REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGHEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BAKR BELKAID – TLEMCEN

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MATHEMATIQUES

Mémoire

Pour l'obtention du diplôme de

MAGISTERE EN MATHEMATIQUES

Option : Equations différentielles ordinaires

Titre Du Mémoire

MODELES MATHEMATIQUES POUR UNE TUMEUR HETEROGENE.

PRESENTE PAR : MAMMERI MEBARKA

SOUTENU LE : / / 2012

DEVANT LE JURY :

Président :	Mr. Mustapha Yebdri,	Prof à l' U A B B. TLEMCEN
Examinateur:	Mr. Sidi Mohamed Bouguima,	Prof à l' U A B B. TLEMCEN
Examinateur:	Mr. Abdelguani Ouahab,	MCA à l'UDL . SIDI BEL-ABBES
Encadreur:	Mr. Abdelkader Lakmeche,	Prof à l'UDL . SIDI BEL-ABBES

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2011/2012

Ce mémoire est dédié

À mes chers parents, qui m'ont toujours poussée et motivée dans mes études. Sans eux, on n'aurait certainement pas fait d'études longues, ce mémoire représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements qu'ils nous ont prodigués tout au long de notre scolarité, qu'ils en soient remerciés par cette dédicace.

Je tiens également à le dédier à tous mes frères et sœurs et leurs enfants (Imad, Melek et Nihad et Lina Sofia), et a tous mes amis.

Remerciements

Je remercie le Bon Dieu, tout puissant de m'avoir donné la force et le courage qui m'ont permis de surmonter beaucoup de difficultés pour pouvoir accomplir cette étape scientifique particulière qu'est le mémoire de magister.

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer mes vifs remerciements:

A Mr. **A. LAKMECHE** mon encadreur pour m'avoir guidée, encouragée et conseillée pendant toute la période de mon travail. Je tiens à mentionner le plaisir que j'ai eu à travailler avec lui.

Je tiens également à remercier Monsieur le Président de jury **Mustapha Yebdri** et Messieurs les membres de jury **Sidi Mohamed Bouguima** et **Abdelghani Ouahab** d'avoir accepté d'apprécier ce travail.

Je tiens également à associer à ce travail tous mes collègues de promotion que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant cette période de formation. Une pensée va particulièrement à tous ceux d'entre nous qui n'ont pas eu la possibilité d'aller jusqu'au bout de leur formation.

Sans oublier notre Chef de Département Mr. **M. MEBKHOUT** qui nous a toujours encouragés, aidés et conseillés.

Finalement, à tous les professeurs du Département de Mathématiques.

Table des Matières

Introduction

Dans ce mémoire on présente quelques modèles mathématiques décrivant l'évolution de la maladie du cancer. On a considéré le cas des populations de cellules cancéreuses avec traitement chimiothérapique. Mathématiquement parlant, il s'agit d'étudier un problème d'équations différentielles impulsives périodiques. Dans ce mémoire on a étudié la stabilité des solutions périodiques triviales, et l'existence des solutions périodiques non triviales en utilisant des méthodes de bifurcations basées sur la rédaction de Lyapunov-Schmidt.

Ce mémoire est composé de quatre chapitres, des perspectives et une bibliographie.

Dans le chapitre un, on présente des définitions et des préliminaires nécessaires pour la suite du mémoire.

Dans le chapitre deux, on considère le cas d'une population cancéreuse dont le modèle est logistique, avec un traitement chimiothérapique périodique, dans ce chapitre on a étudié les conditions d'éradication de la maladie.

Dans le chapitre trois, on a considéré le cas d'une tumeur hétérogène, modélisée par un système d'équations différentielles impulsives, on a considéré le problème d'éradication de la maladie, et la stabilité du cas sans maladie.

Dans le chapitre quatre, on a considéré un cas général, où le modèle est non linéaire, on a étudié la stabilité de l'équilibre, et la bifurcation des solutions nontriviales.

A la fin de ce mémoire on donne des conclusions et quelques perspectives, puis une bibliographie.

Chapitre 1

Préliminaires

1.1 Modèle logistique

Pierre Verhulst [8] a proposé le modèle logistique suivant:

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t)\left(1 - \frac{N(t)}{K}\right) \tag{1.1}$$

où r est le taux de croissance de la population modélisée par N, N étant le nombre d'individu, et K est la capacité de charge. En général r et K sont des constantes positives.
L'équation (1.1) a deux points stationnaires $N = 0$ et $N = K$.
Une linéarisation de (1.1) près de $N = 0$ montre que l'équilibré $N = 0$ est instable. La linéarisation près de $N = K$ montre que l'équilibré $N = K$ est stable.
La solution analytique de (1.1) est donnée par:

$$N(t) = \frac{N(0)K\exp(rt)}{K + N(0)(\exp(rt) - 1)}\ , t > 0.$$

Nous pouvons vérifier que la population converge vers K quand t tend vers $+\infty$.

1.2 Equations aux différences

Une équation aux différences du premier ordre est une équation de la forme

$$y_{n+1} = f(n, y_n), \quad n \in \mathbb{N}. \tag{1.2}$$

L'équation aux différences (1.2) est linéaire si f est une fonction linéaire par rapport a son deuxième argument, sinon elle est non linéaire.

Une solution de l'équation aux différences (1.2) est une suite $y_n, n \geq 0$, qui satisfait l'équation (1.2) pour chaque $n \in \mathbb{N}$.

En plus de l'équation aux différences elle-même, il peut également y avoir une condition initiale

$$y_0 = \alpha. \tag{1.3}$$

Dans le cas simple où f dépend seulement de y_n, i.e.

$$y_{n+1} = f(y_n), \qquad n \in \mathbb{N}, \tag{1.4}$$

On peut calculer la solution $y_1 = f(y_0)$ et $y_2 = f(y_1) = f\left[f(y_0)\right]$, ainsi de suite, en général on aura $y_n = f(y_{n-1}) = f^n(y_0)$.

Ce procédé est désigné sous le nom l'équation aux différences.

Il est souvent d'intérêt primaire de déterminer le comportement du y_n quand $n \to \infty$.

Si $y_n = y_{n-1}$ pour tous n, la solution y_n s'appelle solution d'équilibre (solution stationnaire).

1.3 Théorème des fonctions implicites

Lemme 1.1 [5]

Soient E, F des espaces de Banach, $U\,(\subset E)$ un ouvert et $a \in U$. Si $f : U \to F$ est différentiable en a et si $f^{'}(a)$ est un isomorphisme de E sur F, alors f est un homéomorphisme local près de a. De plus, l'application inverse f^{-1} est différentiable en $b = f(a)$ et on a $\left(f^{-1}\right)'(b) = f'(a)^{-1}$.

Définition 1.1 [5]

Soients E, F des espaces vectoriels normés, $U\,(\subset E)$ et $V\,(\subset F)$ des ouverts.

$f : U \to F$ est continûment différentiable (ou de classe C^1) sur U, si f est différentiable en tout point de U et si f': $U \to L(E, F)$ est continue.

$f : U \to V$ est un difféomorphisme (de classe C^1) de U sur V. Si f est bijective, continûment différentiable, et si l'inverse $f^{-1} : V \to U$ est continûment différentiable.

$f : U \to F$ est un difféomorphisme local près de $a \in U$, s'il existe un voisinage ouvert U' ($\subset U$) de a et un voisinage ouvert V' de $f(a)$ tel que f est un difféomorphisme de U' sur V'.

Théorème 1.1 [5]

(Théorème d'inversion locale) Soient E et F des espaces de Banach, U ($\subset E$) un ouvert et $a \in U$. Une application $f : E \to F$ de classe C^1 est un difféomorphisme local près de a, si et seulement si $f'(a)$est un isomorphisme de E sur F. De plus, on a

$$\left(f^{-1}\right)'(y) = f'(x)^{-1} \quad \textit{pour } y = f(x) \textit{ dans un voisinage de } b = f(a).$$

Preuve:

" $\Rightarrow$ " Si $f : U \to F$ est un difféomorphisme local près de a, on peut dériver l'identité $f^{-1}(f(x)) = x$. Ceci donne

$$\left(f^{-1}\right)'(y)f'(x) = I \tag{1.5}$$

avec $y = f(x)$, dans un voisinage de a. Par conséquent, $f'(a)$ est inversible. L'inverse $f'(a)^{-1}$ $=\left(f^{-1}\right)'(b)$ est une application bornée car f^{-1} est supposée différentiable en b.

" $\Leftarrow$ " : Le lemme précédent implique que f est un homéomorphisme local près de a. Il reste à démontrer que f^{-1}est différentiable dans un voisinage de $b = f(a)$. Comme $f'(x)$ est proche de $f'(a)$ (continuité de $f' : U \to L(E, F)$) et $GL(E, F)$ est un ouvert, $f'(x)$ est un isomorphisme pour tout x dans un voisinage U' de a. On peut donc appliquer le Lemme précédent a chaque point $x \in U'$, ce qui implique la différentiabilité de f^{-1} dans $V' := f(U')$.

En dérivant l'identité $f^{-1}(f(x)) = x$, on obtient (1.5) et donc aussi

$$\left(f^{-1}\right)'(y) = f'\left(f^{-1}(y)\right)^{-1} \quad \text{pour } y \in V'.$$

La fonction $\left(f^{-1}\right)' : V' \to L(F, E)$, étant la composition des applications continues f^{-1}, f' et $(.)^{-1}$ est, par conséquent, continue. ∎

Théorème 1.2 [5]

(Théorème des fonctions implicites) Soient E, F et G des espaces de Banach, $U\,(\subset E)$ et $V\,(\subset F)$ des ouverts et $f : U \times V \to G$ une application de classeC^1. Supposons qu'en un point $(a,b) \in U \times V$ on a: $f(a,b) = 0$ et $\frac{\partial f}{\partial y}(a,b)$ est un isomorphisme de F sur G, alors

(i) Il existe alors un voisinage U' de a, un voisinage V' de b et une application unique $g : U' \to V'$ tels que $f(x, g(x)) = 0$ pour $x \in U'$, et

(ii) L'application $g : U' \to V'$ est de classe C^1, de plus on a

$$g'(x) = -\left(\frac{\partial f}{\partial y}(x, g(x))\right)^{-1} \frac{\partial f}{\partial x}(x, g(x)) \tag{1.6}$$

Preuve:

L'idée de la preuve consiste a considérer l'application $F : U \times V \to E \times G$ définie par $F(x,y) = (x, f(x,y))$ et d'appliquer le théorème d'inversion locale. Cette application est de classe C^1 et a pour derivée

$$F'(a,b)(h,k) = \left(h, \frac{\partial f}{\partial x}(a,b)h + \frac{\partial f}{\partial y}(a,b)k\right).$$

De plus, elle satisfait $F(a,b) = (a,0)$. Puisque $\frac{\partial f}{\partial y}(a,b)$ est un isomorphisme, $F'(a,b)$ est inversible avec

$$F'(a,b)^{-1}\left(\hat{h}, \hat{k}\right) = \left(\hat{h}, \frac{\partial f}{\partial y}(a,b)^{-1}(\hat{k} - \frac{\partial f}{\partial x}(a,b)\hat{h})\right).$$

Cet inverse est continu car $\frac{\partial f}{\partial x}(a,b)$ et $\frac{\partial f}{\partial y}(a,b)^{-1}$ le sont. D'après le théorème d'inversion locale, F est un difféomorphisme de classe C^1 d'un voisinage de (a,b) sur un voisinage de $(a,0)$. On peut supposer qu'ils contiennent $U' \times V'$ et $U' \times W'$, respectivement, où U', V' et W' sont des voisinages de a, b et $0 \in G$. On peut supposer que $F^{-1}(U' \times \{0\}) \subset U' \times V'$. Le difféomorphisme inverse F^{-1} est de la forme $F^{-1}(x,z) = (x, \hat{g}(x,z))$ et on a donc $f(x, \hat{g}(x,z)) = z$. L'application $g(x) := \hat{g}(x;0)$ est l'application recherchée.

