Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon encadreur, le Professeur Abdelkader LAKMECHE, pour m'avoir donné la chance de travailler sur un sujet tout aussi intéressant que passionnant, pour m'avoir appris à être plus autônome et pour son suivi permanent enrichi de beaucoup d'encouragements. Il a été disponible jusqu'au bout ne négligeant aucun détail.
Merci au Professeur Mustapha YEBDRI pour sa relecture enrichissante, sa générosité sans limite, et il me fait honneur de présider le jury.
Mes remerciements aussi sincères que profondes s'adressent au Professeur Sidi Mohammed BOUGUIMA et au Docteur Abdelghani OUAHAB pour avoir acceptés d'expertiser ce travail.
Ma gratitude s'adresse au Docteur Miloud MEBKHOUT et à Monsieur Ahmed Reda LEGGAT pour leurs aides, conseils et leurs disponibilités permanentes.
Mes remerciements vont également à tous les membres de ma famille chez qui je n'observerais plus à l'avenir dans leurs yeux ce questionnement lié à la date de la fin de cette période de recherche, d'ardeur et de labeur. Cette interpellation permanente et itérative a sans doute participé à générer en moi la détermination pour aboutir à l'objectif final, merci donc à ma soeur Amara et à Nadjib, mon frère Sedik, mes belles soeur Khadidja et Hadjera, mes cousines Zakia, Nadjia, et Aicha, et à mes meilleurs amies Khadidja, Keltouma et Khouira.
A mon frère Mohammed, qui a constitué un socle solide pour l'épanouissement de ce travail.
Enfin, je remercie mes premiers fans, mes parents, pour leur soutien quotidien infaillible, merci à leur enthousiasme débordant qui a été pour moi le pilier fondateur de mon action, sans eux je n'aurais jamais pu réaliser ce travail.

Table des Matières

Introduction

Dans ce mémoire on s'intéresse aux équations différentielles impulsives et ses applications. Ces équations apparaissent généralement dans les modèles mathématiques décrivant des phénomènes naturels subissant des changements brusques qui apparaissent dans la variable de l'état en des temps constituant un ensemble discret.

On considère tout d'abord le cas d'un modèle mathématique pour la chimiothérapie d'une tumeur, contenant un système d'équations différentielles impulsives, puis on considère le cas général d'une équation différentielle impulsive.

Ce mémoire est organisé comme suit

chapitre 1: préliminaires,

chapitre 2: un modèle mathématique de la chimiothérapie,

chapitre 3: les équations différentielles impulsives,

conclusions et perspectives

et une bibliographie.

Dans les préliminaires, on rappelle les définitions et les résultats utilisés dans la suite du mémoire.

Dans le chapitre 2, on considère un modèle mathématique décrivant l'évolution d'une population de cellules, contenant des cellules normales sensibles et des cellules cancéreuses, on démontre l'existence de solutions triviales et leurs stabilité dans l'espace monodimensionnel, puis on considère la stabilité dans l'espace bidimensionnel. On étudie, aussi le cas des bifurcations.

Dans le dernier chapitre on considère un système d'équations différentielles impulsives général, on trouve les conditions d'existence globale des solutions, puis on montre les conditions de stabilité.

On termine ce mémoire par des conclusions, perspectives et une bibliographie.

Chapitre 1

Préliminaires

Dans ce chapitre, nous rappelons quelques définitions et résultats utiles pour la suite de ce mémoire.

1.1 Rayon spectral

Définition 1.1
Soit A une matrice $n \times n$. On dit que λ est une valeur propre de A s'il existe un vecteur U de $\mathbb{R}^n$ non nul, tel que $AU = \lambda U$. On dit alors que U est un vecteur propre de A associé à la valeur propre λ.

Définition 1.2
Soit A une matrice carrée à coefficients complexes, on appelle rayon spectral de A, et on note par $\varrho(A)$ le plus grand module des valeurs propres de A.

1.2 Théorème des fonctions implicites

Théorème 1.1 *[10]*
Supposons que X, Y, Z sont des espaces de Banach, $U \subset X$, $V \subset Y$ sont des ensembles ouverts, $F : U \times V \to Z$ est continuement différentiable, $(x_0, y_0) \in U \times V$, $F(x_0, y_0) = 0$ et $D_x F(x_0, y_0)$ est inversible. Alors il y'a un voisinage $U_1 \times V_1$ de (x_0, y_0) et une fonction $f : U_1 \to V_1$, $f(x_0) = y_0$ telle que : $F(x, y) = 0$ pour $(x, y) \in U_1 \times V_1$ si et seulement si $y = f(x)$. Si F est

de classe C^k, $k \geq 1$, (respectivement analytique) dans un voisinage de (x_0, y_0), alors f est de classe C^k (respectivement analytique) dans un voisinage de y_0.

1.3 Définitions et propriétés du flot

Définition 1.3

Soit X un ensemble non vide, une fonction $\Phi : \mathbb{R} \times X \to X$ est appelée un flot algébrique dans X, s'il satisfait la propriété suivante :

$$\Phi(s+t, x) = \Phi(s, \Phi(t, x)),\ \forall\ s, t \in \mathbb{R}\ et\ \forall\ x \in X.$$

Proposition 1 *[5]*

Si Φ est un flot algébrique dans l'ensemble X, alors pour chaque $x \in X$ on a : $\Phi(0, x) = x$.

Définition 1.4

Soit Φ un flot algébrique dans l'ensemble X et $x \in X$, alors l'ensemble $\{\Phi(t, x), t \in \mathbb{R}\}$ est appelé $\Phi-$orbite de x et il est noté par $C_\Phi(x)$.

Notation 2

On note la famille de tous les $\Phi-$orbite par $O(\Phi)$.

Théorème 1.2 *[5]*

Soit Φ un flot algébrique dans l'ensemble X, alors deux $\Phi-$orbite sont disjoints ou égaux.

Preuve: Soient $x, y \in X$ et $t \in \mathbb{R}$, tels que :

$C_\Phi(x) = \{\Phi(t, x), t \in \mathbb{R}\}$

$C_\Phi(y) = \{\Phi(t, y), t \in \mathbb{R}\}$

et $C_\Phi(x) \cap C_\Phi(y) \neq \emptyset$, alors $z \in C_\Phi(x) \cap C_\Phi(y)$, ainsi $\exists s_1 \in \mathbb{R}$, tel que $z = \Phi(s_1, x)$ et $s_2 \in \mathbb{R}$, tel que $z = \Phi(s_2, y)$, d'où $\Phi(s_1, x) = \Phi(s_2, y)$.

Et par suite :

$$\Phi(t, x) = \Phi(t - s_1 + s_1, x) = \Phi(t - s_1, \Phi(s_1, x)) = \Phi(t - s_1, \Phi(s_2, y)) = \Phi(t - s_1 + s_2, y)$$

donc, $\Phi(t-s_1+s_2,y)\in C_\Phi(y)$.

Ainsi $C_\Phi(x)\subseteq C_\Phi(y)$.

De la même façon, on démontre que :

$$C_\Phi(y)\subseteq C_\Phi(x),$$

par suite $C_\Phi(x)=C_\Phi(y)$. ■

Théorème 1.3 *[5]*

Soient Φ un flot algébrique dans l'ensemble X et la fonction $\Phi_t : X\to X$ définie par:

$$\Phi_t(x)=\Phi(t,x),\forall x\in X,\forall t\in\mathbb{R}.\ \textit{Alors}$$

a) pour chaque $t\in\mathbb{R}$, Φ_t est une application de X sur elle même.

b) l'ensemble $\{\Phi_t,t\in\mathbb{R}\}$ est un sous-groupe abélien du groupe de toutes les permutations de X, de plus pour chaque $s,t\in\mathbb{R}$, on a $\Phi_s\circ\Phi_t=\Phi_{s+t}$.

Preuve:

a) Soient $t\in\mathbb{R}$ et $x,y\in X$ avec $x=y$, on a :

$$\Phi_t(x)=\Phi(t,x)=\Phi(t,y)=\Phi_t(y).$$

Donc Φ_t est bien une application.

b) Soient $s,t\in\mathbb{R}$ et $x\in X$ tels que :

$$\Phi_s\circ\Phi_t : X\to X\to X$$

$$\Phi_{s+t} : X\to X$$

$$\left(\Phi_s\circ\Phi_t\right)(x)=\Phi_s\left(\Phi_t(x)\right)=\Phi_s(\Phi(t,x))=\Phi(s,\Phi(t,x))=\Phi(s+t,x)=\Phi_{s+t}(x)$$

d'où

$$\Phi_s\circ\Phi_t=\Phi_{s+t}.$$

Montrons que l'ensemble $\{\Phi_t, t \in \mathbb{R}\}$ est un sous-groupe abélien du groupe de toutes les permutations de X.

1-Φ_t est une permutation de X pour chaque $t \in \mathbb{R}$, car $\Phi_t^{-1} = \Phi_{-t} : X \to X$.

2-$\{\Phi_t, t \in \mathbb{R}\} \neq \emptyset$ car $Id_X = \Phi_0$ est une permutation de X.

3-Soient $s,\ t \in \mathbb{R}$, donc $\Phi_s \circ \Phi_t^{-1} = \Phi_s \circ \Phi_{-t} = \Phi_{s-t} \in \{\Phi_t, t \in \mathbb{R}\}$, alors l'ensemble $\{\Phi_t, t \in \mathbb{R}\}$ est un sous-groupe du groupe de toutes les permutations de X.

De plus, $\forall s,\ t \in \mathbb{R}$, on a :

$$\Phi_s \circ \Phi_t = \Phi_{s+t} = \Phi_{t+s} = \Phi_t \circ \Phi_s.$$

Par suite $\{\Phi_t, t \in \mathbb{R}\}$ est un sous-groupe abélien du groupe de toutes les permutations de X. $\blacksquare$

Théorème 1.4 *[5]*

Soit Φ un flot algébrique dans l'ensemble X.

(a) Pour chaque $x \in X$, l'ensemble $\{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,x) = x\}$ est un sous-groupe additive de $\mathbb{R}$.

(b) Si $x, y \in X$ et $C_\Phi(x) = C_\Phi(y)$ alors :

$$\{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,x) = x\} = \{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,y) = y\}.$$

Preuve:

(a) Si $x \in X$, alors $\Phi(0,x) = x$.

1-$\{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,x) = x\} \neq \emptyset$, car $\Phi(0,x) = x$, i.e. $0 \in \{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,x) = x\}$.

2-Soient $s, r \in \{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,x) = x\}$, donc $\Phi(s,x) = x$ et $\Phi(r,x) = x$, d'où

$$\Phi(s,x) = \Phi(r,x) = x.$$

On a :

$$x = \Phi(0,x) = \Phi_0(x) = \Phi_{r-r}(x) = \Phi_{-r+r}(x) = \Phi(-r+r,x) = \Phi(-r,\Phi(r,x)),$$

or

$$\Phi(-r,\Phi(r,x)) = \Phi(-r,x) = x,$$

donc

$$-r \in \{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,x) = x\}.$$

Et

$$\Phi(s-r,x) = \Phi(s, \Phi(-r,x)) = \Phi(s,x) = x,$$

d'où

$$s - r \in \{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,x) = x\},$$

alors l'ensemble $\{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,x) = x\}$ est un sous-groupe additive de $\mathbb{R}$.

(b) Montrons d'abord que :

$$\{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,x) = x\} \subset \{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,y) = y\}.$$

Soit $r \in \{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,x) = x\}$, et par suite $\Phi(r,x) = x$, comme $C_\Phi(x) = C_\Phi(y)$, on a

$$x = \Phi(r,x) = y = \Phi(0,y), \text{ donc } r \in \{t \in \mathbb{R}, \Phi(t,y) = y\}.$$

De la même façon, on démontre l'inclusion inverse. ■

1.4 Sur les équations différentielles

1.4.1 Existence et unicité

Soient J un intervalle ouvert de $\mathbb{R}$, D un ouvert de $\mathbb{R}^n$ et $f : J \times D \to \mathbb{R}^n$ une fonction continue. On considère le problème de Cauchy suivant :

$$\begin{cases} x' = f(t,x) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \tag{1.1}$$

où (t,x), $(t_0,x_0) \in J \times D$ avec (t_0,x_0) fixé dans $J \times D$.

Définition 1.5

Une solution de (1.1) sur l'intervalle $J \subset \mathbb{R}$ contenant le point t_0 est une fonction $x : J \to D$ vérifiant :

(i) $x \in C(J, D)$,

(ii) $x(t_0) = x_0$,

(iii) *x est différentiable en* $t \in J$ *et vérifie* $x'(t) = f(t, x(t))$ *pour* $t \in J$.

Le point (t_0, x_0) *est appelé la condition initiale du problème de Cauchy (1.1) et la fonction inconnue* x *dépend d'une seule variable* t.

Le résultat classique de la théorie des équations différentielles ordinaires consiste à prouver que le problème de Cauchy associé à (1.1) admet, sous certaines hypothèses de régularité, une solution unique. Sous sa forme générale, ce résultat sera décrit par le théoème de Cauchy-Lipschitz.

Le lemme ci-dessous montre que la résolution de l'équation (1.1) est équivalente à la résolution d'une équation intégrale.

