } \lambda_3 \lambda_4 = -q\alpha H_2 > 0$$

La cinquième valeur propre est $\lambda_5 = A_2$,

Alors $\lambda_5 < 0$ si $A_2 < 0$ i.e $T_2 > 1$.

Par conséquent le point d'équilibre blast est LAS si $T_2 > 1$.

— **Point d'équilibre chronique :**

On a :

$$\begin{aligned} A_2 &= F_2 = 0, \\ C_2 &= -d + d_2, \\ B_2 &= -\frac{ny_{0,c}}{K}, \\ L_2 &= -\frac{my_{0,c}}{K}, \\ D_2 &= -\frac{K_1}{(K_2 + E)^2} x_1, \\ G_2 &= \frac{-aK_1 r_0 x_0^{r_0-1}}{(1 + K_1 x_0^{r_0})^2} \end{aligned}$$

Le polynôme caractéristique associé à la matrice $J_2(X)$ est donné par :

$$P(\lambda) = a_5 \lambda^5 + a_4 \lambda^4 + a_3 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0.$$

Où

$$\begin{aligned} a_5 &= 1, \\ a_4 &= K_0 - C_2 - g_1, \\ a_3 &= -K_0 C_2 + -k_0 g_1 - g_1 C_2 - q\alpha L_2 - r B_2, \\ a_2 &= -G_2 B_2 D_2 - K_0 C_2 g_1 - K_0 q\alpha L_2 + C_2 q\alpha L_2 - K_0 B_2 r - g_1 B_2 r, \\ a_1 &= -G_2 B_2 D_2 g_1 + K_0 C_2 q\alpha L_2 - K_0 B_2 G_1 + q\alpha L_2 B_2 r - B_2 q r L_2, \\ a_0 &= G_2 B_2 D_2 L_2 q(\alpha - 1) - K_0 q r B_2 L_2 < 0. \end{aligned}$$

La matrice d'Hurwitz associée est alors donnée par :

$$M = \begin{pmatrix} a_5 & a_3 & a_1 & 0 & 0 \\ a_4 & a_2 & a_0 & 0 & 0 \\ b_3 & b_4 & 0 & 0 & 0 \\ c_2 & c_1 & 0 & 0 & 0 \\ d_1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ e_0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

où :

$$a_5 = 1, \quad b_3 = -\frac{1}{a_4}(a_2 a_5 - a_3 a_4), \quad b_4 = -\frac{1}{a_4}(a_0 a_5 - a_1 a_4),$$

$$c_2 = -\frac{1}{b_3}(a_4b_4 - a_2b_3), \quad c_1 = a_0,$$

$$d_1 = -\frac{1}{c_2}(c_1b_3 - c_2b_4), \quad e_0 = a_0 < 0 \quad \text{puisque} \quad \alpha < 1.$$

Puisqu'un élément de la première colonne de M est négatif (ici e_0), d'après le critère d'Hurwitz [64], le point d'équilibre chronique est instable. □

5.2.3 Scénario 3.

Proposition 5.3.

1. Le point d'équilibre trivial est LAS si $n < d_0$ et $m < g_0$.
2. Le point d'équilibre non pathologique est instable.
3. Le point d'équilibre blast est LAS si $T_2 > 1$.
4. Le point d'équilibre chronique est instable.

Démonstration.

Pour ce scénario, J est notée J_3 et devient :

$$J_3(X) = \begin{pmatrix} -n\frac{x_0}{K} + n\Phi - d_0 & -n\frac{x_0}{K} & -n\frac{x_0}{K} & -n\frac{x_0}{K} & 0 \\ r & -d + d_2 & 0 & 0 & -\frac{K_1}{(K_2 + E)^2}x_1 \\ -m\frac{y_0}{K} & -m\frac{y_0}{K} & m\Psi - g_0 - \frac{m\alpha}{K}y_0 & -\alpha m\frac{y_0}{K} & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ \frac{-aK_1r_0x_0^{r_0-1}}{(1 + K_1x_0^{r_0})^2} & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

Notons par :

$$A_3 = -n\frac{x_0}{K} + n\Phi - d_0,$$

$$B_3 = -n\frac{x_0}{K},$$

$$C_3 = -d + d_2,$$

$$D_3 = -\frac{K_1}{(K_2 + E)^2}x_1,$$

$$F_3 = m\Psi - g_0 - \frac{m\alpha}{K}y_0,$$

$$L_3 = -m\frac{y_0}{K},$$

$$G_3 = \frac{-aK_1r_0x_0^{r_0-1}}{(1 + K_1x_0^{r_0})^2}$$

Alors

$$J_3(X) = \begin{pmatrix} A_3 & B_3 & B_3 & B_3 & 0 \\ r & C_3 & 0 & 0 & D_3 \\ L_3 & L_3 & F_3 & \alpha L_3 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ G_3 & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

— **Point d'équilibre trivial :**

On a :

$$A_3 = n\phi - d_0$$

,

$B_3 = D_3 = G_3 = L_3 = 0, F_3 = m\psi - g_0$. Le polynôme caractéristique associé à la matrice $J_3(X)$ est donné par :

$$P(\lambda) = (n\phi - d_0 - \lambda)(-d - d_2 - \lambda)(m\psi - g_0 - \lambda)(-g_1 - \lambda)(-k_0 - \lambda).$$

Alors $J_3(X)$ possède trois valeurs propres négatives :

$$\lambda_1 = -g_1, \lambda_2 = -K_0, \lambda_3 = -d + d_2.$$

Les deux autres valeurs propres sont alors : $\lambda_4 = n - d_0, \lambda_5 = m - g_0$

Alors le point d'équilibre trivial est LAS si $n < d_0$ et $m < g_0$.

— **Point d'équilibre non pathologique :**

Dans ce cas le polynôme caractéristique associé à $J_3(X)$ est donné par :

$$P(\lambda) = (F_3 - \lambda)(-g_1 - \lambda)(Q(\lambda)),$$

où

$$Q(\lambda) = -(a'_3\lambda^3 + a'_2\lambda^2 + a'_1\lambda + a'_0),$$

avec

$$a'_3 = 1,$$

$$a'_2 = K_0 + d - d_2 + \frac{nx_{0,s}}{K} > 0,$$

$$a'_1 = K_0(d - d_2) + \frac{nx_{0,s}}{K}(K_0 + d - d_2 + r) > 0,$$

$$a'_0 = \frac{nx_{0,s}}{K}(K_0(d - d_2) + r - G_3) > 0.$$

La matrice d'Hurwitz M' associée à ce polynôme est donnée par :

$$M' = \begin{pmatrix} a'_3 & a'_1 & 0 \\ a'_2 & a'_0 & 0 \\ b'_1 & b'_2 & 0 \\ c'_0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

où $a'_3 > 0, b'_2 = 0, c'_0 = -a'_0 < 0$ et $b'_1 = -\frac{1}{a'_2}(a'_0a'_3 - a'_1a'_2)$.

On remarque dans ce cas qu'un élément de la première colonne de la matrice M' est

négatif (ici c'_0). D'après le critère d'Hurwitz le point d'équilibre non pathologique est alors instable.

— **Point d'équilibre blast :**

On a :

$$A_3 = n\Phi - d_0,$$

$$B_3 = D_3 = G_3 = 0,$$

$$C_3 = -d + d_2,$$

$$L_3 = -m \frac{y_{0,b}}{K},$$

$$F_3 = \alpha L_3.$$

$J_3(X)$ possède alors quatre valeurs propres négatives :

$$\lambda_1 = -K_0 < 0, \lambda_2 = -d + d_2 < 0 \text{ et}$$

λ_3, λ_4 vérifiant :

$$\lambda_3 + \lambda_4 = -\left(\frac{\alpha m y_0}{K} + g_1\right) < 0 \text{ et } \lambda_3 \lambda_4 = \frac{\alpha m y_0 q + g_1}{K} > 0$$

C.à.d λ_3 et λ_4 sont négatives.

La cinquième valeur propre est $\lambda_5 = n\Phi - d_0$, donc $\lambda_5 < 0$ ssi $T_2 > 1$.

Alors le point d'équilibre blast est LAS si $T_2 > 1$.

— **Point d'équilibre chronique :**

On a :

$$A_3 = B_3 = -n \frac{x_{0,s}}{K},$$

$$C_3 = -d + d_2,$$

$$D_3 = -\frac{K_1}{(K_2 + E_s)^2} x_{1,s},$$

$$L_3 = -m \frac{y_{0,s}}{K},$$

$$F_3 = \alpha L_3,$$

$$G_3 = \frac{-a K_1 r_0 x_{0,s}^{r_0-1}}{(1 + K_1 x_{0,s}^{r_0})^2}.$$

Le polynôme caractéristique correspondant est défini par :

$$P(\lambda) = a''_5 \lambda^5 + a''_4 \lambda^4 + a''_3 \lambda^3 + a''_2 \lambda^2 + a''_1 \lambda + a''_0.$$

où

$$a_5'' = 1,$$

$$a_4'' = -\alpha L_3 + A_3 + C_3 - K_0 - g_1,$$

$$a_3'' = -q\alpha L_3 - A_3 L_3 + (\alpha L_3 + K_0 + g_1)(A_3 + C_3) - \alpha L_3(K_0 + g_1) - A_3(C_3 - r) - K_0 g_1,$$

$$a_2'' = -G_3 D_3 A_3 - A_3 L_3(q + g_1 + K_0 + r - C_3) + (q\alpha L_3 - K_0 g_1)(A_3 + C_3) - q\alpha L_3 K_0 - (\alpha L_3 + K_0 + g_1)(C_3 - r)A_3,$$

$$a_1'' = -G_3 D_3 A_3(-g_1 + \alpha L_3 - L_3) - (q + g_1)(K_0 + r - C_3)A_3 L_3 + L_3 \alpha k_0(A_3 + C_3)(q - g_1) - A_3[(C_3 - r)q\alpha L_3 - L_3 k_0 + (\alpha L_3 - 1)(K_0 + g_1)],$$

$$a_0'' = [G_3 D_3 + (r - C_3)k_0](q + g_1)A_3 L_3(\alpha - 1).$$

La matrice d'Hurwitz associée M'' est donnée par :

$$M'' = \begin{pmatrix} a_5'' & a_3'' & a_1'' & 0 & 0 \\ a_4'' & a_2'' & a_0'' & 0 & 0 \\ b_3'' & b_4'' & 0 & 0 & 0 \\ c_2'' & c_1'' & 0 & 0 & 0 \\ d_1'' & 0 & 0 & 0 & 0 \\ e_0'' & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

où

$$a_5'' = 1,$$

$$b_3'' = -\frac{1}{a_4''}(a_2'' a_5'' - a_3'' a_4''),$$

$$b_4'' = -\frac{1}{a_4''}(a_0'' a_5'' - a_1'' a_4''),$$

$$c_2'' = -\frac{1}{b_3''}(a_4'' b_4'' - a_2'' b_3''),$$

$$c_1'' = a_0'',$$

$$d_1'' = -\frac{1}{c_2''}(c_1'' b_3'' - c_2'' b_4''),$$

$$e_0'' = a_0''.$$

Puisque $\alpha < 1$, $A_3 < 0$, $L_3 < 0$, $C_3 < 0$, $D_3 < 0$ et $G_3 < 0$ alors a_0'' est négatif. Un élément de la première colonne de la matrice M'' est négatif (ici e_0'') donc le point d'équilibre chronique est instable d'après le critère d'Hurwitz.

