

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID TLEMCCEN



Faculté des sciences
Département de Mathématiques

Mémoire de Master

présenté par

Atmani Soumia

Soutenu publiquement le : 09 juin 2019

Thème :

ANALYSE MATHÉMATIQUE D'UN MODÈLE DE POPULATION
CELLULAIRE À RETARD DISTRIBUÉ

Devant le jury composé de :

M. ALI MOUSSAOUI	Professeur, Université de Tlemccen	Président
M. SABRI BENSID	M.C.A, Université de Tlemccen	Membre du Jury
M. MOHAMMED MESK	M.C.A, Université de Tlemccen	Membre du Jury
M. YUCEF OUSSAMA BOUKARABILA	M.C.B, Université de Tlemccen	Membre du Jury
M. ABDENNASSER CHEKROUN	M.C.B, Université de Tlemccen	Encadrant

Année universitaire : 2018 - 2019

Remerciements

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu de m'avoir donné la santé, la force et la patience d'achever ce travail.

Mes sincères remerciements et mes profondes reconnaissances vont à mon encadrant Mr. Abdennasser CHEKROUN, pour tous ses conseils précieux au cours de la préparation de ce mémoire, sa disponibilité permanente, pour l'aide qu'il m'a apportée et pour ses idées qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Je tiens à remercier Mr Ali Moussaoui, pour l'honneur qu'il m'a donné d'avoir voulu de présider le jury.

J'adresse mes remerciements à Mr Sabri Bensid, à Mr Youcef Oussama Boukarabila, ainsi qu'à Mr Mohammed Mesk, pour avoir bien accepté donner de leur temps pour examiner ce mémoire.

À cet égard, j'adresse mes vifs remerciements à tous mes Professeurs durant les années d'études.

Mon remerciement, ma gratitude et mon respect vont à mes très chers parents pour leur soutien constant tout au long de mon cursus, leur efforts, leur appui morale et leur affection. Que Dieu les procure une long vie.

Un grand merci aussi à toute ma famille et en particulier à ma grand-mère, mon cher frère et mes chères sœurs qui m'ont toujours encouragé, aimé et orienté.

Je remercie avec beaucoup de sincérité tous mes collègues et mes meilleures amies pour les bons moments qu'on a passé ensemble.

Dédicaces

Du fond de mon cœur, je dédie ce travail

A mes parents pour tous leur amour, leur confiance et leur encouragement. Que dieu vous préserve et vous accorde la santé, le bonheur et la longue vie.

A la mémoire de ma grand-mère paternelle. Que dieu le tout puissant l'accueille en son vaste paradis.

A la plus chère au monde ma grand-mère maternelle.

A mon très cher frère Houssine et mes deux chères sœurs Nadia et Salima sans oublier ma nièce Dooa et mon neveu Yasser.

A tous les membres de ma grande famille sans exception.

A tous mes amis de l'université et d'ailleurs à mes chères amies de toujours : Imane A, Rania Nihel, Assia ,Imane K, Siham, Rahma, Khawla et Samia.

Table des matières

1	Théorie élémentaire des équations différentielles à retard	6
1.1	Introduction	6
1.2	Théorie générale	8
1.3	Méthode des pas	14
1.4	Stabilité locale et globale	17
1.4.1	Stabilité par linéarisation	18
1.4.2	Stabilité par Lyapunov	28
1.5	Équations différentielles et aux différences	31
2	Modèle de population cellulaire - Équations à retard	34
2.1	Modélisation de l'hématopoïèse	34
2.2	Modèle de Mackey	35
2.3	Modèle de la dynamique des CSHs structuré en âge - Équations différentielles et aux différences à retard distribué	38
2.4	Réduction en un système d'équations différentielles et aux différences à retard distribué	39
3	Stabilité globale de l'équilibre trivial et persistance	46
3.1	Stabilité asymptotique globale	46
3.2	Persistance	50
4	Stabilité locale et bifurcation de Hopf	53
4.1	Stabilité de l'état d'équilibre positif	55
4.2	Bifurcation de Hopf et solutions périodiques	58
5	Simulations numériques	63
6	Annexe	68
6.1	Méthode des caractéristiques	68
6.2	Résolution d'une EDR sous MATLAB - La commande DDE23	71
	Bibliographie	72

Prologue

Les équations différentielles ordinaires et partielles ont longtemps joué un rôle important pour comprendre, modéliser, et prévoir le futur des systèmes biologiques, physiques et épidémiologiques... Cependant, il s'est avéré, que les modèles simples n'arrivent pas à cerner la variété riche de la dynamique observée dans les systèmes naturels. Le décalage entre l'action et la réponse dans ces systèmes doit être inclus. Ce décalage peut signifier, par exemple, des durées de gestation dans des systèmes de dynamique de population, des périodes d'incubation dans des systèmes épidémiologiques ou des durées de division cellulaire dans des systèmes de population de cellules. Plus précisément, pour décrire un phénomène réellement, le système devrait, parfois, être modélisé par des équations différentielles avec des retards temporels.

A ce sujet, une contribution a été étudiée. Elle consiste à l'analyse mathématique d'un modèle différentiel à retard distribué décrivant la dynamique des cellules souches hématopoïétiques. Nous allons considérer le modèle suivant :

$$\begin{cases} Q'(t) = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) + 2(1 - K) \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da, \\ u(t) = \beta(Q(t))Q(t) + 2K \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da, \end{cases}$$

avec $a \mapsto D_\tau(a)$ est donnée par

$$D_\tau(a) := d_\tau(a) \exp\left(-\int_0^a d_\tau(s) ds\right), \quad 0 < a < \tau.$$

Les inconnus du système sont Q et u avec

Q : représente la densité des cellules souches hématopoïétiques en repos.

u : représente la densité des nouvelles cellules souches hématopoïétiques en prolifération.

Nous remarquons que le retard, exprimé par τ , apparaît dans le terme $\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da$. Dans ce cas, le retard signifie la durée de la division cellulaire. Le système ci-dessus est un couplage entre une équation différentielle à retard et une équation aux différences. Il est de la forme (le retard peut être discret ou distribué)

$$\begin{cases} Q'(t) &= F(Q(t), u_t), \\ u(t) &= G(Q(t), u_t), \end{cases}$$

en donnant une condition initiale $Q(0) = Q_0 \in \mathbb{R}$ et $u_0 = \phi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R})$. La fonction $u_t \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ est définie pour $t \geq 0$ par $u_t(\theta) = u(t + \theta)$ pour $\theta \in [-\tau, 0]$.

Ce système décrit l'évolution d'une population de cellules souches hématopoïétiques (voir [1]).

Je rappelle ici que l'hématopoïèse est le processus de production et de régulation des cellules sanguines dans la moelle osseuse. Toutes les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) sont produites à partir d'une même population de cellules appelées cellules souches hématopoïétiques (CSHs). Les CSHs ont la capacité de s'auto-renouveler et également de se différencier en tous types de cellules sanguines et nous supposons que les CSHs peuvent se trouver soit en phase de prolifération soit en phase de repos. A l'origine de ce modèle se trouvent les travaux de M.C. Mackey de l'université de McGill au Canada [19]. Mackey s'est intéressé à l'étude de l'évolution de la population des CSHs à l'aide de systèmes d'équations différentielles à retard. Ces modèles à retard permettent de mettre en évidence des comportements particuliers tels que l'existence de solutions oscillantes.

Le but de ce sujet est de comprendre comment on établit l'existence d'une bifurcation de Hopf pour ce système différentiel à retard. Il s'agit d'un travail théorique sur la stabilité des équilibres et l'existence d'une bifurcation de Hopf locale. Ces résultats ont été démontrés en grande partie dans [6]. Ce dernier s'accompagne d'un autre article [1] pour le traitement de la question de la stabilité globale de l'état d'équilibre trivial.

Ce mémoire s'articule en six chapitres. L'objectif du premier chapitre est de donner des notions de base pour se familiariser à la fois avec les modèles à retard et aussi avec les outils mathématiques qui permettent de les étudier. En grande partie, nous énonçons les résultats d'existence et de stabilité pour les équations différentielles à retard. Nous finissons ce chapitre par des propriétés d'une classe d'équations appelées "les équations différentielles et aux différences".

Dans le deuxième chapitre, nous avons initié la présentation du modèle abordé en parlant de la modélisation des systèmes biologiques et en particulier sur le processus d'hématopoïèse. L'approche des systèmes structurés a permis de construire un modèle à retard pour l'hématopoïèse. Nous avons traité aussi dans ce chapitre la positivité, la bornitude et la non-bornitude des solutions de ce modèle.

Les chapitres 3 et 4 sont consacrés à l'étude du comportement asymptotique du modèle. Dans le chapitre 3, nous avons étudié la stabilité asymptotique globale de l'état trivial en utilisant l'approche de la fonctionnelle de Lyapunov. Le cas de la persistance des solutions est aussi considéré. Le chapitre 4 se focalise sur le traitement de la stabilité asymptotique de l'équilibre non-trivial et de la déstabilisation par une bifurcation de Hopf.

Dans le chapitre 5, une méthode numérique est détaillée pour simuler les solutions du problème considéré. Le dernier chapitre est présenté comme une annexe avec deux titres : la méthode des caractéristiques utilisée pour résoudre les équations de transport et un exemple d'illustration pour le solveur de MATLAB dde23.

Chapitre 1

Théorie élémentaire des équations différentielles à retard

1.1 Introduction

Les équations différentielles à retard sont des équations dans lesquelles un retard temporel apparaît dans les variables d'états. Les retards sont importants dans des problèmes où le comportement est affecté par la dépendance des variables d'états au temps passé. Ces équations sont également appelées : équations différentielles à argument retardé ou encore équations différentielles fonctionnelles. Plus précisément, une équation différentielle à retard (EDR) s'exprime mathématiquement sous une forme générale, pour $t \geq 0$, par

$$x'(t) = f(t, x(t), x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_p)), \quad (1.1)$$

avec $\tau_i \in \mathbb{R}^+$, pour $i = 1, p$, sont des constantes données. Encore plus généralement, un retard donné peut dépendre du temps $\tau_i := \tau_i(t)$ ou de la solution elle-même, c'est-à-dire $\tau_i := \tau_i(x(t))$, et dans ce cas, il est appelé un retard dépendant de l'état. Le cas $\tau_i = 0$ pour tout $i = 1, p$ correspond clairement à une équation différentielle ordinaire (EDO), pour $t \geq 0$,

$$x'(t) = f(t, x(t)).$$

Cette classe d'équations différentielles à retard est utilisée dans plusieurs domaines de recherches. De nombreuses applications sont modélisées par des problèmes non linéaires telle que l'équation (1.1), que ça soit, par exemple, en automatique, en économie, et pour notre but, en biologie. L'idée est que ces équations prennent en compte l'effet du passé où l'histoire qui pourrait être : la durée de gestation dans des systèmes de dynamique de population, la période d'incubation dans des systèmes épidémiologiques ou la durée de division cellulaire dans des systèmes de population de cellules. Dans le cas où peu de données sont disponibles, on utilise habituellement un retard discret (d'où l'intérêt des EDRs à retard discret). Cependant, si assez de données sont à notre disposition, on utilise plutôt des retards exprimés sur des périodes (ou intervalles). Dans ce cas, on parle des retards distribués.

Dans la suite, nous allons illustrer ces équations par un choix de quelques exemples.

Exemple 1. Le modèle épidémiologique du paludisme¹ proposé par Ross en 1911 sans retard est donné par :

$$\begin{cases} I'_h(t) &= pb_1 I_m(t)(h - I_h(t))/h - (\mu_h + \nu_h)I_h(t), \\ I'_m(t) &= pb_2 I_h(t)(m - I_m(t))/h - (\mu_m + \nu_m)I_m(t), \end{cases} \quad (1.2)$$

où h désigne le nombre de population humaine totale et m le nombre de population de moustiques et les deux sont supposées constantes. $I_h(t)$ représente les infectés humains et $I_m(t)$ représente les infectés de moustiques à l'instant t . Avec

p : le taux de piqûre.

b_1 : la probabilité qu'un susceptible humain devient infecté après être piqué par une moustique infectée.

b_2 : la probabilité qu'une moustique devient infectée après le contact avec un humain infecté .

μ_h, μ_m : le taux de mortalité naturelle des humains et des moustiques, respectivement.

γ_h, γ_m : le taux de guérison des humains et des moustiques, respectivement.

Une modification de ce modèle est faite lorsque Ross a considéré dans (1.2) les délais d'incubation $\tau_1 = 0.5$ mois chez l'être humain et $\tau_2 = 0.6$ mois chez les moustiques,

$$\begin{cases} I'_h(t) &= pb_1 I_m(t - \tau_1)(h - I_h(t - \tau_1))/h - (\mu_h + \nu_h)I_h(t), \\ I'_m(t) &= pb_2 I_h(t - \tau_2)(m - I_m(t - \tau_2))/h - (\mu_m + \nu_m)I_m(t). \end{cases} \quad (1.3)$$

Le retard va du moment de la morsure au moment où l'être humain ou le moustique devient infectant.

Exemple 2. Le Modèle de proie-prédateur classique proposé par Lotka et Volterra en 1920 est donné par

$$\begin{cases} x'(t) &= a_1 x(t) - b_1 x(t)y(t), \\ y'(t) &= -a_2 y(t) + b_2 x(t)y(t), \end{cases} \quad (1.4)$$

avec la condition initiale $x(0) = x_0$ et $y(0) = y_0$. $x(t)$ représente la densité des proies et $y(t)$ est la densité des prédateurs à l'instant t . Les paramètres a_1, a_2, b_1 et b_2 sont des constantes positives telles que

a_1 : le taux de reproduction des proies.

b_1 : le taux de mortalité des proies dû aux prédateurs rencontrés.

a_2 : le taux de mortalité des prédateurs.

b_2 : le taux de reproduction des prédateurs en fonction des proies mangées.

En 1931, V. Volterra a examiné dans son étude des modèles de proie-prédateur, on cite le système d'équations différentielles à retard suivant,

$$\begin{cases} x'(t) = a_1 x(t) - b_1 x(t)y(t), \\ y'(t) = -a_2 y(t) + b_2 y(t) \int_{-\tau}^0 k(s)x(t+s)ds. \end{cases} \quad (1.5)$$

Volterra a supposé que la croissance des prédateurs en contact avec la proie n'est pas instantanée. La fonction k est censée décrire la manière dont le gain du prédateur à chaque instant t .

1. Le paludisme ou la malaria est une maladie infectieuse due à un parasite, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques.

Remarque 1. *Le système (1.3) est dit un système d'équations différentielles à retards discrets. Le système (1.5) est un système différentiel à retard distribué.*

1.2 Théorie générale

Considérons l'équation différentielle à retard suivante, pour $t \geq 0$,

$$x'(t) = f(x(t), x(t - \tau)), \quad \tau \in \mathbb{R}^+. \quad (1.6)$$

Pour commencer, le problème de Cauchy² associé à cette équation nécessite plus d'informations qu'un problème analogue sans retard. Dans un système différentiel ordinaire ($\tau = 0$), pour déterminer une solution unique, il suffit de donner l'état à l'instant initial en un point. Prenons l'exemple de l'équation à retard suivante :

$$\begin{cases} x'(t) = -\frac{\pi}{2}x(t-1), & t > 0, \\ x(0) = \frac{\sqrt{2}}{2}. \end{cases}$$

Ici la condition initiale est donnée en un seul point $t = 0$. Dans ce cas, nous avons deux solutions données par

$$t \mapsto \cos\left(\frac{\pi}{2}\left(t + \frac{1}{2}\right)\right) \quad \text{et} \quad t \mapsto \sin\left(\frac{\pi}{2}\left(t + \frac{1}{2}\right)\right).$$

Ceci dit que le problème, dans un sens, est mal posé avec ce choix de condition initiale. Pour qu'une équation différentielle à retard soit bien considérée, nous avons besoin de plus de détails. En effet, si on veut calculer $x'(0)$ dans l'équation (1.6), nous avons besoin d'une information sur $x(0)$ et $x(-\tau)$, et pour $x'(\epsilon)$, on doit connaître $x(\epsilon)$ et $x(\epsilon - \tau)$. Par conséquent, pour que le problème (1.6) soit bien posé et bien considéré, il est légitime de prendre une fonction initiale avec des valeurs sur l'intervalle $[-\tau, 0]$ de longueur τ . Soit ϕ tel que

$$x(\theta) = \phi(\theta), \quad \theta \in [-\tau, 0].$$

Dans la suite, nous supposons que $\tau \geq 0$ est un réel positif donné, $\mathbb{R} = (-\infty, +\infty)$, \mathbb{R}^n est l'espace vectoriel de dimension n muni de la norme $|\cdot|$. Soit C l'espace des fonctions continues sur $[-\tau, 0]$ à valeurs dans \mathbb{R}^n , c'est-à-dire,

$$C := \mathcal{C}^0([-\tau, 0], \mathbb{R}^n).$$

L'espace C est un espace de Banach muni de la norme de la convergence uniforme $\|\cdot\|$ donnée par

$$\|\psi\| = \sup_{-\tau \leq \theta \leq 0} |\psi(\theta)|, \quad \text{avec} \quad \psi \in C.$$

Le choix de cette espace permet de récupérer et d'établir la plupart des résultats qui nous intéressent (existence, unicité, stabilité,...ect). Nous avons besoin aussi de définir la notion d'une fonction appelée la fonction de translation x_t élément de C donnée par

$$x_t(\theta) = x(t + \theta), \quad -\tau \leq \theta \leq 0.$$

2. Un problème de Cauchy est un problème constitué d'une équation différentielle dont on recherche une solution vérifiant une certaine condition initiale.