Lemme 1.1 *[1]*

Une fonction $x : J \to D$ *est une solution du problème (1.1) si et seulement si*

(H_1) $x \in C(J, D)$,

(H_2) *pour tout* $t \in J$

$$x(t) = x_0 + \int_{t_0}^{t} f(s, x(s))ds. \tag{1.2}$$

En effet, si x est une solution du problème (1.1), alors x vérifie les hypothèses $(i), (ii)$ et (iii) de la définition précédente, l'équation (1.2) s'en déduit directement par intégration. Inversement, si x vérifie (H_1) et (H_2) et, du fait que f est continue de primitive x, alors x est différentiable et on a

$$x(t_0) = x_0, \; x' = f(t, x).$$

Définition 1.6

La fonction f *est dite localement lipschitzienne par rapport à la seconde variable si pour tout point* (t_0, x_0) *de* $J \times D$ *il existe* a, b *et* $K > 0$ *tels que l'ensemble*

$$\varepsilon = [t_0, t_0 + a] \times \{x \diagup \|x - x_0\| \leq b\} \subset J \times D$$

et f est K-lipschitzienne en x sur ε , c'est à dire, pour tout (t,x), $(t,y) \in \varepsilon$, on ait :

$$\|f(t,y) - f(t,x)\| \leq K \|y - x\| .$$

Théorème 1.5 *(Théorème de Cauchy-Lipschitz) [1]*
Si f est une fonction continue, localement lipschitzienne par rapport à la seconde variable, alors il existe $h > 0$ tel que le problème de Cauchy (1.1) admet une solution unique sur l'intervalle $[t_0, t_0 + h]$.

Pour démontrer ce théorème on utilise, en général, la méthode des approximations successives dans le but de construire des solutions approchées de l'équation intégrale (1.2) et ceci en formant la suite $(x_{(n)})$ définie par la relation de récurrence :

$$x_{(n+1)}(t) = x_0 + \int_{t_0}^{t} f(s, x_{(n)}(s))ds \tag{1.3}$$

où $x_{(0)}$ étant une fonction donnée.

En général, on prend $x_{(0)} = x_0$.

Preuve:
La preuve consiste à montrer que la suite $(x_{(n)})$ donnée par la relation (1.3) converge uniformément sur $[t_0, t_0 + h]$ vers une fonction x vérifiant (1.2), nous prouvons ensuite que cette solution est unique.

1-**Détérmination de la suite** $(x_{(n)})$:

Nous allons montrer ci-après l'existence d'un intervalle $[t_0, t_0 + h]$ avec $h > 0$, et d'une suite de fonctions continues $(x_{(n)})$ définie sur cet intervalle.
La continuité de f au point (t_0, x_0) de $J \times D$ entraine l'existence d'un voisinage de ce point sur lequel la fonction f est bornée. L'ensemble $J \times D$ étant supposé ouvert, il existe donc $a > 0$ et $b > 0$ (suffisamment petits) tels que $J_1 = [t_0, t_0 + a] \subset J$,

$A = \{x / \|x - x_0\| \leq b\} \subset D$ et f est lipschitzienne en x sur $\varepsilon_1 = J_1 \times A$.
L'ensemble ε_1 est fermé borné dans $\mathbb{R}^{n+1}$, donc il est compact. Ceci entraine que f est bornée

sur ε_1.

Posons

$$M = \sup_{(t,x)\in\varepsilon_1} \|f(t,x)\| < +\infty,\ \ h = \inf(a, b/M) \text{ et } S = C([t_0, t_0+h], A).$$

On se donne dans S une fonction $x_{(0)}$, et soit $(x_{(n)})$ la suite de fonctions définie sur $[t_0, t_0+h]$ et vérifiant la relation (1.3). On va montrer en premier temps que la suite $(x_{(n)}) \in S$.
En effet, pour $t \in [t_0, t_0+h]$ et $n = 0$, l'intégrale dans l'équation (1.3) est définie et continue en t. Donc la fonction $x_{(1)}$ est définie et continue. De plus, pour $t \in [t_0, t_0+h]$ on a :

$$\left\|x_{(1)}(t) - x_0\right\| = \left\|\int_{t_0}^{t} f(s, x_{(0)}(s))ds\right\| \leq \int_{t_0}^{t} M ds \leq Mh \leq b.$$

D'où $x_{(1)} \in S$. Supposons à présent que $x_{(n)} \in S$, alors pour tout $t \in [t_0, t_0+h]$
on a :

$$\left\|x_{(n+1)}(t) - x_0\right\| \leq M\left|t - t_0\right| \leq Mh \leq b,$$

c'est à dire $x_{(n+1)} \in S$. D'où la suite $(x_{(n)}) \in S$ pour tout $n \in \mathbb{N}$.

2- **Majorations préliminaires :**

La suite $(x_{(n)})$ étant définie. Comme f est lipschitzienne sur ε_1, il existe une constante $K > 0$ telle que :

$$\|f(t,x) - f(t,y)\| \leq K\|x - y\|. \tag{1.4}$$

Soit $n > 0$ et $t \in [t_0, t_0+h]$ où $h = \inf(a, b/M)$. Alors

$$\begin{aligned} \left\|x_{(n+1)}(t) - x_{(n)}(t)\right\| &= \left\|\int_{t_0}^{t} \left[f(s, x_{(n)}(s)) - f(s, x_{(n-1)}(s))\right] ds\right\| \\ &\leq K\left|\int_{t_0}^{t} \left\|x_{(n)}(s) - x_{(n-1)}(s)\right\| ds\right|. \end{aligned}$$

En tenant compte du fait que

$$\left\|x_{(1)}(t) - x_{(0)}(t)\right\| \leq b,$$

on vérifie par récurrence que, pour $t \in [t_0, t_0 + h]$ et pour $n \in \mathbb{N}$, on a :

$$\left\|x_{(n+1)}(t) - x_{(n)}(t)\right\| \leq b\frac{K^n \left|t - t_0\right|^n}{n!} \leq b\frac{K^n h^n}{n!}. \tag{1.5}$$

3- **Existence de la solution :**

La majoration (1.5) montre que la série de fonctions $\sum_{n=0}^{\infty}(x_{(n+1)}(t)-x_{(n)}(t))$ est normalement convergente, donc uniformément convergente sur $[t_0, t_0 + h]$. Comme $x_{(n)}$ peut s'écrire sous la forme :

$$x_{(n)}(t) = x_{(0)}(t) + \sum_{p=0}^{n-1}(x_{(p+1)}(t) - x_{(p)}(t)).$$

Il en résulte que la suite $(x_{(n)})$ converge uniformément sur $[t_0, t_0 + h]$ vers une fonction continue $x \in S$. Et d'après la relation (1.3), on en déduit que la suite de fonction $f(s, x_{(n)}(s))$ converge uniformément sur $[t_0, t_0 + h]$ vers la fonction $f(s, x(s))$.

Par le passage à la limite, on a : $\forall t \in [t_0, t_0 + h]$

$$x(t) = x_0 + \int_{t_0}^{t} f(s, x(s))ds.$$

C'est donc une solution du problème de Cauchy (1.1).

4-**Unicité de la solution :**

Supposons qu'il existe deux fonctions x_1, $x_2 \in S$ vérifiant (1.2) avec $x_1 \neq x_2$,

pour $t \in [t_0, t_0 + h]$ on a :

$$\begin{aligned} \|x_1(t) - x_2(t)\| &= \left\|\int_{t_0}^{t} \left[f(s, x_1(s)) - f(s, x_2(s))\right] ds\right\| \\ &\leq K \int_{t_0}^{t} \|x_1(s) - x_2(s)\| \, ds. \end{aligned}$$

D'après le lemme de Gronwall on obtient

$$x_1 - x_2 = 0,$$

d'où

$$x_1 = x_2.$$

■

Proposition 3 *[1]*

Supposons la condition du théorème de Cauchy-Lipschitz. Soit y une solution maximale de l'équation :

$$y' = f(t, y(t)),\ y(t_0) = y_0 \tag{1.6}$$

définie dans l'intérvalle maximal $[t_0, w_+)$, alors

$$w_+ < \infty \Longrightarrow \lim_{t \to w_+} \sup \|y(t)\| = \infty.$$

Théorème 1.6 *(Cauchy-Lipschitz) [1]*

Soit $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ est une application continue par rapport à la première variable t et localement lipschitzienne par rapport à la deuxième variable y, alors il existe au moins une solution maximale du problème (1.6).

Pour la preuve on a besoin du résultat suivant :

Théorème 1.7 *[1]*

Soit la fonction $f : [t_0, b] \times \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^n$, supposons qu'il existe $K > 0$ telle que

$$\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq K \|x - y\|,\ \textit{pour tout } x, y \in \mathbb{R}^n,\ \forall t \in [t_0, b]$$

alors le problème (1.6) a une solution unique sur $[t_0, b]$.

Preuve:

L'ensemble $I = \{\cup J :$ il existe une solution unique du problème (1.6) défini sur $J\ \}$

I est un ensemble non vide.

D'après le théorème (1.5), il existe $h > 0$ tel que (1.6) admet une seule solution de (1.6) $\forall t \in [t_0, t_0 + h]$, donc $J = [t_0, t_0 + h] \subset I$, d'où $I \neq \emptyset$. De plus I est maximal et la solution maximale est définie par $\widetilde{y}(t) = y \mid J$, y est une solution de (1.6) sur J.

Maintenant, supposns que $w_+ < \infty$ et que

$$\lim_{t \to w_+} \sup \|y(t)\| \leq K < \infty.$$

Ceci implique que pour chaque $\varepsilon > 0$, il existe $\delta > 0$ tel que $\|y(t)\| < \infty$ pour tout $t \in [t_0, w_+)$. Utilisant le fait que f est une fonction continue alors il existe $M > 0$ tel que

$$\|f(t,u)\| \leq M \text{ pour tout } (t,u) \in [t_0, w_+] \times \bar{B}(0,K).$$

Soit t_1, $t_2 \in [t_0, w_+)$, on a l'évaluation suivante

$$\|y(t_2) - y(t_1)\| \leq M\,|t_2 - t_1|\,.$$

Alors

$$\lim_{t \to w_+^-} y(t) := l < \infty,$$

ce qui permet le prolongement par continuité de y sur l'intervalle compact $[t_0, w_+]$. Maintenant on considère le problème suivant

$$z' = f(t, z(t)),\ z(w_+) = l.$$

Appliquant le théorème précédent on obtient une solution de $z' = f(t, z(t)),\ z(w_+) = l$ définie sur l'intervalle $I = (w_+, w_+ + h)$. Alors il existe y_1 solution du problème (1.6) qui est une continuation de y, d'où la contradiction. ■

1.4.2 Stabilité des solutions

On considère l'équation différentielle autonôme

$$x' = f(x),\ x \in \mathbb{R}^n \tag{1.7}$$

La solution d'équilibre de (1.7) est le point $\overline{x} \in \mathbb{R}^n$ telle que $f(\overline{x}) = 0$.

$\overline{x}$ est appelée, aussi solution stationnaire, état d'équilibre ou un point fixe de (1.7).

En trouvant la solution de (1.7), c'est naturel d'essayer de déterminer si elle est stable.

Définition 1.7 *(stabilité au sens de Lyapunov)*
La solution est dite stable si pour tout $\varepsilon > 0$, il existe $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$ telle que pour toute autre solution $y(t)$ de (1.7) satisfaisant

$$|\overline{x}(t_0) - y(t_0)| < \delta,$$

alors $|\overline{x}(t) - y(t)| < \varepsilon$, pour $t > t_0$, $t_0 \in \mathbb{R}$.

Définition 1.8 *(stable asymptotique)*
La solution est dite asymptotiquement stable si elle est stable et s'il existe une constante $b > 0$ telle que, si $|\overline{x}(t_0) - y(t_0)| < b$, alors

$$\lim_{t\to\infty} |\overline{x}(t) - y(t)| = 0.$$

Linéarisation :

Afin de détérminer la stabilité de $\overline{x}(t)$, on doit comprendre la nature des solutions proches de $\overline{x}(t)$.

Soit $x = \overline{x}(t) + y$, on a :

$$x' = \overline{x}'(t) + y' = f(\overline{x}(t)) + Df(\overline{x}(t))y + o(|y|^2), \tag{1.8}$$

où Df est la dérivée de f et $|.|$ note la norme sur $\mathbb{R}^n$.

Puisque $\overline{x}'(t) = f(\overline{x}(t))$, on obtient :

$$y' = Df(\overline{x}(t))y + o(|y|^2). \tag{1.9}$$

L'équation (1.9) décrit l'évolution des orbites proche de $\overline{x}(t)$.

Pour la question de stabilité, on s'intéresse au comportement des solutions arbitrairement proche de $\overline{x}(t)$, donc il est nécessaire d'étudier le système linéaire associe :

$$y' = Df(\overline{x}(t))y. \tag{1.10}$$

L'étude de la stabilité de $\overline{x}(t)$ nécessite l'étude des points suivants :

– Déterminer si $y = 0$ solution de (1.10) est stable.

– Montrer que la stabilité (respectivement l'instabilité) de $y = 0$ solution de (1.10) implique la stabilité (respectivement l'instabilité) de $\overline{x}(t)$.

Si $\overline{x}(t)$ est une solution d'équilibre i.e $\overline{x}(t) = \overline{x}$, alors $Df(\overline{x}(t)) = Df(\overline{x})$ est une matrice et la solution de (1.10) à travers le point $y_0 \in \mathbb{R}^n$ de $t = 0$ peut immédiatement être écrite comme

$$y(t) = e^{Df(\overline{x})t} y_0.$$

Théorème 1.8 *[35]*

Supposons que toutes les valeurs propres de $Df(\overline{x})$ ont la partie réelle strictement négative, donc la solution d'équilibre $x = \overline{x}$ du problème non linéaire (1.7) est asymptotiquement stable.