□

5.3 Analyse de stabilité globale .

On propose dans cette partie une analyse globale de la stabilité des points d'équilibre du système (4.1) pour les scénarios 1 et 3.

5.3.1 Étude de stabilité globale des points d'équilibre non pathologique et blast pour le Scénario 1.

Rappelons que d'après le théorème 4.1 de la section 3, le point d'équilibre non pathologique existe si $n > d_0$ et le point d'équilibre blast existe si $m > g_0$.

Nous supposons dans ce chapitre, que ces conditions sont satisfaites.

Pour analyser la stabilité globale de ces points d'équilibre du système (4.1), utilisons le théorème suivant.

Théorème 5.2.

On considère le système uniformément borné de classe C^1 suivant sous la forme :

$$\begin{cases} \dot{X}_1 = f(X_1) \\ \dot{X}_2 = g(X_1, X_2) \end{cases} \quad (5.5)$$

où $X_1 \in \mathbb{R}^{n_1}$ et $X_2 \in \mathbb{R}^{n_2}$ qui admet le point d'équilibre (X_1^*, X_2^*) tels que $f(X_1^*) = 0$ et $g(X_1^*, X_2^*) = 0$.

Si X_1^* est globalement asymptotiquement stable (GAS) pour le sous-système $\dot{X}_1 = f(X_1)$ et (X_1^*, X_2^*) est GAS pour le sous système $\dot{X}_2 = g(X_1, X_2)$ alors (X_1^*, X_2^*) est localement asymptotiquement stable (LAS) pour le système (5.5).

De plus, si toutes les trajectoires de (5.5) sont bornées alors (X_1^*, X_2^*) est aussi GAS pour le système (5.5) voir [86].

Pour utiliser ce théorème, on décompose le système (4.1) en deux sous-systèmes : le premier en (x_0, y_0) et le second en (x_1, y_1, E) .

Considérons en premier le sous système de (3.9) suivant en (x_0, y_0) sous les conditions initiales, $x_0(0), y_0(0)$

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = n(1 - \frac{x_0 + y_0}{K})x_0 - d_0x_0 = f_1(x_0, y_0) \\ \frac{dy_0}{dt} = m(1 - \frac{x_0 + \alpha y_0}{K})y_0 - g_0y_0 = f_2(x_0, y_0) \end{cases} \quad (5.6)$$

D'après la Proposition 3-3 du chapitre 3, on sait que la solution de (5.6) satisfait : $x_0(t) \leq m_1$ et $y_0(t) \leq m_2$ pour tout $t \geq 0$.

Utilisons ce résultat et définissons alors l'ensemble compact positivement invariant suivant :

$$B = \{(x_0, y_0) \in \mathbb{R}_+^2 : \alpha_1 \leq x_0 \leq m_1, \alpha_2 \leq y_0 \leq m_2\}$$

On a le lemme suivant :

Lemme 5.1. *Le système (5.6) n'a pas de cycle limite dans $\text{int}B$, où $\text{int}B$ est l'intérieur de B .*

Démonstration.

Considérons Θ la fonction de Dulac suivante définie par :

$$\Theta(x_0, y_0) = \frac{1}{x_0 y_0}$$

et

$$\vartheta(x_0, y_0) = \frac{\partial}{\partial x_0}(\Theta f_1) + \frac{\partial}{\partial y_0}(\Theta f_2) = -\frac{nx_0 + m\alpha y_0}{K x_0 y_0}$$

alors

$$\forall (x_0, y_0) \in \text{int}B, \vartheta(x_0, y_0) \leq 0$$

. D'après le théorème de Bendixon Dulac [44], $\text{int}B$ ne contient aucun cycle limite. \square

En se basant sur ces résultats, on a le lemme suivant :

Lemme 5.2. *Les points d'équilibre $(x_{0,np}, y_{0,np})$ et $(x_{0,b}, y_{0,b})$ sont GAS pour le sous système (5.6).*

Démonstration.

Comme le sous système (5.6) n'a pas de cycle limite dans l'ensemble borné $\text{int}B \subset \mathbb{R}_+^2$ alors, par application du théorème de Poincaré-Bendixon [17], les points d'équilibre sont GAS pour ce sous-système. \square

Considérons maintenant, le deuxième sous système en (x_1, y_1, E) :

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - (d - d_2)x_1 \\ \frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1 \\ \frac{dE}{dt} = -K_0E + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}} \end{cases} \quad (5.7)$$

Utilisons maintenant les résultats obtenus au chapitre précédant sur la stabilité locale (L.A.S) des points d'équilibre non pathologique et blast du système (4.1). Ces résultats restent valables aussi pour le sous-système (5.7) .

On a :

Proposition 5.4.

Pour chaque condition initiale $(x_0(0), y_0(0), x_1(0), y_1(0), E(0))$ dans Γ :

- a) *Le point d'équilibre non pathologique est GAS si $T_1 < 1 < T_2$.*
- b) *Le point d'équilibre blast est GAS si $T_1 > 1$ et $T_2 > 1$.*

Démonstration.

D'après le lemme précédent $(x_{0,np}, y_{0,np})$ et $(x_{0,b}, y_{0,b})$ sont G.A.S pour le sous système (5.6).

De plus, on a :

Si $T_1 < 1 < T_2$ alors $(x_{0,np}, y_{0,np}, x_{1,np}, y_{1,np}, E_{np})$ est LAS pour le sous système (5.7).

Si $T_1 > 1$ et $T_2 > 1$ alors $(x_{0,b}, y_{0,b}, x_{1,b}, y_{1,b}, E_b)$ est LAS pour le sous système (5.7).

par intégration du système (5.7), on obtient :

$$\begin{cases} x_1(t) = (\exp(-\int_0^t (d - d_2) ds))(\Gamma_3 + \int_0^t rx_0(s) \exp(\int_0^s (d - d_2) ds) ds) \\ y_1(t) = (\exp(-g_1 t))(\Gamma_4 + \int_0^t qy_0(s) \exp(g_1 s) ds) \\ E(t) = (\exp(-K_0 t))(\Gamma_5 + \int_0^t \frac{a}{1 + K_1 x_0(s)^{r_0}} \exp(K_0 s) ds) \end{cases} \quad (5.8)$$

où $\Gamma_3 = \exp(x_1(0))$, $\Gamma_4 = \exp(y_1(0))$ et $\Gamma_5 = \exp(E(0))$.

Majorons ces solutions :

— **Au point d'équilibre non pathologique.**

Remplaçons x_0, y_0 par $x_{0,np}, y_{0,np}$ dans le sous-système (5.8) :

On a :

$$x_1(t) = (\exp - \int_0^t (d - d_2) ds) \Gamma_3 + \frac{rx_{0,np}}{d - d_2}$$

alors

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x_1(t) = \frac{rx_{0,np}}{d - d_2} > 0$$

$$y_1(t) = \Gamma_4 \exp -(g_1 t)$$

alors $\lim_{t \rightarrow +\infty} y_1(t) = 0$ et $E(t) = \Gamma_5 \exp -(K_0 t) + \frac{\Gamma_6}{k_0} [1 - \exp -(K_0 t)]$

où

$$\Gamma_6 = \frac{a}{1 + K_1 x_{0,b}^{r_0}}$$

.

Alors :

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} E(t) = \frac{\Gamma_6}{K_0} > 0$$

— **Au point d'équilibre blast.**

Remplaçons les variables x_0, y_0 par $x_{0,b}, y_{0,b}$ dans le sous système(5.8), on a :

$$x_1(t) = (\exp - \int_0^t (d - d_2) ds) \Gamma_3 \text{ alors } \lim_{t \rightarrow +\infty} x_1(t) = 0$$

$$y_1(t) = \Gamma_4 \exp -(g_1 t) + \frac{q}{g_1} y_{0,b}$$

alors

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} y_1(t) = \frac{q}{g_1} y_{0,b} > 0$$

$$E(t) = \Gamma_5 \exp -(K_0 t) + \frac{a}{K_0} [1 - \exp -(K_0 t)]$$

alors

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} E(t) = \frac{a}{K_0} > 0$$

Il résulte que $(x_{0,np}, y_{0,np}, x_{1,np}, y_{1,np}, E_{np})$ est G.A.S si $T_1 < 1 < T_2$ et $(x_{0,b}, y_{0,b}, x_{1,b}, y_{1,b}, E_b)$ est G.A.S si $T_1 > 1$ et $T_2 > 1$.

D'après le théorème 4.2 le point d'équilibre non pathologique est GAS si $T_1 < 1 < T_2$ et le point d'équilibre blast est GAS si $T_2 > 1$ si $T_2 > 1$ pour le modèle (3.9).

□

5.3.2 Étude de stabilité globale des points d'équilibre dans le Scénario 3.