Comme $F^{-1}(x,z)$ est de classe C^{-1}, les applications $\hat{g}(x,z)$ et $g(x) := \hat{g}(x;0)$ sont aussi de classe C^1. On obtient finalement la formule (1.6) en dérivant l'identité $f(x, g(x)) = 0$ par rapport à x. ■

1.4 Théorie de bifurcation

Dans beaucoup de problèmes non linéaires on est confronter au problème d'existence de solutions multiples, dans certaines cas on dispose d'un paramètre μ pour détecter d'éventuelles nouvelles solutions en le faisant varier. Du point de vue mathématique, on est mené à considérer une équation fonctionnelle $f(\mu, u) = 0$, avec $f(\mu^*, 0) \equiv 0$. La théorie de bifurcation traite l'existence des valeurs μ^* pour les quelles les solutions non triviales (μ, u) s'embranchent non loin des solutions triviales $(\mu^*, 0)$.

Définition 1.2 [1]
Soient X, Y deux espaces de Banach. On considère l'équation de la forme

$$f(\mu, u) = 0 \tag{1.7}$$

où $f : \mathbb{R} \times X \to Y$ est telle que

$$f(\mu, 0) = 0 \qquad \forall \mu \in \mathbb{R}.$$

La solution $u = 0$ s'appellera la solution triviale de (1.7). L'ensemble

$$\sum_S = \{(\mu, u) \in \mathbb{R} \times X : u \neq 0,\ f(\mu, u) = 0\}$$

s'appellera l'ensemble de solutions non triviales de (1.7).

Définition 1.3 [3]
Soit $f \in C^1(\mathbb{R} \times X, Y)$, On suppose que $f(\mu, 0) = 0$ pour tout $\mu \in \mathbb{R}$. Le point $(\mu^*, 0) \in \mathbb{R} \times X$ est dit un point de bifurcation s'il existe une suite $\{(\mu_n, u_n); n \in \mathbb{N}\}$ $(\subset \mathbb{R} \times X)$ telle que

$$f(\mu_n, u_n) = 0 \quad et \quad u_n \neq 0 \quad pour\ tout \quad n \in \mathbb{N},$$

$\lim_{n\to\infty} \mu_n = \mu^*$ *et* $\lim_{n\to\infty} u_n = 0$.
On dit aussi que $\mu^* \in \mathbb{R}$ est une valeur de bifurcation.

Remarque 1.1

Le problème principal de la théorie de bifurcation est d'établir des conditions pour avoir un point de bifurcation.

Si $f \in C^1(\mathbb{R} \times X, Y)$, une condition nécessaire pour que μ^* soit un point de bifurcation peut être immédiatement déduit du théorème des fonctions implicites.

Proposition 1.1 [1]

Si μ^* est un point de bifurcation de (1.7) alors $f_u^{'}(\mu^*, 0) \in L(X \times Y)$ n'est pas inversible.

Preuve:

Si $f_u^{'}(\mu^*, 0)$ est inversible, le théorème de fonction implicite implique ce localement près de $(\mu^*, 0)$, la solution unique de $f(\mu, u) = 0$ est $u = 0$. ■

1.5 La réduction de Lyapunov-Schmidt

Soit $f \in C^2(\mathbb{R} \times X, Y)$ et soit $\mu^* \in \mathbb{R}$ tels que $L = f_u^{'}(\mu^*, 0)$ n'est pas inversible.

Soit $V = Ker(L)$ et $R = ImL$.

On suppose

(V) V a un complément topologique W dans X.

(R) R est fermé et a un complément topologique Z dans Y.

si (V) et (R) sont vérifiées alors (W et Z sont fermés) et $X = V \oplus W$, $Y = R \oplus Z$.

En particulier, pour n'importe quel $u \in X$ il existe un unique $v \in V$ et $w \in W$ tels que $u = u+w$.

De même, on peut définir les projections conjuguées P, Q de Y sur Z et R respectivement.

Soient $u = v + w$ avec $v \in P$ et $w \in Q$ alors le système $Pf(\mu, v + w) = 0$, $Qf(\mu, v + w) = 0$ est équivalent à (1.7) .

La dernière équation s'appelle l'équation auxiliaire.

1.6 La stabilité d'un point fixe d'une application

Dans ce qui suit, E dénote un espace de Banach sur $\mathbb{R}$ ou $\mathbb{C}$.

Définition 1.4 [7]

Le point fixe 0 d'une application $f : E \to E$ est Lyapunov stable si pour chaque voisinage U de

0, il existe un autre voisinage $V\,(\subset U)$ de 0 tels que

$$f^nV = f(f^{n-1})V\,(\subset U) \quad \forall n \geq 0.$$

Définition 1.5 [7]

Le point fixe 0 de $f : E \to E$ est asymptotiquement stable s'il est Lyapunov stable et s'il existe V tels que $f^n(x) \to 0$, pour $n \to +\infty$.

Le point fixe 0 est exponentiellement stable si $\exists V$ ouvert voisinage de 0, $\gamma > 0$ et $K \in (0,1)$ tels que 0 est Lyapunov stable et $\forall x \in V \quad \|f^n(x)\|_E \leq \gamma K^n$, $n \to \infty$.

Définition 1.6 [7]

Le point fixe 0 de $f : E \to E$ s'appelle Lyapunov instable, s'il n'est pas Lyapunov stable.

Ceci signifie que :$\exists\ \varepsilon > 0$ tels que $\forall\delta > 0$, $\exists\ x$ avec $\|x\| \leq \delta$ et $\exists\ n > 0$ avec $\|f^n(x)\| > \varepsilon$.

Théorème 1.3 [7]

Soit $f : E \to E$ une application différentiable en 0 avec $f(0) = 0$, et soit $f^{'}(0) = L \in \mathcal{L}(E)$ son dérivé de Fréchet à 0. Si le spectre de L se situe dans un sous-ensemble compact de la boule unité, alors 0 est exponentiellement stable.

Preuve:

On a $\|L\| = K < 1$.

$$\begin{aligned}\forall\varepsilon &> 0, \exists\ \delta > 0 \text{ tels que } \|x\| \leq \delta \\ &\Rightarrow f(x) = Lx + R(x) \text{ avec } \|R(x)\| \leq \varepsilon \|x\|.\end{aligned}$$

Par conséquent $\|F(x)\| \leq (k + \varepsilon)\|x\|$.

Pour $\varepsilon < 1 - k$, on a $(k + \varepsilon) < 1$, d'où

$$\|f^n(x)\| \leq (k + \varepsilon)^n \|x\| \to 0, \text{quant } n \to \infty,$$

ainsi 0 est exponentiellement stable. ■

1.7 Les flots définis par des équations différentielles ordinaires

Soit l'équation differentielle linéaire à coefficients constants

$$\dot{X} = AX \quad ; \quad X(0) = X_0 \tag{1.8}$$

La solution est donnée par $X(t) = \exp(At)X_0$, et elle est définit sur $\mathbb{R}$ tout entier.Soit l'application

$\Phi : \mathbb{R} \to \mathbb{R}$

$t \longmapsto \Phi(t, x_0) = \exp(At)x_0$

On a $\Phi(0, x_0) = x_0, \Phi(t + s, x_0) = \Phi(t, \Phi(s, x_0))$

Remarque 1.2

$\Phi(., x_0)$ *est la trajectoire de la solution qui passe par* x_0*. Si on fait varier* x_0 *et* t*, on obtient ce qu'on appelle un flot.*

Dans cette partie on définit le flot Φ_t du système non linéaire

$$\dot{x} = f(x) \tag{1.9}$$

On désigne par $J(x_0) = (\alpha, \beta)$ l'intervalle maximale d'existence de la solution de

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) \\ x(0) = x_0 \end{cases} \tag{1.10}$$

Définition 1.7 [6]

Soit E *un ouvert de* $\mathbb{R}$, $f \in C^1(E)$, *pour* $x_0 \in E$ *on note par* $\Phi(t, x_0)$ *la solution de* (1.10) *définit sur son intervalle maximale* $J(x_0)$

Pour $t \in J(x_0)$ *l'ensemble des applications* $\Phi_t(x_0) = \Phi(t, x_0)$ *s'appelle le flot de l'équation differéntielle* $\dot{x} = f(x)$.

Remarque 1.3

L'application $\Phi : J(x_0) \to \mathbb{R}^n$, $t \longmapsto \Phi(t, x_0)$, *représente une trajectoire, passant par* x_0 *à l'instant 0.*

Théorème 1.4 [6]

Soit f de classe C^1 sur un ouvert de $\mathbb{R}^n$, alors pour $x_0 \in E$, $t \in I(x_0)$ et $s \in J(\Phi_t(x_0))$, on a $s + t \in J(x_0)$ et $\Phi_{s+t}(x_0) = \Phi_s(\Phi_t(x_0))$.

1.8 Le rayon spectale

Définition 1.8 [11]

Si $A = M_n(C)$ est l'algèbre des matrices carrées complexes de taille $n \times n$, le spectre d'une matrice $a \in A$ est l'ensemble des valeurs propres de la matrice, mais dans le cas plus général où $A = \mathcal{L}(X)$ est l'algèbre des endomorphismes d'un espace de Banach X de dimension infinie, il est important de savoir tout de suite que $\sigma(T)$, pour $T \in \mathcal{L}(X)$, est en général plus grand que l'ensemble des valeurs propres (qui peut être vide, alors que le spectre n'est jamais vide).

1.9 Théorème de Schwarz

Théorème 1.5 [4]

Si f appartient à $C^2(U, F)$, on a, pour tout $(h, k) \in E^2$:

$$D_h(D_k f) = D_k(D_h f)$$

En particulier si $f \in C^2(U, F)$, on a pour tout $(i, j) \in [1, p]^2$:

$$\frac{\partial^2 f}{\partial x_j \partial x_i} = \frac{\partial^2 f}{\partial x_i \partial x_j}.$$

Chapitre 2

Un modèle logistique de la chimiothérapie périodique avec la résistance du médicament

Les effets de la résistance du médicament sont étudiés en prolongeant le modèle logistique, avec traitement chimiothérapique périodique. Ceci est fait en changeant la limite dans l'équation logistique qui décrit les effets chimiothérapiques à en fonction décroissante par rapport au temps ou par rapport à la dose. Plus spécifiquement, si la limite représentant les effets chimiothérapiques est une fonction décroissante par rapport au temps, ceci décrit la résistance acquise due aux mutations aléatoires en cellules cancéreuses, et si la limite est une fonction décroissante par rapport à la dose, alors on a une résistance induite par les médicaments chimio-thérapeutiques.