Si nous notons par $x|_{[t-\tau, t]}$ la position de x entre les instants $t - \tau$ et t alors cette notation permet de déterminer $x'(t)$ en fonction des valeurs de x à un instant passé. Par conséquent, le système différentiel à retard peut donc s'écrire sous la forme

$$x'(t) = f(t, x|_{[t-\tau, t]}). \quad (1.7)$$

Dans ce cas, le domaine de $x|_{[t-\tau, t]}$ est $\mathcal{D}(x|_{[t-\tau, t]}) = [t - \tau, t]$. Nous remarquons que ce domaine dépend de t . En effet, il faut définir (\mathcal{F} est l'espace de l'état)

$$f : I \times \bigcup_{t \in I} \mathcal{F}([t - \tau, t], \mathbb{R}^n) \longrightarrow \mathbb{R}^n$$

et ce n'est pas du tout pratique à utiliser.

Remarque 2. Pour tout $s \in [t - \tau, t]$, on a $s - t \in [-\tau, 0]$. Si on pose $\theta = s - t$ alors $x|_{[t-\tau, t]}(s) = x(t + \theta) := x_t(\theta)$ avec

$$x_t : \theta \in [-\tau, 0] \mapsto x_t(\theta) = x(t + \theta) \in \mathbb{R}^n.$$

L'équation (1.7) s'écrit sous la forme

$$x'(t) = f(t, x_t), \quad \text{pour tout } t \geq 0,$$

avec f est définie sur $I \times \mathcal{F}([-\tau, 0], \mathbb{R}^n)$ à valeur dans \mathbb{R}^n . La fonction x_t est appelée **fonction de translation**.

Exemple 3. 1. Soit $x'(t) = ax(t - 1) + bx(t) = f(x_t)$, pour $t \geq 0$. Dans ce cas

$$f : \mathcal{F}([-1, 0], \mathbb{R}) \longrightarrow \mathbb{R}$$

$$\varphi \mapsto f(\varphi) = a\varphi(-1) + b\varphi(0).$$

2. Soit $x'(t) = g(t, x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_m))$ pour $t \geq 0$ avec $g : I \times \mathbb{R}^n \times \dots \times \mathbb{R}^n$. Cette équation s'écrit sous la forme $x'(t) = f(t, x_t)$ avec

$$f : I \times \mathcal{F}([-\tau, 0], \mathbb{R}^n) \longrightarrow \mathbb{R}^n$$

$$(t, \varphi) \mapsto f(t, \varphi) = g(t, \varphi(-\tau_1), \dots, \varphi(-\tau_m)),$$

avec $\tau = \max\{\tau_i, \quad i = 1, \dots, m\}$.

3. Soit l'équation différentielle à retard distribué

$$x'(t) = \int_{-\tau}^0 k(s)x(t+s)ds.$$

On peut mettre cette équation sous la forme $x'(t) = f(x_t)$ avec $f(\varphi) = \int_{-\tau}^0 k(s)\varphi(s)ds$.

D'une manière plus générale et comme expliqué ci-dessus, un système différentiel à retard discret ou distribué peut s'exprimer sous la forme

$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x_t), & t \geq 0, \\ x(t) = \phi(t), & t \in [-\tau, 0], \end{cases} \quad (1.8)$$

avec $f : \Omega \subseteq I \times C \rightarrow \mathbb{R}^n$ et $I = [0, b], [0, b)$ ou $[0, +\infty)$. Si $f(t, \varphi) = g(\varphi)$, alors l'équation (1.8) est dite autonome sinon elle est non autonome. L'équation (1.8) est dite linéaire et homogène si

$f(t, \varphi) = L(t)\varphi$ et elle est non homogène si $f(t, \varphi) = L(t)\varphi + h(t)$ avec $h(t) \neq 0$.

Notre objectif est d'obtenir des résultats d'existence et d'unicité de la solution de (1.8). Pour plus de généralité, nous traitons le problème suivant,

$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x_t), & t \geq \sigma, \\ x_\sigma(\theta) = \phi(\theta), & -\tau \leq \theta \leq 0. \end{cases} \quad (1.9)$$

avec $\sigma \in \mathbb{R}$ est le temps initial et $\phi \in C$ est l'état initial du système. Nous avons

$$x(\sigma + \theta) = \phi(\theta), \quad -\tau \leq \theta \leq 0 \quad \text{et} \quad \sigma - \tau \leq \sigma + \theta \leq \sigma.$$

Autrement dit, nous avons aussi $x(t) = \phi(t - \sigma)$, $\sigma - \tau \leq t \leq \sigma$.

Nous avons besoin d'une hypothèse classique sur la fonction f .

Définition 1. (*Lip*) f est Lipschitzienne si pour chaque $a, b \in \mathbb{R}$ et $M > 0$, il existe un $K > 0$ tel que,

$$|f(t, \phi) - f(t, \psi)| \leq K \|\phi - \psi\|, \quad a \leq t \leq b, \quad \|\phi\|, \|\psi\| \leq M.$$

K peut dépendre de l'intervalle $[a, b]$ et de la constante M .

Nous avons besoin de rappeler le lemme de Gronwall.

Lemme 1 (Lemme de Gronwall [16]). Soient u et g deux fonctions continues sur $[0, T]$ à valeurs positives. S'il existe $h > 0$ telles que :

$$u(t) \leq g(t) + h \int_0^t u(s) ds,$$

alors

$$u(t) \leq g(t) + h \int_0^t g(s) e^{h(t-s)} ds.$$

Dans la suite, nous avons la remarque importante suivante.

Remarque 3. Trouver la solution de (1.9), sur l'intervalle $[\sigma, \sigma + A]$ pour $A > 0$, est équivalent à résoudre l'équation intégrale

$$x(t) = \phi(0) + \int_\sigma^t f(s, x_s) ds, \quad \sigma \leq t \leq \sigma + A. \quad (1.10)$$

Nous utilisons implicitement le lemme suivant.

Lemme 2. ([24]) Si $x : [\sigma - \tau, \sigma + A] \rightarrow \mathbb{R}^n$ est continue, alors $t \mapsto x_t$ est une fonction continue de $[\sigma, \sigma + A]$ vers C .

Démonstration. D'après l'énoncé x est uniformément continue dans l'intervalle fermé borné $I = [\sigma - \tau, \sigma + A]$. Soit $\epsilon > 0$ donné, $\exists \delta > 0$ tel que pour $t, s \in I$, $|t - s| < \delta$ implique que $|x(t) - x(s)| < \epsilon$. Nous obtenons

$$|x_t(\theta) - x_s(\theta)| = |x(t + \theta) - x(s + \theta)| < \epsilon,$$

pour $\sigma \leq t, s \leq \sigma + A$ avec $|t - s| < \delta$ et $-\tau \leq \theta \leq 0$. \square

Pour obtenir nos résultats, nous avons besoin de citer le lemme suivant.

Lemme 3. ([24]) Soit $f : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction continue et satisfait les conditions de (Lip). Alors pour chaque intervalle fini $[a, b]$ et $M > 0$, il existe $L > 0$ tel que

$$|f(t, \psi)| \leq L, \quad t \in [a, b], \quad \|\psi\| \leq M.$$

Démonstration. Supposons que $\varsigma = \hat{0}$ est la fonction nulle sur C . Pour $t \in [a, b]$ et $\|\psi\| \leq M$ (K la constante de Lipschitz de f), nous avons

$$|f(t, \psi)| \leq |f(t, \psi) - f(t, \varsigma)| + |f(t, \varsigma)| \leq K|\psi - \varsigma| + |f(t, \varsigma)| \leq K\|\psi\| + |f(t, \varsigma)| \leq KM + P =: L,$$

avec $P = \max_{a \leq s \leq b} |f(s, \varsigma)|$. □

Notre objectif est de donner la preuve du résultat suivant.

Théorème 1. ([24]) Supposons que f est une fonction continue et satisfait la condition de Lipschitz (Lip), $\sigma \in \mathbb{R}$ et $M > 0$. Il existe $A > 0$, qui dépend que de M , tel que si $\phi \in C$ avec $\|\phi\| \leq M$, alors il existe une solution unique $x(t) = x(t, \phi)$ de (1.9) définie sur $[\sigma - \tau, \sigma + A]$. De plus, si K est la constante de Lipschitz de f associée à $[\sigma, \sigma + A]$ et M , alors

$$\max_{\sigma - \tau \leq \eta \leq \sigma + A} |x(\eta, \phi) - x(\eta, \psi)| \leq \|\phi - \psi\| e^{KA}, \quad \|\phi\|, \|\psi\| \leq M. \quad (1.11)$$

Démonstration. Supposons que $\|\phi\| \leq M$ et soit K la constante de Lipschitz de f sur l'ensemble $[\sigma, \sigma + \tau] \times \{\psi \in C : \|\psi\| \leq 2M\}$. Prenons L la borne de $|f|$ donnée dans le lemme 3 pour cet ensemble. Notons par $A = \min\{\tau, M/L\}$.

Pour une fonction continue $y(t)$ définie sur $[\sigma - \tau, \sigma + A]$ qui satisfait $y_\sigma(t) = \phi$ et $|y(t)| \leq 2M$ sur $[\sigma, \sigma + A]$, on peut définir une nouvelle fonction continue z sur l'intervalle $[\sigma - \tau, \sigma + A]$ donnée par

$$z(t) := \phi(0) + \int_\sigma^t f(s, y_s) ds, \quad \sigma \leq t \leq \sigma + A,$$

et $z(t) = \phi(t - \sigma)$ pour $\sigma - \tau \leq t \leq \sigma$. Cette fonction satisfait

$$|z(t)| \leq M + L(t - \sigma) \leq M + LA \leq 2M, \quad \sigma \leq t \leq \sigma + A.$$

Utilisons, dans la suite, la méthode d'approximations successives pour résoudre l'équation (1.10) et qui commence par l'itération initiale

$$x^{(0)}(t) = \phi(0), \quad \sigma \leq t \leq \sigma + A,$$

et $x^{(0)}(t) = \phi(t - \sigma)$ pour $\sigma - \tau \leq t \leq \sigma$. C'est claire que $|x^{(0)}(t)| \leq M$ sur $\sigma \leq t \leq \sigma + A$. Maintenant, pour $m = 0, 1, 2, \dots$, on définit

$$x^{(m+1)}(t) = \phi(0) + \int_\sigma^t f(s, x_s^{(m)}) ds, \quad \sigma \leq t \leq \sigma + A, \quad (1.12)$$

avec $x^{(m)}(t) = \phi(t - \sigma)$ pour $t \in [\sigma - \tau, \sigma]$. Ainsi, elles sont définies sur $[\sigma - \tau, \sigma + A]$. Nous avons

$$|x^{(1)}(t) - x^{(0)}(t)| = \left| \int_\sigma^t f(s, x_s^{(0)}) ds \right| \leq L(t - \sigma), \quad t \in [\sigma, \sigma + A].$$

Pour un rang plus élevé, on trouve

$$\begin{aligned}
|x^{(m+1)}(t) - x^{(m)}(t)| &= \left| \int_{\sigma}^t (f(s, x_s^{(m)}) - f(s, x_s^{(m-1)})) ds \right|, \\
&\leq K \int_{\sigma}^t \|x_s^{(m)} - x_s^{(m-1)}\| ds, \\
&\leq K \int_{\sigma}^t \sup_{\sigma \leq \eta \leq s} |x^{(m)}(\eta) - x^{(m-1)}(\eta)| ds.
\end{aligned} \tag{1.13}$$

En particulier

$$|x^{(2)}(t) - x^{(1)}(t)| \leq K \int_{\sigma}^t L(s - \sigma) ds = KL(t - \sigma)^2 / 2,$$

et

$$|x^{(3)}(t) - x^{(2)}(t)| \leq K \int_{\sigma}^t 1/2KL(s - \sigma)^2 ds = \frac{L}{K} \frac{(K(t - \sigma))^3}{3!}.$$

D'une manière générale, on aura

$$|x^{(m+1)}(t) - x^{(m)}(t)| \leq \frac{L}{K} \frac{(K(t - \sigma))^{m+1}}{(m+1)!}.$$

L'inégalité triangulaire implique, pour $m > n$,

$$\begin{aligned}
|x^{(m)}(t) - x^{(n)}(t)| &\leq |x^{(m)}(t) - x^{(m-1)}(t)| + |x^{(m-1)}(t) - x^{(m-2)}(t)| + \dots + |x^{(n+1)}(t) - x^{(n)}(t)|, \\
&\leq \frac{L}{K} \left(\frac{(K(t - \sigma))^m}{(m)!} + \frac{(K(t - \sigma))^{m-1}}{(m-1)!} + \dots + \frac{(K(t - \sigma))^{n+1}}{(n+1)!} \right), \\
&\leq \frac{L}{K} \sum_{j=n+1}^{+\infty} \frac{(KA)^j}{j!}.
\end{aligned} \tag{1.14}$$

Puisque le membre à droite est le reste d'une série qui converge vers 0 quand $n \rightarrow +\infty$, alors $\{x^{(m)}\}_{m \geq 0}$ est une suite de Cauchy dans l'espace des fonctions continues sur $[\sigma, \sigma + A]$ muni de la norme de la convergence uniforme. Comme c'est un espace métrique complet, alors il existe une fonction continue $x : [\sigma, \sigma + A] \rightarrow \mathbb{R}^n$ qui satisfait

$$\sup_{\sigma \leq t \leq \sigma + A} |x^{(m)}(t) - x(t)| \rightarrow 0, \quad m \rightarrow +\infty.$$

Nous étendons $x(t)$ sur $[\sigma - \tau, \sigma + A]$ de manière que $x(t) = \phi(t - \sigma)$, pour $t \in [\sigma - \tau, \sigma]$. Donc, $x(t)$ satisfait (1.10). En effet, nous remarquons que

$$f(s, x_s^{(m)}) \rightarrow f(s, x_s), \quad \sigma \leq s \leq \sigma + A, \quad m \rightarrow +\infty,$$

uniformément, car

$$|f(s, x_s^{(m)}) - f(s, x_s)| \leq K \|x_s^{(m)} - x_s\| \leq K \sup_{\sigma \leq t \leq \sigma + A} |x_s^{(m)}(t) - x_s(t)|.$$

Cette convergence uniforme implique que

$$\lim_{m \rightarrow +\infty} \int_{\sigma}^t f(s, x_s^{(m)}) ds = \int_{\sigma}^t f(s, x_s) ds.$$

Par conséquent, en prenant la limite dans les deux membres de l'équation (1.12), on aura (1.10). En réalité, la preuve ci-dessus n'établit que l'existence d'une solution $x(t, \phi)$ sur $[\sigma - \tau, \sigma + A]$ et non pas l'unicité de cette dernière. Si $y : [\sigma - \tau, \sigma + a]$, avec $a > 0$, est une seconde solution avec la même donnée initiale $x_\sigma = \phi$, avec $a > 0$. Nous voulons montrer que y coïncide avec la solution x sur $[\sigma, \sigma + \min \{a, A\}]$. Il faut d'abord montrer que $|y(t)| \leq 2M$ sur cet intervalle, comme $y(\sigma) \leq M$, si cela n'est pas vrai, il y aurait un plus petit $p < A$ avec $y(p) = 2M$. Alors

$$|y(t)| \leq |\phi(0)| + \int_\sigma^t |f(s, y_s)| ds \leq M + L(t - \sigma), \quad \sigma \leq t \leq p.$$

Pour $t = p$, nous avons,

$$|y(p)| \leq M + L(p - \sigma) < M + L(A - \sigma) \leq 2M,$$

ce qui donne la contradiction $2M < 2M$. On conclut que $y(t) \leq 2M$ sur $[\sigma, \sigma + \min \{a, A\}]$.