Dans ce cas, le modèle (4.1) devient :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = (n - d_0)x_0 - \left(\frac{n}{K}\right)(x_0 + y_0 + x_1 + y_1)x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - \left(1 - \frac{K_1}{K_2 + E} - d_2\right)x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = (m - g_0)y_0 - \frac{m}{K}(x_0 + \alpha y_0 + x_1 + \alpha y_1)y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1 \\ \frac{dE}{dt} = -K_0E(t) + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}} \end{array} \right. \quad (5.9)$$

Les composantes du point d'équilibre blast sont données par :

$$\begin{aligned} x_{0,b} &= x_{1,b} = 0, \\ y_{0,b} &= \frac{g_1q}{\alpha(g_1 + q)} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right), \\ y_{1,b} &= \frac{Kq}{\alpha(g_1 + q)} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right), \\ E_b &= \frac{a}{k_0}. \end{aligned}$$

Remarquons que :

$$y_{0,b} + y_{1,b} = \frac{K}{\alpha} \left(1 - \frac{g_0}{m}\right)$$

et $g_1 = q \frac{y_{0,b}}{y_{1,b}}$.

Alors le système (4.1) devient :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = \left[n - d_0 - \frac{n}{K}(y_{0,b} + y_{1,b}) + (x_0 + x_1) + (y_0 - y_{0,b}) + (y_1 - y_{1,b})\right]x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - (d - d_2)x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = -\frac{m}{K}[(x_0 + x_1) + \alpha(y_0 - y_{0,b}) + \alpha(y_1 - y_{1,b})]y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = [y_1(y_0 - y_{0,b}) - y_0(y_1 - y_{1,b})] \frac{q}{y_{1,b}} \\ \frac{dE}{dt} = -K_0(E - E_b) - K_0E_b + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}} \end{array} \right. \quad (5.10)$$

Pour prouver la stabilité globale du point d'équilibre blast, construisons une fonction de Lyapunov [90] appropriée en considérant la fonction suivante V définie par :

$$V(x_0, x_1, y_0, y_1, E) = \alpha_1 x_0 + \frac{\alpha_2}{2} x_1^2 + \alpha_3 (Z_{y_{0,b}}(y_0)) + \alpha_4 (Z_{y_{1,b}}(y_1)) + \alpha_5 (Z_{E_b}(E)). \quad (5.11)$$

Où $Z_{t_0}(t) = (t - t_0) - t_0 \ln \frac{t}{t_0}$

et $\alpha_i, i = 1, \dots, 5$ sont des constantes positives que nous choisirons ultérieurement. Sachant que

$$\forall t > 0 \quad t_0 > 0 : \quad (t - t_0) - t_0 \ln \frac{t}{t_0} > 0$$

Alors pour tout

$$(x_0, x_1, y_0, y_1, E) \in \Gamma : \quad V(x_0, x_1, y_0, y_1, E) > 0.$$

On a aussi

$$V(x_0, x_1, y_0, y_1, E) = 0 \Leftrightarrow (x_0, x_1, y_0, y_1, E) = (x_{0,b}, x_{1,b}, y_{0,b}, y_{1,b}, E_b)$$

De plus :

$$\frac{dV(x_0, x_1, y_0, y_1, E)}{dt} = \alpha_1 \frac{dx_0}{dt} + \alpha_2 x_1 \frac{dx_1}{dt} + \alpha_3 \left(\frac{y_0 - y_{0,b}}{y_0} \right) \frac{dy_0}{dt} + \alpha_4 \left(\frac{y_1 - y_{1,b}}{y_1} \right) \frac{dy_1}{dt} + \alpha_5 \left(\frac{E - E_b}{E} \right) \frac{dE}{dt}$$

Remplaçons par les composantes du point d'équilibre blast, on obtient :

$$\begin{aligned} \frac{dV(x_0, x_1, y_0, y_1, E)}{dt} &< -\frac{\alpha_1 n}{K} x_0^2 - \frac{\alpha_1 n}{K} x_0 x_1 \\ &- \frac{\alpha_1 n}{K} (y_0 - y_{0,b}) x_0 - \frac{\alpha_1 n}{K} (y_1 - y_{1,b}) x_0 \\ &+ \alpha_2 r x_0 x_1 - \alpha_2 (d - d_2) x_0^2 - \frac{\alpha_3 m}{K} (y_0 - y_{0,b}) x_0 \\ &- \frac{\alpha_3 m}{K} (y_1 - y_{1,b}) x_1 - \frac{m \alpha_3 \alpha}{K} (y_0 - y_{0,b})^2 \\ &- \frac{m \alpha_3 \alpha}{K} (y_0 - y_{0,b}) (y_1 - y_{1,b}) + \frac{\alpha_4 q}{y_{1,b}} (y_0 - y_{0,b}) (y_1 - y_{1,b}) \\ &- \frac{\alpha_4 q}{y_{1,b} y_1} y_0 (y_1 - y_{1,b})^2 - K_0 \alpha_5 (E - E_b)^2 - \frac{\alpha_5}{E} \left(a - \frac{a}{1 + K_1 x_0^{r_0}} \right) (E - E_b). \end{aligned}$$

Les coefficients α_i où $i = 1, 2, 3, 4, 5$ vont être choisis tel que :

$$\alpha_2 r = \frac{\alpha_1 n}{K}$$

et

$$\frac{\alpha_4 q}{y_{1,b}} = \frac{m \alpha \alpha_3}{K}.$$

Dans ce cas on a :

$$\begin{aligned} \frac{dV(x_0, x_1, y_0, y_1, E)}{dt} &< -\frac{\alpha_1 n}{K} x_0^2 - \alpha_2 (d - d_2) x_0^2 - \frac{m \alpha_3 \alpha}{K} (y_0 - y_{0,b})^2 \\ &- \frac{\alpha_4 q}{y_{1,b} y_1} y_0 (y_1 - y_{1,b})^2 - K_0 \alpha_5 (E - E_b)^2 \\ &- \left(\frac{m \alpha_3 + n \alpha_1}{K} \right) x_0 (y_0 - y_{0,b}) - \frac{\alpha_1 n}{K} (y_1 - y_{1,b}) x_0 \\ &- \frac{\alpha_3 m}{K} (y_1 - y_{1,b}) x_1 - \frac{\alpha_5 a}{E x_0} (E - E_b) x_0. \end{aligned}$$

Alors

$$\begin{aligned} \frac{dV(x_0, x_1, y_0, y_1, E)}{dt} &< -\frac{\alpha_1 n}{K} x_0^2 - \alpha_2 (d - d_2) x_0^2 - \frac{m \alpha_3 \alpha}{K} (y_0 - y_{0,b})^2 \\ &\quad - \frac{\alpha_4 q}{y_{1,b} y_1} y_0 (y_1 - y_{1,b})^2 - K_0 \alpha_5 (E - E_b)^2 \\ &\quad + \left(\frac{m \alpha_3 + n \alpha_1}{K} \right) x_0 |y_0 - y_{0,b}| + \frac{\alpha_1 n}{K} |y_1 - y_{1,b}| x_0 \\ &\quad + \frac{\alpha_3 m}{K} |y_1 - y_{1,b}| x_1 + \frac{\alpha_5 a}{E x_0} |E - E_b| x_0. \end{aligned}$$

Notons par :

$S = (x_0, x_1, |y_0 - y_{0,b}|, |y_1 - y_{1,b}|, |E - E_b|)^T$ et considérons la matrice suivante :

$$\Pi = \begin{pmatrix} -n\alpha_1 & 0 & \frac{n\alpha_1 + m\alpha_3}{K} & \frac{n\alpha_1}{2K} & \frac{a\alpha_5}{2KEx_0} \\ 0 & -\alpha_2(d - d_2) & 0 & \frac{m\alpha_3}{K} & 0 \\ \frac{n\alpha_1 + m\alpha_3}{K} & 0 & -\frac{m\alpha_3}{K} & 0 & 0 \\ \frac{n\alpha_1}{2K} & \frac{m\alpha_3}{2K} & 0 & -\frac{\alpha_4 q y_0}{y_{1,b} y_1} & 0 \\ \frac{a\alpha_5}{2KEx_0} & 0 & 0 & 0 & -K_0 \alpha_5 \end{pmatrix}$$

Alors

$$\frac{dV(x_0, x_1, y_0, y_1, E)}{dt} < S^T \Pi S.$$

Choisissons alors :

$$\alpha_1 = \alpha_3 = \alpha_5 = 2,$$

$$n\alpha_1 = m\alpha_3,$$

$$\alpha_2 = \frac{2n}{rK},$$

$$\alpha_4 = \frac{2m\alpha y_{1,b}}{K}.$$

Donc la matrice Π devient :

$$\Pi = \begin{pmatrix} -2n & 0 & \frac{2n}{K} & \frac{n}{K} & \frac{a}{Ex_0} \\ 0 & -\frac{2n}{rK}(d - d_2) & 0 & \frac{m}{K} & 0 \\ \frac{2n}{K} & 0 & -\frac{2m\alpha}{K} & 0 & 0 \\ \frac{n}{K} & \frac{m}{K} & 0 & -\frac{2m\alpha}{Ky_1} & 0 \\ \frac{a}{Ex_0} & 0 & 0 & 0 & -2K_0 \end{pmatrix}$$

On peut la réécrire comme suit :

$\Pi = (RW + W^T R)$ où :

$$R = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{n}{rK} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{m\alpha y_{1,b}}{qK} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

et

$$W = \begin{pmatrix} -n & 0 & 2\frac{n}{\alpha} & \frac{y_1}{\alpha} & \frac{a}{Ex_0} \\ 0 & -(d-d_2) & 0 & \frac{\alpha y_0}{mr} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{m\alpha}{k} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{qy_0}{y_{1,b}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

Puisque la matrice $-W$ est une M-matrice [9] et R est une matrice diagonale de composantes positives alors $(-\Pi)$ est définie positive et de plus :

$$-\Pi = R(-W) + (-W^T)R.$$

Il résulte que Π est une matrice définie négative [9]. Cela implique que :

$$\frac{dV(x_0, x_1, y_0, y_1, E)}{dt} < 0.$$

La fonction V est une fonction de Lyapunov associée au système(5.10) donc l'équilibre blast est G.A.S dans le scénario 3.