En comprenant les effets cinétiques d'une résistance des médicaments, on peut dériver des critères de base pour déterminer l'efficacité d'une combinaison particulière des médicaments à administrées pour que la masse de la tumeur ne soit réduite, sinon une majorité des cellules sont résistantes au régime des médicaments.

2.1 Le modèle

On considère le modèle logistique pour décrire la croissance de la masse d'une tumeur $x(t)$, et on modélise les effets des médicaments chimiothérapiques en variant périodiquement le taux de croissance de la Masse de la tumeur.
Le modèle proposé par Panetta [13] est sous la forme suivante

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(t)\left(\left[1-\sum_{i=1}^{m} b_i(t)d_i(n,t)\right]-x(t)\right); \quad n\tau \leq t \leq (n+1)\,\tau. \tag{2.1}$$

Ces paramètres sont définis comme suit
r : le taux de croissance de la masse de la tumeur en l'absence de la chimiothérapie,
$b_i(t)$: les effets périodiques du médicament i,
n : le nombre de dose,
$d_i(n,t)$: les effets de la résistance provoqués par le médicament i (qui est une fonction décroissante), et
τ : la période entre deux doses successives.

Remarque 2.1

Quelques formes pour b_i:

$$(1)\;\; b_i(t) = \begin{cases} b_i & n\tau \leq t < a_i + n\tau, \\ 0 & a_i + \;\; n\tau \;\; \leq t < (n+1)\,\tau, \end{cases} \tag{2.2}$$

$$(2)\quad b_i(t) = b_i \exp\left(-a_i(t-n\tau)\right), \qquad n\tau \;\; \leq t < (n+1)\,\tau, \tag{2.3}$$

$$(3)\;\; b_i(t) = b_i(\exp\left(-a_i(t-n\tau)\right) - \exp\left(-c_i(t-n\tau)\right)), \quad n\tau \;\; \leq t < (n+1)\,\tau, \quad c_i > a. \tag{2.4}$$

Dans l'équation (2.2) *la fonction b_i constante qui dans la première partie de la période, puis il n'y a aucun effet pour la deuxième partie de la période.*

Dans l'équation (2.3) *la fonction exponentielle qui a au commencement des effets fortes qui se délabrent avec le temps exponentiellement, et dans l'équation* (2.4) *la fonction exponentielle modifiée, qui a des effets minimaux au commencent, puis elle croit rapidement exponentiellement avant qu'elle ne commence à se délabrer exponentiellement.*

On considére $d_i(n,t)$ comme une fonction de n , indépendante du temps ainsi, on a une résistance induite.
On considèrera les deux formes suivantes

$$d_i(n) = \frac{1}{\gamma_i n + 1} \leq 1 \qquad \gamma_i, n \geq 0, \tag{2.5}$$

$$d_i(n) = \frac{1}{2^{\gamma_i n}} \leq 1 \qquad \gamma_i, n \geq 0. \tag{2.6}$$

Pour $n = 0$ (la première dose), il n'y a pas d'effet de résistance, mais quand n augmente $d_i(n)$ diminue, et une fois multipliée par $b_i(t)$ l'efficacité du médicament est réduite
Pour l'équation (2.6) le paramètre γ_i peut directement se rapporter aux pourcentage des cellules induites par dose (qu'on notera (α_i)) *i.e.*

$$\gamma_i = \frac{-\ln(1-\alpha_i)}{\ln 2} \tag{2.7}$$

Par conséquent, si $\alpha_i = 0,5$(50% des cellules cancéreuses incitées par dose), alors $\gamma_i = 1$,et si $\alpha_i = 0,01$(1% de cellules cancéreuses incitées par dose), alors $\gamma_i \simeq 0,0145$.

Théorème 2.1 [13]
La solution de l'equation (2.1) *est de la forme suivante:*

$$x(t) = \frac{x(0)\exp\Big(r\int_0^t \left(1 - \sum_{i=1}^m b_i(s)d_i(n)\right) ds\Big)}{1 + x(0)r\int_0^t \exp\left(r\int_0^s \left(1 - \sum_{i=1}^m b_i(\xi)d_i(n)\right) d\xi\right) ds}, \tag{2.8}$$

Preuve:

Soit l'équation suivante

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= rx(t)\left(\left[1-\sum_{i=1}^{m} b_i(t)d_i(n)\right]-x(t)\right)\\ &= rx(t)\left(\left[1-\sum_{i=1}^{m} b_i(t)d_i(n)\right]\right)-rx^2(t),\end{aligned}$$

On a

$$\begin{aligned}&\exp\left(-r\int_0^t\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(s)d_i(n)\right)ds\right)\frac{dx}{dt}-rx(t)\left(\left[1-\sum_{i=1}^{m} b_i(t)d_i(n)\right]\right)\\ =\ & -rx^2(t)\exp\left(-r\int_0^t\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(s)d_i(n)\right)ds\right),\end{aligned}$$

Donc

$$\frac{d\left(x(t)\exp\left(-r\int_0^t\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(s)d_i(n)\right)ds\right)\right)}{dt}=-rx^2(t)\exp\left(-r\int_0^t\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(s)d_i(n)\right)ds\right).$$

On prenant $y(t)=x(t)\exp\left(-r\int_0^t\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(s)d_i(n)\right)ds\right)$, alors si $y(t)\neq 0$, on a

$$\begin{aligned}\int_0^t\frac{d(y(s))}{y^2(s)}ds &= \int_0^t -r\exp\left(r\int_0^s\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(\xi)d_i(n)\right)d\xi\right)ds\\ -\left(y(t)\right)^{-1}\Big|_0^t &= -r\int_0^t\exp\left(r\int_0^s\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(\xi)d_i(n)\right)d\xi\right)ds\\ (y(t))^{-1}-(y(0))^{-1} &= r\int_0^t\exp\left(r\int_0^s\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(\xi)d_i(n)\right)d\xi\right)ds\\ (y(t))^{-1} &= (y(0))^{-1}+r\int_0^t\exp\left(r\int_0^s\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(\xi)d_i(n)\right)d\xi\right)ds\\ y(t) &= \frac{1}{(y(0))^{-1}+r\int_0^t\exp\left(r\int_0^s\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(\xi)d_i(n)\right)d\xi\right)ds}\\ y(t) &= \frac{y(0)}{1+y(0)r\int_0^t\exp\left(r\int_0^s\left(1-\sum_{i=1}^{m} b_i(\xi)d_i(n)\right)d\xi\right)ds}\end{aligned}$$

Donc

$$x(t)=\frac{x(0)\exp\left(r\int_0^t\left(1-\sum_{i=1}^m b_i(s)d_i(n)\right)ds\right)}{1+x(0)r\int_0^t\exp\left(r\int_0^s\left(1-\sum_{i=1}^m b_i(\xi)d_i(n)\right)d\xi\right)ds}$$

■

On utilise cette solution et le fait que b_i est $\tau-$périodique, on trouvera une équation aux différences qui d'écrit l'état des cellules cancéreuses au début de chaque période.
L'équation (2.8) décrit la croissance de la masse de la tumeur au dessus de chaque période (en remplaçant $x(0)$ par x_0) où x_0 est la masse des cellules au début de la période.
L'équation aux différences qui décrit l'état de la masse de la tumeur après la $n^{éme}$ dose est

$$x_{(n+1)\tau}=\frac{x_{n\tau}\exp\left(r\int_{n\tau}^{(n+1)\tau}\left(1-\sum_{i=1}^m b_i(s)d_i(n)\right)ds\right)}{1+x_{n\tau}r\int_{n\tau}^{(n+1)\tau}\exp\left(r\int_0^s\left(1-\sum_{i=1}^m b_i(\xi)d_i(n)\right)d\xi\right)ds}. \tag{2.9}$$

la valeur moyenne de b_i est donnée par

$$\langle b_i(t)\rangle\equiv\frac{1}{\tau}\int_0^\tau b_i(t)dt. \tag{2.10}$$

Définition 2.1 [13]
On définit maintenant une condition qui d'écrit l'affaiblissement de la masse de la tumeur. Ceci se produit si $[1-\sum_{i=1}^m\langle b_i(t)\rangle d_i(n)]<0$, *i.e.*

$$\sum_{i=1}^m\langle b_i(t)\rangle d_i(n)>1 \tag{2.11}$$

Remarque 2.2
La condition (2.11) *se tiendra seulement pour un nombre fini de dose en raison du* $d_i(n)$. *Ainsi la masse de cancer pourra se reproduire quand la condition* (2.11) *n'est plus vérifiée.*

2.2 Le NADIR pour la fonction canstante

Proposition 2.1 [13]
Considérons le cas spécial où b_i *est de la forme* (2.2) *et* d_i *est de forme* (2.5) *et* (2.6) *respectivement.on envisage d'employer un seul médicament chimiothérapique* ($i.e. i=1$). *Dans ce cas*

on a

$$NADIR \equiv E\left[\frac{a_1 b_1 - \tau}{\gamma_1 \tau}\right], \tag{2.12}$$

qui désigne la partie entière de $\frac{a_1 b_1 - \tau}{\gamma_1 \tau}$,

on a

$$NADIR \equiv E\left[\frac{a_1 b_1 - \ln \tau}{\ln(1-\alpha_1)}\right], \tag{2.13}$$

Preuve:

Soit $b_1(t) = \begin{cases} b_1 & n\tau \leq t < a_1 + n\tau, \\ 0 & a_1 + \quad n\tau \leq t < (n+1)\,\tau, \end{cases}$

et $d_1(n) = \begin{cases} d_1(n) = \frac{1}{\gamma_1 n+1} \leq 1 & \gamma_1, n \geq 0, \\ d_1(n) = \frac{1}{2^{\gamma_1 n}} \leq 1 & \gamma_1, n \geq 0, \end{cases}$

avec $\langle b_1(t)\rangle \, d_1(n) > 1$.

on a $\frac{1}{\gamma_1 n+1} a_1 b_1 > \tau$, $\frac{1}{2^{\gamma_1 n}} a_1 b_1 > \tau$.

D'où on a $n < \frac{a_1 b_1 - \tau}{\gamma_1 \tau}$, $n < \frac{a_1 b_1 - \ln \tau}{\ln(1-\alpha_1)}$, *i.e.*, $NADIR \equiv E\left[\frac{a_1 b_1 - \tau}{\gamma_1 \tau}\right]$, $NADIR \equiv E\left[\frac{a_1 b_1 - \ln \tau}{\ln(1-\alpha_1)}\right]$. ■

2.3 Remarques générales

A partir des équations (2.12) et (2.13) (de même dans les autres cas), les paramètres principaux du modèle pour déterminer l'efficacité du médicament sont la période et la force de médicament (τ, a_i, b_i), et le degré de résistance (γ_i ou α_i).

L'état (2.12) du $NADIR$ peut être très utile parce qu'il permet de calculer le degré de résistance α_i pour un médicament où une combinaison spécifique des médicaments. On peut alors déterminer la meilleure méthode de fournir la chimiothérapie pour tenir compte de la plus grande réduction de la tumeur.

Ce modèle adopte une position implicite de résistance au médicament. Il n'examine pas directement les cellules cancéreuses sensibles et résistantes en tant que deux compartiments différents. Ce modèle prouve que même avec une équation générale telle que la croissance logistique, on peut qualitativement assortir des résultats cliniques. Ceci peut aider à donner une meilleure idée sur la façon de la résistance aux régimes chimiothérapiques.