Maintenant, nous pouvons montrer que $y(t) = x(t, \phi)$ sur cet intervalle en utilisant le même raisonnement ci-après (Inégalité de Gronwall).

Nous nous focalisons sur (1.11) qui permet de conclure que la solution dépend continument de la condition initiale. Nous avons

$$\begin{aligned} |x(t, \phi) - x(t, \psi)| &\leq |\phi(0) - \psi(0)| + \left| \int_\sigma^t [f(s, x_s(\phi)) - f(s, x_s(\psi))] ds \right|, \\ &\leq \|\phi - \psi\| + K \int_\sigma^t \|x_s(\phi) - x_s(\psi)\| ds, \\ &\leq \|\phi - \psi\| + K \int_\sigma^t \max_{\sigma - \tau \leq \eta \leq s} |x(\eta, \phi) - x(\eta, \psi)| ds. \end{aligned} \tag{1.15}$$

Pour $\sigma \leq t \leq \sigma + A$, si nous posons

$$u(s) := \max_{\sigma - \tau \leq \eta \leq s} |x(\eta, \phi) - x(\eta, \psi)|,$$

alors, nous obtenons

$$u(t) \leq \|\phi - \psi\| + K \int_\sigma^t u(s) ds, \quad \sigma \leq s \leq \sigma + A.$$

Par l'inégalité de Gronwall,

$$u(t) \leq \|\phi - \psi\| e^{K(t-\sigma)}, \quad \sigma \leq t \leq \sigma + A.$$

Ce qui implique l'inégalité (1.11). Notons que nous avons obtenu un cas particulier de l'inégalité,

$$\|x_t(\phi) - x_t(\psi)\| \leq \|\phi - \psi\| e^{K(t-\sigma)}, \quad \sigma \leq t \leq \sigma + A.$$

□

Le théorème précédent fournit un résultat d'existence local. Cependant, dans les applications, on cherche souvent des solutions définies globalement. Nous avons le théorème suivant très utile pour établir l'existence des solutions globales.

Théorème 2. *Soit $f : [\sigma, +\infty) \times C \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction continue et bornante (ceci veut dire que l'image d'un borné est aussi borné). Si y est une solution maximale de (1.9) définie sur $[\sigma - \tau, \sigma + A]$,*

alors

$$A = +\infty \quad \text{ou} \quad \lim_{t \rightarrow A^-} \sup \|y(t)\| = +\infty. \quad (1.16)$$

Pour une équation différentielle ordinaire,

$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x(t)), \\ x(\sigma) = \alpha \in \mathbb{R}. \end{cases} \quad (1.17)$$

Si f est de classe C^k , pour $k \geq 0$, alors la solution $x(t)$ de l'équation (1.17) est aussi de classe C^k sur son intervalle d'existence maximal. Pour une équation différentielle à retard, ce résultat est valable mais seulement sur des intervalles réduits. Nous avons le théorème suivant.

Théorème 3. (Régularité [18]) Soit $x(t)$ la solution de l'équation à retard suivante, pour $t \geq \sigma$,

$$x'(t) = f(t, x_t), \quad x_\sigma = \phi, \quad \phi \in C, \quad (1.18)$$

avec f est de classe C^k , $k \geq 1$, et $I = [\sigma, T)$ est l'intervalle maximal d'existence de la solution $x(t)$. Alors, $x(t)$ est de classe C^l sur l'intervalle $[\sigma + l\tau, T)$, pour $l = 0, 1, \dots, k$.

La signification de ce théorème veut dire que $x(t)$ devient de plus en plus régulière quand t augmente. Nous pouvons remarquer cette situation dans l'exemple traité au paragraphe suivant par la méthode des pas.

1.3 Méthode des pas

La méthode des pas consiste à résoudre certaines équations différentielles à retard comme les équations différentielles ordinaires sur des intervalles de longueur τ de la forme $[k\tau, (k+1)\tau]$, pour $k \in \mathbb{N}$. Soit $\phi(t)$ la donnée sur l'intervalle $[-\tau, 0]$. Alors, on peut construire une chaîne d'équations différentielles pour résoudre l'équation différentielle à retard suivante,

$$x'(t) = f(t, x(t), x(t - \tau)).$$

Nous avons le système qui se résout par itération

$$\begin{aligned} x'_1(t) &= f(t, x_1(t), \phi(t - \tau)), & 0 \leq t \leq \tau, \\ x'_2(t) &= f(t, x_2(t), x_1(t - \tau)), & \tau \leq t \leq 2\tau, \\ & \vdots & \vdots \\ x'_k(t) &= f(t, x_k(t), x_{k-1}(t - \tau)), & (k-1)\tau \leq t \leq k\tau. \end{aligned}$$

Nous proposons une illustration détaillée par un exemple. Considérons l'équation différentielle à retard linéaire et simple suivante,

$$\begin{cases} y'(t) = -y(t - \tau), \\ y(t) = 1, \quad -\tau \leq t \leq 0. \end{cases} \quad (1.19)$$

Le paramètre $\tau > 0$ est le retard. Pour $0 \leq t \leq \tau$, nous avons $-\tau \leq t - \tau \leq 0$ et y satisfait l'équation différentielle suivante

$$y'(t) = -y(t - \tau) = -1, \quad 0 \leq t \leq \tau.$$

La résolution est simple et on obtient

$$y(t) = y(0) + \int_0^t (-1) ds = 1 - t, \quad 0 \leq t \leq \tau. \quad (1.20)$$

Pour $\tau \leq t \leq 2\tau$, nous avons $0 \leq t - \tau \leq \tau$ et on obtient

$$y'(t) = -y(t - \tau) = -(1 - (t - \tau)), \quad \tau \leq t \leq 2\tau.$$

Ce qui implique que

$$\begin{aligned} y(t) &= y(\tau) + \int_{\tau}^t -(1 - (s - \tau)) ds = 1 - \tau + [-s + \frac{1}{2}(s - \tau)^2]_{s=\tau}^{s=t}, \\ &= 1 - t - \frac{1}{2}(t - \tau)^2, \quad \tau \leq t \leq 2\tau. \end{aligned} \quad (1.21)$$

De la même manière et en itérant cette méthode n fois, on aura

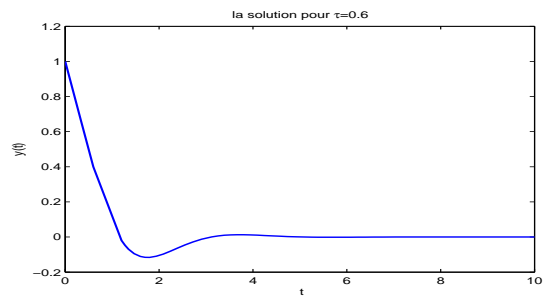
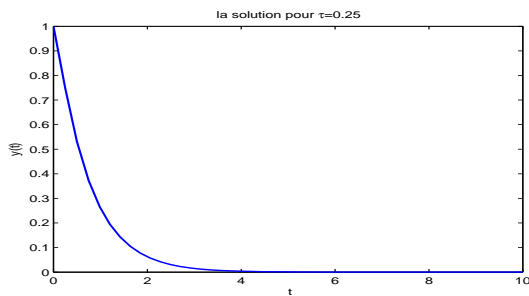
$$y(t) = 1 + \sum_{k=1}^n (-1)^k \frac{(t - (k-1)\tau)^k}{k!}, \quad \text{pour } (n-1)\tau \leq t < n\tau, \quad n \geq 1. \quad (1.22)$$

La solution $y(t)$ est donc un polynôme de degré n dans chaque intervalle $[(n-1)\tau, n\tau)$. La solution $y(t)$ est clairement régulière sauf au point $n\tau$, pour $n \geq 0$. Les formules (1.20), (1.21) et (1.22) impliquent que

- $y'(0^-) = 0$ et $y'(0^+) = -1$, alors y' est discontinue en $t = 0$.
- $y''(\tau^-) = 0$ et $y''(\tau^+) = 1$, alors y'' est discontinue en $t = \tau$.
- $y^{(n)}((n-1)\tau^-) = 0$, et $y^{(n)}((n-1)\tau^+) = (-1)^n$.

Dans ce dernier point, on désigne par $y^{(j)}(s^+)$ la limite de la dérivée j -ème de y quand $t \rightarrow s$, $t > s$ et $y^{(j)}(s^-)$ par la limite de la dérivée j -ème de y quand $t \rightarrow s$, $t < s$.

Dans les graphes ci-dessous, la solution est tracée en utilisant la commande **DD23** sous Matlab (voir l'annexe pour les détails sur cette commande).



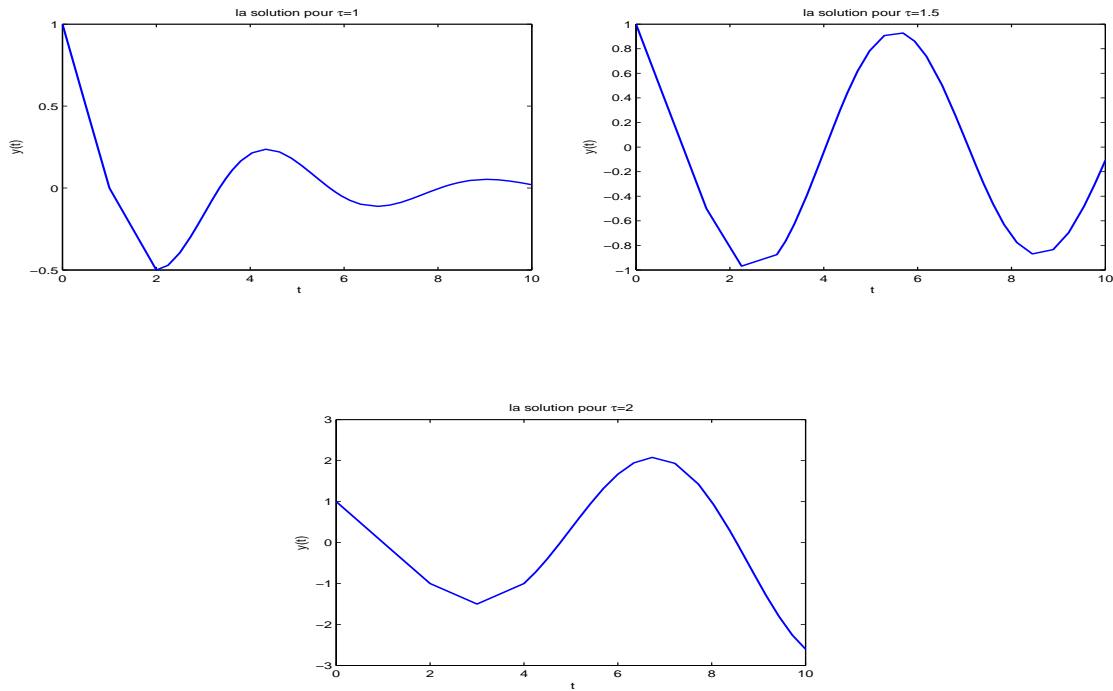


Figure 1.1 – La solution de l'équation (1.19) pour différentes valeurs de τ .

D'après les figures ci-dessus, nous pouvons explorer le comportement de la solution pour différentes valeurs du retard.

Notons que le cas $\tau = 0.25$, la solution $y(t)$ ressemble beaucoup à la solution d'une équation différentielle ordinaire, elle décroît vers 0 sans le dépasser, i.e., pas d'oscillations. Pour $\tau = 0.6$, la solution oscille, quand τ augmente, les oscillations apparaissent mais elles sont toujours amorties. C'est-à-dire, il semble que l'amplitude diminue au moins jusqu'à $\tau = 2$.

La plupart des équations différentielles à retard utilisées pour décrire des systèmes biologiques modélisent des quantités positives. Il est donc important d'établir que les solutions avec données positives, restent toujours positives. La méthode des pas reste aussi un outil important pour établir la positivité des solutions. Prenons l'exemple simple suivant

$$\begin{cases} x'(t) = -\delta x(t) + \beta \int_0^\tau x(t-a) da, & t \geq 0, \\ x(t) = \phi(t) \geq 0, & -\tau \leq t \leq 0. \end{cases} \quad (1.23)$$

Par la méthode des pas, nous pouvons montrer que la solution $x(t)$ est positive dans l'intervalle $[0, \tau]$, et nous appliquons le même raisonnement sur chaque intervalle de la forme $[k\tau, (k+1)\tau]$, avec $k = 1, 2, \dots$. Par contradiction, nous supposons qu'il existe $t_0 \in (0, \tau)$ tel que

$$x(t) > 0 \quad \text{si } t < t_0, \quad x(t_0) = 0 \quad \text{et } x'(t_0) < 0.$$

$$\begin{aligned} x'(t_0) &= -\delta x(t_0) + \beta \int_0^{t_0} x(t_0-a) da + \beta \int_{t_0}^\tau x(t_0-a) da, \\ &= \beta \int_0^{t_0} x(t_0-a) da + \beta \int_{t_0}^\tau \phi(t_0-a) da \geq 0. \end{aligned}$$

Ce qui implique une contradiction. Par conséquent, la solution de (1.23) est positive.

Dans la section suivante, nous allons introduire quelques concepts importants liés à la stabilité et qui permet d'avoir une idée sur le comportement de la solution dans le cas où la résolution est difficile.

1.4 Stabilité locale et globale

Dans cette section, nous allons donner quelques définitions et des résultats fondamentaux sur la stabilité des systèmes différentiels linéaires et non linéaires à retard. Les systèmes linéaires ont un intérêt particulier, car souvent, c'est à leur théorie que l'on se référera pour une étude locale des systèmes non linéaires. Pour une étude de la stabilité globale, nous allons donner une autre approche en utilisant la méthode de Lyapunov. Considérons le système non linéaire suivant,

$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x_t), & t \geq \sigma, \\ x_\sigma(\theta) = \phi(\theta), & -\tau \leq \theta \leq 0. \end{cases} \quad (1.24)$$

Pour $\phi \in C$ et $f : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}^n$. Nous avons besoin de donner quelques définitions.

Définition 2. Une solution x^* est dite état d'équilibre (ou solution stationnaire) du système (1.24) si $f(t, x^*) = 0$ autrement dit x^* est une solution constante de l'équation (1.24).

Définition 3. Supposons que $f(t, 0) = 0$, pour tout $t \in \mathbb{R}$.

- (i) La solution $x = 0$ de l'équation (1.24) est dite stable si, pour tout $\sigma \in \mathbb{R}$ et $\epsilon > 0$, il existe $\delta = \delta(\epsilon, \sigma)$ tel que $\phi \in B(0, \delta)$ implique que $x_t(\sigma, \phi) \in B(0, \epsilon)$ pour $t \geq \sigma$.
- (ii) La solution $x = 0$ de l'équation (1.24) est dite asymptotiquement stable si elle est stable, et il existe $b_0 = b(\sigma) > 0$ tel que $\phi \in B(0, b_0)$ implique que $x(\sigma, \phi)(t) \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow +\infty$.
- (iii) La solution $x = 0$ de l'équation (1.24) est dite uniformément stable, si le nombre δ dans cette définition est indépendant de σ .
- (iv) La solution $x = 0$ de l'équation (1.24) est dite uniformément asymptotiquement stable, si elle est uniformément stable et il existe $b_0 > 0$ tel que, pour tout $\eta > 0$ il existe $t_0(\eta)$ tel que $\phi \in B(0, b_0)$ implique que $x_t(\sigma, \phi) \in B(0, \eta)$ pour $t \geq \sigma + t_0(\eta)$, pour tout $\sigma \in \mathbb{R}$.