Définition 1.9

Soit $x = \overline{x}$ un point fixe de $x' = f(x)$, $x \in \mathbb{R}^n$ alors, $\overline{x}$ est appelé un point fixe hyperbolique si toutes les valeurs propres de $Df(\overline{x})$ ont la partie réelle non nulle.

Stabilité du point fixe d'une application linéaire :

Choisissons un point $y_0 \in \mathbb{R}^n$, l'orbite de y_0 sous l'application linéaire $y \longmapsto Ay$, $y \in \mathbb{R}^n$ est donnée par :

$$\{y_0, Ay_0, ..., A^m y_0, ...\}. \tag{1.11}$$

De (1.11) le point fixe $y = 0$ de l'application linéaire est asymptotiquement stable si toutes les valeurs propres en norme sont plus petites que 1, i.e le rayon spectral de A, $\varrho(A) < 1$.

Définition 1.10

Soit $\overline{x}$ un point d'équilibre de $x' = f(x)$, i.e $f(\overline{x}) = 0$. On note par $A = Df(\overline{x})$.

1) $\overline{x}$ s'appelle un puit si toutes les valeurs propres ont la partie réelle négative.

2) $\overline{x}$ s'appelle source si toutes les valeurs propres ont la partie réelle positive.

3) $\overline{x}$ s'appelle un point selle si A admet des valeurs propres à partie réelle positive et des valeurs propres à partie réelle négative.

Remarque 1.1

Etudier l'équation $x' = f(x)$*, ou l'équation* $x' = g(t,x)$*, est dans un sens identique car, en prenant* $y = (t,x)$ *et* $F(y) = (1, g(y))$*, l'équation* $x' = g(t,x)$ *s'écrit* $y' = F(y)$ *qui est de la forme* $x' = f(x)$*.*

1.4.3 Solutions périodiques

Soient E un espace de Banach, $\mathcal{L}(E)$ l'ensemble des applications linéaires continues de E dans E et $G\mathcal{L}(E)$ l'ensemble des applications inversibles de $\mathcal{L}(E)$.
Soit l'équation différentielle linéaire

$$X' = A(t)X + a(t),$$

avec $A \in C(\mathbb{R},\mathcal{L}(E))$, $a \in C(\mathbb{R},E)$ et E un espace de Banach de dimension finie.
Supposons que $A(t+T) = A(t)$ et $a(t+T) = a(t)$, $\forall t \in \mathbb{R}$ où $T > 0$.
D'après le théorème (1.7), il y'a une solution unique u de $X' = AX$, $X(0) = Id_E$.

Lemme 1.2 *[1]*

Soit $C \in G\mathcal{L}(E)$*. Alors il existe* $B \in \mathcal{L}(E)$ *tel que* $C = e^B$*.*

Théorème 1.9 *(Théorème de Floquet) [1]*
Il existe une fonction $T-$*périodique* $Q \in C^1(\mathbb{R},G\mathcal{L}(E))$ *et* $B \in \mathcal{L}(E)$ *telle que la représentation de Floquet* $u(t) = Q(t)e^{tB}$, $\forall t \in \mathbb{R}$ *est satisfaite, où* $e^{tB} = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(tB)^n}{n!}$.

Preuve:

Soit

$$v(t) = u(t+T)u^{-1}(T) = u(t+T)u(0,T).$$

Alors

$$v'(t) = u'(t+T)u^{-1}(T) = A(t+T)v(t) = A(t)v(t), \forall t \in \mathbb{R},$$

et

$$v(0) = I = Id_E.$$

De l'unicité de la solution de l'équation différentielle

$$X' = A(t)X,\ X(0) = I$$

dans $\mathcal{L}(E)$, il s'en suit que $v(t) = u(t)$ et d'où

$$u(t+T) = u(t)u(T),\ \forall t \in \mathbb{R}. \tag{1.12}$$

Puisque $u(t) \in G\mathcal{L}(E)$, il existe (par le lemme précédent) $B \in \mathcal{L}(E)$ tel que $u(T) = e^{TB}$. Maintenant, on défini $Q \in C^1(\mathbb{R}, G\mathcal{L}(E))$ par

$$Q(t) = u(t)e^{-tB}. \tag{1.13}$$

Alors, de (1.12) et (1.13) on a

$$Q(t+T) = u(t+T)e^{-(t+T)B},$$

d'où

$$Q(t+T) = u(t)u(T)e^{-TB}e^{-tB},$$

par suire

$$Q(t+T) = u(t)e^{-tB} = Q(t), \forall t \in \mathbb{R}.$$

Donc Q est T-périodique. ■

Corollaire 1.1 *[1]*

La transformation $X = Q(t)Y$ convertie l'équation linéaire

$$X' = A(t)X + a(t)$$

en une équation linéaire à coefficients constants

$$Y' = By + b(t),$$

où $b(t) = (Q(t))^{-1}a(t)$.

De
$$X' = (QY)' = Q'Y + QY',$$
il s'en suit que
$$Y' = Q^{-1}(AX + a - Q'Y) = Q^{-1}(AQ - Q')Y + b,$$
comme $Q(t) = u(t)e^{-tB}$, on a :

$$Q'(t) = u'(t)e^{-tB} - u(t)e^{-tB}B.$$

Donc
$$Q'(t) = A(t)Q(t) - Q(t)B.$$

En remplaçant Q' par $AQ - QB$, on obtient :

$$Y' = Q^{-1}(AQ - AQ + QB)Y + b,$$

ainsi
$$Y' = BY + b.$$

Les multiplicateurs de Floquet

Soit $u(T) = e^{TB} = u^{-1}(t)u(t+T)$, les valeurs propres de la matrice $u(T)$ sont appelées les multiplicateurs de Floquet.

Proposition 1.1 *[1]*

L'équation linéaire homogène T*-périodique* $X' = AX$ *admet une solution* T*-périodique non triviale* $u(t+T) = \mu u(t)$ *si et seulement si* $\mu = 1$ *est un multiplicateur de Floquet.*

Remarque 1.2

Les solutions de l'équation $X' = AX$ *où* $A(t+T) = A(t)$

i) sont stables si $|\mu| \leq 1$

ii) sont asymptotiquement stables si $|\mu| < 1$.

Chapitre 2

Un modèle mathématique de la chimiothérapie

2.1 Introduction

Dans ce chapitre on étudie le problème de stabilité des solutions triviales et l'existence des solutions périodiques non triviales, pour une certaine classe d'équations différentielles impulsives dans le plan. Plus précisément on considère un modèle mathématique décrivant la compétition entre les cellules normales et les cellules cancéreuses.

Le système d'équations différentielles étudié dans ce mémoire est un cas particulier des équations différentielles impulsives.

Les équations de ce genre sont trouvées dans presque tous les domaines des sciences appliqués. Généralement, elles décrivent des phénomènes qui sont soumis à des changements brusques et instantanés.

Le modèle étudié est donné par Panetta (1996), dans son modèle Panetta considère que les cellules normales et cancéreuses sont en interaction, et le traitement chimiothérapique agit sur les deux genres de cellules, Panetta envisage aussi, la résistance des cellules cancéreuses au traitement médical.

Les équations dynamiques considérés dans ce mémoire sont de type logistique et impulsive.

Panetta démontre qu'on peut choisir l'impulsion pour que le système obtenu admet une solution périodique.

Dans ce mémoire, on considère un modèle général impulsif qui décrit la dynamique des cellules normales et cancéreuses sous l'effet du traitement impulsif avec interaction entre les cellules normales et les cellules cancéreuses.

Plus présisément, on considère le système suivant :

$$x_1' = F_1(x_1, x_2) \tag{2.1}$$

$$x_2' = F_2(x_1, x_2) \tag{2.2}$$

$$x_1(t_i^+) = \theta_1(x_1(t_i), x_2(t_i)) \tag{2.3}$$

$$x_2(t_i^+) = \theta_2(x_1(t_i), x_2(t_i)) \tag{2.4}$$

Où $t_{i+1} - t_i = \tau > 0$, $\forall i = 0, 1, 2, ...$

$x_1, x_2 \in \mathbb{R}$, $\theta_1$et θ_2 sont deux fonctions positives homogènes.

Les variables et les fonctions sont :

x_1: la biomasse des cellules normales.

x_2: la biomasse des cellules cancéreuses.

$\theta_1(x_1(t_i), x_2(t_i)), \theta_2(x_1(t_i), x_2(t_i))$: les fractions des cellules normales et cancéreuses survivant au $i^{éme}$ traitement médical respectivement.

$F_1(x_1, x_2), F_2(x_1, x_2)$: la croissance de la biomasse des cellules normales et cancéreuses.

Dans cette étude on considère premièrement le problème $x_1' = g(x_1)$ où $g(x_1) = F_1(x_1, 0)$ avec l'impulsion $x_1(n\tau^+) = \theta(x_1(n\tau))$ et $\theta(x_1) = \theta_1(x_1, 0)$.

On suppose que l'équation (2.1) et (2.3), a une solution périodique stable qu'on appelle solution triviale. Elle peut correspendre au traitement préventif, cependant un tel traitement ne garantit pas l'éradication de la maladie. Le déplacement de l'équilibre de la situation des cellules non cancéreuses est modélisé comme un résultat de bifurcation de l'équilibre stable. L'évolution des cellules normales et cancéreuses sous le traitement chimiothérapique périodique est donné par le modèle (2.1)-(2.4). On étudie la dépendance de l'équilibre par rapport aux paramètres de l'impulsion qui sont la période τ entre les deux impulsions et la dose D appliquée à chaque traitement.

On démontre que τ et D ont des effets différents sur les deux cellules normales et cancéreuses.

C'est à dire, si τ dépasse un certain seuil les cellules cancéreuses peuvent être reconstitué et si la dose du médicament D est croissante au-dessus de certain volume, elle a un mauvais effet sur les deux types de cellules.

En termes mathématiques, la présence des impulsions donnent au système une nature mixte (continue et discrète).

2.2 Préliminaires

La solution $X = (x_1, x_2)$ du problème (2.1)-(2.4) est une fonction définie dans $\mathbb{R}^+$, avec des composantes positives, continuement différentiable dans $\mathbb{R}^+ - \{t_i\}_{i\geq 0}$ avec $t_0 = 0$ et elle satisfait (2.1)-(2.4).

X est appelé solution triviale si sa seconde composante est nulle, si non elle est appelée solution non triviale.

X est appelé solution τ-périodique triviale (respectivement non triviale) si elle est triviale (respectivement non triviale) et $X(n\tau) = X((n+1)\tau)$ pour tout $n \geq 0$.

Dans notre étude, on considère que $\theta = (\theta_1, \theta_2)$ est positive, F et θ sont au moins de classe C^1sur $\mathbb{R}^2$.

Finalement, on suppose que $F_2(x_1, 0) = \theta_2(x_1, 0) = 0$ et $\theta_i(X) \neq 0$ pour $x_i \neq 0$, $i = 1, 2$.

Notre principal objectif est d'étudier la stabilité de la solution périodique triviale, la perte de stabilité pour quelques valeurs des paramètres, et l'apparition des solutions périodiques non triviales comme conséquence de cette perte de stabilité.

Soit Φ le flot associé à (2.1)-(2.2), on a :

$$X(t) = \Phi(t, X_0), \ 0 < t \leq \tau, \tag{2.5}$$

où $X_0 = X(0)$.

On suppose que le flot Φ est appliqué au temps τ, donc $X(\tau) = \Phi(\tau, X_0)$.

On note $X(\tau^+)$ l'état de la population après le traitement chimiothérapique, $X(\tau^+)$ est déterminé en fonction de $X(\tau)$ d'après l'équation (2.3) et (2.4).

On a : $X(\tau^+) = \theta(X(\tau)) = \theta(\Phi(\tau, X_0))$.

Soit Ψ l'opérateur défini par

$$\Psi(\tau, X) = (\Psi_1(\tau, X), \Psi_2(\tau, X)) = \theta(\Phi(\tau, X)) \tag{2.6}$$

et notons par $D_X\Psi$ la dérivée de Ψ par rapport à X.
Alors X est une solution τ-périodique de (2.1)-(2.4) si et seulement si

$$\Psi(\tau, X_0) = X_0 \tag{2.7}$$

i.e X_0 est un point fixe de $\Psi(\tau, .)$, et il est exponentiellement stable si et seulement si le rayon spectral $\varrho(D_X\Psi(\tau, .))$ est strictement inferieur à 1.
Le point fixe X_0 de $\Psi(\tau, .)$ est l'état initiale de (2.1)-(2.4) qui donne la solution τ-périodique vérifiant $X(0) = X_0$.
Par conséquent, pour chaque point fixe X_0 de $\Psi(\tau, .)$ est associée une solution τ-périodique et inversement.
On dit qu'un point fixe est trivial s'il est associé à une solution périodique triviale.
Le point fixe de $\Psi(\tau, .)$ peut être déterminé moyennant des méthodes de point fixe.

Dans notre cas, on suppose que le problème (2.1) et (2.3) avec $x_2 = 0$ a une solution τ_0-périodique stable noté x_s dans l'espace monodimensionnel. Notons que $\xi = (x_s, 0)$ est une solution τ_0-périodique de (2.1)-(2.4) dans l'espace de dimension 2.