Chapitre 3

Un modèle mathématique de chimiothérapie, cas de la résistance aux médicaments.

Dans ce chapitre le modèle mathématique est développé pour décrire la croissance d'une tumeur hétérogène. L'aspect principal du modèle est qu'il tient compte de la résistance induite au médicament. Le modèle mathématique est un système de deux équations différentielles ordinaires qui décrit la croissance du cancer avec les effets de la chimiothérapie. Le modèle est analysé pour déterminer les paramètres critiques, pour avoir établir un traitement efficace, comment une combinaison chimiothérapique devrait être fournie, et comment ce modèle peut aider à développer des traitements chimiothérapiques plus efficaces.
L'une des causes importantes de l'échec des traitements chimiothérapiques du cancer est le développement de la résistance aux médicaments. Si un autre médicament résistant n'est pas disponible, alors le cancer peut se développer et tuer le patient.
Avec ces modèles, on espère trouver des méthodes plus efficaces de livrer des médicaments quand les cellules cancéreuses résistantes à la drogue sont présentes.

3.1 Le modèle

Le modèle général d'une tumeur hétérogène avec la résistance induite proposé par Panetta[12] est de la forme

$$\frac{dx}{dt} = [r_1 - d_1(t)]\, x, \tag{3.1}$$

$$\frac{dy}{dt} = b_1 d_1(t) x + [r_2 - d_2(t)]\, y, \tag{3.2}$$

où

x représente la masse des cellules sensibles,

y représente la masse des cellules résistantes,

$0 \leq b_1 \leq 1$ est le taux d'induction dû à la chimiothérapie sur les cellules sensibles. Ce taux d'induction peut s'étendre presque de zéro à 50% de survie des cellules sensibles,

$d_1(t)$ et $d_2(t)$ sont des fonctions périodiques de période τ_1 et τ_2, respectivement, qui représentent le taux des cellules perdues dû à la résistance au médicament,

Si y est totalement résistante alors $d_2(t) = 0$,

Pour facilité la notation on note par A le médicament efficace contre des cellules x, et par B le médicament efficace contre les cellules y,

L'équation (3.1) est découplée de l'équation (3.2), ainsi on peut examiner l'équation (3.1) , puis déterminer la dynamique de l'équation (3.2) .

3.2 Cas de thérapie impulsive

Une méthode convenable de simplifier le modèle est de considérer que les effets du médicament sont instantanés, décrivant une réduction immédiate de la masse de cellules après chaque dose. Une modèle, avec une légère modification des équations (3.1) et (3.2) , est de la forme

$$\frac{dx}{dt} = r_1 x \tag{3.3}$$

$$x^+_{n\tau} = f(D)(1 - R(D)) x^-_{n\tau}, \tag{3.4}$$

$$\frac{dy}{dt} = r_2 y \tag{3.5}$$

$$y^+_{n\tau} = \tilde{f}(D) y^-_{n\tau} + AVG\left[\tilde{f}(D) f(D)\right] R(D) x^-_{n\tau}, \tag{3.6}$$

avec $x^+_{n\tau} = x(n\tau^+) = x(t^+_n) = \lim_{t \underset{\to}{>} n\tau} x(t)$, où

$x^-_{n\tau}$ et $y^-_{n\tau}$ représentent les masses des cellules juste avant la $n^{\grave{e}me}$ dose chimiothérapique,

$x^+_{n\tau}$, $y^+_{n\tau}$: représentent les masses de cellules juste après la $n^{\grave{e}me}$ dose chimiothérapique,

n : le nombre de dose; τ est la longueur de la dose,

$f(D)$: représente la fraction des cellules sensibles survivant au médicament A,

$\tilde{f}(D)$: représente la fraction des cellules résistantes survivante au médicament B,

$R(D)$ représente le pourcentage des cellules induites à la résistance en fonction de la dose.

Dans l'équation (3.4), $f(D)(1 - R(D))$ représente le pourcentage des cellules sensibles qui survivent à la $n^{\grave{e}me}$ dose du médicament A et lui demeurant sensibles,

$AVG\left[\tilde{f}(D) f(D)\right] R(D)$ représente le pourcentage des cellules sensibles qui survivent à une moyenne pesée des médicaments A et B à la $n^{\grave{e}me}$ dose, et deviennent résistantes.

Définition 3.1 [12]

La moyenne pesée est définie par

$$AVG\left[\tilde{f}(D) f(D)\right] = f^{\alpha}(D) \tilde{f}^{1-\alpha}(D) \tag{3.7}$$

Remarque 3.1

Si $\alpha = 0$, alors A n'a aucun effet sur les cellules induites, mais si $\alpha = 1$ alors le médicament B n'a aucun effet sur les cellules induites.

En l'absence de la chimiothérapie les deux sous populations se développent exponentiellement et indépendamment par conséquent la seule interaction entre les deux populations dans ce modèle spécifique et par les cellules sensibles étant induite à la résistance par les médicaments chimiothérapeutiques.

Définition 3.2 [12]

On note par $\langle d_1(t)\rangle_{\tau_1}$ la valeur moyenne de d_1 elle est donnée par

$$\langle d_1(t)\rangle_{\tau_i} = \frac{1}{\tau_i}\int_0^{\tau_i} d_1(t)dt, i = 1, 2.....$$

On peut d'abord considérer la condition qui mènera à la structure des cellules sensibles. En résolvant l'équation (3.3) sur l'intervalle $n\tau < t \leq (n+1)\tau$, on obtient

$$x(t) = x_{n\tau}\exp\left(r_1(t - n\tau)\right) \tag{3.11}$$

où $x_{n\tau}$ est la masse des cellules sensibles au temps $n\tau$(*i.e.* la valeur initiale sur l'intervalle donné).Tenant compte de l'état impulsif pour l'équation (3.4), on obtient l'équation aux différences suivante

$$x_{(n+1)\tau} = f(D)(1 - R(D))\exp(r_1\tau)x_{n\tau} \tag{3.12}$$

Ce qui décrit l'état des cellules sensibles au début de chaque dose. Ainsi la condition pour que les cellules sensibles soient détruites est

$$f(D)(1 - R(D))\exp(r_1\tau) < 1 \tag{3.13}$$

La résolution de (3.5) sur l'intervalle $n\tau \leq t \leq (n+1)\tau$, donne

$$y = y_{n\tau}\exp\left(r_2(t - n\tau)\right) \tag{3.14}$$

où $y_{n\tau}$ est la masse des cellules résistantes au temps $n\tau$.

Dans ce cas l'équation à différences décrivant l'état des cellules résistantes est

$$y_{(n+1)\tau} = \left[\tilde{f}(D)y^-_{n\tau} + AVG\left[\tilde{f}(D)f(D)\right]R(D)x^-_{n\tau}\right]\exp(r_2\tau) \tag{3.15}$$

La condition pour que les cellules résistantes soient détruites est

$$\tilde{f}(D)\exp(r_2\tau) < 1 \tag{3.16}$$

Remarque 3.2

On peut voir que des doses plus fortes (un plus petit $f(D)$ et $\tilde{f}(D)$ et périodes plus courtes sont meilleurs)

3.3 Nadir

Si les deux conditions (3.13) et (3.16) sont vérifiées alors la tumeur sera éradiquée. Mais dans beaucoup de cas $f(D) \equiv 1$($i.e.$, résistance totale) où au moins la condition (3.16) ne se tient pas, $i.e$ les médicaments ont peu ou pas d'effet sur les cellules résistantes. Dans ce cas, il est important de connaître combien de doses de médicament peuvent être administrées avant que toute la masse de la tumeur cesse la régression, ce nombre de dose s'appelle le NADIR. Mathématiquement, le $NADIR$ est la valeur de n (nombre de dose) tels que

$$\frac{y_{n\tau}}{x_{n\tau}} = 1 \tag{3.17}$$

Etant donné que tous les autres paramètres sont fixes, et x et y sont explicites pour ce modèle, on peut analytiquement trouver le $NADIR$.
En effet, on a

$$\begin{aligned} \frac{y_{(n+1)\tau}}{x_{(n+1)\tau}} &= \frac{\tilde{f}(D)}{f(D)(1-R(D))} \exp\left((r_2 - r_1)\tau\right) \frac{y_{n\tau}}{x_{n\tau}} \\ &+ \frac{AVG\left[\tilde{f}(D)f(D)\right] R(D)}{f(D)(1-R(D))} \exp\left((r_2 - r_1)\tau\right). \end{aligned} \tag{3.18}$$

Faisant les substitutions suivantes

$$U_n = \frac{y_{n\tau}}{x_{n\tau}}, \tag{3.19}$$

$$\Theta = \frac{\tilde{f}(D)}{f(D)(1-R(D))} \exp\left((r_2 - r_1)\tau\right), \tag{3.20}$$

et $\Phi = \frac{AVG\left[\tilde{f}(D)f(D)\right]R(D)}{f(D)(1-R(D))} \exp\left((r_2 - r_1)\tau\right)$, D'où on a

$$U_{n+1} = \Theta U_n + \Phi \tag{3.21}$$

i.e.

$U_1 = \Theta U_0 + \Phi$,

$U_2 = \Theta U_1 + \Phi = \Theta(\Theta U_0 + \Phi) + \Phi = \Theta^2 U_0 + \Theta\Phi + \Phi$,

$U_3 = \Theta U_2 + \Phi = \Theta(\Theta^2 U_0 + \Theta\Phi + \Phi) + \Phi = \Theta^3 U_0 + \Theta^2\Phi + \Phi$,

et ainsi de suite. Pour tout $n \in \mathbb{N}$, on a

$$U_n = \Theta^n U_0 + (1 + \Theta + \Theta^2 + ...\Theta^{n-1})\Phi,$$

qu'on peut mettre sous la forme suivante

$$U_n = \Theta^n U_0 + \frac{1 - \Theta^n}{1 - \Theta}\Phi. \tag{3.22}$$

Pour trouver le NADIR, on prend $U_n = 1$, d'où

$\Theta^n U_0 + \frac{1-\Theta^n}{1-\Theta}\Phi = 1$, par suite on a

$\Theta^n U_0 + \frac{\Theta^n}{\Theta-1}\Phi - \frac{1}{\Theta-1}\Phi = 1$. Donc

$\Theta^n U_0 + \frac{\Theta^n}{\Theta-1}\Phi = 1 + \frac{\Phi}{\Theta-1}$, i.e.