Définition 4. (Solutions bornées)

Une solution $x(\sigma, \phi)$ de (1.24) est dite bornée s'il existe $\zeta = \zeta(\phi)$ tel que

$$x(t) < \zeta(\phi), \quad \text{pour } t \geq \sigma - \tau.$$

Les solutions de (1.24) sont uniformément bornées s'il existe ζ indépendant de ϕ tel que

$$x(t) < \zeta, \quad \text{pour } t \geq \sigma - \tau.$$

Définition 5. (Équation linéarisée) Soit l'équation différentielle à retard,

$$x'(t) = f(t, x_t), \quad t \geq \sigma, \quad (1.25)$$

et supposons que $\varrho \mapsto f(t, \varrho)$ est de classe C^1 pour tout $t \geq 0$. Soit x^* une solution particulière de

(1.25) telle que $f(t, x^*) = 0$. Alors pour tout $\psi \in C$, on définit l'opérateur $Df(t, \phi)$ par

$$Df(t, \phi)\psi := \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(t, \phi + h\psi) - f(t, \phi)}{h}.$$

Pour tout $t \geq 0$ et $\phi \in C$, l'opérateur $Df(t, \phi) : C \rightarrow \mathbb{R}$ est linéaire continu. L'équation linéarisée autour de la solution particulière x^* associée à l'équation (1.25) est donnée par

$$\frac{dx}{dt}(t) = Df(t, x_t^*)x_t =: L(t)x_t. \quad (1.26)$$

Exemple 4. Considérons l'équation différentielle à retard discret et non linéaire de Mackey (1978)

$$x'(t) = -(\delta + \beta(x(t)))x(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(x(t-\tau))x(t-\tau).$$

Pour $\tau > 0$, $x^* = 0$ est une solution particulière de cette équation telle que $f(t, x_t^*) = 0$. Notons que

$$f(t, x_t) = -(\delta + \beta(x_t(0)))x_t(0) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(x_t(-\tau))x_t(-\tau).$$

Pour tout $\phi, \psi \in C$ et $t \geq 0$, nous avons

$$\begin{aligned} Df(t, \phi)\psi &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(t, \phi + h\psi) - f(t, \phi)}{h} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} [-(\delta + \beta(\phi(0) + h\psi(0)))(\phi(0) + h\psi(0)) \\ &\quad + (\delta + \beta(\phi(0)))\phi(0) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(\phi(-\tau) + h\psi(-\tau))(\phi(-\tau) + h\psi(-\tau)) \\ &\quad - 2e^{-\gamma\tau}\beta(\phi(-\tau))\phi(-\tau)], \\ &= -((\delta + \beta(\phi(0)))\phi(0))'\psi(0) + (2e^{-\gamma\tau}\beta(\phi(-\tau))\phi(-\tau))'\psi(-\tau), \\ &= -(\delta + \beta(\phi(0)))\psi(0) - \beta'(\phi(0))\phi(0)\psi(0) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(\phi(-\tau))\psi(-\tau) \\ &\quad + 2e^{-\gamma\tau}\beta'(\phi(-\tau))\phi(-\tau)\psi(-\tau). \end{aligned}$$

Ainsi, l'équation linéarisée autour de $x^* = 0$,

$$x'(t) = -(\delta + \beta(0))x(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(0)x(t-\tau).$$

Le paragraphe suivant donne une approche fondamentale pour déterminer la stabilité locale des solutions particulières en se basant sur la linéarisation.

1.4.1 Stabilité par linéarisation

L'analyse de la stabilité locale de certaines solutions particulières consiste à analyser la stabilité des équations linéarisées autour de ses solutions. Comme dans le cas des EDOs, on cherche des solutions exponentielles et on calcule l'équation caractéristique associée. L'équation obtenue est une équation transcendantale (polynôme exponentiel) de la forme

$$P_0(\lambda) + P_1(\lambda)e^{-\lambda\tau} = 0,$$

avec P_0 et P_1 sont des polynômes de λ . Généralement, cette équation a une infinité de solutions et l'analyse de la stabilité linéaire est plus compliquée pour ces équations différentielles, bien que les méthodes standards pour déterminer l'emplacement des racines d'un polynôme (par exemple critère de Routh-Hurwitz) ne soient pas applicable pour ce cas.

Comme une règle générale, le comportement de l'équation différentielle à retard est compliqué

que celui de l'équation différentielle ordinaire, mais ce n'est pas toujours le cas. Par exemple, c'est clair que les solutions de $\dot{x}(t) = x(t)^2$ divergent à l'infini en temps fini. Les solutions de l'équation différentielle à retard $\dot{x}(t) = x(t - \tau(t))^2$ sont continues toujours si $\tau(t)$ est strictement positive pour tout t . Dans le cas d'un retard discret, on peut voir ça par la méthode des pas.

Dans la suite, nous allons explorer la relation entre l'emplacement des racines de l'équation caractéristique et le comportement des solutions du système linéaire. En particulier, nous allons trouver une équivalence entre la stabilité d'un équilibre et l'emplacement de toutes les racines de l'équation caractéristique dans le plan complexe. D'ailleurs, nous allons récupérer les mêmes résultats connus pour les équations différentielles ordinaires. Pour avoir plus de généralité, nous allons considérer, dans la suite, une équation différentielle à retard de type neutre linéaire de la forme (voir [18] pour plus de détails sur ce type d'équations)

$$\frac{d}{dt}Dx_t = Lx_t, \quad (1.27)$$

avec $D, L : C \rightarrow \mathbb{R}^n$ sont des fonctionnelles linéaires sur C . L'équation caractéristique associée à l'équation (1.27) est donnée par

$$\Delta(\lambda) = \lambda D(e^\lambda I) - L(e^\lambda I), \quad (1.28)$$

avec

$$\det \Delta(\lambda) = 0.$$

Cette équation s'obtient par un simple remplacement par des exponentielles. Nous avons ces deux théorèmes suivants (voir [16, 24]).

Théorème 4. *Pour tout nombre réel ρ donné, l'équation caractéristique (1.28) possède au plus un nombre fini de racines λ telles que $Re(\lambda) \geq \rho$.*

Le théorème précédent signifie que la plupart des racines de l'équation (1.28) ont une partie réelle négative. De plus, ces racines ne peuvent pas s'accumuler sauf du côté $Re(\lambda) = -\infty$.

Théorème 5. *Si $Re(\lambda) < \rho$ pour toute solution de l'équation caractéristique (1.28), alors il existe une constante $M > 0$ telle que, pour toutes données initiales $\phi \in C([\sigma - \tau, \sigma], \mathbb{R}^n)$, la solution de l'équation (1.27) satisfait*

$$\|x(t, \phi)\| \leq M \|\phi\| e^{\rho(t-\sigma)}.$$

D'après ce théorème, les solutions des équations différentielles à retard linéaires sont donc majorées par la position de la valeur propre avec la plus grande partie réelle. En combinant ces deux résultats, nous arrivons au résultat suivant.

Corollaire 1. *Si $Re(\lambda) < 0$ pour toute solution de l'équation caractéristique (1.28), alors il existe des constantes $M, \gamma > 0$ telles que, pour toutes données initiales $\phi \in C([\sigma - \tau, \sigma], \mathbb{R}^n)$, la solution de l'équation (1.27) satisfait*

$$\|x(t, \phi)\| \leq M \|\phi\| e^{-\gamma(t-\sigma)}.$$

Autrement dit, si toutes les racines ont une partie réelle négative, alors la solution de l'équation différentielle à retard linéaire décroît exponentiellement vers 0. Dans la suite, nous énonçons le théorème suivant.

Théorème 6. *Considérons l'équation donnée par (1.27). Si*

$$\sup \{Re\lambda : \det \Delta(\lambda) = 0\} < 0,$$

avec $\Delta(\lambda)$ est donné par (1.28), alors la solution triviale de l'équation (1.27) est uniformément asymptotiquement stable. Si $\text{Re}(\lambda) > 0$ pour certaines racines λ vérifiant $\det\Delta(\lambda) = 0$, alors la solution triviale de (1.27) est instable.

Nous allons illustrer ce qui précède par exemple.

Exemple 5. *Considérons l'équation différentielle à retard linéaire suivante*

$$\dot{x}(t) = ax(t - \tau) - bx(t). \quad (1.29)$$

On tombe souvent sur une équation différentielle à retard linéaire comme celle-ci après la linéarisation d'une équation.

Le lemme suivant donne une condition pour laquelle l'état trivial de (1.29) soit stable.

Lemme 4. *Si $0 \leq a < b$, alors toute solution de l'équation différentielle (1.29) tend vers 0 quand $t \rightarrow +\infty$.*

Démonstration. L'équation caractéristique associée à l'équation linéaire (1.29) est la suivante

$$\lambda = ae^{-\lambda\tau} - b. \quad (1.30)$$

Nous commençons par montrer que la partie réelle de toute solution de cette équation différentielle est négative. Soit $\lambda = u + iv$. Alors, nous obtenons

$$\begin{aligned} u + iv &= ae^{-u\tau}e^{-iv\tau} - b, \\ &= ae^{-u\tau}(\cos(v\tau) - i\sin(v\tau)) - b. \end{aligned}$$

En prenant la partie réelle de cette dernière équation, nous avons

$$u + b = ae^{-u\tau} \cos(v\tau). \quad (1.31)$$

Si $u \geq 0$, alors

$$b \leq b + u = ae^{-u\tau} \cos(v\tau) \leq ae^{-u\tau} \leq a.$$

Contradiction avec l'hypothèse que $a < b$. Alors, toutes les racines de cette équation ont une partie réelle strictement négative. \square

Dans la suite, nous allons présenter quelques résultats utiles pour comprendre le traitement de la stabilité par le biais de l'équation caractéristique. Considérons l'équation différentielle linéaire à retard discret suivante (on souligne qu'elle est aussi de type Neutre voir [18])

$$\sum_{k=0}^n a_k \frac{d^k}{dt^k} x(t) + \sum_{k=0}^n b_k \frac{d^k}{dt^k} x(t - \tau) = 0, \quad (1.32)$$

avec $\frac{d^0}{dt^0} x(t) \equiv x(t)$.

Si l'équation caractéristique associée à l'équation (1.32) possède des racines à parties réelles négatives, autrement dit, si toutes ces racines sont uniformément bornées par l'axe imaginaire, alors la solution triviale est uniformément asymptotiquement stable. Ainsi, l'analyse de la stabilité de la solution de (1.32) est équivalente à déterminer les conditions pour lesquelles toutes les racines de

l'équation caractéristique

$$\sum_{k=0}^n a_k \lambda^k + \left(\sum_{k=0}^n b_k \lambda^k \right) e^{-\lambda\tau} = 0, \quad (1.33)$$

se trouvent dans le demi-plan complexe gauche. Dans le reste de cette partie, on note

$$P(\lambda) = \sum_{k=0}^n a_k \lambda^k, \quad Q(\lambda) = \sum_{k=0}^n b_k \lambda^k. \quad (1.34)$$

Sans perte de généralité, nous supposons que le coefficient $a_n = 1$. Nous avons le résultat suivant (voir [18] page 64).

Théorème 7. *Si $|b_n| > 1$, alors pour tout $\tau > 0$, il existe un nombre infini de racines de l'équation*

$$P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\tau} = 0, \quad (1.35)$$

avec des parties réelles positives.

Une conséquence immédiate de ce théorème est le résultat suivant.

Théorème 8. *Si $|b_n| > 1$, alors la solution triviale de l'équation (1.32) est instable pour tout $\tau > 0$.*

Le théorème suivant est fondamental pour l'analyse de la stabilité et le changement en instabilité (voir [18] page 79).

Théorème 9. *Soit $f(\lambda, \tau) = \lambda^n + g(\lambda, \tau)$, avec $g(\lambda, \tau)$ est une fonction analytique. Nous supposons que*

$$\alpha = \lim_{\substack{Re\lambda > 0 \\ |\lambda| \rightarrow \infty}} \sup |\lambda^{-n} g(\lambda, \tau)| < 1. \quad (1.36)$$

Alors, quand τ varie, la somme des multiplicités des racines de $f(\lambda, \tau) = 0$ dans le demi-plan droit ouvert ne peut changer que si une racine apparaît sur ou traverse l'axe imaginaire.

1.4.1.1 L'étude du cas $n = 1$

Soit l'équation différentielle à retard discret linéaire et de type neutre suivante

$$\frac{dx}{dt}(t) + \alpha \frac{dx}{dt}(t - \tau) + \beta x(t) + \gamma x(t - \tau) = 0, \quad (1.37)$$

avec τ, α, β et γ sont des constantes réelles. L'équation caractéristique associée à l'équation (1.37) est donnée par

$$\lambda + \alpha \lambda e^{-\lambda\tau} + \beta + \gamma e^{-\lambda\tau} = 0. \quad (1.38)$$

D'après le théorème 8, si $|\alpha| > 1$, la solution triviale $x(t) \equiv 0$ de (1.37) est toujours instable pour tout $\tau > 0$. Alors, nous supposons dans la suite que $|\alpha| < 1$. Le cas $|\alpha| = 1$ va être traité comme un cas critique.

Le cas $|\alpha| < 1$, d'après le théorème 9, nous savons que si la stabilité de la solution triviale $x(t) \equiv 0$ change à la valeur $\tau = \bar{\tau}$, alors (1.38) doit avoir une paire de racine conjuguée purement imaginaire pour $\tau = \bar{\tau}$. En effet, d'après le théorème 9, nous pouvons considérer les racines de l'équation (1.38) comme des fonctions continues du retard τ , i.e.,

$$\lambda(\tau) + \alpha \lambda(\tau) e^{-\lambda(\tau)\tau} + \beta + \gamma e^{-\lambda(\tau)\tau} = 0.$$

Donc, afin de comprendre le changement de la stabilité de l'équation (1.37) en détails, il est important de déterminer la valeur $\bar{\tau}$ pour laquelle l'équation (1.38) admet des racines purement imaginaires.

Supposons que $\lambda = iw$, $w > 0$ est une racine de l'équation (1.38) pour $\tau = \bar{\tau}$, $\bar{\tau} \geq 0$. Supposons que $\beta + \gamma \neq 0$. Le cas $\beta + \gamma = 0$ sera traité comme un cas critique. En remplaçant $\lambda = iw$ dans l'équation (1.38), nous avons

$$\begin{cases} \alpha w \sin w\tau + \beta + \gamma \cos w\tau = 0, \\ w + \alpha w \cos w\tau - \gamma \sin w\tau = 0. \end{cases} \quad (1.39)$$

En déplaçant β et w vers le coté droit du système (1.39), en les mettant au carré et en les ajoutant, nous obtenons

$$\alpha^2 w^2 + \gamma^2 = w^2 + \beta^2. \quad (1.40)$$

Par conséquent,

$$w^2 = \frac{\gamma^2 - \beta^2}{1 - \alpha^2}. \quad (1.41)$$

D'après (1.38), nous avons

$$(1 + [\alpha - \tau(\alpha\lambda + \gamma)]e^{-\lambda\tau}) \frac{d\lambda}{d\tau} = \lambda(\alpha\lambda + \gamma)e^{-\lambda\tau}. \quad (1.42)$$

Supposons que $\gamma^2 > \beta^2$. Sous cette hypothèse, les racines purement imaginaires existent et elles sont simples. De (1.42), nous avons

$$\left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} = \frac{e^{\lambda\tau} + \alpha}{\lambda(\alpha\lambda + \gamma)} - \frac{\tau}{\lambda}, \quad \text{avec } e^{\lambda\tau} = -\frac{\alpha\lambda + \gamma}{\lambda + \beta}. \quad (1.43)$$

Alors, en utilisant (1.40)

$$\begin{aligned} \text{sign} \left\{ \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau} \right\}_{\lambda=iw} &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(\frac{d\lambda}{d\tau} \right)^{-1} \right\}_{\lambda=iw} \\ &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \frac{e^{\lambda\tau}}{\lambda(\alpha\lambda + \gamma)} + \text{Re} \frac{\alpha}{\lambda(\alpha\lambda + \gamma)} \right\}_{\lambda=iw} \\ &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(-\frac{1}{\lambda(\lambda + \beta)} \right) + \text{Re} \frac{\alpha}{\lambda(\alpha\lambda + \gamma)} \right\}_{\lambda=iw} \\ &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \frac{i(\beta - iw)}{w(w^2 + \beta^2)} + \text{Re} \frac{-i\alpha(\gamma - i\alpha w)}{w(\gamma^2 + \alpha^2 w^2)} \right\} \\ &= \text{sign} \left\{ \frac{1}{w^2 + \beta^2} - \frac{\alpha^2}{\gamma^2 + \alpha^2 w^2} \right\} \\ &= \text{sign} \left\{ \frac{1 - \alpha^2}{w^2 + \beta^2} \right\} \\ &= \text{sign} \{1 - \alpha^2\} = 1. \end{aligned} \quad (1.44)$$

La dernière étape est valide lorsque $w \neq 0$. Donc, si $|\alpha| < 1$, alors

$$\text{sign} \left\{ \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau} \right\}_{\lambda=iw} = +1, \quad \text{i.e.,} \quad \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau} \Big|_{\lambda=iw} > 0. \quad (1.45)$$

Cela implique que toutes les racines qui coupent l'axe imaginaire en iw traversent de la gauche vers la droite quand τ augmente.

Nous considérons les deux cas suivants.

Cas 1. $\beta + \gamma < 0$

Soit $\tau = 0$ dans l'équation (1.38). Alors, nous avons

$$\lambda(0)(1 + \alpha) = -(\beta + \gamma)$$

et donc

$$\lambda(0) = -\frac{(\beta + \gamma)}{(1 + \alpha)} > 0;$$

i.e., la solution triviale de l'équation différentielle à retard neutre (1.37) est instable lorsque il n'y a pas un retard, et par (1.45), elle va rester instable pour tout $\tau > 0$.