Remarque 5.1. *L'étude de la stabilité globale dans le scénario 2 n'est pas possible vue que la solution du système (4.1) n'est pas bornée dans ce cas.*

Chapitre 6

Le modèle contrôlé

6.1 Introduction

La théorie du contrôle optimal permet de déterminer le contrôle d'un système qui minimise (ou maximise) un critère de performance, éventuellement sous des contraintes pouvant porter sur le contrôle ou sur l'état du système.

On considère que la théorie moderne du contrôle optimal a commencé dans les années 50. Pontryaguin a développé dans [92] une base théorique pour le calcul du contrôle optimal pour les systèmes différentielles ordinaires, avec la formulation du principe du maximum, qui généralise les équations d'Euler-Lagrange du calcul des variations. Dès lors, la théorie a connu un essor spectaculaire, ainsi que de nombreuses applications.

L'application du principe du maximum concerne tout système sur lequel nous pouvons avoir une action avec une notion de rendement optimal. Du point de vue mathématique, un système de contrôle est un système dynamique dépendant d'un paramètre appelé contrôle. Pour le modéliser on peut avoir recours à des équations différentielles, intégrales, fonctionnelles, aux différences finies, aux dérivées partielles, stochastiques etc... Les contrôles sont des fonctions ou des paramètres souvent soumis à des contraintes.

Nous citons dans ce contexte le travail présenté par (BC)et (AinSebaa) dans [20] qui détermine un contrôle optimal pour la résistance et la réponse sous optimale, dans un modèle représentant l'évolution de la leucémie chronique dans le corps.

6.2 Position du problème

Pour traiter la LMC, nous pensons à injecter des doses de facteurs de croissance pour minimiser le nombre de cellules différenciées cancéreuses. On propose de contrôler notre modèle (3.9) qui représente l'évolution de la maladie, par un contrôle $u(t)$ qui est une fonction positive qui dépend du temps $t \in [0, T]$. T représente la durée du traitement.

L'injection de ces facteurs de croissance se fait par doses journalières, c'est pour cela que la fonction $u(t)$ est continue par morceaux. Pour éviter le surdosage on suppose que le contrôle est borné dans un intervalle $[0, u_{max}]$ pour tout $t \in [0, T]$.

L'ensemble des contrôles admissibles est alors donné par :

$$U_{ad} = \{u(t) : 0 \leq u(t) \leq u_{max}, t \in [0, T]\}$$

avec les $u(t)$ des fonctions continues par morceaux.

On veut résoudre le problème optimal en trouvant une fonction u^* appartenant à U_{ad} ,

qui minimise la fonction objectif

$$J(u) = \int_0^T L(t, x(t), u(t)) dt$$

La fonction $L(t, x(t), u(t))$ sera définie ultérieurement.

Nous admettons que les données initiales sont positives.

Le modèle suivant décrit l'évolution des cellules normales et cancéreuses. Le contrôle u agit sur les facteurs de croissance dans le but de minimiser le nombre des cellules cancéreuses différenciées.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n\Phi(\varepsilon_1(x_0 + y_0) + \varepsilon_2(x_1 + y_1))x_0 - d_0x_0 \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - (d(E) - d_2)x_1 \\ \frac{dy_0}{dt} = m\Psi(\varepsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \varepsilon_2(x_1 + \alpha y_1))y_0 - g_0y_0 \\ \frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1 \\ \frac{dE}{dt} = -K_0E(t) + \frac{a}{1 + K_1x_0^{r_0}} + u(t) \end{array} \right. \quad (6.1)$$

Le problème de contrôle optimal se compose de trois parties qui sont :

- Savoir si la cible est contrôlable.
- Montrer l'existence du contrôle et éventuellement l'unicité de la solution optimale.
- Déterminer ou caractériser si possible le contrôle.

On propose une étude de contrôlabilité locale de notre modèle (6.1) pour chaque point d'équilibre et dans les trois scénarios.

6.3 Contrôlabilité locale du modèle

Proposition 6.1. *Le système (6.1) est non contrôlable autour des points d'équilibre trivial, non pathologique et blast cela quelque soit le contrôle appliqué et dans tous les scénarios.*

Démonstration.

Utilisons le critère de contrôlabilité locale de Kalman .

1. Au point d'équilibre trivial S_0

Soit $A = \frac{\partial f}{\partial x}(S_0)$ et $B = \frac{\partial f}{\partial u}(S_0)$ alors

$$A = \begin{pmatrix} n\Phi - d_0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ r & -d + d_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & m\Phi - g_0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

et

$$B = (0, 0, 0, 0, 1)^T$$

On obtient :

$$\begin{aligned} AB &= (0, 0, 0, 0, -K_0)^T, \\ A^2B &= (0, 0, 0, 0, K_0^2)^T, \\ A^3B &= (0, 0, 0, 0, -K_0^3)^T, \\ A^4B &= (0, 0, 0, 0, K_0^4)^T. \end{aligned}$$

On a alors $\det(B, AB, A^2B, A^3B, A^4B) = 0$

Le rang de la matrice de Kalman est inférieur à 5 donc le système n'est pas contrôlable au point d'équilibre trivial quelque soit le contrôle appliqué et dans tous les scénarios.

2. Au point d'équilibre non pathologique S_{np}

Soit $A = \frac{\partial f}{\partial x}(S_{np})$ et $B = \frac{\partial f}{\partial u}(S_{np})$ alors

$$A = \begin{pmatrix} -\frac{n\varepsilon_1 x_0}{K} & -\frac{n\varepsilon_1 x_0}{K} & -\frac{n\varepsilon_1 x_0}{K} & -\frac{n\varepsilon_1 x_0}{K} & 0 \\ r & -d + d_2 & 0 & 0 & -\frac{K_1 x_1}{(K_2 + E)^2} \\ 0 & 0 & 0 & m\Psi - g_0 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ -\frac{aK_1 r_0 x_0^{r_0-1}}{(1 + K_1 x_0^{r_0})^2} & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

et

$$B = (0, 0, 0, 0, 1)^T$$

on obtient :

$$\begin{aligned} AB &= (0, -\frac{K_1 x_1}{(K_2 + E)^2}, 0, 0, -K_0)^T, \\ A^2B &= (\frac{K_1 x_1 n\varepsilon_1 \varepsilon_2}{(K K_2 + E)^2}, (-d + d_2) - K_0(-\frac{K_1 x_1}{(K_2 + E)^2}), 0, 0, K_0^2)^T, \\ A^3B &= (M_1, M_2, 0, 0, M_3)^T, \\ A^4B &= (M_4, M_5, 0, 0, M_6)^T, \end{aligned}$$

Où :

$$\begin{aligned} M_1 &= (dK_1 x_1 n\varepsilon_1 \varepsilon_2 (K K_2 + E)^2) \left(-\frac{n\varepsilon_1 x_0}{K} + 1 - d + d_2 - K_0\right), \\ M_2 &= (-(-d + d_2)^2 + \frac{r n x_0 \varepsilon_1}{K} - 1), \\ M_3 &= \frac{-a n \varepsilon_1 r_0 x_1 x_0^{r_0} K_1^2}{K(1 + K_1 x_0^{r_0})^2 (K_2 + E)^2}, \\ M_4 &= \frac{-n\varepsilon_1 x_0}{K} [M_1 + M_2], \\ M_5 &= r M_1 + (-d + d_2) M_2 - \frac{K_1}{(K_2 + E)^2} x_1 M_3, \end{aligned}$$

$$M_6 = -\frac{aK_1r_0x_0^{r_0-1}}{(1+K_1x_0^{r_0})^2}M_1 - K_0M_3.$$

On obtient :

$\det(B, AB, A^2B, A^3B, A^4B) = 0$ donc le rang de la matrice de Kalman est inférieur à 5 donc le système n'est pas contrôlable au point d'équilibre non pathologique quelque soit le contrôle appliqué et dans tous les scénarios.

3. Au point d'équilibre blast S_b

Soit $A = \frac{\partial f}{\partial x}(S_b)$ et $B = \frac{\partial f}{\partial u}(S_b)$ alors :

$$A = \begin{pmatrix} n\Phi - d_0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ r & -d + d_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

et

$$B = (0, 0, 0, 0, 1)^T$$

on obtient :

$\det(B, AB, A^2B, A^3B, A^4B) = 0$ donc le rang de la matrice de Kalman est inférieur à 5 donc le système n'est pas contrôlable au point d'équilibre blast quelque soit le contrôle appliqué et dans tous les scénarios. □

Proposition 6.2. *Dans le scénario 1 le système (5.1) est non contrôlable au point d'équilibre chronique cela quelque soit le contrôle appliqué.*

Démonstration.

Scénario 1 :

Soit $A = \frac{\partial f}{\partial x}(S_c)$ et $B = \frac{\partial f}{\partial u}(S_c)$ alors

$$A = \begin{pmatrix} A_1 & 0 & 0 & A_1 & 0 \\ r & C_1 & 0 & 0 & D_1 \\ L_1 & 0 & F_1 & \alpha L_1 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ G_1 & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

et

$$B = (0, 0, 0, 0, 1)^T$$

On obtient :

$$\begin{aligned} AB &= (0, -D_1K_0, 0, 0, -K_0)^T, \\ A^2B &= (0, -D_1K_0, (r+1)0, 0, K_0^2)^T, \\ A^3B &= (0, C_1D_1K_0(r+1) - D_1K_0, 0, 0, -K_0^3)^T, \\ A^4B &= (0, C_1D_1, [C_1K_0(r+1) - K_0] - D_1K_0, 0, K_0^4)^T. \end{aligned}$$

On a alors $\det(B, AB, A^2B, A^3B, A^4B) = 0$ donc le rang de la matrice de Kalman est inférieur à 5 alors dans le cas du scénario 1 le système n'est pas contrôlable au point d'équilibre chronique quelque soit le contrôle appliqué. □

Proposition 6.3. *Le système (6.1) est localement contrôlable au point d'équilibre chronique cela quelque soit le contrôle appliqué dans les scénarios 2 et 3.*

Démonstration.