$\Theta^n \left[U_0 + \frac{\Phi}{\Theta-1}\right] = \frac{\Theta+\Phi-1}{\Theta-1}$, D'où

$\Theta^n = \frac{\Theta+\Phi-1}{(\Theta-1)U_0+\Phi}$. Alors

$n = \frac{\ln\left[\frac{\Theta+\Phi-1}{(\Theta-1)U_0+\Phi}\right]}{\ln\Theta}$. Ainsi

$NADIR \equiv E\left[\frac{\ln\left[\frac{\Theta+\Phi-1}{(\Theta-1)U_0+\Phi}\right]}{\ln\Theta}\right] + 1.$

Chapitre 4

Modèle mathématique non linéaire pour une tumeur hétérogènes avec une thérapie impulsive

Dans ce chapitre, on étudié des équations différentielles non linéaires modélisant la chimiothérapie d'une tumeur hétérogène. On considére le cas de plusieurs médicaments avec des effets instantanés.
On tient compte des interactions entre les cellules sensibles et les cellules résistantes au médicament. On s'intéresse à la stabilité des solutions. On étudie également la perte de stabilité et la bifurcation des solutions non triviales.
L'une des principales causes de l'échec du traitement chimiothérapie du cancer, est le développement de sa résistance. Il y a, en général, deux types de résistance, la résistance acquise issue des mutations cellulaires, et la résistance induite issue de l'utilisation chimiothérapique. Les deux types de cellules résistantes de la tumeur sont physiquement complètement différentes. On examine un modèle mathématique non linéaire, décrivant la dynamique d'une tumeur hétérogène constituée de deux compartiments, les cellules sensibles et les cellules résistantes aux médicaments.
Dans ce travail, on traite des équations différentielles impulsives non linéaires modélisant la chimiothérapie des plusieurs médicaments avec des effets instantanés, représentés par les im-

pulsions. On tient compte des interactions entre les cellules sensibles et les cellules résistantes aux médicaments, ceci justifie les non linéarités dans les équations impulsives.

4.1 Le modèle

On considère le modèle suivant

$$\dot{x} = r_1(x,y)x, \tag{4.1}$$

$$\dot{y} = r_2(x,y)y, \tag{4.2}$$

$$x(t_n^+) = \eta_n(D, x(t_n), y(t_n)), \tag{4.3}$$

$$y(t_n^+) = \theta_n(D, x(t_n), y(t_n)). \tag{4.4}$$

où

D est la dose du médicament administré,

x, y sont respectivement, la biomasse des cellules sensibles et des cellules résistantes,

$r_1(x,y), r_2(x,y)$: sont, respectivement, les taux de croissance des cellules sensibles et les cellules résistantes.

Les valeurs $\eta_n(D, x(t_n), y(t_n))$ et $\theta_n(D, x(t_n), y(t_n))$ sont respectivement la biomasse des cellules sensibles et des cellules résistantes qui survivent après qui la $n^{ème}$ dose D du médicament est administré au temps t_n.

La suite (t_n) est strictement croissante.

On pose $I_n := (\eta_n, \theta_n)$, I_n est positif et le quadrant positif est invariable par le flot associé à $(4.1) - (4.2)$, noté par $\Phi = (\Phi_1, \Phi_2)$.

Les fonctions $r_1, r_2, \eta_n, \theta_n$ pour $n \in \mathbb{N}^*$ sont considérées assez régulières.

Notre but est d'étudier le cas que plusieurs médicaments administrés un par un, dans l'ordre, avec une certaine période T : Le médicament 1 est administrée au temps t_1, Le médicament 2 au temps t_2 et ainsi de suite jusqu'au le dernier médicament n.

On considère le cas deux médicaments, le cas général se traite de la même façon. Dans ce cas la période est $T = t_2$.

La tumeur est constituée par des cellules sensibles et des cellules résistantes, l'évolution de leur biomasse est égale à la biomasse des cellules sensibles $x(t_1)$ et la biomasse des cellules résistantes $y(t_1)$.

Quant une dose D du médicament A est administrée au temps t la biomasse de la tumeur devient $x(t_1^+) + y(t_1^+) = \eta_1(D, x(t_1), y(t_1)) + \theta_1(D, x(t_1), y(t_1))$.

Le médicament élimine seulement une petite fraction de la biomasse de cellules résistantes. Pour réduire une biomasse significative des cellules résistantes, on administre une dose D de médicament B au moment $t = t_2, t_2 > t_1$. Et reprend le même processus par le médicament A au temps périodiquement jusqu'a l'éradication de la tumeur.

Remarque 4.1

On assure que le médicament n'a aucun effet en cas d'absence de la tumeur, i.e.,

$$\eta_n(D, 0, y) \equiv 0, \qquad \forall y, D \in \mathbb{R}, \tag{4.5}$$

$$\theta_n(D, 0, 0) \equiv 0, \qquad \forall D \in \mathbb{R}. \tag{4.6}$$

Alors la fonction $(x, y) \equiv (0, 0)$ vérifie le système $(4.1) - (4.4)$, qu'on appellera triviale.

Définition 4.1 [9]

On dit que $Z = (x, y)$, est une solution de $(4.1) - (4.4)$, si elle est t_2-périodique, et elle vérifie, respectivement, $(4.1), (4.2)$ sur l'intervalle $(0, t_1) \cup (t_1, t_2)$ et $(4.3), (4.4)$ en t_1.

Soit Φ le flot associé à $(4.1) - (4.4)$, on a $Z(t) = \Phi(t, Z_0)$, pour $0 \leq t < t_1$, *et* $Z(t) = \Phi(t, I_1(D, \Phi(t_1, Z_0)))$, pour $t_1 < t \leq t_2$.

Lemme 4.1 [9]

Soit Φ le flot associé à $(4.1) - (4.2)$ alors on a

$$\begin{aligned} \Phi_1(t, x_0) &= x_0 \exp\left(\int_0^t r_1(x(s), y(s))ds\right) \\ \Phi_2(t, y_0) &= y_0 \exp\left(\int_0^t r_2(x(s), y(s))ds\right) \end{aligned}$$

Preuve:

Soit Φ_1 le flot associé à (4.1), de (4.1) an a

$$\dot{x} = r_1(x(t), y(t))x(t),$$

$$\int_0^t \frac{dx}{x} = \int_0^t r_1(x(s), y(s))ds,$$

$$\ln |x(s)|_0^t = \int_0^t r_1(x(s), y(s))ds,$$

$$\text{si } x(0) \neq 0 \Rightarrow \ln \left| \frac{x(t)}{x(0)} \right| = \int_0^t r_1(x(s), y(s))ds$$

$$\left| \frac{x(t)}{x(0)} \right| = \exp\left(\int_0^t r_1(x(s), y(s))ds \right),$$

$$x(t) = x(0) \exp\left(\int_0^t r_1(x(s), y(s))ds \right).$$

D'où

$$\Phi_1(t, x_0) = x_0 \exp\left(\int_0^t r_1(x(s), y(s))ds \right),$$

de la même façon, on trouve

$$\Phi_2(t, x_0) = y_0 \exp\left(\int_0^t r_2(x(s), y(s))ds \right).$$

■

4.2 Stabilité

Théorème 4.1 [9]

Si $Z = (x, y)$ *est une solution de* $(4.1) - (4.4)$ *avec la condition initiale* $Z(0) = Z_0$ *alors on a*

$$Z(t_2^+) = I_2(D, \Phi(t_2, I_1(D, \Phi(t_1, Z_0)))) = Z_0 \tag{4.7}$$

Preuve:

Si Z est une solution t_2- périodique alors $Z(t_2^+) = Z_0 = (x_0, y_0)$.et $Z(t_2^+) = (x(t_2^+), y(t_2^+))$.

de (4.3), on a $x(t_2^+) = \eta_2(D, x(t_2), y(t_2))$ et de (4.4) , on a $y(t_2^+) = \theta_2(D, x(t_2), y(t_2))$. D'où

$$\begin{cases} x(t_2^+) = \eta_2(D, \Phi_1(t_2, x(t_1^+), y(t_1^+)), \Phi_2(t_2, x(t_1^+), y(t_1^+)) \\ y(t_2^+) = \theta_2(D, \Phi_1(t_2, x(t_1^+), y(t_1^+)), \Phi_2(t_2, y(t_1^+), y(t_1^+)) \end{cases} \tag{4.8}$$

Sur $(0, t_1)$ on a

$$\begin{cases} \dot{x} = r_1(x, y)x \\ x(0) = x_0 \end{cases} \Rightarrow x(t) = \Phi_1(t, x_0)$$

$$\begin{cases} \dot{y} = r_2(x, y)y \\ y(0) = y_0 \end{cases} \Rightarrow y(t) = \Phi_2(t, y_0)$$

et

$$\begin{cases} x(t_1^+) = \eta_1(D, \Phi_1(t_2, x_0), \Phi_2(t_2, y_0)) \\ y(t_1^+) = \theta_1(D, \Phi_1(t_2, x_0), \Phi_2(t_2, y_0)) \end{cases} \tag{4.9}$$

De (4.8) et (4.9) on a

$$\begin{aligned} x_0 &= \eta_2(D, \Phi_1(t_2, \eta_1(D, \Phi_1(t_2, x_0), \Phi_2(t_2, y_0)), \theta_1(D, \Phi_1(t_2, x_0), \Phi_2(t_2, y_0)), \\ &\qquad \Phi_2(t_2, \eta_1(D, \Phi_1(t_2, x_0), \Phi_2(t_2, y_0)), \theta_1(D, \Phi_1(t_2, x_0), \Phi_2(t_2, y_0)))). \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} y_0 &= \theta_2(D, \Phi_1(t_2, \eta_1(D, \Phi_1(t_2, x_0), \Phi_2(t_2, y_0)), \theta_1(D, \Phi_1(t_2, x_0), \Phi_2(t_2, y_0)), \\ &\qquad \Phi_2(t_2, \eta_1(D, \Phi_1(t_2, x_0), \Phi_2(t_2, y_0)), \theta_1(D, \Phi_1(t_2, x_0), \Phi_2(t_2, y_0)))). \end{aligned}$$

Ainsi, on a

$$Z(t_2^+) = I_2(D, \Phi(t_2, I_1(D, \Phi(t, Z_0)))) = Z_0$$

■

Soit $\Gamma = (\Gamma_1, \Gamma_2)$ défini par

$$\Gamma(D, Z) = I_2(D, \Phi(t_2, I_1(D, \Phi(t_1, Z)))). \tag{4.10}$$

Une solution t_2-périodique de $(4.1)-(4.4)$ est un point fixe de $\Gamma(D,.)$.

Théorème 4.2 [7]

Z_0 est stable si le rayon spectrale de la dérivée du $\Gamma(D,.)$ en Z_0 est plus petit que 1,i.e. $\rho(\frac{\partial}{\partial Z}\Gamma(D,Z_0))<1$.

Preuve:

L'opérateur $\Gamma(D,.)$ est définit par

$$\Gamma(D,.):\mathbb{R}^2 \to \mathbb{R}^2$$

$$Z \;\mapsto \Gamma(D,Z)=I_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,Z)))).$$

$\Gamma(D,.)$ est différentiable en Z_0 et satisfait $\Gamma(D,Z_0)=Z_0$.

Soit $\frac{\partial}{\partial Z}(\Gamma(D,Z_0))=L\in\mathcal{L}(\mathbb{R}^2)$ la dérivée au sens de Frechet en Z_0 tel que $\|L\|<1$.

$$\begin{aligned}\forall\varepsilon &> 0, \exists\,\delta>0 \text{ tels que } \|z\|\le\delta\\ &\Rightarrow \Gamma(D,Z)=Lz+R(z) \text{ avec } \|R(z)\|\le\varepsilon\|z\|.\end{aligned}$$

on a $\|\Gamma(D,Z)\|\le(k+\varepsilon)\|z\|$, pour $\varepsilon<1-k$.

on a $\|\Gamma^n(D,Z)\|\le(k+\varepsilon)^n\|z\|\to 0$, quant $n\to\infty$, d'où Z_0 est exponentiellement stable. ■

Théorème 4.3 [9]

La solution triviale est stable si

$$\left|\frac{\partial\eta_2}{\partial x}(D,0)\frac{\partial\eta_1}{\partial x}(D,0)\right|<\exp\left(-r_1(0,0)\,t_2\right) \tag{4.11}$$

et

$$\left|\frac{\partial\theta_2}{\partial y}(D,0)\frac{\partial\theta_1}{\partial y}(D,0)\right|<\exp\left(-r_2(0,0)\,t_2\right) \tag{4.12}$$

Preuve:

La solution triviale $Z_0=(x_0,y_0)=(0,0)$ du $(4.1)-(4.4)$, et on a

$$\Gamma(D,Z_0)=I_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,Z_0))))$$

Pour avoir la stabilité du point fixe il faut que $\rho(\frac{\partial}{\partial Z}\Gamma(D,Z_0)) < 1$ *i.e.* $max(|\lambda_1|, |\lambda_2|) < 1$.