2.3 Stabilité de la solution périodique triviale

Notons $x_0 = x(0)$ et $(x_0, 0)$ est la condition initiale pour ξ, alors $\xi(0) = (x_0, 0)$.

De la stabilité de x_s on obtient

$$\left| \frac{\partial\theta_1}{\partial x_1}(\Phi(\tau_0, (x_0, 0))) \frac{\partial\Phi_1}{\partial x_1}(\tau_0, (x_0, 0)) \right| < 1$$

On a

$$D_X\Psi(\tau_0, X) = D_X\theta(\Phi(\tau_0, X)) \frac{\partial\Phi}{\partial X}(\tau_0, X)$$

et

$$D_X\Psi(\tau_0, X) = \begin{pmatrix} \frac{\partial\theta_1}{\partial x_1} & \frac{\partial\theta_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial\theta_2}{\partial x_1} & \frac{\partial\theta_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial\Phi_1}{\partial x_1} & \frac{\partial\Phi_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial\Phi_2}{\partial x_1} & \frac{\partial\Phi_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tau_0 \\ X \end{pmatrix},$$

ce qui implique qu'au point $X_0 = (x_0, 0)$, on a

$$D_X\Psi(\tau_0, X_0) = D_X\theta(\Phi(\tau_0, X_0))\frac{\partial\Phi}{\partial X}(\tau_0, X_0)$$

$$D_X\Psi(\tau_0, X_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial\theta_1}{\partial x_1} & \frac{\partial\theta_1}{\partial x_2} \\ 0 & \frac{\partial\theta_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial\Phi_1}{\partial x_1} & \frac{\partial\Phi_1}{\partial x_2} \\ 0 & \frac{\partial\Phi_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tau_0 \\ X_0 \end{pmatrix}$$

La solution ξ est exponentiellement stable si et seulement si les deux inégalités suivantes sont vérifiées

$$\left|\frac{\partial\theta_1}{\partial x_1}(\Phi(\tau_0, X_0))\frac{\partial\Phi_1}{\partial x_1}(\tau_0, X_0)\right| < 1 \tag{2.8}$$

et

$$\left|\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}(\Phi(\tau_0, X_0))\frac{\partial\Phi_2}{\partial x_2}(\tau_0, X_0)\right| < 1. \tag{2.9}$$

On considère l'équation variationnelle associé au système (2.1)-(2.2). Elle est obtenue par la dérivation par rapport aux conditons initiales des deux cotés de (2.1)et(2.2).

$$\frac{d}{dt}(D_X\Phi(t, X_0)) = D_XF(\Phi(t, X_0))D_X\Phi(t, X_0),$$

avec la condition initiale $D_X\Phi(0, X_0) = Id_{R^2}$.

Calcul des dérivées partielles de Φ

$$\frac{\partial\Phi_1(t, X_0)}{\partial x_1} = \exp\left(\int_0^t \frac{\partial F_1(\xi(r))}{\partial x_1}dr\right)$$

$$\frac{\partial\Phi_2(t, X_0)}{\partial x_2} = \exp\left(\int_0^t \frac{\partial F_2(\xi(r))}{\partial x_2}dr\right)$$

$$\frac{\partial\Phi_1(t, X_0)}{\partial x_2} = \int_0^t \exp\left(\int_u^t \frac{\partial F_1(\xi(r))}{\partial x_1}dr\right)\left(\frac{\partial F_1(\xi(u))}{\partial x_2}\right)\exp\left(\int_0^u \frac{\partial F_2(\xi(r))}{\partial x_2}dr\right)du.$$

On a la stabilité exponentielle de ξ si

$$\left|\frac{\partial \theta_2}{\partial x_2}(\xi(\tau_0))\right| \exp \int_0^{\tau_0} \frac{\partial F_2(\xi(r))}{\partial x_2} dr < 1. \tag{2.10}$$

Théorème 2.1 *[21]*

Si les conditions (2.8) et (2.10) sont satisfaites, alors la solution triviale $\xi = (x_s, 0)$ *est exponentiellement stable.*

2.4 Cas critiques et bifurcation

Dans cette partie, on analyse les cas de bifurcation des solutions périodiques non triviales du système (2.1)-(2.4), pour cela on fait le changement de variable suivant

$$\tau = \tau_0 + \overline{\tau} \text{ et } X = X_0 + \overline{X}.$$

On a une solution périodique de (2.1)-(2.4) avec la condition initiale X (pour $\tau = \tau_0 + \overline{\tau}$ et $X = X_0 + \overline{X}$) si et seulement si

$$N(\overline{\tau}, \overline{X}) = 0 \tag{2.11}$$

où

$$N(\overline{\tau}, \overline{X}) = (N_1(\overline{\tau}, \overline{X}), N_2(\overline{\tau}, \overline{X})) = X_0 + \overline{X} - \Psi(\tau_0 + \overline{\tau}, X_0 + \overline{X}).$$

Si $(\overline{\tau}, \overline{X})$ est un zero de N, alors $(X_0 + \overline{X})$ est un point fixe de $\Psi(\tau_0 + \overline{\tau}, .)$.

Comme ξ est une solution τ_0-périodique triviale de (2.1)-(2.4), alors elle est associée au point fixe trivial X_0 de $\Psi(\tau_0, .)$, sa première composante est une solution stable de (2.1) et (2.3) dans l'espace de dimension une, d'où

$$1 - \left|\frac{\partial \theta_1(\xi(\tau_0))}{\partial x_1}\right| \left|\frac{\partial \Phi_1(\tau_0, (x_0, 0))}{\partial x_1}\right| \neq 0. \tag{2.12}$$

De (2.12), on déduit l'existence d'une branche de zero $(\overline{\tau}, (x_1(\overline{\tau}), 0))$ de N.

Donc, on a la branche des solutions triviales de (2.1)-(2.4).

On pose

$$D_X N(\overline{\tau}, \overline{X}) = \begin{pmatrix} a' & b' \\ c' & d' \end{pmatrix} \tag{2.13}$$

et $a' = a'_0$, $b' = b'_0$, $c' = c'_0$ et $d' = d'_0$ pour $(\overline{\tau}, \overline{X}) = (0, 0, 0)$.

On a

$$N(\overline{\tau}, \overline{X}) = (N_1(\overline{\tau}, \overline{X}), (N_2(\overline{\tau}, \overline{X})),$$

c'est à dire

$$N(\overline{\tau}, \overline{X}) = X_0 + \overline{X} - \theta(\Phi(\tau_0 + \overline{\tau}, X_0 + \overline{X})).$$

En dérivant par rapport à X, on obtient

$$D_X N(\overline{\tau}, \overline{X}) = D_X(X_0 + \overline{X}) - D_X \Psi(\tau_0 + \overline{\tau}, X_0 + \overline{X}),$$

et

$$D_X N(\overline{\tau}, \overline{X}) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \frac{\partial \theta_1}{\partial x_1} & \frac{\partial \theta_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial \theta_2}{\partial x_1} & \frac{\partial \theta_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial \Phi_1}{\partial x_1} & \frac{\partial \Phi_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial \Phi_2}{\partial x_1} & \frac{\partial \Phi_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tau_0 + \overline{\tau} \\ X_0 + \overline{X} \end{pmatrix},$$

par suite

$$D_X N(\overline{\tau}, \overline{X}) = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \frac{\partial \theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial \Phi_1}{\partial x_1} + \frac{\partial \theta_1}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_1} & \frac{\partial \theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial \Phi_1}{\partial x_2} + \frac{\partial \theta_1}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_2} \\ \frac{\partial \theta_2}{\partial x_1}\frac{\partial \Phi_1}{\partial x_1} + \frac{\partial \theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_1} & \frac{\partial \theta_2}{\partial x_1}\frac{\partial \Phi_1}{\partial x_2} + \frac{\partial \theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tau_0 + \overline{\tau} \\ X_0 + \overline{X} \end{pmatrix},$$

on trouve

$$D_X N(\overline{\tau}, \overline{X}) = \begin{pmatrix} 1 - (\frac{\partial \theta_1}{\partial x1}\frac{\partial \Phi_1}{\partial x_1} + \frac{\partial \theta_1}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_1}) & -(\frac{\partial \theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial \Phi_1}{\partial x_2} + \frac{\partial \theta_1}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_2}) \\ -(\frac{\partial \theta_2}{\partial x_1}\frac{\partial \Phi_1}{\partial x_1} + \frac{\partial \theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_1}) & 1 - (\frac{\partial \theta_2}{\partial x_1}\frac{\partial \Phi_1}{\partial x_2} + \frac{\partial \theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_2}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tau_0 + \overline{\tau} \\ X_0 + \overline{X} \end{pmatrix}.$$

D'où

$$a' = 1 - \left(\frac{\partial \theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial \Phi_1}{\partial x_1} + \frac{\partial \theta_1}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_1}\right)(\tau_0 + \overline{\tau}, X_0 + \overline{X}),$$

$$b' = -\left(\frac{\partial \theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial \Phi_1}{\partial x_2} + \frac{\partial \theta_1}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_2}\right)(\tau_0 + \overline{\tau}, X_0 + \overline{X}),$$

$$c' = -\left(\frac{\partial\theta_2}{\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1}{\partial x_1} + \frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial\Phi_2}{\partial x_1}\right)(\tau_0 + \overline{\tau}, X_0 + \overline{X}),$$

et

$$d' = 1 - \left(\frac{\partial\theta_2}{\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1}{\partial x_2} + \frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial\Phi_2}{\partial x_2}\right)(\tau_0 + \overline{\tau}, X_0 + \overline{X}).$$

Pour $(\overline{\tau}, \overline{X}) = (0, 0)$ on a

$$D_X N(0,0) = D_X X_0 - D_X \Psi(\tau_0, X_0).$$

On sait que

$$D_X \Psi(\tau_0, X_0) = D_X \theta(\Phi(\tau_0, X_0)) \frac{\partial\Phi}{\partial X}(\tau_0, X_0)$$

c'est à dire

$$D_X \Psi(\tau_0, X_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial\theta_1}{\partial x_1} & \frac{\partial\theta_1}{\partial x_2} \\ 0 & \frac{\partial\theta_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial\Phi_1}{\partial x_1} & \frac{\partial\Phi_1}{\partial x_2} \\ 0 & \frac{\partial\Phi_2}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tau_0 \\ X_0 \end{pmatrix}.$$

Car

$$\frac{\partial\theta_2(x_1, 0)}{\partial x_1} = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial\Phi_2(t, x_1, 0)}{\partial x_1} = 0.$$

On obtient

$$D_X N(0,0) = \begin{pmatrix} 1 - (\frac{\partial\theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1}{\partial x_1}) & -(\frac{\partial\theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1}{\partial x_2} + \frac{\partial\theta_1}{\partial x_2}\frac{\partial\Phi_2}{\partial x_2}) \\ 0 & 1 - (\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial\Phi_2}{\partial x_2}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \tau_0 \\ X_0 \end{pmatrix}.$$

D'où

$$a'_0 = 1 - \left(\frac{\partial\theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1}{\partial x_1}\right)(\tau_0, X_0),$$

$$b'_0 = -\left(\frac{\partial\theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1}{\partial x_2} + \frac{\partial\theta_1}{\partial x_2}\frac{\partial\Phi_2}{\partial x_2}\right)(\tau_0, X_0),$$

$$c'_0 = 0,$$

et

$$d'_0 = 1 - \left(\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial\Phi_2}{\partial x_2}\right)(\tau_0, X_0),$$

avec

$$a'_0 > 0.$$

Remarque 2.1

Une condition nécessaire de bifurcation de solutions non triviales, est que le détérminant de la matrice jacobienne $D_X N(0,0)$ est nul. Ceci implique $d_0' = 0$. Dans ce cas, il reste à analyser si la bifurcation prend place.

Si $d_0' = 0$, les solutions périodiques non triviales qui bifurquent de la branche triviale correspondent à l'apparition de la tumeur dans le cas du modèle du cancer.

On a $N(0,0) = 0$. Posons $D_X N(0,0) = E$, alors on a $\dim Ker(E) = 1 = co\dim R(E)$.

On peut donc utiliser la méthode de réduction de Lyapunov-Schmidt.