Scénario 2 :

Soit $A = \frac{\partial f}{\partial x}(S_c)$ et $B = \frac{\partial f}{\partial u}(S_c)$ alors :

$$A = \begin{pmatrix} 0 & B_2 & 0 & B_2 & 0 \\ r & C_2 & 0 & 0 & D_2 \\ 0 & L_2 & 0 & \alpha L_2 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ G_2 & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

et

$$B = (0, 0, 0, 0, 1)^T.$$

On obtient :

$$AB = (0, D_2, 0, 0, -K_0)^T,$$

$$A^2B = (B_2D_2, D_2(C_2 - K_0), D_2L_2, 0, K_0^2)^T,$$

$$A^3B = (B_2D_2(C_2 - K_0), S_2, L_2D_2(C_2 - K_0), qD_2L_2, R_2)^T,$$

$$A^4B = (B_2(S_2 + qD_2L_2), D_2(rB_2 + C_2S_2), L_2(S_2 + q_2L_2), qL_2D_2(C_2 - K_0 - g_1), G_2B_2D_2(C_2 - K_0) - K_0R_2)^T,$$

Avec $S_2 = D_2[rB_2 + C_2(C_2 - K_0) + K_0^2]$ et $R_2 = G_2B_2D_2 - K_0^3$

On a alors $\det(B, AB, A^2B, A^3B, A^4B) = qD_2^4L_2^3B_2(1 - \alpha) \neq 0$, donc le rang de la matrice de Kalman est plein ce qui fait que dans le cas du scénario 2 le système est contrôlable au point d'équilibre chronique quelque soit le contrôle appliqué, d'après le critère de Kalman

Scénario 3 :

Soit $A = \frac{\partial f}{\partial x}(S_c)$ et $B = \frac{\partial f}{\partial u}(S_c)$ alors

$$A = \begin{pmatrix} A_3 & A_3 & A_3 & A_3 & 0 \\ r & C_3 & 0 & 0 & D_3 \\ L_3 & L_3 & \alpha L_3 & \alpha L_3 & 0 \\ 0 & 0 & q & -g_1 & 0 \\ G_3 & 0 & 0 & 0 & -K_0 \end{pmatrix}$$

et

$$B = (0, 0, 0, 0, 1)^T.$$

On obtient :

$$AB = (0, D_3, 0, 0, -K_0)^T,$$

$$A^2B = (A_3D_3, D_3(C_3 - K_0), D_3L_3, 0, K_0^2)^T,$$

$$A^3B = (M'_1, M'_2, M'_3, M'_4, M'_5)^T$$

,où

$$\begin{aligned} M'_1 &= A_3 D_3 [A_3 + C_3 - K_0 + L_3], \\ M'_2 &= D_3 [r A_3 + C_3^2 - K_0 + 3], \\ M'_3 &= D_3 L_3 [A_3 + C_3 - K_0 + \alpha L_3], \\ M'_4 &= q L_3 D_3, \\ M'_5 &= A_3 G_3 D_3 - K_0^3, \\ A^4 B &= (M''_1, M''_2, M''_3, M''_4, M''_5)^T \text{ où} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} M''_1 &= A_3 [M'_1 + M'_2 + M'_3 + M'_4], \\ M''_2 &= r M'_3 + C_3 M'_2 + D_3 M'_5, \\ M''_3 &= L_3 [M'_1 + M'_2 + \alpha M'_3 + M'_4], \\ M''_4 &= q M'_3 - g_1 M'_4, \\ M''_5 &= G_3 M'_1 - K_0 M'_5. \end{aligned}$$

On a alors $\det(B, AB, A^2B, A^3B, A^4B) = q A_3 D_3^4 L_3^3 [A_3(\alpha q + 1 - \alpha) - (\alpha + g_1 + q)] \neq 0$ donc le rang de la matrice de Kalman est plein dan On en conclut que le cas du scénario 3 le système est contrôlable autour du point d'équilibre chronique quelque soit le contrôle appliqué, d'après le critère de Kalman. \square

6.4 Contrôle linéaire

Considérons dans cette partie la fonction coût définie par :

$$J(u) = \int_0^T y_1(t) dt$$

Le problème optimal est alors :

$$\min_{u \in U_{ad}} \int_0^T y_1(t) dt$$

Où

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x(t), u(t))$$

.

Utilisons le principe du maximum de Pontryaguin pour calculer le contrôle optimal voir [92].

Considérons l'Hamiltonien associé au système (5.1) défini par :

$$H(t, x(t), P(t), u(t)) = \langle P, f \rangle - y_1(t)$$

Le contrôle optimal u^* et la trajectoire optimale vérifient :

$$\begin{aligned} \frac{dx^*(t)}{dt} &= \frac{\partial H}{\partial P}(t, x^*(t), P(t), u^*(t)), \\ \frac{dP(t)}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial x}(t, x^*(t), P(t), u^*(t)), \\ \frac{\partial H}{\partial u}(t, x^*(t), P(t), u^*(t)) &= 0. \end{aligned}$$

Avec

$$H(t, x(t), P(t), u(t)) = P_1(t) \frac{\partial x_0}{\partial t} + P_2(t) \frac{\partial x_1}{\partial t} + P_3(t) \frac{\partial y_0}{\partial t} + P_4(t) \frac{\partial y_1}{\partial t} + P_5(t) \frac{\partial E}{\partial t} - y_1(t)$$

Le contrôle étant linéaire nous avons :

$$\frac{\partial H}{\partial u} = P_5(t) \text{ qui est alors la fonction "switch".}$$

On arrive à la caractérisation de notre contrôle optimal Bang Bang par :

$$u^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } P_5(t) < 0 \\ u_{max} & \text{si } P_5(t) > 0 \\ \text{indéfini} & \text{si } P_5(t) = 0 \end{cases}$$

6.5 Contrôle quadratique

6.5.1 Existence et unicité du contrôle

On considère la fonction coût suivante :

$$J(u) = \int_0^T (y_1^2(t) + u^2(t)) dt$$

Théorème 6.1. *Le système contrôlé (5.1) admet un contrôle unique u^* .*

Démonstration.

Le système (6.1) admet une solution bornée positive dans l'espace $L^2([0, T])$ (d'après le chapitre 4) et puisque le contrôle est borné donc la fonctionnelle J est bornée alors elle admet une suite minimisante $(u_n)_n$ dans U_{ad} qui vérifie :

$$\lim_{n \rightarrow +\infty} J(u_n) = \inf_{u \in U_{ad}} J(u)$$

par conséquent :

$$\forall n \in \mathbb{N} \quad \inf_{u \in U_{ad}} J(u) \leq J(u_n) \leq \inf_{u \in U_{ad}} J(u) + \frac{1}{n}$$

On sait aussi que $\frac{dx_0}{dt}, \frac{dx_1}{dt}, \frac{dy_0}{dt}, \frac{dy_1}{dt}, \frac{dE}{dt}$ sont bornées alors x_0, x_1, y_0, y_1, E sont des éléments de $W^{1,2}([0, T])$.

Ceci implique l'existence d'une suite uniformément convergente $(x_0^n, x_1^n, y_0^n, y_1^n, E^n)$ dans l'espace $L^2([0, T])$ qui converge vers (x_0, x_1, y_0, y_1, E) dans l'espace $L^2([0, T])$ [26].

Sachant que la suite $(u_n)_n$ est bornée dans $L^2([0, T])$, alors elle admet une sous suite $(u_{n_k})_k$ faiblement convergente vers u^* dans $L^2([0, T])$ [26].

Montrons que la fonction coût J atteint son minimum en u^* .

Soit l'application continue φ définie sur U_{ad} par :

$$\varphi(u) = \|u\|_{L^2([0, T])}^2$$

φ étant convexe on a

$$0 \leq \varphi(u^*) \leq \liminf_{k \rightarrow +\infty} (\|u_{n_k}\|) \leq U_{max} \text{ alors } u^* \in U_{ad}.$$

D'autre part on a :

$$J(u_{n_k}) = \int_0^T (y_1^2(t) + u_{n_k}^2(t)) dt$$

donc

$$\int_0^T (u_{n_k}^2(t)) dt = J(u_{n_k}) - \int_0^T (y_1^2(t)) dt,$$

C'est à dire

$$\|u_{n_k}\|_{L^2([0,T])}^2 = J(u_{n_k}) - \int_0^T (y_1^2(t)) dt.$$

Passons à limite, on obtient :

$$\liminf_{k \rightarrow +\infty} \|u_{n_k}\|_{L^2([0,T])}^2 = \inf_{u \in U_{ad}} J(u) - \int_0^T (y_1^2(t)) dt,$$

or

$$\|u^*\|_{L^2([0,T])}^2 \leq \liminf_{k \rightarrow +\infty} \|u_{n_k}\|_{L^2([0,T])}^2$$

donc

$$\inf_{u \in U_{ad}} J(u) \geq \|u^*\|_{L^2([0,T])}^2 + \int_0^T (y_1^2(t)) dt,$$

C'est à dire

$$\inf_{u \in U_{ad}} J(u) \geq \int_0^T (y_1^2(t) + u^{*2}(t)) dt.$$

Ce qui fait

$$\inf_{u \in U_{ad}} J(u) \geq J(u^*).$$

Puisque $u^* \in U_{ad}$ alors par définition on a

$$\inf_{u \in U_{ad}} J(u) \leq J(u^*),$$

donc

$$\inf_{u \in U_{ad}} J(u) = J(u^*).$$

Nous venons de montrer que le contrôle u^* existe et que la fonction coût J atteint son minimum en u^* .

Sachant que :

- La fonction f est de classe $C^1(\mathbb{R}^5)$.
- Les espaces de l'état \mathbb{R}^5 et du contrôle $[0, T]$ sont convexes.
- La solution est bornée

Alors u^* , existe et est défini de manière unique. □

6.5.2 Caractérisation du contrôle optimal

Le principe du maximum de Pontryaguin nous donne les conditions nécessaires satisfaites par le contrôle optimal u^* voir [63,92,114] et voir le chapitre 2.