Cas 2. $\beta + \gamma > 0$.

Dans ce cas, $\lambda(0) = -\frac{(\beta + \gamma)}{(1 + \alpha)} < 0$; i.e., l'équation (1.37) est asymptotiquement stable lorsque il n'y a pas un retard.

De (1.39), nous avons

$$\cos w\tau = \frac{-(\alpha w^2 + \beta\gamma)}{\gamma^2 + \alpha^2 w^2},$$

et

$$\sin w\tau = \frac{w(\gamma - \beta\alpha)}{\gamma^2 + \alpha^2 w^2}.$$

De là, il existe un unique $0 < \theta \leq 2\pi$, tel que $w\tau = \theta$. Notons que $\gamma^2 > \beta^2$, $\beta + \gamma > 0$; alors $\gamma - \beta > 0$, et par conséquent, $\gamma > |\beta| \geq 0 \Rightarrow \sin w\tau > 0$. Donc,

$$\theta = \text{arccot} \left(-\frac{\alpha w^2 + \beta\gamma}{w(\gamma - \beta\alpha)} \right)$$

et $0 < \theta < \pi$. Nous notons

$$\bar{\tau} = \frac{\theta}{w}.$$

Les arguments précédents montrent que si $0 < \tau < \bar{\tau}$, alors la solution triviale de l'équation (1.37) est uniformément asymptotiquement stable et quand $\tau > \bar{\tau}$ elle est instable.

Remarque 4. *C'est facile de voir que si $\gamma^2 < \beta^2$, alors il n'y a pas de racines purement imaginaires pour l'équation (1.38). Autrement dit, il n'y a pas des racines de (1.38) qui coupent l'axe imaginaire quand τ augmente. Par conséquent, il n'y a pas un changement de stabilité, peu importe comment le retard discret τ est choisi. Dans le cas $\gamma = \beta \neq 0$, nous avons $\omega = 0$ est la seule solution de (1.45). Cependant, $\lambda = 0$ n'est pas une racine de (1.38) d'après l'hypothèse ($\beta + \gamma \neq 0$). Donc, il n'y a plus de changement de stabilité.*

À l'exception de certains cas critiques, nous avons obtenu l'analyse du changement de stabilité complètement pour l'équation différentielle à retard neutre (1.37).

Théorème 10. Dans (1.37), supposons que $|\alpha| \neq 1$, alors nous avons les propriétés suivantes,

1. Si $|\alpha| > 1$, alors la solution triviale de l'équation (1.37) est instable $\forall \tau > 0$.
2. Si $|\alpha| < 1$, $\gamma^2 < \beta^2$ et $\gamma = \beta \neq 0$, alors la stabilité de $x^* = 0$ ne change pas en augmentant τ .
3. Si $|\alpha| < 1$ et $\gamma^2 > \beta^2$, et
 - (a) $\beta + \gamma < 0$, alors $x^* = 0$ est instable pour tout $\tau > 0$.
 - (b) $\beta + \gamma > 0$, alors $x^* = 0$ est uniformément asymptotiquement stable pour tout $\tau < \bar{\tau}$, et elle est instable pour tout $\tau > \bar{\tau}$, avec $\bar{\tau} = \theta/w$, et

$$w = \left(\frac{\gamma^2 - \beta^2}{1 - \alpha^2} \right)^{1/2}, \quad \theta = \operatorname{arccot} \left(-\frac{\alpha w^2 + \beta \gamma}{w(\gamma - \beta \alpha)} \right).$$

Les deux principaux cas critiques qui restent sont les suivants :

cas critique 1. $|\alpha| = 1$.

Dans cette situation, le théorème 9 n'est plus valide. Par conséquent, le travail précédent ne peut marcher. Pour analyser la stabilité de (1.37), des nouvelles techniques ont besoin de se développer.

cas critique 2. $|\alpha| < 1$, $\beta + \gamma = 0$.

Dans ce cas, $\lambda(\tau) = 0$ est toujours une racine de (1.38) pour tout $\tau \geq 0$. Donc, (1.37) ne soit jamais asymptotiquement stable.

Supposons que $\lambda = u + iv$ est une racine de l'équation (1.38). Alors, (1.38) implique que

$$\begin{aligned} u + \alpha u e^{-\tau u} \cos \tau v + \alpha v e^{-\tau u} \sin \tau v + \beta + \gamma e^{-\tau u} \cos \tau v &= 0, \\ v - \alpha u e^{-\tau u} \sin \tau v + \alpha v e^{-\tau u} \cos \tau v - \gamma e^{-\tau u} \sin \tau v &= 0. \end{aligned} \quad (1.46)$$

Analyse du cas critique 1. $|\alpha| = 1$.

Nous supposons que

1. $\alpha = -1$.

Dans ce cas, nous avons trois sous-cas à discuter.

- (a) Supposons que $\beta + \gamma = 0$. Alors l'équation (1.37) est équivalente à

$$(\lambda + \beta)(1 - e^{-\lambda \tau}) = 0. \quad (1.47)$$

Si $\beta < 0$, alors l'équation (1.37) est toujours instable pour tout $\tau \geq 0$. Si $\beta \geq 0$, alors l'équation (1.37) est stable, mais elle n'est pas asymptotiquement stable.

- (b) Supposons que $\beta > |\gamma|$. Dans ce cas, l'équation (1.38) n'a pas de sens quand $\tau = 0$. Supposons que (1.38) admet une racine $\lambda = u + iv$, avec $u \geq 0$, pour certain $\tau > 0$. D'après (1.46), nous avons

$$(u + \beta)^2 + v^2 = e^{-2\tau u} ((\alpha u + \gamma)^2 + \alpha^2 v^2). \quad (1.48)$$

Par conséquent,

$$(u + \beta)^2 + v^2 \leq (\alpha u + \gamma)^2 + \alpha^2 v^2. \quad (1.49)$$

Puisque $\alpha = -1$, nous avons

$$2u(\beta + \gamma) \leq \gamma^2 - \beta^2. \quad (1.50)$$

Dans le cas $\beta > |\gamma|$, on a $\beta + \gamma > 0$, $\gamma^2 - \beta^2 < 0$. Donc, $2u(\beta + \gamma) \leq 0$, ce qui est contradiction avec l'hypothèse que $u \geq 0$. Par conséquent, toutes les racines de (1.38)

ont des parties réelles strictement négatives pour $\tau > 0$, Dans ce cas l'équation (1.37) est asymptotiquement stable pour tout $\tau > 0$.

- (c) Assumons que $\gamma > |\beta|$. Supposons dans ce cas que (1.38) a une racine $\lambda = u + iv$, avec $u \leq 0$, pour certain $\tau > 0$. Alors, d'après l'équation (1.48), nous savons que

$$(u + \beta)^2 + v^2 \geq (\alpha u + \beta)^2 + \alpha^2 v^2. \quad (1.51)$$

Par conséquent,

$$2u(\beta + \gamma) \geq \gamma^2 - \beta^2. \quad (1.52)$$

Puisque $\gamma > |\beta|$, nous avons $\beta + \gamma > 0$, $\gamma^2 - \beta^2 > 0$. C'est une contradiction avec $u \leq 0$. Donc, dans ce cas toutes les racines ont des parties réelles strictement positives pour tout $\tau > 0$. Cela implique que l'équation (1.37) est instable pour tout $\tau > 0$.

Supposons maintenant que

2. $\alpha = +1$.

Dans ce cas, nous avons aussi trois sous-cas.

- (a) Supposons que $\beta = \gamma$. Alors, l'équation (1.38) est équivalente à

$$(\lambda + \beta)(1 + e^{-\lambda\tau}) = 0. \quad (1.53)$$

Donc, si $\beta \geq 0$, alors l'équation (1.37) est stable pour tout $\tau \geq 0$ (mais elle n'est pas asymptotiquement stable), et si $\beta < 0$, alors (1.37) est toujours instable.

- (b) Supposons que $\beta > |\gamma|$. Supposons dans ce cas que (1.38) a une racine $\lambda = u + iv$, avec $u \geq 0$, pour certain $\tau \geq 0$. Alors, d'après (1.48), nous avons

$$2u(\beta - \gamma) \leq \gamma^2 - \beta^2. \quad (1.54)$$

Puisque $\beta > |\gamma|$, nous voyons que $\gamma^2 - \beta^2 < 0$, $\beta - \gamma > 0$. Par conséquent, (1.54) contredit $u \geq 0$. Cela implique que toutes les racines de l'équation (1.38) ont des parties réelles strictement négatives pour tout $\tau \geq 0$. L'équation (1.37) est asymptotiquement stable.

- (c) Supposons que $\gamma < -|\beta|$. Supposons dans ce cas que l'équation (1.38) possède une racine $\lambda = u + iv$, avec $u \leq 0$ pour certain $\tau \geq 0$; alors, d'après (1.48), nous avons

$$2u(\beta - \gamma) \geq \gamma^2 - \beta^2. \quad (1.55)$$

Mais $\gamma^2 - \beta^2 > 0$, $\beta - \gamma > 0$, $u \leq 0$, et ça c'est impossible. Cette contradiction implique que dans ce cas que, pour tout $\tau \geq 0$, toutes les racines de l'équation (1.38) ont des parties réelles strictement positives d'où l'instabilité de (1.37).

Analyse du cas critique 2. $|\alpha| < 1$, $\beta + \gamma = 0$.

Dans cette situation, nous avons deux sous-cas à discuter

1. Supposons que $\beta \geq 0$, supposons que (1.38) possède une racine $\lambda = u + iv$, avec $u > 0$, pour certain $\tau \geq 0$. Alors, l'équation (1.49) implique

$$(1 - \alpha^2)u^2 + 2u\beta(1 + \alpha) + v^2(1 - \alpha^2) < 0. \quad (1.56)$$

Cependant, cela est une contradiction avec le fait que $(1 - \alpha^2)u^2 > 0$, $2u\beta(1 + \alpha) \geq 0$, $v^2(1 - \alpha^2) \geq 0$. Donc, dans ce cas (1.37) est toujours stable (mais pas asymptotiquement stable).

2. Supposons que $\beta < 0$. Puisque $\beta + \gamma = 0$, on a $\gamma = -\beta > 0$. L'équation (1.38) est équivalente à

$$(\lambda - \gamma)e^{\lambda\tau} + \alpha\lambda + \gamma = 0. \quad (1.57)$$

Nous notons par $h(\lambda, \tau) = (\lambda - \gamma)e^{\lambda\tau} + \alpha\lambda + \gamma$. Ici, $h(\lambda, \tau)$ est considérée comme une fonction de λ . Nous avons

$$h(0, \tau) = 0, \quad h(\gamma, \tau) = \gamma(1 + \alpha) > 0. \quad (1.58)$$

Et

$$\frac{\partial h}{\partial \lambda}(\lambda, \tau) = \alpha + e^{\lambda\tau} + \tau(\lambda - \gamma)e^{\lambda\tau}. \quad (1.59)$$

De (1.59), nous avons

$$\frac{\partial h}{\partial \lambda}(0, \tau) = 1 + \alpha - \tau\gamma. \quad (1.60)$$

Par conséquent, si $\tau > (1 + \alpha)/\gamma$, alors $\frac{\partial h}{\partial \lambda}(0, \tau) < 0$, cela implique qu'il existe un $\delta > 0$ tel que, pour $0 < \lambda \leq \delta$, $h(\lambda, \tau) < 0$. Puisque $h(\gamma, \tau) > 0$, nous trouvons au moins un $\bar{\lambda}$, $\delta \leq \bar{\lambda} < \gamma$ tel que $h(\bar{\lambda}, \tau) = 0$; i.e., dans le cas où $\tau > (1 + \alpha)/\gamma$, alors (1.38) possède toujours des racines à parties réelles positives. Cela implique l'instabilité de l'équation (1.37).

1.4.1.2 Bifurcation de Hopf

Dans ce paragraphe, nous présentons un théorème et un exemple pour le traitement de l'existence des solutions périodiques pour les équations différentielles à retard. Comme dans le cas des EDOs, des solutions périodiques peuvent s'exhiber par une bifurcation de Hopf.

Considérons l'équation différentielle linéaire suivante,

$$\frac{dx}{dt} = L(\mu)x_t, \quad t \geq 0, \quad \mu \in \mathbb{R}. \quad (1.61)$$

Le paramètre réel μ de l'opérateur linéaire L sera le paramètre de bifurcation.

Théorème 11. ([18]) Nous supposons les hypothèses suivantes :

(H₁) Lorsque $\mu = 0$, l'équation linéaire (1.61) possède une paire des valeurs propres simples $\lambda_0 = \pm iw_0$ et toutes les valeurs propres ne sont pas des multiples entiers de λ_0 .

(H₁) Supposons que la branche des valeurs propres $\lambda(\mu)$ vérifiant $\lambda(0) = \lambda_0$ est telle que

$$\operatorname{Re}(\lambda'(0)) \neq 0.$$

Alors, pour μ proche de 0, l'équation (1.61) possède des solutions périodiques non-triviales de période proche de $2\pi/w_0$.

Dans l'exemple suivant, nous allons donner une illustration du théorème de bifurcation de Hopf.

Exemple 6. Nous considérons l'équation différentielle à retard non linéaire

$$x'(t) = -ax(t-1)(1-x(t)^2), \quad a > 0. \quad (1.62)$$

$x = 0$ est un état d'équilibre de cette équation, et l'équation linéarisée autour de $x = 0$

$$x'(t) = -ax(t-1), \quad t \geq 0. \quad (1.63)$$

L'équation caractéristique associée à l'équation linéaire ci-dessus est donnée par

$$\lambda + ae^{-\lambda} = 0, \quad \lambda \in \mathbb{C}. \quad (1.64)$$

Dans la suite, le paramètre de bifurcation sera a .

Soit $\lambda = u + iv$ une valeur propre de (1.64). Alors,

$$u + iv + ae^{-u}(\cos v - i \sin v) = 0.$$

En séparant les parties réelles et les parties imaginaires, on aura

$$\begin{cases} u + ae^{-u} \cos v = 0, \\ v - ae^{-u} \sin v = 0. \end{cases} \quad (1.65)$$

Remarquons que si (u, v) est une solution de (1.65) alors $(u, -v)$ l'est également. Donc, on cherche des solutions vérifiant $v \geq 0$.

On commence par chercher des solutions purement imaginaires (i.e. $u = 0$ et $v > 0$). Supposons qu'il existe $a_0 > 0$ tel que $u = 0$. Alors, d'après (1.65), nous avons

$$a_0 \cos v = 0 \quad \text{et} \quad v - a_0 \sin v = 0.$$

Puisque $a_0 > 0$, on en déduit $v = \pi/2 + k\pi$, $k \in \mathbb{N}$. En utilisant la deuxième équation, on obtient

$$a_0 = \frac{v}{\sin v} = \frac{\pi/2 + k\pi}{\sin(\pi/2 + k\pi)} = (-1)^k(\pi/2 + k\pi).$$

Comme $a_0 > 0$, alors nécessairement k doit être pair, et les valeurs possibles de a_0 sont

$$a_0 = \frac{\pi}{2}, \frac{5\pi}{2}, \frac{9\pi}{2}, \dots$$

Ainsi, si $a_0 = \frac{\pi}{2}$, alors $\lambda_0 = i\frac{\pi}{2}$ et $-\lambda_0$ sont des valeurs propres imaginaires pures. Avant de vérifier les hypothèses du théorème de Hopf, nous montrons que toutes les valeurs propres sont à parties réelles négatives si $a \in (0, \pi/2)$.

Soit $a \in (0, \pi/2)$ et $\lambda = u + iv$ une valeur propre de l'équation (1.64). Raisonnons par l'absurde et supposons que $u > 0$. Alors, $e^{-u} < 1$ et $0 < v = ae^{-u} \sin v < a < \pi/2$. Donc, on a $\cos v > 0$.

D'après (1.65), nous avons $u = -ae^{-u} \cos v < 0$, alors $u < 0$ et toutes les parties réelles sont négatives lorsque $a \in (0, \pi/2)$, et donc l'équation linéaire est asymptotiquement stable et l'état d'équilibre 0 de l'équation non-linéaire est localement asymptotiquement stable.

Supposons que $a = \pi/2$, et montrons que les hypothèses du théorème de Hopf sont vérifiées. Premièrement, si $a = a_0 = \pi/2$, λ_0 et $\bar{\lambda}_0$ sont purement imaginaires et ce sont les seules.