D'où

$$\Gamma(D,Z_0) = I_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,Z_0)))) = (\Gamma_1,\Gamma_2)$$

$$\begin{aligned} &= I_2(D,\Phi_1(t_2,\eta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,z_0)),\theta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,,z_0))), \\ &\quad \Phi_2(t_2,\eta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,z_0)),\theta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,z_0))). \end{aligned}$$

Donc

$$\begin{aligned} \Gamma_1(D,(x_0,y_0)) &= \eta_2(D,\Phi_1(t_2,\eta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,z_0)),\theta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,,z_0))), \\ &\quad \Phi_2(t_2,\eta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,z_0)),\theta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,z_0)))). \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} \Gamma_2(D,(x_0,y_0)) &= \theta_2(D,\Phi_1(t_2,\eta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,z_0),\theta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,z_0)), \\ &\quad \Phi_2(t_2,\eta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0)),\Phi_2(t_2,z_0),\theta_1(D,\Phi_1(t_2,z_0),\Phi_2(t_2,z_0)))). \end{aligned}$$

D'où

$$D_Z\Gamma(D,Z_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x_0}\Gamma_1(D,Z_0) & \frac{\partial}{\partial y_0}\Gamma_1(D,Z_0) \\ \frac{\partial}{\partial x_0}\Gamma_2(D,Z_0) & \frac{\partial}{\partial y_0}\Gamma_2(D,Z_0) \end{pmatrix}$$

Calculons $\frac{\partial}{\partial x_0}\Gamma_1(D,Z_0)$, $\frac{\partial}{\partial y_0}\Gamma_1(D,Z_0)$, $\frac{\partial}{\partial x_0}\Gamma_2(D,Z_0)$ et $\frac{\partial}{\partial y_0}\Gamma_2(D,Z_0)$.

1)

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial x_0}\Gamma_1(D,Z_0) &= \frac{\partial}{\partial x_0}\left(\eta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,x_0,y_0)))\right)) \\
&= \frac{\partial}{\partial \Phi_1}(\eta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))))) \times \left\{\frac{\partial}{\partial \eta_1}\Phi_1(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0))))\right. \\
&\quad \times\left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right. \\
&\quad \left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right] \\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \theta_1}\Phi_1(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right. \\
&\quad \left.\left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\right\} \\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \Phi_2}(\eta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))))) \times \left\{\frac{\partial}{\partial \eta_1}\Phi_2(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0))))\right. \\
&\quad \times\left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right. \\
&\quad \left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right] \\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \theta_1}\Phi_2(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right. \\
&\quad \left.\left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\right\}
\end{aligned}$$

On a besoin de calculer $\frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))$, $\frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))$, $\frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))$ et $\frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))$.

De (4.1) et (4.2) , on a

$$\frac{\partial}{\partial t}\left(\left(\Phi_1,\Phi_2\right)\left(t_1,(x_0,y_0)\right)\right)$$

$$\begin{aligned}
&= \left(r_1(x,y)\,x, r_2(x,y)y\right) = \left(r_1(\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right))\,\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\right. \\
&\qquad \left. r_2(\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right))\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right)\right).
\end{aligned}$$

En dérivant les deux côtés, on obtient

$$\begin{aligned} D_{Z_0}\left(\frac{\partial}{\partial t}\left(\Phi\left(t_1,(x_0,y_0)\right)\right)\right) &= D_{Z_0}\left(r_1(\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right))\,\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\right. \\ &\qquad \left. r_2(\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right))\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right)\right). \end{aligned}$$

D'aprés le théorème de Schwarz on a

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}\left(D_{Z_0}\left(\Phi\left(t_1,(x_0,y_0)\right)\right)\right) &= D_{Z_0}\left(r_1(\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right))\,\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\right. \\ &\qquad \left. r_2(\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right))\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right)\right). \end{aligned}$$

D'où

$$\frac{\partial}{\partial t}\begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right) & \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right) \\ \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right) & \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix},$$

avec

$A = \frac{\partial}{\partial x_0}\left(r_1(\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right))\,\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right)\right)$,
$B = \frac{\partial}{\partial y_0}\left(r_1(\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right))\,\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right)\right)$,
$C = \frac{\partial}{\partial x_0}\left(r_2(\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right))\,\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right)\right)$, et
$D = \frac{\partial}{\partial y_0}\left(r_2(\Phi_1\left(t_1,(x_0,y_0)\right),\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right))\,\Phi_2\left(t_1,(x_0,y_0)\right)\right)$.
On a

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right)\right) &= \frac{\partial}{\partial x_0}\left((r_1(\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right),\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right))\,\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right)\right), \\ &= r_1(0,0)\frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right) + \Phi_1\left(t_1,(0,0)\right)\frac{\partial}{\partial x_0}r_1(0,0), \\ &= r_1(0,0)\frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right)\right) &= \frac{\partial}{\partial y_0}\left((r_1(\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right),\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right))\,\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right)\right), \\ &= r_1(0,0)\frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right) + \Phi_1\left(t_1,(0,0)\right)\frac{\partial}{\partial y_0}r_1(0,0), \\ &= r_1(0,0)\frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right). \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right)\right) &= \frac{\partial}{\partial x_0}\left(\left(r_2(\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right),\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right)\right)\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right)\right), \\
&= r_2(0,0)\frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right)+\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right)\frac{\partial}{\partial x_0}r_2(0,0), \\
&= r_2(0,0)\frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right).
\end{aligned}$$

On a

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right)\right) &= \frac{\partial}{\partial y_0}\left(\left(r_2(\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right),\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right)\right)\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right)\right), \\
&= r_2(0,0)\frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right)+\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right)\frac{\partial}{\partial y_0}r_2(0,0), \\
&= r_2(0,0)\frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right).
\end{aligned}$$

Enfin, on trouve

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right) &= \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1\left(0,0\right)\exp\left(r_1(0,0)t_1\right), \\
\frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1\left(t_1,(0,0)\right) &= 0, \\
\frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right) &= \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2\left(0,0\right)\exp\left(r_2(0,0)t_1\right), \\
\frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2\left(t_1,(0,0)\right) &= 0.
\end{aligned}$$

Maintenant on calcul les dérivés de $\Phi=(\Phi_1,\Phi_2)$ par rapport à (x,y).
On considére l'éqeuation variationnelle associée au système $(4.1)-(4.2)$, elle est obtenue par une dérivation formelle par rapport aux valeurs initiales des deux côtés de $(4.1)-(4.2)$, on a

$$\frac{\partial}{\partial t}\left(D_Z\Phi(t,Z_0)\right)=D_Z\left(\left(r_1(\Phi_1\left(t,(Z_0)\right),\Phi_2\left(t,(Z_0)\right)\right)\Phi_1\left(t,(Z_0)\right),r_2(\Phi_1\left(t,(Z_0)\right),\Phi_2\left(t,(Z_0)\right))\Phi_2\left(t,(Z_0)\right)\right))$$

avec la condition suivante $D_Z\Phi(0, Z_0) = Id_{\mathbb{R}^2}$.

On a

$$\frac{\partial}{\partial t}\begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x}\Phi_1\left(t_2,(x_0,y_0)\right) & \frac{\partial}{\partial y}\Phi_1\left(t_2,(x_0,y_0)\right) \\ \frac{\partial}{\partial x}\Phi_2\left(t_2,(x_0,y_0)\right) & \frac{\partial}{\partial y}\Phi_2\left(t_2,(x_0,y_0)\right) \end{pmatrix},$$

$$= \begin{pmatrix} r_1(0,0)\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1\left(t_2,(x_0,y_0)\right) & r_1(0,0)\frac{\partial}{\partial y}\Phi_1\left(t_2,(x_0,y_0)\right) \\ r_2(0,0)\frac{\partial}{\partial x}\Phi_2\left(t_2,(x_0,y_0)\right) & r_2(0,0)\frac{\partial}{\partial y}\Phi_2\left(t_2,(x_0,y_0)\right) \end{pmatrix},$$

$$= \begin{pmatrix} r_1(0,0)\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1\left(t_2,(x_0,y_0)\right) & 0 \\ 0 & r_2(0,0)\frac{\partial}{\partial y}\Phi_2\left(t_2,(x_0,y_0)\right) \end{pmatrix},$$

avec la condition initiale

$$\begin{aligned}(D_Z\Phi(t, Z_0)) &= \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x}\Phi_1\left(0,(x_0,y_0)\right) & \frac{\partial}{\partial y}\Phi_1\left(0,(x_0,y_0)\right) \\ \frac{\partial}{\partial x}\Phi_2\left(0,(x_0,y_0)\right) & \frac{\partial}{\partial y}\Phi_2\left(0,(x_0,y_0)\right) \end{pmatrix}, \\ &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}.\end{aligned}$$

D'où

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1\left(t_2,(x_0,y_0)\right)\right) &= r_1(0,0)\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1\left(t_2,(x_0,y_0)\right), \\ \frac{\partial}{\partial x}\Phi_1\left(0,(x_0,y_0)\right) &= 1.\end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial}{\partial y}\Phi_2\left(t_2,(x_0,y_0)\right)\right) &= r_2(0,0)\frac{\partial}{\partial y}\Phi_2\left(t_2,(x_0,y_0)\right), \\ \frac{\partial}{\partial y}\Phi_2\left(0,(x_0,y_0)\right) &= 1.\end{aligned}$$

avec $\frac{\partial}{\partial y}\Phi_1\left(t_2,(x_0,y_0)\right)=0$ et $\frac{\partial}{\partial x}\Phi_2\left(t_2,(x_0,y_0)\right)=0$.

Enfin, on trouve

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1\left(t_2,(x_0,y_0)\right) &= \exp\left(r_1(0,0)\left(t_2-t_1\right)\right), \text{ et} \\
\frac{\partial}{\partial y}\Phi_1\left(t_2,(x_0,y_0)\right) &= \exp\left(r_2(0,0)\left(t_2-t_1\right)\right).
\end{aligned}$$

Par suite $\frac{\partial}{\partial x_0}\Gamma_1(D,(0,0))=\frac{\partial}{\partial x}\eta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(D,0)\exp\left(r_1(0,0)t_2\right)$.