On définit tout d'abord l'Hamiltonien associé à notre système de contrôle optimal par l'application :

$$H : [0, T] \times \mathbb{R}^5 \times \mathbb{R}^5 \times U_{ad} \longrightarrow \mathbb{R}$$

tel que :

$$H(t, x(t), P(t), u(t)) = \langle P, f \rangle - [y_1^2(t) + u^2(t)]$$

où $x(t) = (x_0(t), x_1(t), y_0(t), y_1(t), E(t))^T$ est la variable d'état et

$P(t) : [0, T] \longrightarrow \mathbb{R}^5$ le vecteur adjoint (une fonction absolument continue), vérifiant les conditions de transversalité qui sont $P(T) = 0_{\mathbb{R}^5}$. On a :

$$H(t, x(t), P(t), u(t)) = P_1(t) \frac{\partial x_0}{\partial t} + P_2(t) \frac{\partial x_1}{\partial t} + P_3(t) \frac{\partial y_0}{\partial t} + P_4(t) \frac{\partial y_1}{\partial t} + P_5(t) \frac{\partial E}{\partial t} - [y_1^2(t) + u^2(t)] \quad (6.2)$$

Le contrôle optimal u^* et la trajectoire optimale x^* vérifient :

$$\frac{dx^*(t)}{dt} = \frac{\partial H}{\partial P}(t, x^*(t), P(t), u^*(t)) \quad (6.3)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x}(t, x^*(t), P(t), u^*(t)) \quad (6.4)$$

$$\frac{\partial H}{\partial u}(t, x^*(t), P(t), u^*(t)) = 0 \quad (6.5)$$

La dérivée de H par rapport à P est nulle si $u^* \in]0, U_{max}[$ et $P_5(t) - 2u(t) = 0$, c'est à dire $u^*(t) = \frac{P_5(t)}{2}$.

Avec les conditions de transversalité et en gardant les mêmes notations que dans le chapitre 4, scénario 3 on a, le système adjoint est donné par :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dP_1}{dt} = -P_1(t)A_3 - P_2(t)r - P_3(t)L_3 + P_5(t)G_3 \\ \frac{dP_2}{dt} = -P_1(t)B_3 + P_2(t)(d - d_0) - P_3(t)L_3 \\ \frac{dP_3}{dt} = -P_1(t)B_3 - P_3(t)F_3 - P_4(t)q \\ \frac{dP_4}{dt} = -P_1(t)B_3 - P_3(t)L_3 + P_4(t)g_1 \\ \frac{dP_5}{dt} = -P_2(t)D_3 + P_5K_0 \end{array} \right. \quad (6.6)$$

Le modèle (6.6) apporte dans le scénario 3 un contrôle optimal qui dépend des variables d'état (x_0, x_1, y_0, y_1, E) et de la cinquième composante du vecteur adjoint P_5 .

Conclusion générale

Les résultats obtenus dans ce travail sont résumés dans les 3 tableaux suivants :

Point d'équilibre	Condition d'existence	Condition de stabilité locale et globale
équilibre trivial	Existe toujours	$n < d_0$ et $m < g_0$
équilibre blast	$n > d_0$	$T_2 > 1$
équilibre non pathologique	$m > g_0$	$T_1 < 1$
équilibre chronique	$T_1 < 1 < T_2$	instable

TABLE 6.1 – Stabilité locale et globale pour le scénario 1

Point d'équilibre	Condition d'existence	Condition de stabilité locale
équilibre trivial	Existe toujours	$n < d_0$ et $m < g_0$
équilibre blast	$n > d_0$	$T_2 > 1$
équilibre non pathologique	$m > g_0$	$T_1 < 1$
équilibre chronique	$T_1 < 1 < T_2$	instable

TABLE 6.2 – Stabilité locale pour le scénario 2

Point d'équilibre	Condition d'existence	Condition de stabilité locale et globale
équilibre trivial	Existe toujours	$n < d_0$ et $m < g_0$
équilibre blast	$n > d_0$	$T_2 > 1$
équilibre non pathologique	$m > g_0$	instable
équilibre chronique	$T_1 < 1 < T_2$	instable

TABLE 6.3 – Stabilité locale et globale pour le scénario 3

Dans cette étude nous avons montré que sous certaines conditions initiales positives le système (4.1) admet globalement une solution positive unique.

Le point d'équilibre trivial est LAS si les taux de proliférations n et m sont supérieurs aux taux de mortalité d_0 et g_0 respectivement, cependant, ces conditions sont cliniquement impossible alors l'origine est instable.

Le point d'équilibre chronique est un point selle, et la coexistence entre les cellules saines et les cellules cancéreuses ne dure pas longtemps.

Le point d'équilibre blast dans le 3ème scénario et aussi un point selle.

La stabilité locale et globale des points d'équilibre blast et non pathologique est liée au coefficients T_1 et T_2 .

Les conditions $T_1 < 1$ et $T_2 > 1$ sont suffisantes pour la stabilité asymptotique locale des états d'équilibre blast et non pathologique.

Soit $\tau_c = \frac{1}{g_0}$ (resp. $\tau_s = \frac{1}{d_0}$) la durée de vie des CSH cancéreuses (resp. saines), et $\mu_c = \frac{1}{m}$ (resp. $\mu_s = \frac{1}{n}$) le temps nécessaire à la division des CSH cancéreuses (resp. saines). La condition $T_2 > 1$ signifie que :

$$(1 - \alpha) + \alpha \frac{\mu_s}{\tau_s} > \frac{\mu_c}{\tau_c}$$

Alors le rapport entre le temps de division et la durée de vie des CSH cancéreuses, est inférieur à une constante, plus le même rapport concernant les cellules normales, multipliée par α .

De la même façon, la condition $T_1 < 1$ donne :

$$\frac{\mu_s}{\tau_s} < \frac{\mu_c}{\tau_c}$$

. Ainsi, le rapport entre le temps de division et la durée de vie des CSH saines est inférieur au même rapport concernant les cellules cancéreuses.

- Si $T_1 < 1$ et $T_2 < 1$, l'équilibre non pathologique est le seul point stable. Dans ce cas il n'y a plus de cellules malades (ou pratiquement leur prolifération est nulle). C'est-à-dire plus de leucémie (processus de guérison).
- Si $T_1 < 1 < T_2$, les points d'équilibre blast et non pathologique sont tous les deux LAS. Dans ce cas la solution peut converger, à n'importe quel temps t vers le point d'équilibre non pathologique ou vers le point d'équilibre blast.
- Si $T_1 > 1$ et $T_2 < 1$, la solution converge vers l'équilibre blast et dans ce cas les cellules cancéreuses sont plus nombreuses. Tous les points d'équilibre sont instables, nous sommes alors dans une phase finale de leucémie.

Dans le cas $T_1 < 1 < T_2$ c'est où les points d'équilibre blast et non pathologique sont stables nous avons introduit un contrôle sur les facteurs de croissance E pour que le système converge vers l'équilibre non pathologique.

Nous avons tout d'abord montré que notre système est contrôlable au voisinage du point d'équilibre chronique dans les scénarios 2 et 3. Nous avons ensuite entamé une étude du système contrôlé qui a révélé l'existence et l'unicité d'un contrôle optimale quadratique qui minimise le nombre de cellules cancéreuses différenciées autour du point d'équilibre chronique ainsi qu'un contrôle linéaire Bang Bang ceci grâce à l'injection de facteurs de croissance.

Perspectives

À partir des résultats obtenus dans ce travail, nous envisageons d'étudier la bifurcation de Hopf et de vérifier si éventuellement notre système est chaotique.

Une discrétisation du modèle nous permettrait de vérifier les résultats obtenus à partir de simulations numériques, et d'étudier la stabilité globale dans le cas du scénario 2 qui n'a pas été possible par les méthodes connues, car la solution n'est pas bornée.

En perspectives, il serait intéressant d'étudier le comportement asymptotique de modèles structurés en âges(un tel modèle nous donnerait une meilleure précision) ou de modèles contenant des équations aux dérivées partielles et des équations différentielles ordinaires. Il est question aussi de trouver des modèles tenant en compte des cellules quiescentes et des mécanismes moléculaires.

Nous voudrions aussi vérifier si l'injection de contrôles hybrides dans notre modèle, pourrait ,théoriquement, booster les cellules saines tout en diminuant la prolifération des cellules cancéreuses. Le problème de contrôle se basera sur l'existence et l'unicité d'un contrôle optimal.

Une autre perspective serait l'introduction d'un paramètre de retard qui prendrait en compte le temps écoulé entre le déclenchement de la LMC et l'entrée en ligne des facteurs de croissance qui activent le système immunitaire.

Il est prévu aussi d'étudier des modèles tenant en compte des contrôles modélisant une chimiothérapie et/ou immunothérapie.

Bibliographie

- [1] M, Adimy. F, Crauste and S, Ruan. A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia . SIAM Journal on applied mathematic. 2005 ; 65 : 1328-1352.
- [2] M, Adimy. F, Crauste. S, Bernard. J, Clairambault. S, Genieys. L, Pujon-Menjouet . Modélisation de la dynamique de l'hématopoïese normale et pathologique.Hematologie Revue. 2008 ; 14(5) : 339-50.
- [3] M, Adimy. F, Crauste. Halanay.N, Neamtu and D, Opri.Stability of limit cycles in a pluripotent stem cell dynamics model. 2005 ; arXv :0904.2493v.math AP.
- [4] M, Adimy. F, Crauste. O,Agulo and S, Ruan. Stability and Hopf bifurcation in mathematical model of pluripotent stem cells dynamics. Non-linear Analysis RWA 2005 ; 6(4), 651-670.
- [5] M, Adimy. F, Crauste and C, Marquet. Asymptotic behaviour and stability switch for a mature-immature model of cell differentiation. Non-linear Analysis RWA 2010 ; 11(4), 2913-2929.
- [6] M, Adimy. F, Crauste and R, Shigni . Periodic oscillations in leukopoïesis models with two delays. journal of theoretical Biology, Elsevier,2006 ;242,pp.288-299./10.1016/j.jtbi.02.020.
- [7] M, Adimy. F, Crauste et S, Ruan. A mathematical study of hemathopoïsis process with applications to chronicmyeloid leukemia model. J.Math, Biol. 2011 ; 62(6)975-997.
- [8] M, Adimy. F, Crauste. Existence, positivity and stability for a model of cellular proliferation, Nonlinear Analysis RWA, 6 (2) (2005) 337-366.
- [9] R, Araki. B, Kondo. Stability and transient behavior of composite nonlinear systems, IEEE Trans. Automat. Control, 17 : 537541 (1972).
- [10] B, Ainseba. and C, Benosman. Global Dynamics of Hematopoietic Stem Cells and Differentiated Cells in a Chronic Myeloid leukemia Model . International Journal of Mathematical Biology. 2011 ; 62(6), 975-997.
- [11] M.S, Almenshaw. I.A, Ibrahim. N.A, Khalifa and G.Z Al-Mursy. Angiogenic Activity in chronic myeloid leukemia . J Leuk 6 :245.doi :10. 2018 ; 4172/2329-6917.1000245.
- [12] B, Appolo. Modélisation mathématique de la leucémie myoéloïde chronique, Modélisation et Simulation Universié de Lyon. NNT : LYSE. 2017 ; 1105.