On note par P et Q les projections sur $K(E)$ et $R(E)$ respectivement, tels que

$$P + Q = Id_{R^2}, \; PR^2 = span\,\{y_0\} = KerE,$$

où

$$y_0 = (\frac{-b_0'}{a_0'}, 1)$$

et

$$QR^2 = span\,\{(1,0)\} = R(E).$$

Alors

$$(I-P)R^2 = span\,\{(1,0)\} \text{ et } (I-Q)R^2 = span\,\{(0,1)\}\,,$$

(2.11) est équivalente à

$$\begin{cases} N_1(\overline{\tau}, \alpha y_0 + Z) = 0, \\ N_2(\overline{\tau}, \alpha y_0 + Z) = 0, \end{cases} \tag{2.14}$$

où

$$\alpha \in \mathbb{R}, \; Z = (Z_1, 0) \text{ et } (\overline{\tau}, \overline{X}) = (\overline{\tau}, \alpha y_0 + Z).$$

De l'équation (2.14), on a

$$\frac{\partial N_1(0,0)}{\partial x_1} = a_0' \neq 0.$$

En utilisant le théorème des fonctions implicites, il existe $\delta > 0$ et une fonction unique continue Z^* tels que

$$Z^*(\overline{\tau}, \alpha) = (Z_1^*(\overline{\tau}, \alpha), 0), \text{ avec } Z^*(0,0) = (0,0)$$

et

$$N_1(\overline{\tau}, \alpha y_0 + Z^*(\overline{\tau}, \alpha)) = 0$$

pour chaque $(\overline{\tau}, \alpha)$ tel que $|\alpha| < \delta$ et $|\overline{\tau}| < \delta$ et

$$\frac{\partial Z_1^*(0,0)}{\partial \alpha} = -\left(\frac{\partial N_1(0,0)}{\partial x_1}\right)^{-1} \frac{\partial N_1(0,0)}{\partial x_2} \frac{\partial x_2}{\partial \alpha} + \frac{b_0'}{a_0'},$$

i.e.

$$\frac{\partial Z_1^*(0,0)}{\partial \alpha} = 0.$$

Alors, on a

$$Z_\alpha^{*\prime}(0,0) = (0,0).$$

Par suite $N(\overline{\tau}, \overline{X}) = 0$ si et seulement si

$$f(\overline{\tau}, \alpha) = N_2(\overline{\tau}, (\frac{-b_0'}{a_0'}\alpha + Z_1^*(\overline{\tau}, \alpha), \alpha)) = 0. \tag{2.15}$$

Puisque $f(0,0) = 0$, il est nécessaire de calculer les dérivées supérieures de $f(\overline{\tau}, \alpha)$ jusqu'à l'ordre i tel que

$$D^i f(0,0) \neq 0.$$

Le développement de Taylor de f jusqu'a l'ordre 2 est

$$f(\overline{\tau}, \alpha) = \frac{\partial f}{\partial \alpha}(0,0)\alpha + \frac{\partial f}{\partial \overline{\tau}}(0,0)\overline{\tau} + A\overline{\tau}^2 + B\alpha\overline{\tau} + C\alpha^2 + o(|\alpha|^2 + |\overline{\tau}|^2).$$

Calcul des premières dérivées partielles de f

Soit $\eta(\overline{\tau}) = \tau_0 + \overline{\tau}$, $\eta_1(\overline{\tau}, \alpha) = x_0 - \frac{b_0'}{a_0'}\alpha + Z_1^*(\overline{\tau}, \alpha)$, et $\eta_2(\overline{\tau}, \alpha) = \alpha$, alors on a

$$\frac{\partial f(\overline{\tau}, \alpha)}{\partial \overline{\tau}} = \frac{\partial}{\partial \overline{\tau}} \left(\eta_2 - \theta_2 \circ \Phi\left(\eta, \eta_1, \eta_2\right)\right)(\overline{\tau}, \alpha)$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f(\overline{\tau},\alpha)}{\partial \overline{\tau}} &= -\frac{\partial \theta_2}{\partial x_1}\left(\frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}}+\frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\right)(\overline{\tau},\alpha)\\ &\quad -\frac{\partial \theta_2}{\partial x_2}\left(\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}}+\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\right)(\overline{\tau},\alpha),\end{aligned}$$

mais

$$\frac{\partial \theta_2(\Phi(\eta,\eta_1,\eta_2))}{\partial x_1}(0,0)=0,$$

$$\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}(0,0)=0$$

et

$$\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}}(0,0)=0.$$

Donc

$$\frac{\partial f(0,0)}{\partial \overline{\tau}}=0.$$

Maintenant, on calcule

$$\frac{\partial f(\overline{\tau},\alpha)}{\partial \alpha}=\frac{\partial}{\partial \alpha}\left(\eta_2-\theta_2\circ\Phi\left(\eta,\eta_1,\eta_2\right)\right)(\overline{\tau},\alpha)$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f(\overline{\tau},\alpha)}{\partial \alpha} &= 1-\frac{\partial \theta_2}{\partial x_1}\left(\frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\left(-\frac{b_0'}{a_0'}+\frac{\partial Z_1^*}{\partial \alpha}\right)+\frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2}\right)(\overline{\tau},\alpha)\\ &\quad -\frac{\partial \theta_2}{\partial x_2}\left(\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\left(-\frac{b_0'}{a_0'}+\frac{\partial Z_1^*}{\partial \alpha}\right)+\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2}\right)(\overline{\tau},\alpha),\end{aligned}$$

or

$$\frac{\partial \theta_2(\Phi(\eta,\eta_1,\eta_2))}{\partial x_1}(0,0)=0,$$

$$\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}(0,0)=0$$

et

$$d_0'=1-\left(\frac{\partial \theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_2}\right)(\tau_0,X_0).$$

Pour $d_0'=0$, on obtient

$$\frac{\partial f(0,0)}{\partial \alpha} = 0.$$

On a

$$f(\overline{\tau}, \alpha) = A\overline{\tau}^2 + B\alpha\overline{\tau} + C\alpha^2 + o(|\overline{\tau}|^2 + |\alpha|^2).$$

Calcul de A

On a

$$\begin{aligned}
\frac{\partial^2 f(\overline{\tau},\alpha)}{\partial \overline{\tau}^2} &= \frac{\partial^2}{\partial \overline{\tau}^2}\left(\eta_2 - \theta_2 \circ \Phi\left(\eta, \eta_1, \eta_2\right)\right)(\overline{\tau}, \alpha) \\
\frac{\partial^2 f(\overline{\tau},\alpha)}{\partial \overline{\tau}^2} &= -\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial x_1^2}\left(\frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}} + \frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\right)^2 \\
&\quad -\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial x_2 \partial x_1}\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}}\left(\frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}} + \frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\right) \\
&\quad -\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial x_2 \partial x_1}\frac{\partial \Phi_2}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\left(\frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}} + \frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\right) \\
&\quad -\frac{\partial \theta_2}{\partial x_1}\left(\frac{\partial^2 \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}^2} + 2\frac{\partial^2 \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1 \partial \overline{\tau}}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}} + \frac{\partial^2 \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1^2}\left(\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\right)^2\right) \\
&\quad -\frac{\partial \theta_2}{\partial x_1}\frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial^2 Z_1^*}{\partial \overline{\tau}^2} \\
&\quad -\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial x_1 \partial x_2}\frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}}\left(\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}} + \frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\right) \\
&\quad -\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial x_2 \partial x_1}\frac{\partial \Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\left(\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}} + \frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\right) \\
&\quad -\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial x_2^2}\left(\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}} + \frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\right)^2 \\
&\quad -\frac{\partial \theta_2}{\partial x_2}\left(\frac{\partial^2 \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial \overline{\tau}^2} + 2\frac{\partial^2 \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1 \partial \overline{\tau}}\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}} + \frac{\partial^2 \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1^2}\left(\frac{\partial Z_1^*}{\partial \overline{\tau}}\right)^2\right) \\
&\quad -\frac{\partial \theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial \Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial^2 Z_1^*}{\partial \overline{\tau}^2}.
\end{aligned}$$

Comme $\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial \Phi_1^2} = \frac{\partial \Phi_2}{\partial \overline{\tau}} = \frac{\partial \Phi_2}{\partial x_1} = \frac{\partial^2 \Phi_2}{\partial x_1 \partial \overline{\tau}} = 0$ pour $(\overline{\tau}, \alpha) = (0,0)$, on a

$$A = -\frac{\partial \theta_2\left(\xi(\tau_0)\right)}{\partial x_2}\frac{\partial^2 \Phi_2(\tau_0,(x_0,0))}{\partial \overline{\tau}^2}.$$

D'autre part

$$\frac{\partial^2 \Phi_2(t, X_0)}{\partial t^2} = 0$$

pour tout $0 \leq t \leq \tau_0$, d'où on conclue que

$$\frac{\partial^2 \Phi_2(\tau_0, (x_0, 0))}{\partial \overline{\tau}^2} = 0.$$

Ainsi $A = 0$.

Calcul de C

On a

$$\frac{\partial^2 f(\overline{\tau}, \alpha)}{\partial \alpha^2} = \frac{\partial^2}{\partial \alpha^2} \left(\eta_2 - \theta_2 \circ \Phi\left(\eta, \eta_1, \eta_2 \right) \right) (\overline{\tau}, \alpha),$$

d'où

$$\frac{\partial^2 f(\overline{\tau}, \alpha)}{\partial \alpha^2} = -\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial x_1^2} \left(\frac{\partial \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_1} \left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \frac{\partial Z_1^*}{\partial \alpha} \right) + \frac{\partial \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_2} \right)^2$$

$$-\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial x_1 \partial x_2} \left(\frac{\partial \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_1} \left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \frac{\partial Z_1^*}{\partial \alpha} \right) + \frac{\partial \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_2} \right)$$

$$\times \left(\frac{\partial \Phi_2(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_1} \left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \frac{\partial Z_1^*}{\partial \alpha} \right) \right)$$

$$-\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial x_1 \partial x_2} \left(\tfrac{\partial \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_1} \left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \tfrac{\partial Z_1^*}{\partial \alpha} \right) + \tfrac{\partial \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_2} \right) \tfrac{\partial \Phi_2(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_2}$$

$$-\frac{\partial \theta_2}{\partial x_1} \left(\tfrac{\partial^2 \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_1^2} \left(-\tfrac{b_0'}{a_0'} + \tfrac{\partial Z_1^*}{\partial \alpha} \right)^2 + 2 \tfrac{\partial^2 \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_2 \partial x_1} \left(-\tfrac{b_0'}{a_0'} + \tfrac{\partial Z_1^*}{\partial \alpha} \right) \right)$$

$$-\frac{\partial \theta_2}{\partial x_1} \left(\frac{\partial \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_1} \left(\frac{\partial^2 Z_1^*}{\partial \alpha^2} \right) + \frac{\partial^2 \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_2^2} \right)$$

$$-\frac{\partial^2 \theta_2}{\partial x_1 \partial x_2} \left(\frac{\partial \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_1} \left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \frac{\partial Z_1^*}{\partial \alpha} \right) + \frac{\partial \Phi_1(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_2} \right)$$

$$\times \left(\frac{\partial \Phi_2(\eta, \eta_1, \eta_2)}{\partial x_1} \left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \frac{\partial Z_1^*}{\partial \alpha} \right) \right)$$

$$-\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_1\partial x_2}\left(\frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\left(-\frac{b_0'}{a_0'}+\frac{\partial Z_1^*}{\partial\alpha}\right)+\frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2}\right)\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2}$$

$$-\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_2^2}\left(\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\left(-\frac{b_0'}{a_0'}+\frac{\partial Z_1^*}{\partial\alpha}\right)+\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2}\right)^2$$

$$-\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\left(\frac{\partial^2\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1^2}\left(-\frac{b_0'}{a_0'}+\frac{\partial Z_1^*}{\partial\alpha}\right)^2+2\frac{\partial^2\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2\partial x_1}\left(-\frac{b_0'}{a_0'}+\frac{\partial Z_1^*}{\partial\alpha}\right)\right)$$

$$-\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\left(\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial^2 Z_1^*}{\partial\alpha^2}+\frac{\partial^2\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2^2}\right).$$

Pour détérminer C, on doit calculer les termes suivants
$\frac{\partial Z_1^*(0,0)}{\partial\alpha}$, $\frac{\partial^2\Phi_2(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_1\partial x_2}$ et $\frac{\partial^2\Phi_2(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_2^2}$
On a déjà $\frac{\partial Z_1^*(0,0)}{\partial\alpha}=0$.
La fonction $\frac{\partial^2\Phi_2(t,X_0)}{\partial x_1\partial x_2}$ peut être obtenue de l'équation différentielle linéaire

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}\left(\frac{\partial^2\Phi_2(t,X_0)}{\partial x_1\partial x_2}\right) &= \left(\frac{\partial F_2\left(\xi(t)\right)}{\partial x_2}+\frac{\partial F_2\left(\xi(t)\right)}{\partial x_1}\right)\left(\frac{\partial^2\Phi_2(t,X_0)}{\partial x_1\partial x_2}\right)\\ &\quad+\frac{\partial^2 F_2\left(\xi(t)\right)}{\partial x_1\partial x_2}\frac{\partial\Phi_2(t,X_0)}{\partial x_2}+\frac{\partial^2 F_2\left(\xi(t)\right)}{\partial x_1^2}\frac{\partial\Phi_1(t,X_0)}{\partial x_2}\end{aligned}$$

avec la condition initiale

$$\frac{\partial^2\Phi_2(0,(x_0,0))}{\partial x_1\partial x_2}=0.$$

Alors, on a

$$\frac{d}{dt}\left(\frac{\partial^2\Phi_2(t,(x_0,0))}{\partial x_1\partial x_2}\right)=\frac{\partial F_2\left(\xi(t)\right)}{\partial x_2}\left(\frac{\partial^2\Phi_2(t,(x_0,0))}{\partial x_1\partial x_2}\right)+\frac{\partial^2 F_2\left(\xi(t)\right)}{\partial x_1\partial x_2}\frac{\partial\Phi_2(t,(x_0,0))}{\partial x_2}$$

avec

$$\frac{\partial^2\Phi_2(0,(x_0,0))}{\partial x_1\partial x_2}=0.$$

D'où

$$\frac{\partial^2\Phi_2(t,(x_0,0))}{\partial x_1\partial x_2}=\int_0^t\exp\left(\int_u^t\frac{\partial F_2\left(\xi(r)\right)}{\partial x_2}dr\right)\frac{\partial^2 F_2\left(\xi(u)\right)}{\partial x_1\partial x_2}\exp\left(\int_0^u\frac{\partial F_2\left(\xi(r)\right)}{\partial x_2}dr\right)du.$$