Avec un calcul analogue on trouve $\frac{\partial}{\partial y_0}\Gamma_1(D,(x_0,y_0))$. On a

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial y_0}\Gamma_1(D,Z_0) &= \frac{\partial}{\partial y_0}\left(\eta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,x_0,y_0))))\right) \\
&= \frac{\partial}{\partial \Phi_1}(\eta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))))) \times \left\{\frac{\partial}{\partial \eta_1}\Phi_1(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0))))\right. \\
&\quad \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right. \\
&\quad \left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right] \\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \theta_1}\Phi_1(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right. \\
&\quad \left.\left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\right\} \\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \Phi_2}(\eta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))))) \times \left\{\frac{\partial}{\partial \eta_1}\Phi_2(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0))))\right. \\
&\quad \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right. \\
&\quad \left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right] \\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \theta_1}\Phi_2(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right. \\
&\quad \left.\left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\right\}
\end{aligned}$$

On trouve $\frac{\partial}{\partial y_0}\Gamma_1(D,(0,0))=0$.

2)

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial x_0}\Gamma_2(D,Z_0) &= \frac{\partial}{\partial x_0}\left(\theta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,x_0,y_0)))))\right)\\
&= \frac{\partial}{\partial \Phi_1}(\theta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))))) \times \left\{\frac{\partial}{\partial \eta_1}\Phi_1(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0))))\right.\\
&\quad \times\left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right.\\
&\quad \left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \theta_1}\Phi_1(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right.\\
&\quad \left.\left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\right\}\\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \Phi_2}(\theta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))))) \times \left\{\frac{\partial}{\partial \eta_1}\Phi_2(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0))))\right.\\
&\quad \times\left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right.\\
&\quad \left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \theta_1}\Phi_2(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right.\\
&\quad \left.\left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial x_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\right\}.
\end{aligned}
$$

On trouve $\frac{\partial}{\partial x_0}\Gamma_2(D,(0,0))=0$.

et

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial y_0}\Gamma_2(D,Z_0) &= \frac{\partial}{\partial y_0}\left(\theta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,x_0,y_0)))))\right.\\
&= \frac{\partial}{\partial \Phi_1}(\theta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))))) \times \left\{\frac{\partial}{\partial \eta_1}\Phi_1(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0))))\right.\\
&\quad \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right.\\
&\quad \left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \theta_1}\Phi_1(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right.\\
&\quad \left.\left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\right\}\\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \Phi_2}(\theta_2(D,\Phi(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))))) \times \left\{\frac{\partial}{\partial \eta_1}\Phi_2(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0))))\right.\\
&\quad \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right.\\
&\quad \left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\eta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\\
&\quad +\frac{\partial}{\partial \theta_1}\Phi_2(t_2,I_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_1(t_1,(x_0,y_0))\right.\\
&\quad \left.\left.+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(D,\Phi(t_1,(x_0,y_0)))) \times \frac{\partial}{\partial y_0}\Phi_2(t_1,(x_0,y_0))\right]\right\}.
\end{aligned}$$

On trouve $\frac{\partial}{\partial y_0}\Gamma_2(D,(0,0))=\frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D,0)\exp\left(r_2(0,0)t_2\right)$.

Finalement, on obtient

$$D_{Z_0}\Gamma(D,Z_0)=\begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x}\eta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(D,0)\exp\left(r_1(0,0)t_2\right) & 0 \\ 0 & \frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D,0)\exp\left(r_2(0,0)t_2\right) \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres de $D_Z\Gamma(D,Z_0)$ sont:

$$\begin{aligned}
\lambda_1 &= \frac{\partial}{\partial x}\eta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(D,0)\exp\left(r_1(0,0)t_2\right), \text{ et}\\
\lambda_2 &= \frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D,0)\exp\left(r_2(0,0)t_2\right).
\end{aligned}$$

D'après le théorème précédent on a la stabilité de la solution triviale si

$$\left|\frac{\partial}{\partial x}\eta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(D,0)\exp\left(r_1(0,0)t_2\right)\right| < 1$$

$$\Rightarrow \left|\frac{\partial}{\partial x}\eta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(D,0)\right| < \exp\left(-r_1(0,0)t_2\right)$$

et

$$\left|\frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D,0)\exp\left(r_2(0,0)t_2\right)\right| < 1$$

$$\Rightarrow \left|\frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D,0)\right| < \exp\left(-r_2(0,0)t_2\right).$$

■

Remarque 4.2

1)*Les deux dernières inégalités signifient que les taux de destruction des cellules sensibles et résistances sont suffisamment grands.*

2) *Dans le cas où* $\frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D,0)\exp\left(r_2(0,0)t_2\right)$ *est proche de* 1 *la résistance est très forte.*

4.3 Cas critiques

Dans cette partie, on traite le cas de bifurcation des solutions périodiques non triviales du système $(4.1)-(4.4)$, en examinant le cas où $\frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D,0)\exp\left(r_2(0,0)t_2\right) = 1$, pour une certaine dose donnée $D_0 > 0$.

Aprés un changement de variable, le problème de point fixe devient $N(\delta, Z) = 0$, où

$$N(\delta, Z) = (N_1(\delta, Z), N_2(\delta, Z)) = Z - \Gamma(D_0 + \delta, Z).$$

Si $(0,0)$ est un zéro de N, alors Z est un point fixe de $\Gamma(D_0 + \delta, .)$.

4.4 L'analyse des bifurcations

On a $N(0,0) = 0$ et $D_Z N(0,0) = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$, avec

$a = 1 - \frac{\partial}{\partial x}\eta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(D,0)\exp\left(r_1(0,0)t_2\right)$,

$b = \frac{\partial}{\partial y_0}\Gamma_1(D,(0,0))$,

$c = \frac{\partial}{\partial x_0}\Gamma_2(D,(0,0))$,

$d = 1 - \frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D,0)\exp\left(r_2(0,0)t_2\right)$.

Une condition nécessaire pour avoir la bifurcation des zéros non trivial de N est que

$$1 - \frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D,0)\exp\left(r_2(0,0)t_2\right) = 0. \tag{4.13}$$

On a $N(0,0) = 0$ et $D_Z N(0,0)$ est singulière (propriétés nécessaires pour avoir la bifurcation). Il faut trouver les conditions suffisantes pour l'existence des solutions périodiques non triviales bifurquées.

On pose $D_Z N(0,0) = E$, on a $\dim\ker(E) = 1 = co\dim R(E)$.

Soient P et Q les projections sur $\ker(E)$ et $R(E)$, respectivement, tels que $P + Q = Id_{\mathbb{R}^2}$, $P\mathbb{R}^2 = eng\{Y_0\} = \ker E$, avec $Y_0 = (-\frac{c_0}{a_0}, 1)$, et $Q\mathbb{R}^2 = eng\{X_0\} = R(E)$, avec $X_0 = (1,0)$.

$a_0 = 1 - \frac{\partial}{\partial x}\Gamma_1(D_0,0)$ et $c_0 = -\frac{\partial}{\partial x}\Gamma_2(D_0,0)$.

On a $(I-P)\mathbb{R}^2 = \langle(1,0)\rangle$, *et* $(I-Q)\mathbb{R}^2 = \langle(0,1)\rangle$.

L'équation $N(\delta, Z) = 0$ est équivalente à

$$\begin{cases} f_1(\delta,\beta,\alpha) = N_1(\delta, \alpha X_0 + \beta Y_0) = 0, \\ f_2(\delta,\beta,\alpha) = N_2(\delta, \alpha X_0 + \beta Y_0) = 0, \end{cases} \tag{4.14}$$

où $\delta, \beta, \alpha \in \mathbb{R}$ et $N = (N_1, N_2)$. De la première équation de (4.14) on a

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial\alpha} f_1(0,0,0) &= \frac{\partial N_1(0,0)}{\partial x}\frac{\partial x}{\partial\alpha} \\ &= 1 - \frac{\partial}{\partial x}\eta_2(D,0)\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(D,0)\exp\left(r_1 t_2\right) \neq 0.\text{car } N_1(0,0) = 0. \end{aligned}$$

Du théorème des fonctions implicites, on trouve une constante $\gamma > 0$ et une fonction continue unique $\alpha(\delta,\beta)$ définie dans un voisinage de zéro, telles que $\alpha(0,0) = 0$, pour chaque (δ,β)

tels que $|\delta| < \gamma$ *et* $|\beta| < \gamma$, et $f_1(\delta,\beta,\alpha(\delta,\beta)) = N_1(\delta,\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0) = 0$.
D'où $N(\delta,Z) = 0$ si est seulement si

$$f(\delta,\beta) = N_2(\delta,\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0) = 0. \tag{4.15}$$

On sait que f s'annule en $(0,0)$, alors il est nécessaire de calculer les dérivés successives de f jusqu'à l'ordre i pour lequel $D^i f(0,0) \neq 0$. Ceci donne

$$f(\delta,\beta) = \frac{1}{i!}D^i f(0,0)(\delta,\beta)^i + o\left((|\delta|+|\beta|)^i\right).$$

avec $i \geq 1$ et permet de discuter le nombre de solutions de (4.14).
On a

$$f(\delta,\beta) = A\beta + B\delta + o\left(|\delta|+|\beta|\right) \tag{4.16}$$

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

Le calculer de $\frac{\partial}{\partial\delta}f(0,0)$.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial\delta}f(\delta,\beta) &= \frac{\partial}{\partial\delta}(\beta-\theta_2(\delta,\Phi(t_2,I_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))) \\
&= -\frac{\partial}{\partial\delta}\theta_2(\delta,\Phi(t_2,I_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))) \\
&\quad -\frac{\partial}{\partial\Phi_1}\theta_2(\delta,\Phi(t_2,I_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))) \\
&\quad \times\left\{\frac{\partial}{\partial\eta_1}\Phi_1(t_2,I_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\right. \\
&\quad \times\left[\frac{\partial}{\partial\delta}\eta_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0)))) + \frac{\partial}{\partial\Phi_1}\eta_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\right. \\
&\quad \times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\alpha}{\partial\delta}(\delta,\beta) + \frac{\partial}{\partial y}\Phi_1(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\beta}{\partial\delta}\right) \\
&\quad +\frac{\partial}{\partial\Phi_2}\eta_1(D,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0)))) \\
&\quad \left.\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_2(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\alpha}{\partial\delta}(\delta,\beta) + \frac{\partial}{\partial y}\Phi_2(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\beta}{\partial\delta}\right)\right]
\end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
&+\frac{\partial}{\partial y}\Phi_1(t_2, I_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))))\\
&\times\left[\frac{\partial}{\partial \delta}\theta_1(\delta, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0)))) + \frac{\partial}{\partial \Phi_1}\theta_1(\delta, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))))\right.\\
&\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \alpha}{\partial \delta}(\delta,\beta) + \frac{\partial}{\partial y}\Phi_1(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \beta}{\partial \delta}\right)\\
&+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(\delta, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))))\\
&\times\left.\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_2(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \alpha}{\partial \delta}(\delta,\beta) + \frac{\partial}{\partial y}\Phi_2(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \beta}{\partial \delta}\right)\right]\Bigg\}\\
&-\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_2(\delta, \Phi(t_2, I_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0)))))\\
&\times\left\{\frac{\partial}{\partial \eta_1}\Phi_2(t_2, I_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))))\right.\\
&\times\left[\frac{\partial}{\partial \delta}\eta_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0)))) + \frac{\partial}{\partial \Phi_1}\eta_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))))\right.\\
&\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \alpha}{\partial \delta}(\delta,\beta) + \frac{\partial}{\partial y}\Phi_1(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \beta}{\partial \delta}\right)\\
&+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\eta_1(\delta, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))))\\
&\times\left.\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_2(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \alpha}{\partial \delta}(\delta,\beta) + \frac{\partial}{\partial y}\Phi_2(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \beta}{\partial \delta}\right)\right]\\
&+\frac{\partial}{\partial \theta_1}\Phi_2(t_2, I_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))))\\
&\times\left[\frac{\partial}{\partial \delta}\theta_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0)))) + \frac{\partial}{\partial \Phi_1}\theta_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))))\right.\\
&\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \alpha}{\partial \delta}(\delta,\beta) + \frac{\partial}{\partial y}\Phi_1(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \beta}{\partial \delta}\right)\\
&+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))))\\
&\times\left.\left.\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_2(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \alpha}{\partial \delta}(\delta,\beta) + \frac{\partial}{\partial y}\Phi_2(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0 + \beta Y_0))\frac{\partial \beta}{\partial \delta}\right)\right]\right\}.
\end{aligned}
$$