Considérons la branche de valeurs propres $\lambda(a) = u(a) + iv(a)$ telle que $\lambda(a_0) = \lambda_0$. Alors

$$\lambda(a) + ae^{-\lambda(a)} = 0. \quad (1.66)$$

En dérivant cette égalité par rapport à a , on aura

$$(ae^{-\lambda(a)} - 1)\lambda'(a) = e^{-\lambda(a)}.$$

Vérifions que λ_0 est une valeur propre simple. Supposons par l'absurde que $\lambda'(a_0) = 0$. Alors d'après l'équation ci-dessus, $e^{-\lambda_0} = 0$, or

$$e^{-\lambda_0} = e^{-i\pi/2} = -i \neq 0. \quad (1.67)$$

Ainsi, $\lambda'(a_0) \neq 0$ et λ_0 est une valeur propre simple. Vérifions la deuxième hypothèse, en utilisant l'équation caractéristique (1.66),

$$\lambda'(a) = \frac{e^{-\lambda(a)}}{ae^{-\lambda(a)} - 1} = \frac{\lambda(a)}{a(1 + \lambda(a))}. \quad (1.68)$$

Ainsi,

$$\lambda'(a_0) = \frac{\lambda_0}{a_0(1 + \lambda_0)} = \frac{i + \pi/2}{1 + \pi^2/4}. \quad (1.69)$$

On en déduit

$$\operatorname{Re}(\lambda'(a_0)) = \frac{\pi/2}{1 + \pi^2/4} > 0. \quad (1.70)$$

Donc, d'après le théorème de Hopf l'équation (1.62) possède des solutions périodiques lorsque a est proche de $\pi/2$, et de période proche de 4.

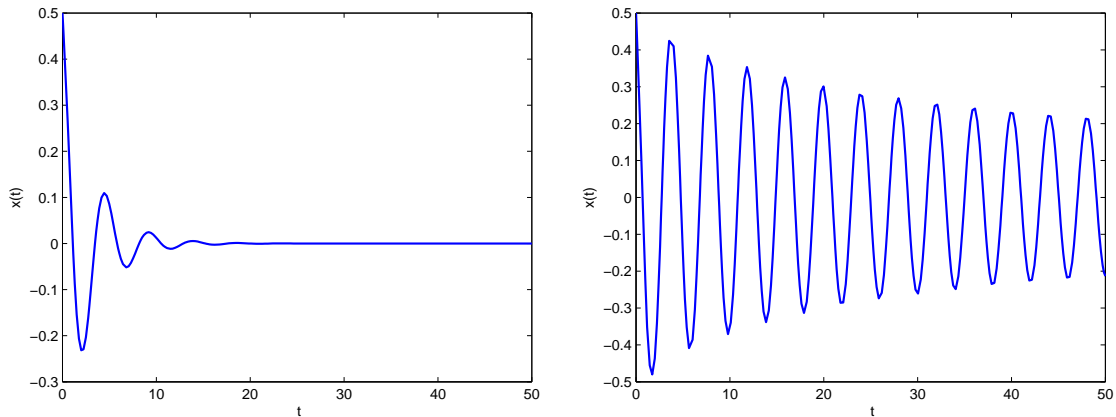


Figure 1.2 – La solution $x(t)$ de l'équation (1.62) pour différentes valeurs de a (à gauche $a = 1$, à droite $a = \pi/2$).

Comme on a vu dans la partie précédente, l'analyse des équations caractéristiques associées aux équations différentielles à retard linéaires donne un résultat local de stabilité.

Une autre approche pratique est souvent utile basée sur la méthode de la fonctionnelle de Lyapunov. Elle permet d'établir la stabilité des équilibres même globalement. Pour ce but, nous allons donc aborder dans la partie suivante des résultats qui sont les plus couramment utilisés.

1.4.2 Stabilité par Lyapunov

En général, le concept de la stabilité globale (stabilité asymptotique) est souvent lié à la méthode de Lyapunov. Nous considérons l'équation différentielle à retard

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t), \quad (1.71)$$

avec $f : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction continue et $f(t, 0) = 0$. Soit $V : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}$ est complètement continue et $x(\sigma, \phi)$ est la solution de (1.71). Nous notons par

$$\dot{V} = \dot{V}(t, \phi) = \limsup_{h \rightarrow 0^+} \frac{1}{h} [V(t+h, x_{t+h}(t, \phi)) - V(t, \phi)].$$

Le théorème suivant donne des résultats généraux sur la stabilité par la méthode de la fonctionnelle de Lyapunov.

Théorème 12. ([18]) Soient $u, v, w : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ des fonctions continues et croissantes, $u(s), v(s) > 0$ pour $s > 0$ et $u(0) = v(0) = w(0) = 0$.

1. S'il existe une fonction $V : \mathbb{R} \times C \rightarrow \mathbb{R}$ continue telle que

$$\begin{aligned} u(|\phi(0)|) &\leq V(t, \phi) \leq v(\|\phi\|), \\ \dot{V}(t, \phi) &\leq -w(|\phi(0)|). \end{aligned}$$

Alors, la solution $x^* = 0$ est uniformément stable.

2. Si, de plus, $\lim_{s \rightarrow \infty} u(s) = +\infty$, alors les solutions de (1.71) sont bornées.

3. Si $w(s) > 0$ pour $s > 0$, alors $x^* = 0$ est uniformément asymptotiquement stable.

Démonstration. 1. Pour tout $\epsilon > 0$, il existe un $\delta = \delta(\epsilon)$, $0 < \delta < \epsilon$, tel que $v(\delta) < u(\epsilon)$. Si $\phi \in B(0, \delta)$, $\sigma \in \mathbb{R}$, alors nous avons

$$\dot{V}(t, x_t(\sigma, \phi)) \leq 0, \quad \text{pour tout } t \geq \sigma.$$

Par conséquent, $V(t, x_t(\sigma, \phi)) \leq V(\sigma, \phi) \leq v(\delta) < u(\epsilon)$, ce qui donne

$$u(|x(\sigma, \phi)(t)|) \leq V(t, x_t(\sigma, \phi)) < u(\epsilon),$$

Ce qui implique que

$$|x(\sigma, \phi)(t)| < \epsilon, \quad \text{pour } t \geq \sigma.$$

2. Puisque $\lim_{s \rightarrow +\infty} u(s) = +\infty$, on a pour tout $\alpha > 0$, il existe $\beta = \beta(\alpha)$ tel que

$$u(\beta) = v(\alpha).$$

Si $\|\phi\| \leq \alpha$, alors, comme ci-dessus, nous avons $u(|x(\sigma, \phi)(t)|) \leq u(\beta)$ pour tout $t \geq \sigma$, et donc

$$|x(\sigma, \phi)(t)| \leq \beta, \quad \text{pour tout } t \geq \sigma.$$

3. Soient $\epsilon = 1$, $\delta_0 = \delta(1)$, avec $\delta(\cdot)$ est défini comme ci-dessus. Pour tout $0 < \epsilon < 1$, on veut montrer qu'il existe un $t_0 = t_0(\delta_0, \epsilon) > 0$ tel que, pour $\|\phi\| \leq \delta_0$, $\|x_t(\sigma, \phi)\| \leq \epsilon$ pour $t \geq \sigma + t_0$. Soit $\delta = \delta(\epsilon)$, alors pour $\|\phi\| \leq \delta$, $\|x_t(\sigma, \phi)\| \leq \epsilon$ pour $t \geq \sigma$ et $\sigma \in \mathbb{R}$. Supposons que la solution $x = x(\sigma, \phi)$, $\|\phi\| < \delta_0$, satisfait $\|x_t\| \geq \delta$ pour $t \in [\sigma, \sigma + T]$, $T > 2\tau$. Puisque chaque intervalle de longueur τ contient un s tel que $|x(s)| \geq \delta$, alors il existe une suite $\{t_k\}$ tel que $|x(t_k)| \geq \delta$, où

$$\sigma + (2k - 1)\tau \leq t_k \leq \sigma + 2k\tau, \quad k \leq \frac{T}{2\tau}.$$

Comme f est complètement continue, il existe une constante $L > 0$ tel que $|\dot{x}(t)| < L$ pour $t \in [\sigma, \sigma + T]$. Donc, on aura

$$|x(t)| > \frac{\delta}{2}, \quad t \in I_k = \left[t_k - \frac{\delta}{2L}, t_k + \frac{\delta}{2L} \right],$$

et donc

$$\dot{V}(t, x_t) \leq -w\left(\frac{\delta}{2}\right), \quad t \in I_k.$$

Notons que $t_{k+1} - t_k \geq \tau$, alors on peut assumer que $L > \frac{\delta}{\tau}$. Ça assure que I_k ne se chevauchent pas. Donc,

$$V(t_k, x_{t_k}) - V(\sigma, \phi) \leq -w\left(\frac{\delta}{2}\right) \frac{\delta}{L} (k-1).$$

Soit $K = K(\delta_0, L)$ un entier qui satisfait

$$K \geq \frac{v(\delta_0)L}{\delta w\left(\frac{\delta}{2}\right)}.$$

Alors, si $k > 1 + K$, on a

$$V(t_k, x_{t_k}) < v(\delta_0) - w\left(\frac{\delta}{2}\right) \frac{\delta}{L} \frac{Lv(\delta_0)}{\delta w(\delta/2)} = 0.$$

Ce qui est impossible, ça montre que si $t_0 = 2\tau(K+1)$, alors pour $\|\phi\| < \delta_0$, $\|x_t(\sigma, \phi)\| < \epsilon$ pour $t \geq \sigma + t_0$. Ceci implique la stabilité asymptotique uniforme.

□

Exemple 7. *Considérons l'équation différentielle à retard*

$$\frac{dx}{dt}(t) = -ax(t) - bx(t-r), \quad t \geq 0, \quad (1.72)$$

où $a > 0$ et $b \in \mathbb{R}$. Cette équation peut s'écrire sous forme de l'équation (1.6), avec

$$f(x(t), x(t-r)) = -ax(t) - bx(t-r),$$

De manière équivalente, on peut réécrire cette équation en fonction de ϕ telle que

$$f(\phi) = -a\phi(0) - b\phi(-r), \quad \phi \in C.$$

On considère pour cette équation la fonction de Lyapunov quadratique suivante

$$V(\phi) = \frac{1}{2}\phi^2(0) + \frac{a}{2} \int_{-r}^0 \phi^2(s) ds.$$

Alors,

$$\begin{aligned}
\dot{V}(\phi) &= \frac{d\phi}{dt}(0)\phi(0) + \frac{a}{2}\phi^2(0) - \frac{a}{2}\phi^2(-r), \\
&= (-a\phi(0) - b\phi(-r))\phi(0) + \frac{a}{2}\phi^2(0) - \frac{a}{2}\phi^2(-r), \\
&= \frac{-a}{2}\phi^2(0) - b\phi(0)\phi(-r) - \frac{a}{2}\phi^2(-r), \\
&= -\frac{a}{2} \left(\left(\phi(-r) + \frac{b}{a}\phi(0) \right)^2 + \frac{a^2 - b^2}{a^2}\phi^2(0) \right).
\end{aligned}$$

Comme $a > 0$, on a

$$\dot{V}(\phi) \leq -\frac{a^2 - b^2}{2a}\phi^2(0) := -w(\phi(0)).$$

Posons $u(s) = \frac{s^2}{2}$, $s \geq 0$. Il est clair que

$$V(\phi) \geq \frac{1}{2}\phi^2(0) := u(|\phi(0)|), \quad \phi \in C.$$

Alors, la solution $x^* = 0$ est stable. Si $w(s) > 0$ pour $s > 0$, c'est-à-dire, si $a > |b|$, la solution $x^* = 0$ est asymptotiquement stable. De plus, les solutions de (1.72) sont bornées car

$$\lim_{s \rightarrow +\infty} u(s) = +\infty.$$

1.5 Équations différentielles et aux différences

Dans ce paragraphe, nous présentons une classe d'équations différentielles appelées "équations différentielle et aux différences" et nous nous intéressons à l'étude de la stabilité globale pour ses équations. Notons qu'un système différentiel et aux différences s'écrit sous la forme générale suivante, pour $t > 0$,

$$\begin{cases} x'(t) &= f(x(t), y_t), \\ y(t) &= g(x(t), y_t), \end{cases} \quad (1.73)$$

avec la donnée initiale $x(0) = \psi \in \mathbb{R}^+$ et $y_0 = \phi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$. Pour tout $t \geq 0$ et toute fonction continue $y: [-\tau, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^+$, la fonction $y_t \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ est définie par

$$y_t(\theta) = y(t + \theta), \quad \text{pour } \theta \in [-\tau, 0].$$

Un exemple d'un tel système fait l'objet de toute une étude dans ce mémoire (voir Chapitres 2, 3, 4 et 5). Nous nous intéressons à l'étude de la stabilité asymptotique globale du système (1.73). Pour cela, la méthode de Lyapunov est bien adaptée pour ce type de système et sera présentée ci-dessous. Avant d'entamer cette approche, nous avons besoin d'introduire la notion d'"input-to-state stability" (ISS) (voir Définition 1.2, page 7 [10]). Une traduction éventuellement de cette notion est "contribution de l'état à la stabilité".

Définition 6. Le système (1.73) est dit ISS s'il existe deux fonctions continues $\beta: \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$, $(\alpha, t) \mapsto \beta(\alpha, t)$ et $\gamma: \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$, $\alpha \mapsto \gamma(\alpha)$ satisfaisant

1. β est strictement croissante en α , strictement décroissante en t , et satisfait $\beta(0, t) = 0$, pour tout $t \geq 0$, et $\lim_{t \rightarrow +\infty} \beta(\alpha, t) = 0$, pour tout $\alpha \geq 0$,

2. γ est strictement croissante et $\gamma(0) = 0$,

telle que la solution (x, y) du système (1.73) pour une condition initiale $y_0 = \phi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ vérifie l'inégalité

$$|y(t)| \leq \beta(\|\phi\|, t) + \gamma(\|x_{[0,t]}\|), \quad \text{pour } t \geq 0, \quad (1.74)$$

où $x_{[0,t]}$ est la restriction de la fonction x à l'intervalle $[0, t]$ et $\|\cdot\|$ est la norme sup des fonctions continues.

L'inégalité (1.74) joue un rôle important dans l'étude du comportement asymptotique de la seconde composante de la solution du système. En utilisant la définition ci-dessus, nous avons un résultat de type Lyapunov pour le système (1.73).

Théorème 13. ([15]) *Supposons que le système (1.73) est ISS, et que $u, v, w: \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$ sont des fonctions continues, croissantes et telles que $u(s), v(s), w(s) > 0$, pour $s > 0$, $u(0) = v(0) = 0$, et $\lim_{s \rightarrow +\infty} u(s) = +\infty$. S'il existe une fonction $V: \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+) \rightarrow \mathbb{R}^+$ continue telle que*

$$\begin{cases} u(\psi) \leq V(\psi, \phi) \leq v(\|(\psi, \phi)\|), \\ \dot{V}(\psi, \phi) \leq -w(|\psi|), \end{cases} \quad (1.75)$$

où

$$\dot{V}(\psi, \phi) = \limsup_{h \rightarrow 0^+} \frac{1}{h} [V(x(h), y_h) - V(\psi, \phi)], \quad \|(\psi, \phi)\| = \max\{|\psi|, \|\phi\|\},$$

et $(x(t), y(t))$ est la solution du système (1.73) passant par (ψ, ϕ) , alors l'équilibre trivial du système (1.73) est globalement asymptotiquement stable.

Démonstration. La preuve de ce théorème se trouve dans [15].

□

Dans la suite, nous allons présenter un résultat pratique pour établir la condition ISS. Nous commençons par la définition suivante.

Définition 7. *Supposons que $D: C \rightarrow \mathbb{R}^n$ est un opérateur linéaire et continu, et soit $C_D = \{\phi \in C: D\phi = 0\}$. L'opérateur D est dit stable si la solution triviale de l'équation aux différences homogène,*

$$Dy_t = 0, \quad t \geq 0, \quad y_0 = \psi \in C_D,$$

est asymptotiquement stable.

Pour tout opérateur D donné, on définit

$$a_D = \sup\{Re(\lambda) : \Delta_D(\lambda) = 0\},$$

avec $\Delta_D(\lambda)$ est l'équation caractéristique associée à l'opérateur D .

Nous pouvons maintenant énoncer le théorème suivant (voir [16], Théorème 3.5, page 275).

Théorème 14. ([16]) *Les propositions suivantes sont équivalentes*

i) D est stable.

ii) $a_D < 0$.

iii) Il existe des constantes $a > 0$ et $b > 0$ telles que pour tout $h \in C([0, +\infty), \mathbb{R}^n)$ et toute solution y de l'équation non homogène

$$Dy_t = h(t), \quad t \geq 0,$$

satisfait

$$|y_t| \leq be^{-at}|y_0| + b \sup_{0 \leq u \leq t} |h(u)|, \quad t \geq 0.$$

Chapitre 2

Modèle de population cellulaire - Équations à retard

De nombreux systèmes biologiques montrent un comportement auto-régulé et souvent impliquant des termes non locaux (appelés retards). Ces retards sont dus au décalage inhérent entre la détection et le signal de la commande. Le retard provient généralement des processus de maturation ou des vitesses de signalisation. Parfois, les retards peuvent être très longs et ne peuvent pas être négligés. En générale, les retards représentent des périodes d'incubation [12], des temps de gestation [9], processus de division cellulaire [19] ou ils peuvent simplement être utilisés pour modéliser des étapes intermédiaires dans des chaînes de réaction.