De la même façon, on obtient

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}\left(\frac{\partial^2\Phi_2(t,X_0)}{\partial x_2^2}\right) &= \frac{\partial F_2(\xi(t))}{\partial x_2}\left(\frac{\partial^2\Phi_2(t,X_0)}{\partial x_2^2}\right)+\frac{\partial^2 F_2(\xi(t))}{\partial x_2^2}\frac{\partial\Phi_2(t,X_0)}{\partial x_2}\\ &\quad+\frac{\partial^2 F_2(\xi(t))}{\partial x_2\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1(t,X_0)}{\partial x_2}+\frac{\partial F_2(\xi(t))}{\partial x_1}\frac{\partial^2\Phi_1(t,X_0)}{\partial x_2^2}\end{aligned}$$

avec la condition initiale

$$\frac{\partial^2\Phi_2(0,(x_0,0))}{\partial x_2^2}=0.$$

Ce qui donne

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}\left(\frac{\partial^2\Phi_2(t,(x_0,0))}{\partial x_2^2}\right) &= \frac{\partial F_2(\xi(t))}{\partial x_2}\left(\frac{\partial^2\Phi_2(t,X_0)}{\partial x_2^2}\right)+\frac{\partial^2 F_2(\xi(t))}{\partial x_2^2}\frac{\partial\Phi_2(t,X_0)}{\partial x_2}\\ &\quad+\frac{\partial^2 F_2(\xi(t))}{\partial x_2\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1(t,(x_0,0))}{\partial x_2}\end{aligned}$$

et

$$\frac{\partial^2\Phi_2(0,(x_0,0))}{\partial x_2^2}=0.$$

D'où

$$\begin{aligned}\frac{\partial^2\Phi_2(t,(x_0,0))}{\partial x_2^2} &= \int_0^t \exp\left(\int_u^t \frac{\partial F_2(\xi(r))}{\partial x_2}dr\right)\frac{\partial^2 F_2(\xi(u))}{\partial x_2^2}\exp\left(\int_0^u \frac{\partial F_2(\xi(r))}{\partial x_2}dr\right)du\\ &\quad+\int_0^t\left\{\exp\left(\int_u^t \frac{\partial F_2(\xi(r))}{\partial x_2}dr\right)\frac{\partial^2 F_2(\xi(u))}{\partial x_2\partial x_1}\right\}\\ &\quad\times\left\{\int_0^u \exp\left(\int_p^u \frac{\partial F_1(\xi(r))}{\partial x_1}dr\right)\left(\frac{\partial F_1(\xi(p))}{\partial x_2}\right)\exp\left(\int_0^p \frac{\partial F_2(\xi(r))}{\partial x_2}dr\right)dp\right\}du.\end{aligned}$$

Par conséquent

$$\begin{aligned}C &= -2\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_1\partial x_2}\left(-\frac{b_0'}{a_0'}\frac{\partial\Phi_1(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_1}+\frac{\partial\Phi_1(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_2}\right)\frac{\partial\Phi_2(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_2}\\ &\quad-\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_2^2}\left(\frac{\partial\Phi_2(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_2}\right)^2+2\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\frac{b_0'}{a_0'}\frac{\partial^2\Phi_2(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_2\partial x_1}-\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial^2\Phi_2(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_2^2}.\end{aligned}$$

Calcul de B

On a

$$\frac{\partial^2 f(\overline{\tau},\alpha)}{\partial\overline{\tau}\partial\alpha}=\frac{\partial}{\partial\overline{\tau}}\left(\frac{\partial}{\partial\alpha}\left(\eta_2-\theta_2\circ\Phi\left(\eta,\eta_1,\eta_2\right)\right)\right)(\overline{\tau},\alpha)$$

et

$$\frac{\partial^2 f(\overline{\tau},\alpha)}{\partial\overline{\tau}\partial\alpha} = -\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_1^2}\left(\frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial\overline{\tau}} + \frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial\overline{\tau}}\right)$$

$$\times\left(\frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \frac{\partial Z_1^*}{\partial\alpha}\right) + \frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2}\right)$$

$$-\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_2\partial x_1}\left(\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial\overline{\tau}} + \frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial\overline{\tau}}\right)$$

$$\times\left(\frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \frac{\partial Z_1^*}{\partial\alpha}\right) + \frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2}\right)$$

$$-\frac{\partial\theta_2}{\partial x_1}\left(\frac{\partial^2\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial\overline{\tau}\partial x_1} + \frac{\partial^2\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1^2}\frac{\partial Z_1^*}{\partial\overline{\tau}}\right)\left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \frac{\partial Z_1^*}{\partial\alpha}\right)$$

$$-\frac{\partial\theta_2}{\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial^2 Z_1^*}{\partial\overline{\tau}\partial\alpha}$$

$$-\frac{\partial\theta_2}{\partial x_1}\left(\frac{\partial^2\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial\overline{\tau}\partial x_2} + \frac{\partial^2\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1\partial x_2}\frac{\partial Z_1^*}{\partial\overline{\tau}}\right)$$

$$-\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_1\partial x_2}\left(\frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial\overline{\tau}} + \frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial\overline{\tau}}\right)\left(\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \frac{\partial Z_1^*}{\partial\alpha}\right)\right)$$

$$-\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_1\partial x_2}\left(\frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial\overline{\tau}} + \frac{\partial\Phi_1(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial\overline{\tau}}\right)\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2}$$

$$-\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_2^2}\left(\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial\overline{\tau}} + \frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial\overline{\tau}}\right)\left(\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\left(-\frac{b_0'}{a_0'} + \frac{\partial Z_1^*}{\partial\alpha}\right)\right)$$

$$-\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_2^2}\left(\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial\overline{\tau}} + \frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial Z_1^*}{\partial\overline{\tau}}\right)\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_2}$$

$$-\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\left(\left(\frac{\partial^2\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial\overline{\tau}\partial x_1}+\frac{\partial^2\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1^2}\frac{\partial Z_1^*}{\partial\overline{\tau}}\right)\left(-\frac{b_0'}{a_0'}+\frac{\partial Z_1^*}{\partial\alpha}\right)\right)$$

$$-\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\frac{\partial\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1}\frac{\partial^2 Z_1^*}{\partial\overline{\tau}\partial\alpha}$$

$$-\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\left(\frac{\partial^2\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial\overline{\tau}\partial x_2}+\frac{\partial^2\Phi_2(\eta,\eta_1,\eta_2)}{\partial x_1\partial x_2}\frac{\partial Z_1^*}{\partial\overline{\tau}}\right).$$

On sait que

$$\frac{\partial\Phi_1(t,(x_0,0))}{\partial x_1}=\exp\left(\int_0^t\frac{\partial F_1(\xi(r))}{\partial x_1}dr\right),$$

et

$$\frac{\partial\Phi_2(t,(x_0,0))}{\partial x_2}=\exp\left(\int_0^t\frac{\partial F_2(\xi(r))}{\partial x_2}dr\right),$$

donc

$$\frac{\partial^2\Phi_2(t,(x_0,0))}{\partial\overline{\tau}\partial x_2}=\frac{\partial F_2(\xi(t))}{\partial x_2}\exp\int_0^t\frac{\partial F_2(x_s(r),0)}{\partial x_2}dr$$

et de $f(\overline{\tau},\alpha)=N_2(\overline{\tau},(\frac{-b_0'}{a_0'}\alpha+Z_1^*(\overline{\tau},\alpha),\alpha))=0$, on obtient

$$\frac{\partial Z_1^*(0,0)}{\partial\overline{\tau}}=\frac{1}{a_0'}\frac{\partial\theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1(\tau_0,(x_0,0))}{\partial\overline{\tau}}.$$

Donc

$$\begin{aligned}B \;=\; & -\frac{\partial^2\theta_2}{\partial x_1\partial x_2}\left(\frac{\partial\Phi_1(\tau_0,(x_0,0))}{\partial\overline{\tau}}+\frac{\partial\Phi_1(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_1}\frac{1}{a_0'}\frac{\partial\theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1(\tau_0,(x_0,0))}{\partial\overline{\tau}}\right)\frac{\partial\Phi_2(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_2}\\ & -\frac{\partial\theta_2}{\partial x_2}\left(\frac{\partial^2\Phi_2(\tau_0,(x_0,0))}{\partial\overline{\tau}\partial x_2}+\frac{\partial^2\Phi_2(\tau_0,(x_0,0))}{\partial x_1\partial x_2}\frac{1}{a_0'}\frac{\partial\theta_1}{\partial x_1}\frac{\partial\Phi_1(\tau_0,(x_0,0))}{\partial\overline{\tau}}\right).\end{aligned}$$

Ainsi $f(\overline{\tau},\alpha)=\frac{\alpha}{2}(2B\overline{\tau}+C\alpha)+o(|\overline{\tau}|^2+|\alpha|^2)$.

Maintenant on étudie l'équation $f(\overline{\tau},\alpha)=0$ pour $(\overline{\tau},\alpha)$ proche de$(0,0)$.

Posons $f(\overline{\tau},\alpha)=\frac{\alpha}{2}\tilde{f}(\overline{\tau},\alpha)$, avec

$$\tilde{f}(\overline{\tau},\alpha)=2B\overline{\tau}+C\alpha+\frac{2}{\alpha}(|\overline{\tau}|^2+|\alpha|^2). \tag{2.16}$$

On a $\dfrac{\partial \tilde{f}(0,0)}{\partial \overline{\tau}} = 2B$ (respectivement $\dfrac{\partial \tilde{f}(0,0)}{\partial \alpha} = C$).

Donc pour $B \neq 0$ (respectivement $C \neq 0$).

Le théorème des fonctions implicites nous donne $\overline{\tau}$ en fonction de α (respectivement α en fonction de $\overline{\tau}$).

Si $BC \neq 0$, on a $\frac{\alpha}{\overline{\tau}} \simeq \frac{-2B}{C}$ au voisinage de $(0,0)$.

Si $BC = 0$, on a un cas indéterminé, et il est nécessaire de passer aux dérivées supérieures de f.

Théorème 2.2 *[21]*
Si on a $\left| \frac{\partial \theta_1}{\partial x_1}(\Phi(\tau_0,(x_0,0)) \frac{\partial \Phi_1}{\partial x_1}(\tau_0,(x_0,0)) \right| < 1$ *et* $d_0' = 0$*, alors*
a) si $BC \neq 0$ *, on a la bifurcation de solutions non triviales, de plus*

$$\frac{\alpha}{\overline{\tau}} \simeq \frac{-2B}{C}.$$

b) si $BC = 0$*, on a un cas indétérminé.*

2.5 Persistence de la tumeur

Dans Panetta (1996), on a étudié la stabilité des solutions triviales du modèle suivant

$$x_1' = r_1 x_1 (1 - \frac{x_1}{K_1} - \lambda_1 x_2) \tag{2.17}$$

$$x_2' = r_2 x_2 (1 - \frac{x_2}{K_2} - \lambda_2 x_1) \tag{2.18}$$

$$x_1(t_i^+) = T_1 x_1(t_i) \tag{2.19}$$

$$x_2(t_i^+) = T_2 x_2(t_i) \tag{2.20}$$

où

$$t_{i+1} - t_i = \tau_0, \ \forall i \in \mathbb{N},$$

et

$$\theta_j(x_1, x_2) = T_j x_j, \ j = 1, 2$$

où T_j est une constante positive qui dépend de la dose D du médicament.

Les variables et les paramètres sont

x_1 : la biomasse des cellules normales.

x_2 : la biomasse des cellules cancéreuses.

r_1, r_2 : les taux de croissance des cellules normales et cancéreuses respectivement.

K_1, K_2 : les capacités des cellules normales et cancéreuses respectivement.

λ_1, λ_2 : les paramètres d'interaction entre les cellules normales et les cellules cancéreuses.

τ_0 : la période entre deux traitements chimiothérapiques.

T_1, T_2 : les fractions des cellules normales et cancéreuses survivant respectivement, après l'injection du médicament.

Le modèle (2.17)-(2.20) décrit l'évolution des cellules normales et cancéreuses sous traitement chimiothérapique périodique.

Le problème (2.17) et (2.19) est obtenu pour $x_2 = 0$, et admet une solution τ_0-périodique $x_1(t,(x_0,0)) = x_s(t)$, $0 < t \leq \tau_0$.