D'où

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial\delta}f(0,0) &= -\frac{\partial}{\partial\delta}\theta_2(0,0)-\frac{\partial}{\partial x}\theta_2(0,0)\frac{\partial\Phi_1(t_2,0)}{\partial x}\\
&\quad\times\left[\frac{\partial}{\partial\delta}\eta_1(0,0)+\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(0,0)\frac{\partial\Phi_1(t_1,0)}{\partial x}\frac{\partial\alpha}{\partial\delta}(0,0)\right]\\
&\quad-\frac{\partial}{\partial y}\theta_2(0,0)\frac{\partial\Phi_2(t_2,0)}{\partial y}\left[\frac{\partial}{\partial\delta}\theta_1(0,0)+\frac{\partial}{\partial x}\theta_1(0,0)\frac{\partial\Phi_1(t_1,0)}{\partial x}\frac{\partial\alpha}{\partial\delta}(0,0)\right].
\end{aligned}$$

Le calcul de $\frac{\partial}{\partial\beta}f(\delta,\beta)$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial\beta}f(\delta,\beta) &= \frac{\partial}{\partial\beta}(\beta-\theta_2(\delta,\Phi(t_2,I_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0)))))\\
&= 1-\frac{\partial}{\partial\Phi_1}\theta_2(\delta,\Phi(t_2,I_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0)))))\\
&\quad\times\Bigg\{\frac{\partial}{\partial\eta_1}\Phi_1(t_2,I_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\quad\times\Bigg[\frac{\partial}{\partial\Phi_1}\eta_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\quad\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\alpha}{\partial\beta}(\delta,\beta)+\frac{\partial}{\partial y}\Phi_1(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\beta}{\partial\beta}\right)\\
&\quad+\frac{\partial}{\partial\Phi_2}\eta_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\quad\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_2(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\alpha}{\partial\beta}(\delta,\beta)+\frac{\partial}{\partial y}\Phi_2(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\beta}{\partial\beta}\right)\Bigg]\\
&\quad+\frac{\partial}{\partial\theta_1}\Phi_1(t_2,I_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\quad\times\Bigg[\frac{\partial}{\partial\Phi_1}\theta_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\quad\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\alpha}{\partial\beta}(\delta,\beta)+\frac{\partial}{\partial y}\Phi_1(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\beta}{\partial\beta}\right)\\
&\quad+\frac{\partial}{\partial\Phi_2}\theta_1(\delta,\Phi(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\quad\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_2(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\alpha}{\partial\beta}(\delta,\beta)+\frac{\partial}{\partial y}\Phi_2(t_1,(\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial\beta}{\partial\beta}\right)\Bigg]\Bigg\}
\end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
&-\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_2(\delta, \Phi(t_2, I_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0)))))\\
&\times\Bigg\{\frac{\partial}{\partial \eta_1}\Phi_2(t_2, I_1(D, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\times\Bigg[\frac{\partial}{\partial \Phi_1}\eta_1(\delta, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta,\beta)+\frac{\partial}{\partial y}\Phi_1(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial \beta}{\partial \beta}\right)\\
&+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\eta_1(\delta, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_2(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta,\beta)+\frac{\partial}{\partial y}\Phi_2(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial \beta}{\partial \beta}\right)\Bigg]\\
&+\frac{\partial}{\partial \theta_1}\Phi_1(t_2, I_1(\delta, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\times\Bigg[\frac{\partial}{\partial x}\theta_1(\delta, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_1(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial \alpha}{\partial \delta}(\delta,\beta)+\frac{\partial}{\partial y}\Phi_1(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial \beta}{\partial \delta}\right)\\
&+\frac{\partial}{\partial \Phi_2}\theta_1(\delta, \Phi(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))))\\
&\times\left(\frac{\partial}{\partial x}\Phi_2(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta,\beta)+\frac{\partial}{\partial y}\Phi_2(t_1, (\alpha(\delta,\beta)X_0+\beta Y_0))\frac{\partial \beta}{\partial \beta}\right)\Bigg]\Bigg\}.
\end{aligned}
$$

D'où

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial \beta}f(0,0) = 1 &-\frac{\partial}{\partial x}\theta_2(0,0)\left\{\frac{\partial \Phi_1(t_2,0)}{\partial x}\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(0,0)\frac{\partial \Phi_1(t_1,0)}{\partial x}\right\}\\
&-\frac{\partial}{\partial y}\theta_2(0,0)\left\{\frac{\partial \Phi_2(t_2,0)}{\partial y}\left(\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(0,0)\frac{\partial \Phi_1(t_1,0)}{\partial x}\frac{\partial}{\partial \beta}\alpha(0,0)+\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(0,0)\frac{\partial \Phi_2(t_1,0)}{\partial y}\right)\right\}.
\end{aligned}
$$

Ainsi, pour $A \neq 0$ (*resp*, $B \neq 0$), on peut utiliser le théorème des fonctions implicites qui donne $\delta = \rho(\beta)$ (*resp*, $\beta = \xi(\delta)$).

On déduit que $\forall \delta$ $(resp, \beta)$ près de 0, $\exists$ $\rho(\beta)$ (*resp*, $\xi(\delta)$), tels que $f(\rho(\beta), \beta) = 0$ (*resp*, $f(\delta, \xi(\delta)) = 0$ et $\rho(0) = 0$ (*resp*, $\xi(0) = 0$).

Si $AB \neq 0$, *on a* $\frac{\beta}{\delta} \simeq -\frac{B}{A}$.

En conclusion, on a $f(\delta,\beta) = 0 \Rightarrow \frac{\beta}{\delta} \simeq -\frac{B}{A}$.

Remarque 4.3

Le nombre des solutions non triviales est égal au nombre de solutions non triviales de l'équation (4.16).

Si $AB = 0$, *on a un cas indéterminé.*

D'où on a le résultat suivant

4.5 Résultat

Si (4.11) et (4.13) sont satisfaites alors on a

a) si $AB \neq 0$, on a une bifurcation des solutions non triviales. On a un cas sous-critique si $AB > 0$, et si $AB < 0$, on a un cas supercritique.

b) Si $AB = 0$ On a un cas indéterminé.

Conclusion et perspectives

Dans ce mémoire on a présenté quelques modèles de chimiothérapie du cancer contenant des systèmes d'équations différentielles impulsives. Notre étude a porté sur la stabilité et la bifurcation des solutions périodiques non triviales.

Nous prévoyons le cas des modèles plus réalistes en prenant en considération l'effet du retard, ou fonctionnel en général. Il y a aussi des possibilités pour avoir des intervalles de temps continue et discret en même temps, ce qui veut dire qu'il peut y avoir des phénomènes sur les échelles des temps. Il y a aussi des possibilités de considérer le cas de propagation spatiale, ceci nous ramène à l'étude des modèles contenants des équations aux dérivées partielles. Pour le futur, on prévoit de considérer un ou plusieurs des points relever ci-dessus.

Bibliographie

[1] A. Ambrosetti, A. Malchiodi, Nonlinear Analysis and Semilinear Elliptic Problems, Cambridge University Press 2007,

[2] W. E. Boyce, and R.C. DiPrima, Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems, Department of Mathematical Sciences Rensselaer Polytechnic Institute, John Wiley and Sons, Inc. 2001,

[3] B. Buffoni et J. Toland, Introduction à La Théorie Globale Des Bifurcation, Presses polytechniques et universitaires romandes, CH-1015 Lausanne, 2002,

[4] C. Deschamps, A. Warusfel, and J, F. Ruaud, F. Moulin, J-C. Sifre and A Miduel, Mathématiques (cours et exercices corrigés). Dunod, Paris, 2004,

[5] P. Drábek and J. Milota, Methods of Nonlinear Analysis, Applications to Differential Equations, Birkhäuser Verlag AG, 2007,

[6] Hamann, Ordinary Differential Equations, Walter de Gruyter, Berlin, New York 1990,

[7] G. Iooss, Bifurcation of maps and applications, Study of mathematics, North-holland, Amsterdam, 1997,

[8] J. Istas, Mathematical Modeling for the Life Sciences. Départment IMSS BSHM Université Pierre Mendès-France 2000,

[9] A. Lakmeche and O. Arino, Nonlinear mathematical model of pulsed-therapy of heterogeneous tumors, Nonlinear Anal. Real World Appl., 2(2001), pp.455-465,

[10] A. Lakmeche, O. Arino, Bifurcation of nontrivial periodic solutions of impulsive differential equations arising chemoterapeutic treatment, Dyn. Contin. Discrete Impuls. Syst. Ser. A Math. Anal., 7(2000), pp. 265-287,

[11] V. Müller, Spectral Theory of Linear Operators and Spectral Systems in Banach Algebras, Institute of Mathematics Czech Academy of Sciences, 2000,

[12] J. C. Panetta, A mathematical model of drug resistance: heterogeneous tumors, Mathematical Biosciences 147:(1998), pp. 41-61,

[13] J.C. Panetta, A Logestic Model of Periodic Chemotherapy with Drug Resistance. Appl. Math. Lett. Vol. 10, No. 1, (1997), pp. 123-127.

Résumé.

Dans ce travail, on s’intéresse aux modèles mathématiques décrivant l'évolution d'une tumeur hétérogène, sous un traitement chimiothérapique périodique avec des médicaments à effets instantanés. Mathématiquement, on étudie l'existence de solutions périodiques positives pour un système d'équations différentielles impulsives.

Mots clés : Equations différentielles impulsives, Existence des solutions périodiques positives, Stabilité, Bifurcation.

Abstract.

In this work, we are interested by mathematical models describing the evolution of heterogeneous tumors under periodic chemotherapeutic treatment with pulsed effects. Mathematically, we study the existence of positive periodic solutions for a system of impulsive differential equations.

Key words: Impulsive differential equations, Existence of positive periodic solutions, Stability, Bifurcation.

ملخص.

نهتم في هذا العمل بالنماذج الرياضية التي تصف تطور ورم غير متجانس تحت العلاج الكيميائي الدوري باستعمال أدوية ذات مفعول فوري. رياضيا ندرس وجود الحلول الدورية الموجبة لجملة معادلات تفاضلية انفعالية.

الكلمات المفتاحية: معادلات تفاضلية انفعالية،وجود حلول دورية موجبة، استقرار، تشعب.