Une approche classique pour introduire des retards dans les systèmes différentiels commence à partir de certains modèles structurés en âge (EDP de transport). Les systèmes structurés en âge peuvent être transformés en utilisant la méthode des caractéristiques (voir Annexe) en des systèmes d'équations différentielles à retard (voir [6, 25]). Cette approche est utilisée dans ce chapitre pour réduire un modèle structuré en âge à un système composé d'une équation différentielle à retard et d'une équation aux différences de renouvellement continue en temps et à retard.

2.1 Modélisation de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse est le processus de production et de régulation des cellules sanguines dans la moelle osseuse. Toutes les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) sont produites à partir d'une même population de cellules appelées cellules souches hématopoïétiques (CSHs). Les CSHs ont la capacité de s'auto-renouveler et également de se différencier en tous types de cellules sanguines et nous supposons que les CSHs peuvent se trouver soit en phase de prolifération soit en phase de repos.

La modélisation mathématique de la dynamique des cellules souches hématopoïétiques (CSHs) a été largement étudiée au cours des 40 dernières années. En 1978, Mackey [19] a proposé un modèle mathématique de la dynamique des CSHs formé par un système de deux équations différentielles à retard. Ce système décrit l'évolution des CSHs en phase de prolifération et au repos. Le retard décrit la durée moyenne du cycle cellulaire. Le modèle de Mackey a souligné l'influence de certains facteurs, comme le taux d'apoptose, le taux d'introduction et la durée du cycle cellulaire, jouant un rôle important dans le comportement du système. Le modèle de Mackey a été amélioré par de

nombreux auteurs. Il a été analysé par Pujo-Menjouet et Mackey [20], et Pujo-Menjouet *et al.* [21], afin de prouver l'existence des oscillations de longues périodes caractérisant des situations observées dans la leucémie myéloïde chronique, un cancer qui touche les CSHs. Plusieurs auteurs, par exemple [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8] ont analysé plusieurs versions du modèle de Mackey et ils ont étudié l'effet des perturbations des paramètres du système sur le comportement de la population cellulaire. Dans toutes ces études, les auteurs ont assumé que juste après la division, toutes les cellules entrent immédiatement dans la phase de repos. Cette hypothèse permet de réduire le modèle à un système différentiel à retard.

Dans la situation générale et dans une population cellulaire, en particulier dans la population des CSHs (voir [11, 26]), on pense que juste après la division cellulaire, les cellules filles suivent l'une des deux voies : elles peuvent entrer dans la phase de repos ou elles reviennent dans le cycle cellulaire pour se diviser à nouveau. Contrairement à ce qui précède, si on prend en compte cette situation, c'est à dire, juste après la division, une partie des cellules filles entre dans la phase de repos (prolifération à long terme) et l'autre partie des cellules retourne immédiatement à la phase de prolifération pour se diviser à nouveau (prolifération à court terme), cette hypothèse mène à une modification du modèle de Mackey et il ne peut être réduit à un système différentiel à retard classique. Dans ce cas, nous obtenons plutôt un système couplé d'équations différentielles et aux différences à retard distribué (voir ci-après).

2.2 Modèle de Mackey

Historiquement, le modèle de Mackey est parmi les premiers modèles, qui vise à prédire l'évolution quantitative d'une population des cellules, il est fondé sur la représentation d'échanges entre une sous-population proliférante (engagée dans le cycle de division cellulaire) et une sous-population quiescente (engagée dans le processus de différenciation).

Considérons une population de CSHs, située dans la moelle osseuse. La période de vie de chaque CSH est divisée en deux phases : repos et prolifération (voir [19]). Notons par $q(t, a)$ (respectivement, $p(t, a)$) la densité de CSHs au repos (respectivement, au prolifération) avec un temps $t \geq 0$ et l'âge a . L'âge représente le temps passé par une cellule dans l'une des deux phases. Dans la phase de repos, l'âge varie de 0 à l'infini (c'est-à-dire que les cellules peuvent rester toute leur vie dans la phase de repos), et dans la phase de prolifération l'âge varie de 0 à $\tau \geq 0$. Les cellules au repos ne se divisent pas et peuvent disparaître par mortalité avec un taux $\delta \geq 0$ (qui prend en compte la différenciation). Elles peuvent être introduites dans la phase de prolifération avec un taux $\beta \geq 0$. La nature du signal de déclenchement dans la phase de prolifération n'est pas claire. Cependant, le travail de Sachs [22] (voir aussi [19]) montre que nous pouvons raisonnablement penser qu'elle dépend fortement de la population cellulaire au repos, c'est-à-dire, $\beta := \beta(Q(t))$ avec

$$Q(t) = \int_0^{+\infty} q(t, a) da, \quad t \geq 0.$$

La fonction β est supposée être différentiable, strictement décroissante et $\lim_{Q \rightarrow +\infty} \beta(Q) = 0$. Généralement, β est une fonction de Hill (voir [19, 20, 21]) donnée par

$$\beta(x) = \frac{\beta_0 \theta^n}{x^n + \theta^n}, \quad x \geq 0, \quad (2.1)$$

avec $\beta_0 > 0$ est le taux maximal d'introduction, $\theta \geq 0$ représente la densité de cellules pour laquelle β atteint la moitié de son maximum et $n > 1$ décrit la sensibilité du taux d'introduction (réaction

à un stimulus extérieur), il est aussi connu comme un coefficient de Hill.

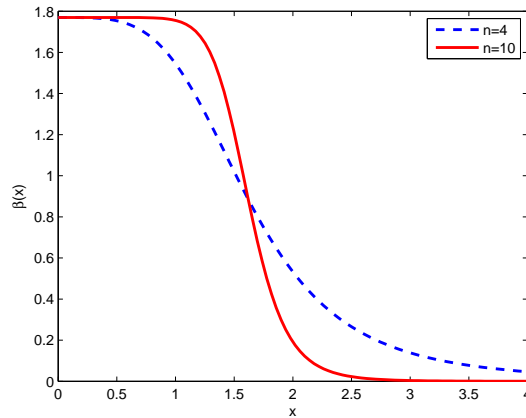


Figure 2.1 – La représentation de la fonction $\beta(x)$ pour différentes valeurs de n , pour $\beta_0 = 1.77$ et $\theta = 1.62$.

Dans le processus de la dynamique des CSHs, la phase de prolifération représente la partie active du développement cellulaire. Dès que les cellules entrent dans la phase de prolifération, elles effectuent une série de processus menant à la division. Si elles ne meurent pas par apoptose (la mort cellulaire programmée) avec un taux $\gamma \geq 0$, à la fin de la phase de prolifération (c'est-à-dire lorsque les cellules ont passé un temps $a = \tau$), chaque cellule se divise en deux cellules filles (voir Figure ci-dessous).

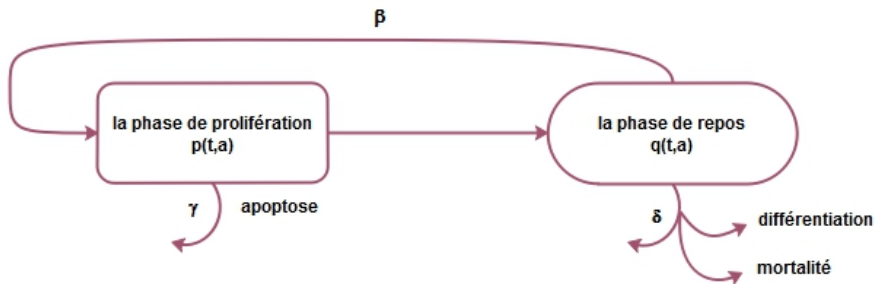


Figure 2.2 – Un schéma représentatif du modèle de Mackey .

D'après Mackey [19], les valeurs des paramètres précédemment cités sont données par

$$\delta = 0.05 \text{ jour}^{-1}, \quad \gamma = 0.2 \text{ jour}^{-1}, \quad \beta_0 = 1.77 \text{ jour}^{-1}, \quad \theta = 1.62 \times 10^8 \text{ cellules/kg} \quad \text{et} \quad n = 3. \quad (2.2)$$

L'évolution de la population des CSHs dans les deux phase est donc donnée par le système d'équations aux dérivées partielles, pour $t > 0$

$$\begin{cases} \frac{\partial q}{\partial t} + \frac{\partial q}{\partial a} = -(\delta + \beta(Q(t)))q(t, a), & 0 < a < +\infty, \\ \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} = -\gamma p(t, a), & 0 < a < \tau, \end{cases} \quad (2.3)$$

avec

$$\begin{cases} q(0, a) = q_0(a), & 0 < a < +\infty, \\ p(0, a) = p_0(a), & 0 < a < \tau. \end{cases} \quad (2.4)$$

Le flux des cellules entre les deux phase est donné par, pour $t > 0$

$$\begin{cases} q(t, 0) = 2p(t, \tau), \\ p(t, 0) = \beta(Q(t)) \int_0^{+\infty} q(t, a) da. \end{cases} \quad (2.5)$$

Nous supposons aussi que (biologiquement raisonnable)

$$\lim_{a \rightarrow +\infty} q(t, a) = 0, \quad t \geq 0.$$

Notons par $P(t)$ la densité de la population totale des cellules en phase de prolifération à l'instant t . Donc,

$$P(t) = \int_0^\tau p(t, a) da, \quad t \geq 0.$$

En intégrant la première équation de (2.3) par rapport à l'âge, nous obtenons

$$\frac{dQ}{dt} = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) + q(t, 0). \quad (2.6)$$

D'après (2.5), nous avons

$$\frac{dQ}{dt} = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) + 2p(t, \tau). \quad (2.7)$$

La deuxième équation du système (2.3) peut être résolue explicitement par la méthode des caractéristiques (voir Annexe). En effet, nous posons

$$w(t, a) = e^{\gamma t} p(t, a),$$

alors, w vérifie le système

$$\begin{cases} \frac{\partial w}{\partial t} + \frac{\partial w}{\partial a} = 0, & t > 0, \quad 0 < a < \tau, \\ w(t, 0) = e^{\gamma t} p(t, 0), & t > 0, \\ w(0, a) = p(0, a), & 0 < a < \tau. \end{cases} \quad (2.8)$$

La solution du système (2.8) est donnée donc par (voir Annexe)

$$w(t, a) = \begin{cases} w(0, a - t), & a > t, \\ w(t - a, 0), & a \leq t. \end{cases} \quad (2.9)$$

Par conséquent,

$$p(t, a) = \begin{cases} e^{-\gamma t} p_0(a - t), & a > t, \\ e^{-\gamma a} p(t - a, 0), & a \leq t. \end{cases} \quad (2.10)$$

Pour $a = \tau$,

$$p(t, \tau) = \begin{cases} e^{-\gamma t} p_0(\tau - t), & \tau > t, \\ e^{-\gamma \tau} p(t - \tau, 0), & \tau \leq t. \end{cases} \quad (2.11)$$

En remplaçant dans l'équation (2.7), pour $t < \tau$, nous obtenons l'équation différentielle ordinaire

$$\frac{dQ}{dt} = -(\delta + \beta(Q(t))Q(t) + 2e^{-\gamma t} p_0(\tau - t)). \quad (2.12)$$

Pour le cas $t \geq \tau$, nous obtenons

$$\begin{aligned} \frac{dQ}{dt} &= -(\delta + \beta(Q(t))Q(t) + 2e^{-\gamma \tau} p(t - \tau, 0), \\ &= -(\delta + \beta(Q(t))Q(t) + 2e^{-\gamma \tau} \beta(Q(t - \tau))Q(t - \tau)). \end{aligned} \quad (2.13)$$

Après une translation en temps $t \mapsto t - \tau$, on peut considérer le système suivant, pour $t \geq 0$,

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = -(\delta + \beta(Q))Q + 2e^{-\gamma \tau} \beta(Q_\tau)Q_\tau, \\ \frac{dP}{dt} = -\gamma P + \beta(Q)Q - e^{-\gamma \tau} \beta(Q_\tau)Q_\tau, \end{cases} \quad (2.14)$$

avec

$$Q_\tau = Q(t - \tau), \quad Q(t) = \phi(t) \quad \text{pour} \quad -\tau \leq t \leq 0.$$

avec $\phi(t)$ est la solution de l'équation différentielle ordinaire (2.12). Cette équation est appelée le modèle de Mackey.

2.3 Modèle de la dynamique des CSHs structuré en âge - Équations différentielles et aux différences à retard distribué

Dans cette section, nous proposons un modèle plus général que précédemment. Comme dans la section précédente, nous prenons les mêmes hypothèses. Cependant, on suppose que juste après la division, une fraction K (avec $K \in [0, 1]$) des cellules filles retournent immédiatement dans la phase de prolifération pour se diviser à nouveau et l'autre fraction $(1 - K)$ entrent dans la phase de repos. Nous supposons aussi que les cellules en phase de prolifération peuvent se diviser à n'importe quel âge $0 < a < \tau$ avec un taux $d_\tau(a)$. La fonction d_τ est supposée $L^1_{\text{loc}}([0, \tau], \mathbb{R}^+)$ telle que

$$\int_0^\tau d_\tau(a) da = +\infty. \quad (2.15)$$

Cette dernière hypothèse décrit le fait que les cellules doivent se diviser avant d'atteindre l'âge maximal τ . Nous avons dans ce cas : $2(1 - K)d_\tau$ est le taux des cellules divisées et qui entrent dans la phase de repos, $2Kd_\tau$ le taux pour ceux qui retournent dans la phase de prolifération.

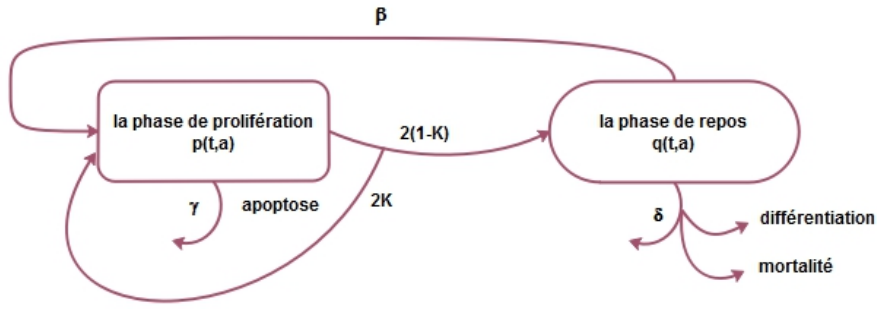


Figure 2.3 – Représentation du processus d'hématopoïèse en considérant qu'une fraction $2(1-K)$ entre dans la phase de repos et l'autre fraction $2K$ retourne à la prolifération.

Les densités $q(t, a)$ et $p(t, a)$ vérifient pour ce cas le système structuré en âge suivant, pour $t > 0$,

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial q(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial q(t, a)}{\partial a} = -(\delta + \beta(Q(t)))q(t, a), \quad a > 0, \\ \frac{\partial p(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial p(t, a)}{\partial a} = -(\gamma + d_\tau(a))p(t, a), \quad 0 < a < \tau, \\ q(t, 0) = 2(1-K) \int_0^\tau d_\tau(a)p(t, a)da, \\ p(t, 0) = \int_0^{+\infty} \beta(Q(t))q(t, a)da + 2K \int_0^\tau d_\tau(a)p(t, a)da. \end{array} \right. \quad (2.16)$$

Les conditions initiales sont des fonctions positives données par

$$\left\{ \begin{array}{l} q(0, a) = q_0(a), \quad a > 0, \\ p(0, a) = p_0(a), \quad 0 < a < \tau. \end{array} \right. \quad (2.17)$$

Les deux conditions aux limites dans (2.16), pour $a = 0$, décrivent le flux des cellules entrant dans chaque phase.