Pour obtenir $x_s(t)$ on va résoudre l'équation logistique suivante :

$$x_1' = r_1 x_1 (1 - \frac{x_1}{K_1}).$$

On trouve

$$x_1(t) = \frac{K_1 x_0 e^{r_1 t}}{K_1 - x_0 + x_0 e^{r_1 t}},$$

i.e.

$$x_1(t) = \frac{K_1 x_0}{x_0 + (K_1 - x_0) e^{-r_1 t}}.$$

Comme $x_1(t,(x_0,0)) = x_s(t), \qquad 0 < t \leq \tau_0$, on a

$$x_s(t) = \frac{K_1 (T_1 - e^{-r_1 \tau_0})}{T_1 - e^{-r_1 \tau_0} + (1 - T_1) e^{-r_1 t}}, \qquad 0 < t \leq \tau_0. \tag{2.21}$$

On a

$$x_1(\tau_0^+) = x_0 = T_1 x_1(\tau_0) = T_1 \frac{K_1 x_0}{x_0 + (K_1 - x_0) e^{-r_1 \tau_0}}.$$

Donc

$$x_0 = T_1 \frac{K_1 x_0}{x_0 + (K_1 - x_0)e^{-r_1 \tau_0}}.$$

Puisque

$$x_0(x_0 + (K_1 - x_0)e^{-r_1 \tau_0}) - T_1 K_1 x_0 = 0,$$

c'est à dire

$$x_0 \left[x_0(1 - e^{-r_1 \tau_0}) + K_1 e^{-r_1 \tau_0} - T_1 K_1 \right] = 0.$$

Pour $x_0 \neq 0$, on a

$$x_0 = \frac{K_1(T_1 - e^{-r_1 \tau_0})}{1 - e^{-r_1 \tau_0}}.$$

Mais

$$x_1(t) = \frac{K_1 x_0}{x_0 + (K_1 - x_0)e^{-r_1 t}},$$

donc

$$x_1(t) = \frac{K_1(T_1 - e^{-r_1 \tau_0})}{T_1 - e^{-r_1 \tau_0} + (1 - T_1)e^{-r_1 t}}.$$

La solution donnée par (2.21) est définie et stable dans l'espace de dimension 1 si et seulement si $T_1 > e^{-r_1 \tau_0}$

i.e

$$\tau_0 > \frac{1}{r_1} \ln \left(\frac{1}{T_1} \right). \tag{2.22}$$

Pour déterminer la stabilité de la solution triviale $\xi = (x_s, 0)$ dans le plan, on doit calculer d_0'. On a

$$d_0' = 1 - \frac{T_2 e^{r_2 \tau_0}}{T_1^{r_2 \lambda_2 K_1 / r_1} e^{r_2 \lambda_2 K_1 \tau_0}},$$

i.e.

$$d_0' = 1 - T_1^{-r_2 \lambda_2 K_1 / r_1} T_2 e^{r_2 \tau_0 (1 - \lambda_2 K_1)}.$$

Si $d_0' > 0$, alors ξ est un équilibe stable du système (2.17)-(2.20).

Dans ce cas, on a

$$\frac{\ln(\frac{1}{T_1})}{r_1} < \tau_0 < \frac{\ln(T_1^{\frac{r_2 \lambda_2 K_1}{r_1}} T_2^{-1})}{r_2(1 - \lambda_2 K_1)}.$$

Remarque 2.2

La dérnière double inégalité nous donne les mêmes résultats obtenus dans Panetta (1996).

Si $d_0' = 0$*, on a une perte de stabilité, ceci correspond à*

$$\tau_0 = \frac{\ln(T_1^{\frac{r_2\lambda_2 K_1}{r_1}} T_2^{-1})}{r_2(1-\lambda_2 K_1)}, \tag{2.23}$$

ce qui implique que $\lambda_2 K_1 < 1$*, et que*

$$T_1^{\frac{r_2\lambda_2 K_1}{r_1}} > T_2. \tag{2.24}$$

Remarque 2.3

Dans Panetta (1996) $T_1 = e^{-\alpha_1 D}$ *et* $T_2 = e^{-\alpha_2 D}$ *où* D *est la dose du médicament injecté, et on obtient*

$$\frac{\alpha_2}{\alpha_1} > \frac{r_2}{r_1}(1 - 2\lambda_2 K_1). \tag{2.25}$$

Sous les conditions (2.22) et (2.23) on a, les conditions nécessaires pour avoir la bifurcation de solutions non triviales.

Soient

$$N(0,0) = 0 \text{ et } D_X N(0,0) = E,$$

$$\dim Ker(E) = 1 = co\dim \mathrm{Im}(E)$$

et

$$x_0 = \frac{K_1(T_1 - e^{-r_1\tau_0})}{1 - e^{-r_1\tau_0}}.$$

Si on prend $\lambda_2 = 0$*, alors on obtient*

$$B = -T_2 r_2 e^{r_2\tau_0} < 0 \text{ et } C = \frac{2T_2 r_2}{K_2}(e^{r_2\tau_0} - 1) > 0.$$

En Utilisant *a)* du théorème (2.2) on obtient le résultat suivant :

Théorème 2.3 *[21]*

Si la condition (2.22) est satisfaite et τ_0 *est donné par la formule (2.23), alors il existe* $\varepsilon_0 > 0$

tel que pour tout $|\lambda_2| < \varepsilon_0$*, le problème (2.17)-(2.20) a une solution* τ*-périodique non triviale, plus précisément il existe* $\beta > 0$ *tel que pour tout* $0 < \alpha < \beta$ *on a la solution* τ*-périodique non triviale* $\Phi\left(.,\left(x_0 - \frac{b_0'}{a_0'}\alpha + Z_1^*\left(\sigma(\alpha),\alpha\right),\alpha\right)\right)$*, avec* $\tau = \sigma(\alpha)$.

Chapitre 3

Les équations différentielles impulsives

Les équations différentielles impulsives décrivent l'évolution de systèmes dont l'état change rapidement, en certains instants. Dans la modélisation mathématique de ces processus, le changement de l'état prend place momentanément, et il est représenté par des sauts (discontinuités) dans l'état du système modélisé.
Les processus de tel caractère sont observés dans plusieurs domaines des sciences appliqués (la mécanique, la dynamique des populations, la biologie, ...etc).
Une équation différentielle impulsive est composée d'une partie continue, représentée par une équation différentielle ordinaire, et une partie discrète représentant les impulsions (équations algébriques).
Soit l'équation différentielle impulsive suivante :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t,x), \quad t \neq \tau_k(x), \\ \Delta x = I_k(x), \quad t = \tau_k(x),\, k \in \mathbb{N}. \end{cases} \tag{3.1}$$

Ici la fonction f est définie dans le domaine $D \subset \mathbb{R}^{n+1}$, est supposée suffisament régulière, les fonctions τ_k et I_k sont définies dans le domaine $\Omega \subset \mathbb{R}^n$, tel que $\{x \in \mathbb{R}^n, (t,x) \in D, t \in \mathbb{R}\} \subset \Omega$.
Soient les hypothèses suivantes :

H$_1$) Les fonctions $\tau_k : \Omega \to \mathbb{R}_+$ sont continues sur Ω.

H$_2$) $0 \equiv \tau_0(x) < \tau_1(x) < \tau_2(x)...,\ \lim\limits_{k\to\infty} \tau_k(x) = \infty,\ \forall\ x \in \Omega.$

Soient les ensembles suivants :

$$G_k = \{(t,x) \in D,\ \tau_{k-1}(x) < t < \tau_k(x)\}\ ,\ k \in \mathbb{N},$$

$$D_k = \{(t,x) \in D,\ \tau_{k-1}(x) < t \leq \tau_k(x)\}\ ,\ k \in \mathbb{N}$$

et

$$F_k = \{(t,x) \in D,\ \tau_{k-1}(x) \leq t \leq \tau_k(x)\}\ ,\ k \in \mathbb{N}.$$

On suppose que les ensembles G_k, D_k, et F_k sont non vides, et sont des domaines dans $\mathbb{R}^{n+1}$.

3.1 Existence et unicité de la solution

Notation 4

- $\sigma = \left\{(t,x) \in \mathbb{R}^{n+1},\ t = \tau_k(x)\right\}$, *J est un ensemble d'intérieur non vide de* $\mathbb{R}$,
- $PC\,(J,\mathbb{R}^n) = \{\Psi : J \to \mathbb{R}^n$ *continue pour tout $t \in J$, $t \neq \tau_k$, et en $t = \tau_k$, Ψ admet des discontinuités de première espèce, et elle est continue à gauche de* $\tau_k\}$,
- *E est l'operateur identité,*
- $PC^1\,(J,\mathbb{R}^n) = \{\Psi : J \to \mathbb{R}^n$ *différentiable en tout $t \neq \tau_k$, avec les dérivées* $\frac{d\Psi}{dt} \in PC\,(J,\mathbb{R}^n)\}$.

Définition 3.1

La fonction $\varphi : (\alpha,\beta) \to \mathbb{R}^n$ est appelée solution de (3.1) si les conditions suivantes sont satisfaites :

a) $(t,\varphi(t)) \in D$ pour $t \in (\alpha,\beta)$,

b) pour $t \in (\alpha,\beta)$, $t \neq \tau_k(\varphi(t))$, $k \in \mathbb{N}$, la fonction $\varphi(t)$ est différentiable et $\dfrac{d\varphi(t)}{dt} = f(t,\varphi(t))$,

c) la fonction $\varphi(t)$ est continue à gauche dans (α,β) et, si $t \in (\alpha,\beta), t = \tau_k(\varphi(t))$ et $t \neq \beta$, alors

$$\varphi(t+0) = \varphi(t) + I_k(\varphi(t)).$$

Considèrons la condition initiale suivante

$$(t_0, x_0) \in D. \tag{3.2}$$

Définition 3.2

La solution $\varphi \in PC^1((t_0, \beta), \mathbb{R}^n)$ *de (3.1) et (3.2) est définie dans l'intervalle de la forme* (t_0, β) *avec* $\varphi(t_0 + 0) = x_0$.

Dans le théorème suivant, on donne les conditions suffisantes pour l'existence et l'unicité de la solution du problème (3.1) et (3.2).

Théorème 3.1 *[4]*

Supposons que les conditions suivantes sont satisfaites :

a) La fonction $f : D \to \mathbb{R}^n$ *est continue dans* D_k, $k \in \mathbb{N}$,

b) Les fonctions $\tau_k : \Omega \to \mathbb{R}_+$, $k \in \mathbb{N}$ *sont continues dans* Ω,

c) $0 \equiv \tau_0(x) < \tau_1(x) < \tau_2(x)...,\ \lim\limits_{k\to\infty} \tau_k(x) = \infty$ *pour* $x \in \Omega$,

d) Pour tout $k \in \mathbb{N}$ *et* $(t_0, x_0) \in D \cap \sigma_k$, *il existe* $\beta > t_0$ *et la solution* $\varphi(t)$ *du problème (3.1) et (3.2) telle que* $(t, \varphi(t)) \in D_{k+1}$, $t \in (t_0, \beta)$.

Alors pour tout point $(t_0, x_0) \in D$, *il existe une solution* $\varphi : (t_0, \beta) \to \mathbb{R}^n$ *du problème (3.1) et (3.2). De plus, si la fonction* f *est continue et localement lipschitzienne par rapport à* x *dans le domaine* D, *et* $\psi : (t_0, \beta_1) \to \mathbb{R}^n$ *est une autre solution du problème (3.1) et (3.2), alors* $\psi(t) = \varphi(t)\ \forall\ t \in (t_0, \beta) \cap (t_0, \beta_1)$.

3.2 Stabilité de la solution

Soit φ une solution de (3.1) et (3.2), définie pour tout $t \in \mathbb{R}_+$ et soit $\{\tau_k\}_0^\infty$ les instants de l'effet impulsif de cette solution :

$$0 \equiv \tau_0 < \tau_1 < \tau_2 < ...,\ \lim_{k\longrightarrow\infty} \tau_k = \infty.$$

Comme les instants de l'effet impulsif des autres solutions $x(t)$ du système (3.1) et (3.2), peuvent ne pas coincider avec les instants τ_k, alors dans la définition de la stabilité de la solution φ, on ne peut pas exiger que la quantité $|x(t) - \varphi(t)|$ soit petite dans le voisinage des points τ_k.

Définition 3.3 *[4]*

La solution $x = \varphi$ *du système (3.1) et (3.2) est dite :*

$1-$ *Stable : si pour tout* $\varepsilon > 0$, *pour tout* $\eta > 0$ *et pour tout* $t_0 \in \mathbb{R}_+$*avec* $|t_0 - \tau_k| > \eta$, *il existe* $\delta > 0$ *telle que :*

$$si\ x_1 \in \Omega\ \ et\ \ |x_1 - \varphi(t_0)| < \delta,$$

on a

$$|x(t; t_0, x_1) - \varphi(t)| < \varepsilon,$$

pour tout $t \in J^+(t_0, x_1)$, $|t - \tau_k| > \eta$.

$2-$ *Uniformément stable : si pour tout* $\varepsilon > 0$, *pour tout* $\eta > 0$,*il existe* $\delta > 0$ *tel que*

$$si\ t_0 \in \mathbb{R}_+ avec\ \ |t - \tau_k| > \eta,\ \ et\ si\ x_1 \in \Omega,\ \ avec\ \ |x_1 - \varphi(t_0)| < \delta,$$

on a :

$$|x(t; t_0, x_1) - \varphi(t)| < \varepsilon,$$

pour tout $t \in J^+(t_0, x_1)$, $|t - \tau_k| > \eta$.

$3-$ *Attractive : si pour tout* $\eta > 0$, *pour tout* $t_0 \in \mathbb{R}_+$, *avec* $|t_0 - \tau_k| > \eta$, *il existe* $\lambda > 0$, *tel que :*

$$si\ \varepsilon > 0, avec\ x_1 \in \Omega, et\ \ |x_1 - \varphi(t_0)| < \lambda, il\ existe\ \sigma > 0, avec\ t_0 + \sigma \in J^+(t_0, x_1),$$

on a :

$$|x(t; t_0, x_1) - \varphi(t)| < \varepsilon,$$

pour tout $t \geq t_0 + \sigma$, *et pour tout* $t \in J^+(t_0, x_1)$, $|t - \tau_k| > \eta$.