- [13] M, Askmyr. H, Agerstam. H, Lilljebjorn and al . Modeling Chronic Myeloid Leukemia in immunodeficient Mice Reveals an Inflammatory state with expansion of aberrant Mast cells and accumulation of Pre B cells . Chronic myeloid leukemia : Biology and patho- physiology, excluding therapy. 2014; 631 .
- [14] P, Auger.C, Lett et J.C, Poggiale. Modelisation mathématique en ecologie. Dunod, Paris, 2010.
- [15] V, Barroca. Renouvellement des cellules souches : plasticité des progéniteurs germinaux et rôle du gène Fancg dans la fonction des cellules souches hématopoïétiques, Thèse de doctorat, Laboratoire Gamétogenèse Apoptose et Génotoxicité, Université d'Orléans, 2009
- [16] J, Belair.M, Makey and J, Mahaffy. Hematopoietic model with moving boundary condition and state dependant delay : Applications in erythropoiesis . J. Theo. Biol, 1998; 190, 135-146.
- [17] I, Bendixson. Sur les courbes définies pour des équations différentielles. Acta Mathematica. 1901; 24(1)1-88.
- [18] CR, Bentram. A, Deklun. A, Hagemejir. La translocation de l'oncogène c-ab1 est en corrélation avec la présence d'un chromosome de philadelphie dans la LMC. Nature. 1983; 306 :277-2780.
- [19] M, Bichet. Stratégie Thérapeutique dans la LMC : Arrêt du traitement : Mythe ou Réalité, Thèse de doctorat, Université de Lorraine, 2016.
- [20] C, Benosman. Contrôle de la Leucémie Myéloïde Chronique par Imatinib. Thèse de doctorat en Mathématiques . Université de Bordeaux 1, 2010.
- [21] M, Bergounioux. Optimisation dans R^n et Introduction au Contrôle Optimal des Systèmes Linéaires-Cours et exercices (2001).
- [22] P, Bianco.Roby et al. Cellules souches stromales de la moelle. Le Journal d'investigation clinique, 2000; 105 : 1663-1668.
- [23] M, Bonifacio. F, Stagno. L, Scaffidi. M, Kramera and F, Diraimondo. Management of Chronic Myeloid Leukemia in Advanced Phase. Frontiers of Oncology. oct 2019; 9 :1132.
- [24] T, Bondar. R, Medzhitov. p53-Mediated hematopoietic stem and progenitor cell competition, Cell Stem Cell, 6 : 309-322 (2010).
- [25] M, Bouizem. B, Ainseba and M, Lakmeche. Mathematical analysis of an age-structured Leukemia model. Communications on Applied Nonlinear Analysis. 2018; 25, 1-20.
- [26] H, Brezis. Analyse fonctionnelle, Theorie et applications, Dunod, Paris, 1999.
- [27] R.L, Brinster. M.R, Avarbock. Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation, Proc Natl Acad Sci USA 91 : 1994; 11303 :11307.

- [28] T, Cai. and M, Yuan. Nonparametric Covariance Function Estimation for Functional and Longitudinal Data,
- [29] S.N, Cathir. P, Guttorp and J.L, Abkowitz. The kinettics of cloud dominance in myelo- profiative desorders blood. 2005 ;106 :2688-2692
- [30] D.S, Chen. et I, Mellman. Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle, *Immunity*, 39 (2013) 1-10.
- [31] F, Chen. The permanence and global attractivity of Lkta-Volterz competition system with feedback cotrols :Real world Application. 2006 ;7 :133-143.
- [32] L, Chen.F, Chen. Global stability of leslie-Grower predation-prey model with feedback controls :Applied Mthematics letters. 2009 ; 22 :1330-1334.
- [33] C, Christopher. S, Potten. Gut instincts : thoughts on intestinal epithelial stem cells Booth, *J Clin Invest*. 2000 ;105(11) :1493-1499.
- [34] GD, Clapp. T, Lepoutre. R, Echeikh and E, Bernards. Implication of the autologous immune system in BCR-ABL transcript variations in chronic myelogenous leukemia patients treated with imatinib , *Cancer Res*. 2015 ; 75(19) :4053-4062.
- [35] C, Coljin. M.C, Mackey. A mathematical model of hematopoiesis, Cyclical neutropenia, *J.Theoret, Biol*. 2005 ; 237(2)133-146 .
- [36] F, Crauste. Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles hyperboliques modélisant le processus de régulation des cellules sanguines. Applications aux maladies hématologiques cycliques. Thèse de doctorat. Université de pau et des pays de l'adour 2005.
- [37] F, Crauste. I, Demim,G. O, oldman et V, Volpert. Mathematical study of feedback control roles and relevance stress erythropoïsis. *Journal of theoretical biology* .2010 ; 263-303.36.
- [38] C.V, Cotta. C.E, Bueso-Ramos. New insights into the pathobiology and treatment of chronic myelogenous leukemia, *Annals of Diagnostic Pathology*, 2007 ;11 :68-78 .
- [39] G.Q, Dayley. Crise blastique dans un modèle murin de la LMC. *Proc Natl Acad Sci Etat-Unis*. 1991 ;88 :11335-1138.
- [40] M.W, Deininger. J.M, Goldman et J.V, Melo. The molecular biology of chronic myeloid leukemia, *Blood*,2000 ; 96 : 3343-56.
- [41] D, Dingli. F, Michor. Succesfull therapy must eradicate cancer stem cells. 2006 ; 24(12)2603-2610.
- [42] D, Dingli et J.M, Pacheco. Ontogenic growth of the hematopoietic stem cell pool in humans, *Proc. R. Sci.B.*, 274 (1624) (2007) 2497-2501.
- [43] D,Dingli. A, Tralessem and M, Pacheca. Stochastic dynamics of hemato poetic tumor stem cells. *Cell Cycle* 6(4)461-466, 2007.
- [44] H, Dulac. Sur les cycles limites. *Bulletin de la société mathématique de France*. 1923 ; 51-45-188.

- [45] R, Duval. Benzoquinone a leukemogenic metabolite of benzene, catalytically inhibits the protein tyrosine phosphatase PTPN2 and alters STAT signaling. *Journal Biol Chem*. NCBI. 2019.
- [46] S, Faderl. M, Talpaz et Z, Estrov. *The Biology of Chronic Myeloid Leukemia*, N. Engl. J. Med., 341 (1999) 164-172.
- [47] W.H, Fleming. E.J, Alpern. N, Uchida. K, Ikuta. G.J, Spangrude. I.L, Weissman. Functional heterogeneity is associated with the cell cycle status of murine hematopoietic stem cells, *J Cell Biol*, 122 : 897902 (1993).
- [48] P, Fortin. M.C, Mackey. Periodic chronic myelogenous leukemia : Spectral analysis of blood cell counts and aetiological implications. *British Journal of Hematology*, 104-336-345, 1999.
- [49] C.G, Geary. L'hstoire de la lécimie myoloïde chronique. Mackey, M.C. Frère *J Haematol*. 2000 ;110 :2-11.
- [50] S, Giroux. Analyse fonctionnelle de facteurs impliqués dans l'émergence des précurseurs hématopoïétiques de l'embryon de souris, Thèse de doctorat, Université de Paris-sud XI, 2006.
- [51] J.M, Goldman et J.V, Melo. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment, N. Engl. J. Med., 349 (2003) 1451-64.
- [52] M,Govaert. Imatinib : les débuts de la thérapie ciblée en oncologie Bataille juridique autour de son brevet en Inde, Thèse de doctorat, Université de Lille 2, 2017.
- [53] F, Guilhot. C, Chastang et M, Michallet. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group, N. Engl. J. Med. 337 (1997) 223-229.
- [54] D, Guyotat. Cellules souches hématopoïétiques, *Transfusion Clinique et Biologique*, 10 (3) (2003) 206-208.
- [55] A, Gratwohl. H, Baldomero. J, Passweg. The role of hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia, *Ann. Hematol*. 2015 ;9(2)177-186.
- [56] J, Groffen. JR, Stephenson. N, Heisterkamp. Les points de rupture chromosomiques de philadelphie sont regroupés dans une région limitée, bcr, sur le chromosome 22 . *Cellule* . 1984 ;36 :93-99.
- [57] B, Gwiazdowska. J, Tolwinski. W, Bulski. Marie Curie-Sklodowska et l'institut de Radium de Varsovie, *Cancer/Radiothérapie*, 3 (1) (1999) 13-18.
- [58] J.K, Hale. *Studies in ordinary differential equations*. Springer Verlag. 1981, ISBN-13 :978-0486472110.
- [59] L, Han et A, Pugliese. Epidemics in two competing spaces, non linear anlysis. 2009 ; 10 :723-744.
- [60] O, Hantschelet G, Superti-Furga. Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 5 (2004) 33-44.