$4-$ *Uniformément attractive : si pour tout* $\varepsilon > 0$, *il existe* $\lambda > 0$, *et pour tout* $\eta > 0$, $\exists \sigma > 0$, *tel que :*

$$si\ t_0 \in \mathbb{R}_+,\ \ avec\ \ |t_0 - \tau_k| > \eta,\ \ et\ si\ x_1 \in \Omega,\ \ avec\ \ |x_1 - \varphi(t_0)| < \lambda,$$

on a :

$$|x(t; t_0, x_1) - \varphi(t)| < \varepsilon,$$

pour tout $t \in J^+(t_0, x_1)$, $|t - \tau_k| > \eta$ *avec* $t_0 + \sigma \in J^+(t_0, x_1)$ *et* $\forall t \geq t_0 + \sigma$.

$5-$ *Asymptotiquement stable : si elle est stable et attractive.*

$6-$ *Uniformément asymptotiquement stable : si elle est uniformément stable et uniformément attractive.*

$7-$ *Exponentiellement stable : s'il existe* $A \geq 1$, *et il existe* $v > 0$, *pour tout* $\eta > 0$, *il existe* $\lambda > 0$ *tel que :*

$$si\ t_0 \in \mathbb{R}_+,\ avec\ |t_0 - \tau_k| > \eta,\ et\ si\ x_1 \in \Omega,\ avec\ |x_1 - \varphi(t_0)| < \lambda,$$

on a :

$$|x(t;t_0,x_1) - \varphi(t)| \leq A\,|x_1 - \varphi(t_0)|\,e^{-v(t-t_0)},$$

pour tout $t \in J^+(t_0,x_0)$, $|t - \tau_k| > \eta$.

$8-$ *Instable : s'il existe* $\varepsilon > 0$, *il existe* $\eta > 0$, *et il existe* $t_0 \in \mathbb{R}_+$, *avec* $|t_0 - \tau_k| > \eta$,

tel que :

$$si\ \delta > 0,\ il\ existe\ x_1 \in \Omega,\ avec\ |x_1 - \varphi(t_0)| < \delta,$$

on a :

$$|x(t;t_0,x_1) - \varphi(t)| \geq \varepsilon,$$

s' il existe $t \in J^+(t_0,x_1)$, $|t_0 - \tau_k| > \eta$.

3.3 Stabilité des systèmes linéaires

Soit le système linéaire homogène suivant avec l'effet impulsif en des instants constants τ_k , $k \in \mathbb{N}$:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = A(t)x, & t \neq \tau_k,\ \ t \in \mathbb{R}_+ \\ \Delta x = B_k x, & t = \tau_k,\ \ k \in \mathbb{N}. \end{cases} \tag{3.3}$$

Remarque 3.1

L'ensemble des solutions du système (3.3) est un espace vectoriel.

Théorème 3.2 *[4]*

Supposons que les conditions :

(C₁) $0 \equiv \tau_0 < \tau_1 < \tau_2 < ...,\ \lim_{k \longrightarrow \infty} \tau_k = \infty,$

(C_2) $A(.) \in PC(\mathbb{R}_+, \mathbb{C}^{n\times n})$, $B_k \in \mathbb{C}^{n\times n}$, $k \in \mathbb{N}$,

sont satisfaites avec $det(E + B_k) \neq 0$, $(k \in \mathbb{N})$.

Alors chaque solution du système (3.3) est stable (uniformément stable, asymptotiquemnt stable, uniformément asymptotiquement stable, instable) si et seulement si la solution $x = 0$ du système (3.3) est stable (uniformément stable, asymptotiquement stable, uniformément asymptotiquement stable, instable).

Si

$$det(E + B_k) \neq 0, \ (k \in \mathbb{N}),$$

alors

$$X(t) = w(t, 0), \quad t \in \mathbb{R}_+$$

est une matrice fondamentale du système (3.3), où

$$w(t,s) = \begin{cases} U_k(t,s), t, s \in (\tau_{k-1}, \tau_k), \\ U_{k+1}(t, \tau_k + 0)(E + B_k)U_k(\tau_k, s), \tau_{k-1} < s \leq \tau_k < t \leq \tau_{k+1}, \\ U_k(t, \tau_k)(E + B_k)^{-1}U_{k+1}(\tau_k + 0, s), \tau_{k-1} < s \leq \tau_k < t \leq \tau_{k+1}, \\ U_{k+1}(t, \tau_k + 0) \prod_{j=k}^{i+1} (E + B_j)U_j(\tau_j, \tau_{j-1} + 0)(E + B_i)U(\tau_i, s), \tau_{i-1} < s \leq \tau_i < \tau_k < t \leq \tau_{k-1}, \\ U_i(t, \tau_i) \prod_{j=i}^{k-1} (E + B_j)^{-1}U_{j+1}(\tau_j + 0, \tau_{j+1})(E + B_k)^{-1}U_{k+1}(\tau_k + 0, s), \\ \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \text{si } \tau_{i-1} < t \leq \tau_i < \tau_k < s \leq \tau_{k+1}, \end{cases}$$

avec $U_k(t, s)$, $t, s \in (\tau_{k-1}, \tau_k)$ est la matrice de Cauchy du système linéaire

$$\frac{dx}{dt} = A(t)x, (\tau_{k-1} < t \leq \tau_k).$$

On obtient :

$$x(t; t_0, x_1) = X(t)X^{-1}(t_0 + 0)x_1, \ t > t_0.$$

Théorème 3.3 *[4]*

Supposons que les conditions (C_1) et (C_2) sont satisfaites, avec det $(E + B_k) \neq 0$, $(k \in \mathbb{N})$, alors les solutions du système (3.3) sont :

1) – stable si et seulement si la matrice $X(t)$ est bornée dans $\mathbb{R}_+$, *2) – asymptotiquement stable si et seulement si* $\lim\limits_{t\to\infty} X(t) = 0$,

3) – instable si et seulement si la matrice $X(t)$ *n'est pas bornée dans* $\mathbb{R}_+$.

3.4 Systèmes non homogènes impulsifs

On considère le système non homogène suivant avec des instants constants de l'effet impulsif :

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = A(t)x + g(t), & t \neq \tau_k \\ \Delta x = B_k x + h_k, & t = \tau_k, \end{cases} \tag{3.4}$$

où $g \in PC(\mathbb{R}_+, \mathbb{R}^n)$, $h_k \in \mathbb{R}^n$, $k \in \mathbb{N}$, la solution générale de ce système est de la forme :

$Y = X + \eta$, où X est la solution du système (3.3) et η est la solution particulière du système (3.4). Du théorème (3.2), on obtient le résultat suivant :

Théorème 3.4 *[4]*
Si les conditions (C_1) *et* (C_2) *sont satisfaites, avec* $det(E + B_k) \neq 0$, $k \in \mathbb{N}$, *alors chaque solution du système (3.4) est stable (uniformément stable, asymptotiquement stable, uniformément asymptotiquement stable, instable) si et seulement si la solution* $x = 0$ *du système (3.3) est stable (uniformément stable, asymptotiquement stable, uniformément asymptotiquement stable, instable).*

Conclusions et perspectives

Dans ce travail on a étudié un modèle mathématique de la chimiothérapie du cancer. Il s'agit d'un système d'équations différentielles avec impulsions constantes. On a étudié le cas d'une impulsion périodique, on a établit les conditions de stabilité des solutions triviales, et la bifurcation de solutions non triviales.

Dans le dernier chapitre, on a établit les conditions de stabilité d'un système d'équations différentielles impulsives plus général, on a montré les conditions de stabilité.

Dans le futur, on envisage de considèrer un modèle mathématique plus complexe, où les impulsions peuvent dépendre de l'état. On propose d'étudier l'existence des solutions globales et leur stabilité. On pourrait aussi étudier le cas fonctionnel avec retard. En particulier, pour le cas du cancer l'étude de la diffusion de la tumeur dans un corps malade imposerait l'étude de modèle spatio-temporel régis par des équations aux dérivées partielles avec impulsions, ce cas nous intéresse, nous prévoyons de l'étudier dans un futur très proche.

Bibliographie

[1] H. Amann, Odinary Differntial Equations, Walter de Gruyter Berlin New York, 1990.

[2] D. D. Bainov, Impulsive Differential Equations, Longman 1993.

[3] D. D. Bainov and S. D. Milusheva, Justification of the averaging method for a system of differential equations with fast and slow variables with impulses, Z. Angew. Math. Phys. 32 (1981) 237-254.

[4] D. D. Bainov et P. S. Simenov, Systems with Impulse Effect Stability, Theory and Applications, Pharmaceutical Faculty, Medical Academy of Sofia. Flovdiv University, 1989.

[5] A. Beck, Continuous Flows in the Plane, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1974.

[6] B. G. Birkhead, E. M. Rakin, S. Gallivan, L. Dones and R. D. Rubens, A mathematical model of the development of drug resistance to cancer chemotheray, Eur. J. Cancer Clin. Oncol, 23 (9) (1987) 1421-1427.

[7] B. G. Birkhead and W.M. Gregory, A mathematical model of the effects of drug resistance in cancer chemotherapy, Math. Biosci. 72 (1) (1984) 59-69.

[8] A. Boucherif and A. Lakmeche, Ordinary differential equations with a discontinuous right-hand side: Influence of boundary data, Comm. Appl. Nonl. Anal, 2, 1 (1995) 85-94.

[9] H. Cartan, Calcul Differentiel, Serie Herman 1967.

[10] S. Chow and J. Hale, Methods of Bifurcation Theory, Springer-Verlag, New York Heidelberg Berlin, 1982.

[11] A. J. Coldman and J. H. Goldie, Role of mathematical modeling in protocol formulation in cancer chemotherapy, Cancer Treat. Rep. 69 (10) (1985) 1041-1045.

[12] I. Cornil, D. Theodorescu, S. Man, M. Herlyn, J. Jambrosic and R. S. Kerbel, Fibroblast cell interactions with human melanoma cells affect tumor cell growth as a function of tumo progression. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88 (1991) 6028-6032.

[13] A. B. Dishliev and D. D. Bainov, Conditions for the absence of the phenomenon 'beating' for systems of impulse differential equations, Bull. Inst. Math. Acad. Sin. 13 n° 3 (1985) 237-256.

[14] J. Dugundji and A. Granas, Fixed Point Theory, Monografie Matem. PWN, Warszawa 1982.

[15] P. W. Eloe and J. Henderson, A boundary value problem for a system of ordinary differential equations with impulse effects, 1999.

[16] R. A. Gatenby, Population ecology issues in tumor growth, Cancer Res. 51 (1991) 2542-2547.

[17] W. M. Gregory, B. G. Birkhead and R. L. Souhami, A mathematical model of drug resistance applied to treatment for small-cell lung cancer, J. Clin. Oncol, 6 (3) (1988) 457-461.

[18] D. Guo, Existence of solutions of boundary value problems for nonlinear second order impulsive differential equations in Banach spaces, J. Math. Anal. App. 181, (1994) 407-421.

[19] G. Iooss, Bifurcation of maps and applications, Study of mathematics, North-Holland 1979.

[20] A. Lakmeche and A. Boucherif, Impulsive second order differential equations, Dynamics of Continuous, Discrete and Impulsive Systems, 2002.

[21] A. Lakmeche and O. Arino, Bifurcation of non trivial periodic solutions of impulsive differential equations arising chemotherapeutic treatment, Dyn. Cont. Dis. Imp. Syst. 7(2000)2, 263-285.

[22] A. Lakmeche and O. Arino, Nonlinear mathematical model of pulsed-therapy of heterge-neous tumor, 2001.

[23] V. Lakshmikantham, D. D. Bainov and P. S. Simeonov, Theory of Impulsive Differential Equations, World Scientific, Singapore, 1989.

[24] S. A. La Rocca, M. Grossi, G. Fallone, S. Alemà and F. Tato, Interaction with normal cells suppresses the transformed phenotype of v-myc-transformed quail muscle cells, Cel 58 (1989) 123-131.

[25] H. F. Leckar and L. L. Vendite, On the size stable distribution in a mathematical model for tumor cell growth reproducing by fission and the cellular resistance problem, Advances in mathematical population dynamics-Molecules, cells and Man, 207-223, Series in mathematical biology and medecine 1997.

[26] A. L. Liotta, Cancer cell invasion and metastasis, Scientific American (1992) 54-63.

[27] J. C. Panetta, A mathematical model of drug resistant: Heterogeneous tumors, Mathematical Biosc., 147 (1998) 41-61.

[28] J. C. Panetta, A mathematical model of periodically pulsed chemotherapy: tumor recurrence and metastasis in a competition environment, Bulletin of Mathematical Biology, Vol.58, n°3 (1996) 425-447.

[29] J. C. Panetta and J. A. Adam, A mathematical model of cycle-specific chemotherapy, Math. Comp. Model., 22 (2) (1995) 67-82.

[30] H. Reinhard, Equations Differentielles, fondements et applications, Gauthier-Villars, 1982.

[31] R. Rosen, Role of mathematical modeling in protocol formulation in cancer chemotherapy, Cancer Treat. Rep, 70 (12) (1986), 1461-1462.

[32] R. T. Shimke, Gene amplification, drug resistance and cancer, Cancer Res., 44 (1984) 1735-1742.

[33] H. E. Skipper, On mathematical modeling of critical variables in cancer treatment goals: better understanding of the past and better planning in the future, Bull. Math. Biol.,48 (1986) (3) 253-278.

[34] S. H. Strogatz, Non linear Dynamics and Chaos, Addison-Wesley Publishing Company, 1994.

[35] S. Wiggins, Introduction to Applied Non Linear Dynamical Systems and Chaos, Springer, 1990.