- [61] R, Hehlmann . Chronic Myeloid Leukemia. Springer , June 2018.
- [62] M, Hellal. A, Lakmeche and F, Souna. Chronic Myeloid Leukemia Model with Periodic Pulsed Heatment. Revue Africaine de la Recherche en Informatique et Mathématiques Appliquées, INRIA. 2019 ; Volume 30, MADEV health and energy. hal-01904650v3.
- [63] L.M, Hocking. Optimal control, An introduction to the theory with applications, Clarendon Press, Oxford, 1991.
- [64] CR, Horn RA. C.A, Jonshon. Matrix analysis. Combridge University Press.1985 ; MR0832183.
- [65] M, Houshmand. G, Simonetti. P, Circosta and al. Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells.Leukemia. 2019 ; 33, 1543-1556.
- [66] E, Jabbour. H, Kantarjian. Chronic Myeloid Leukemia :2020 update on diagnosis, therapy and monitoring.American Journal of Hematology, volume 95. June 2020 ; issue 60.
- [67] M.S, Joha. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique, Thèse de doctorat, Université du droit et de la santé de Lille 2, 2009.152.
- [68] H.K, Khalil . Non linear systems , Third edition, Prentice, Hall. 2002. ISBN-13 978-0130673893.
- [69] C, Kerdelhue et J.Y, Rasplus. Le séquençage des acides nucléiques et les méthodes d'analyse des données moléculaires en phylogénie, Bulletin de la Société Entomologique de France, 2002.
- [70] N.L, Komarova and D, Wodarz. Effect of cellular quiescence on the success of target CML therapy. Plosone. 2007 ; 2(10) :e990.
- [71] C, Laflamme . Rôle des facteurs de croissance EGF, FGF-2, BMP-2 ET BMP-7 dans la régénération osseuse. Thèse de doctorat (phD)Université QUÉBEC 2012.
- [72] J.P, Lassalle. The stability of dynamical systems.Regional conferences, series of applied mathematics, SIAM, Philadelphia ;1976 . 2913-2929, 2010.
- [73] M, Loeffler. H.E, Wichmann. Un modèle mathématique complet de la prolifération des cellules souches qui reproduit la plupart des résultats expérimentaux publiés. Prolifération cellulaire ,1980 ; 13 (5) : 543-561.
- [74] T, Leguay. F.X, Mahon. Leucémie myéloyde chronique. EMC-Hématologie 2 (3) 187 - 205,2005.
- [75] M.C, Mackey. A unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis. Blood, 51(5)941-956, 1978.
- [76] M.C, Mackey. Mathematical models of hematopoietic cell replication and control the art mathematical modelling : case studies in ecology, physiology and bifluids. Prentice Hall. 1997 ; 149-178.

- [77] M, Maelle. Les cellules souches hématopoïétiques définition, origine, et principales utilisations thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. hal-01738828, 2011.
- [78] JM, Mahaffy. J, Belair et M.C, Mackey . Hematopoietic model with moving boundary condition and state dependent delay, *Jtheor.Biol.*1998 ;135-146.
- [79] PH, Malthus. An essay on the principle of population. First edition. London 1798 .
- [80] P, May. E, May. Rôles de p53 dans le cycle cellulaire, l'apoptose et le cancer. *Revue Française des Laboratoires*, 311, 35-42 (1999).
- [81] M, Mauzon Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques, Thèse de doctorat, Université Henri Poincaré de Nancy 1, 2011.
- [82] B.S, McEwen. J.C Wingéld. What is in a name Integrating homeostasis, allostasis and stress . *Hormones and Behavior*, 57, 105-111 (2010).
- [83] L, Meijer. Le cycle de division cellulaire et sa régulation, *Oncologie*, 5 (2003) 311-326.
- [84] F, Michor. Evolutionary dynamics of cancer, Thèse de doctorat, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, 2005.
- [85] F, Michor. T.P, Hyhes. Y, Iwasa.S, Branford. N, Pshah. C.L, Sawayers and M, Anowack. Dynamics of chronic myéloïd leukemia. *Nature*. 2005 ; 435,1267-1270.B
- [86] H, Moore. N.K, Li. A mathematical model of chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction. *Journal of Theoretical Biology*, 227, 513-523(2004).
- [87] J.D, Murray. *Mathematical Biology I. An Introduction*, Third edition, Springer Science Business Media, 2011, *Interdisciplinary Applied Mathematics*, ISBN-10 :1475.777094.
- [88] P, Nowel.D, Hungerford. Un petit chromosome dans la leucémie granulocyttaire humaine. *Science*. 1960.132 :1497.
- [89] A, Olshen. M, Tang. J, Cortes. M, Gonen. T, Hughes. S, Branford. Quintás-Cardama, A et Michor, F. Dynamics of chronic myeloid leukemia response to dasatinib, nilotinib, and high-dose imatinib, *haematologica*, 99 (2014) 1700-1709.
- [90] T, Ogawa. J.M, Arechaga. M.R, Avarbock. R.L, Brinster. Transplantation of testis germinal cells into mouse seminiferous tubules. *Int J Dev Biol* 41 : 111-22 (1997).
- [91] P.C A.M, Parks. Lyapunov's stability theory -100 years on. *IMA Journal of mathematical control and information*. 1992 ; 9,275-303.
- [92] L. S, Pontriaguine. V.G, Boltyanskii. R.V, Gamkrelidze et al. "The Mathematical Theory of Optimal Processes", Gordon and Breach Sciences Publishers, (1986).
- [93] J.N, Poston. MD,a,b,c and PS, Becker. MD, PhD,b,c,d. Controversies Regarding Use of Myeloid Growth Factors in Leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 ; 15(12) :15511557 doi : 10.6004/jnccn.7044 .

- [94] L, Pujo Merijouet and M.C, Mackey. Contribution to study of periodic chronic myelogenous leukemia. C. R Bibliography 327, 235-244. 2004.
- [95] H, Reinhard. Equations différentielles fondement et application. Bordas, 1982.
- [96] M, Richards. S, Tan. J, Tan et al. Le profil transcriptome des cellules embryonnaires humaines tel que défini par SAGE. Cellules souches , 2004, vol. 22, n° 1, p. 51-64
- [97] C, Robin. F, Pflumi. W, Vainchenker et al. Identification de cellules progénitrices primitives lymphomyéloïdes dans le sang de cordon humain frais et dans la moelle de souris immunodéficientes combinées diabétiques-sévères non obèses (NOD-SCID) transplantées avec des cellules de sang de cordon humain CD34+. Le Journal de médecine expérimentale , 1999, vol. 189, n° 10, p. 1601-1610.
- [98] I, Roeder. M, Horn. A, Glauche. M, Hochhaus. M, Mueller and M. Loër. Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia : functional insights and clinical implications, Nature Medecine, 12 (2006) 1181-1184.
- [99] I, Roeder. M, Herberg. M, Horn. An age structured model of hemathopoeitic stem cells organization with application to chronic myeloid leukemia. Bull. Math. Biol. 2009 ; 71 (3) : 602-626.
- [100] A, Rochat. K, Kobayashi. Y, Barrandon. Location of stem cells of human hair follicles by clonal analysis. Cell, 1994 ;76(6), 1063-1073.
- [101] D.M, Ross. S, Branford. J.F, Seymour. Schwarerap ,P and al. Patient with chronic myloid leukemia who maitain a complete molecular response after stopping imatinib treatment have evidence of persistant leukemia by DNAPCR. Leueuk. Soc. Am. Leuk. Res. Fun, U.K. 20(10) :1719-1724, 2010.
- [102] P, Rousselot. Critères et traitement des réponses insuffisantes à l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique. Hématologie, 12, 19-25 (2006).
- [103] J.D, Rowley. Une nouvelle anomalie chromozomique identifiée par fluorescence à la quinacrine et coloration au giemsa. Nature 1973 ; 243 :290-293.
- [104] M.J, Sanchez. A,Holmes. C, Miles. E, Dzierzak. Characterization of the first definitive hematopoietic stem cells in the AGM and liver of the mouse embryo.Immunity 5 : 513-25 (1996).
- [105] D.J, Savage et J.M, Goldman. Allografting for chronic myeloid leukemia, Curr. Opin. Hematol., 4 (1997) 369-76.
- [106] B, Sheijen. J.D, Griffin. Tyrosine kinase on congenes in normal hemathopoïesis and hematopoïetic stem cells in theAGM and liver of the mouse embryo Immunity 1996 ;5 :513-25 .
- [107] N, Sorel. E, Cayssials. F, Brizard et J.C, Chomel. Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique, Ann. Biol. Clin. 75 (2017) 129-45.
- [108] R, Schoéld. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. Blood Cells 4 : 7-25 (1978).156

- [109] L, Spinelli. A, Torricelli. P, Ubezio. B, Basse. Modelling the balance between quiescence and cell death in normal and tumour cell populations. *Mathematical Biosciences*, 202, 349-370 (2006).Bibliography 154
- [110] N, Takahashi. Chronic Myeloid Leukemia : State of the art management. *The Japanese Journal of clinical hematology*. January 2018.59(6) :747-754.
- [111] M, Talpaz. H, Kantarjian. R, Kurzrock. J.M, Trujillo et J.U, Gutterman. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. Philadelphia chromosome-positive patients, *Ann. Intern. Med.*, 114 (1991) 532-538.
- [112] M, Talpaz. H, Kantarjian. R, Kurzrock et J.U, Gutterman. Recent advances in the therapy of chronic myelogenous leukemia, *Important advances in oncology*, 114 (1988) 297-321.
- [113] M, Tang . j, Foo. M, Gonen. j,Guilhot. F.X, Mahon et F,Michor. Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to disparate outcomes of imatinib discontinuation trials, *Haematologica*, 97 (10) (2012) 1553-1561.
- [114] E,Trélat. "Contrôle Optimal : Théorie et applications", Laboratoire AN-EDP, Université Paris-sud, (2005).
- [115] A, Trounson. "La production et la différenciation dirigée des cellules souches embryonnaires humaines." *Revue endocrinienne*, 2006 ; 27.2 : 208-219
- [116] P.J, Welch and J.A, Wang. C-terminal protein-binding domain in the retinoblastoma protein regulates nuclear c-Abl tyrosine kinase in the cell cycle, *Cell*, 75 (1993) 779-90.157
- [117] X, Zhang. X, Shang .F, Guo. K, Murphy. M, Kirby . P, Kelly et al, Defective homing is associated with altered Cdc42 activity in cells from patients with Fanconi anemia group A. *Blood* 2008 ; 112 : 1683-6 .