2.4 Réduction en un système d'équations différentielles et aux différences à retard distribué

Comme auparavant, on applique la méthode des caractéristiques (voir aussi l'Annexe). On peut résoudre l'équation de p du système (2.16)

$$\frac{\partial p(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial p(t, a)}{\partial a} = -(\gamma + d_\tau(a))p(t, a), \quad 0 < a < \tau. \quad (2.18)$$

En multipliant l'équation (2.18) par $\exp\left(\int_0^a (\gamma + d_\tau(s))ds\right)$, nous obtenons, pour $0 < a < \tau$

$$\exp\left(\int_0^a (\gamma + d_\tau(s))ds\right) \left[\left(\frac{\partial p(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial p(t, a)}{\partial a}\right) + (\gamma + d_\tau(a))p(t, a) \right] = 0. \quad (2.19)$$

nous remarquons que l'équation (2.19) peut s'écrire sous la forme

$$\frac{d}{dt} \left(p(t, a) \exp \left(\int_0^a (\gamma + d_\tau(s)) ds \right) \right) + \frac{d}{da} \left(p(t, a) \exp \left(\int_0^a (\gamma + d_\tau(s)) ds \right) \right) = 0. \quad (2.20)$$

En posant,

$$v(t, a) = p(t, a) \exp \left(\int_0^a (\gamma + d_\tau(s)) ds \right), \quad 0 < a < \tau,$$

avec

$$v(t, 0) = p(t, 0), \quad t > 0,$$

et

$$v(0, a) = \exp \left(\int_0^a (\gamma + d_\tau(s)) ds \right) p(0, a), \quad 0 < a < \tau.$$

Ce changement de variable nous mène alors à résoudre l'EDP homogène

$$\frac{d}{dt} v(t, a) + \frac{d}{da} v(t, a) = 0, \quad t > 0, \quad 0 < a < \tau, \quad (2.21)$$

En appliquant la méthode des caractéristiques (voir Annexe), la solution de (2.21) est donnée par

$$v(t, a) = \begin{cases} v(0, a - t), & a > t, \\ v(t - a, 0), & a \leq t. \end{cases} \quad (2.22)$$

Par conséquent,

$$p(t, a) = \begin{cases} \exp \left(- \int_{a-t}^a (\gamma + d_\tau(s)) ds \right) p(0, a - t), & a > t, \\ \exp \left(- \int_0^a (\gamma + d_\tau(s)) ds \right) p(t - a, 0), & a \leq t. \end{cases}$$

En posant

$$\Pi_\tau(a) := \exp \left(- \int_0^a d_\tau(s) ds \right), \quad 0 < a < \tau.$$

La solution de la deuxième équation du système (2.16) est donnée par

$$p(t, a) = \begin{cases} e^{-\gamma t} \frac{\Pi_\tau(a)}{\Pi_\tau(a-t)} p(0, a-t), & a > t, \\ e^{-\gamma a} \Pi_\tau(a) p(t-a, 0), & a \leq t. \end{cases} \quad (2.23)$$

Posons

$$D_\tau(a) := d_\tau(a) \Pi_\tau(a), \quad 0 < a < \tau.$$

On peut vérifier que

$$a \mapsto D_\tau(a)$$

représente la densité de division des cellules en prolifération, i.e. $D_\tau(a)$ est la densité de probabilité pour qu'une cellule se divise à l'âge a . En particulier, d'après (2.15), nous avons

$$\int_0^\tau D_\tau(a) da = 1. \quad (2.24)$$

En effet,

$$\begin{aligned}
\int_0^\tau D_\tau(a) da &= \int_0^\tau d_\tau(a) \exp\left(-\int_0^a d_\tau(s) ds\right) da, \\
&= \int_0^\tau \frac{d}{da} \left(-\exp\left(-\int_0^a d_\tau(s) ds\right)\right) da, \\
&= \lim_{\eta \rightarrow \tau} \left[-\exp\left(-\int_0^a d_\tau(s) ds\right)\right]_0^\eta, \\
&= 1.
\end{aligned}$$

En intégrant le système (2.16) par rapport à l'âge et en utilisant les conditions initiales et les conditions aux bords, nous obtenons le système suivant

$$\left\{ \begin{array}{l}
Q'(t) = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) \\
\quad + 2(1-K) \times \begin{cases} \int_0^t e^{-\gamma a} D_t(a) u(t-a) da + \int_t^\tau e^{-\gamma t} \frac{D_\tau(a)}{\Pi_\tau(a-t)} p_0(a-t) da, & t < \tau, \\ \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a) da, & t > \tau, \end{cases} \\
P'(t) = -\gamma P(t) + \beta(Q(t))Q(t) \\
\quad - (1-2K) \times \begin{cases} \int_0^t e^{-\gamma a} D_t(a) u(t-a) da + \int_t^\tau e^{-\gamma t} \frac{D_\tau(a)}{\Pi_\tau(a-t)} p_0(a-t) da, & t < \tau, \\ \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a) da, & t > \tau, \end{cases} \\
u(t) = \beta(Q(t))Q(t) \\
\quad + 2K \times \begin{cases} \int_0^t e^{-\gamma a} D_t(a) u(t-a) da + \int_t^\tau e^{-\gamma t} \frac{D_\tau(a)}{\Pi_\tau(a-t)} p_0(a-t) da, & t < \tau, \\ \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a) da, & t > \tau, \end{cases}
\end{array} \right. \quad (2.25)$$

avec $u(t) = p(t, 0)$ (les nouvelles cellules en prolifération). Les conditions initiales deviennent

$$Q(0) = Q_0 := \int_0^{+\infty} q_0(a) da \quad \text{et} \quad P(0) = P_0 := \int_0^\tau p_0(a) da.$$

Nous mettons, pour $t \in [-\tau, 0]$,

$$\phi(t) := \frac{e^{-\gamma t}}{\Pi_\tau(-t)} p_0(-t). \quad (2.26)$$

Alors, le système (2.25) devient, pour $t > 0$,

$$\begin{cases} Q'(t) = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) + 2(1-K) \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)u(t-a)da, \\ P'(t) = -\gamma P(t) + \beta(Q(t))Q(t) - (1-2K) \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)u(t-a)da, \\ u(t) = \beta(Q(t))Q(t) + 2K \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)u(t-a)da, \end{cases} \quad (2.27)$$

avec les conditions initiales

$$Q(0) = Q_0, \quad P(0) = P_0 \quad \text{et} \quad u(t) = \phi(t) \quad \text{pour} \quad -\tau \leq t \leq 0.$$

D'après (2.23) et (2.26), nous obtenons

$$P(t) = \int_0^\tau e^{-\gamma a} \Pi_\tau(a)u(t-a)da, \quad t \geq 0.$$

Comme l'équation de Q et u ne dépendent pas de P , nous allons nous focaliser alors sur l'étude du système

$$\begin{cases} Q'(t) = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) + 2(1-K) \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)u(t-a)da, \\ u(t) = \beta(Q(t))Q(t) + 2K \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)u(t-a)da, \end{cases} \quad (2.28)$$

avec

$$Q(0) = Q_0 \quad \text{et} \quad u(t) = \phi(t) \quad \text{pour} \quad -\tau \leq t \leq 0. \quad (2.29)$$

Ce système (2.28) est un système d'équations différentielles et aux différences à retard distribué.

Dans la suite, nous supposons que $Q_0 \geq 0$, ϕ est une fonction positive et continue sur $[-\tau, 0]$, $Q \mapsto \beta(Q)Q$ est une fonction continue et Lipschitzienne, et nous supposons aussi l'inégalité suivante

$$2K \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)da < 1. \quad (2.30)$$

L'existence et l'unicité des solutions de (2.28)-(2.29) sont traités dans [17]. La positivité est traitée ci-dessous. Nous posons

$$\nu(\tau) = \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)da. \quad (2.31)$$

Alors, l'inégalité (2.30) devient

$$2K\nu(\tau) < 1. \quad (2.32)$$

Pour étudier la bornitude des solutions de (2.28), on suppose que

$$\beta^* := \sup_{x \geq 0} \beta(x)x < +\infty. \quad (2.33)$$

La condition (2.33) est satisfaite si β est donnée par la fonction de Hill (2.1) (voir Figure 2.4).

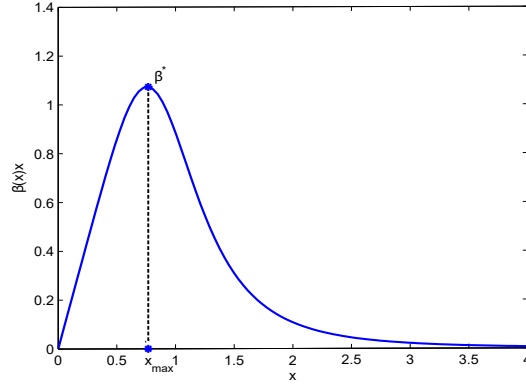


Figure 2.4 – La fonction $x \mapsto x\beta(x)$ et son maximum β^* en $x_{\max} := \theta/(n-1)^{1/n}$ tracés avec les paramètres $n = 5$, $\theta = 1$ et $\beta_0 = 1.77$.

Proposition 1. *Supposons que (2.30) et (2.33) sont vérifiées. Alors, toutes les solutions du système (2.28) sont bornées.*

Démonstration. Soit (Q, u) la solution de (2.28) associée à la condition initiale $(Q_0, \phi) \in \mathbb{R}^+ \times C^+$. Alors, pour $t > 0$, nous avons (Voir Chapitre 1, Théorème 14)

$$|u(t)| \leq C \left[\|\phi\| e^{-\alpha t} + \sup_{0 \leq s \leq t} |\beta(Q(s))Q(s)| \right],$$

avec $\alpha > 0$, $C > 0$ et $\|\phi\| = \sup_{\theta \in [-\tau, 0]} |\phi(\theta)|$. On obtient

$$|u(t)| \leq C [\|\phi\| e^{-\alpha t} + \beta^*]. \quad (2.34)$$

Ce qui implique que u est borné pour tout $t > 0$.

Nous nous focalisons maintenant sur Q . Supposons par contradiction que

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} Q(t) = +\infty.$$

Alors, il existe $M > 0$, satisfait

$$\delta M > C \frac{1-K}{K} [\|\phi\| + \beta^*],$$

et $t_1 > 0$ tels que $Q(t) > M$ pour tout $t \geq t_1$. En utilisant l'équation de u dans l'équation de Q , alors nous pouvons réécrire l'équation de Q , pour $t > 0$, telle que

$$Q'(t) = - \left(\delta + \frac{1}{K} \beta(Q(t)) \right) Q(t) + \frac{1-K}{K} u(t).$$

En utilisant (2.34), nous obtenons, pour $t > 0$,

$$Q'(t_1) \leq -\frac{1}{K} \beta(Q(t_1)) Q(t_1) - \delta M + C \frac{1-K}{K} [\|\phi\| e^{-\alpha t_1} + \beta^*] < 0.$$

Ce qui donne une contradiction (voir Proposition 3). Par conséquent, Q est aussi borné. \square

Nous montrons ci-après une situation menant à des solutions non bornées.

Proposition 2. *Supposons que $K > \overline{K} = 1/2\nu(\tau)$ (c'est-à-dire l'inégalité (2.30) ne tient plus). Alors, toute solution non-triviale du système (2.28) est non-bornées.*

Démonstration. Considérons la partie entière $n = \lfloor \frac{t}{\tau} \rfloor$ de $\frac{t}{\tau}$. Alors, pour $a \in [0, \tau]$ nous avons $(n-1)\tau \leq t-a < (n+1)\tau$. En utilisant l'expression de $u(t)$, nous obtenons

$$\begin{aligned} u(t) &> 2K \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a) da, \\ &\geq 2K\nu(\tau) \inf_{(n-1)\tau \leq \theta \leq (n+1)\tau} (u(\theta)). \end{aligned}$$

On définit la suite $v_n(\tau)$, pour $n \in \mathbb{N}$, par

$$v_n(\tau) := \inf_{(n-1)\tau \leq \theta \leq n\tau} (u(\theta)).$$

Nous avons $v_{n+1}(\tau) \geq 2K\nu \min \{v_n(\tau), v_{n+1}(\tau)\}$. Nous avons

$$v_{n+1}(\tau) \geq 2K\nu(\tau) v_n(\tau) \geq \left(\frac{K}{\overline{K}}\right)^{n+1} v_0(\tau).$$

Comme $K > \overline{K}$, alors on conclut que $\lim_{t \rightarrow +\infty} u(t) = +\infty$. Maintenant, prouvons que $Q(t)$ est non-borné. Supposons par contradiction que $Q(t)$ est borné. Alors, l'équation de Q dans le système (2.28) implique que $\lim_{t \rightarrow +\infty} Q'(t) = +\infty$. Cela veut dire que $Q(t)$ est une fonction croissante sur un intervalle $[t_0, +\infty)$. Par conséquent, $\lim_{t \rightarrow +\infty} Q(t) = +\infty$ ce qui est une contradiction avec notre hypothèse. Nous concluons que $Q(t)$ est aussi non borné. \square

Dans la proposition suivante, nous allons établir la positivité des solutions du système (2.28).

Proposition 3. *Toute solution du système (2.28) avec une condition initiale $(Q_0, \phi) \in \mathbb{R}^+ \times C([- \tau, 0], \mathbb{R}^+)$ est positive.*

Démonstration. La démonstration de cette proposition est basée sur le même raisonnement des pas appliqué dans le chapitre 1. Soit $(Q(t), u(t))$ une solution de (2.28). Nous démontrons la positivité sur l'intervalle $[0, \tau]$ et nous appliquons le même raisonnement par pas sur chaque intervalle de la forme $[k\tau, (k+1)\tau]$, pour $k = 1, 2, \dots$. En effet, supposons par contradiction qu'il existent $t_1 \in [0, \tau]$ et $0 < \epsilon \ll 1$ tels que $t_1 = \min \{t, 0 \leq t \leq \tau\}$ tel que

$$(i) \quad Q(t_1) = 0 \quad \text{et} \quad Q(t_1 + \epsilon) < 0$$

ou

$$(ii) \quad u(t_1) = 0 \quad \text{et} \quad u(t_1 + \epsilon) < 0.$$

Nous distinguons trois cas :

1. Supposons que (i) est vérifiée seul et $u(t) \geq 0$ pour tout $t \in [0, t_1 + \epsilon]$. Alors, nous avons

$$Q'(t_1) = 2(1-K) \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t_1 - a) da > 0,$$

ce qui donne une contradiction.

2. Supposons que (ii) est vérifiée seul et $Q(t) \geq 0$ pour tout $t \in [0, t_1 + \epsilon]$, en utilisant l'équation de u , nous avons

$$u(t_1 + \epsilon) = \beta(Q(t_1 + \epsilon))Q(t_1 + \epsilon) + 2K \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t_1 + \epsilon - a) da > 0,$$

cela contredit le fait que $u(t_1 + \epsilon) < 0$.

3. Supposons que (i) et (ii) sont vérifiées. D'après la première équation de (2.28), nous avons

$$Q'(t_1) = 2(1 - K) \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t_1 - a) da > 0.$$

Contradiction avec $Q(t_1 + \epsilon) < 0$. Donc, on conclut que les solutions de (2.28) restent positives. \square

Chapitre 3

Stabilité globale de l'équilibre trivial et persistance

Dans ce chapitre, nous allons étudier le comportement asymptotique des solutions du système (2.28). Rappelons que le système différentiel et aux différences (2.28) est donné par

$$\begin{cases} Q'(t) = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) + 2(1 - K) \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da, \\ u(t) = \beta(Q(t))Q(t) + 2K \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da, \end{cases}$$

avec la donnée initiale $Q(0) = Q_0 \in \mathbb{R}^+$ et $u = \phi \in C([- \tau, 0], \mathbb{R}^+)$. Dans la première partie de ce chapitre, nous allons traiter la stabilité asymptotique globale de l'état d'équilibre trivial. L'idée utilisée est basée sur la recherche d'une fonctionnelle de Lyapunov qui permet de conclure la stabilité pour n'importe quelle condition initiale. Dans la deuxième partie, nous allons donner la condition pour que les solutions persistent.

3.1 Stabilité asymptotique globale

Considérons l'équation aux différences homogène linéaire suivante

$$u(t) = \mathcal{D}(u_t), \quad t \geq 0, \quad (3.1)$$

avec la fonction $u_t \in C([- \tau, 0], \mathbb{R})$ est définie, pour $t \geq 0$ et $u \in C([- \tau, +\infty), \mathbb{R})$, par $u_t(\theta) = u(t + \theta)$ pour $\theta \in [- \tau, 0]$, et l'opérateur $\mathcal{D}: C([- \tau, 0], \mathbb{R}) \rightarrow \mathbb{R}$ est donné par

$$\mathcal{D}(\psi) = 2K \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \psi(-a) da.$$

Remarquons que la condition (2.30) est équivalente à

$$\|\mathcal{D}\| := \sup_{\|\psi\| \leq 1} |\mathcal{D}(\psi)| < 1, \quad (3.2)$$

avec $\|\psi\| = \sup_{\theta \in [-\tau, 0]} |\psi(\theta)|$. La condition (3.2) indique que la solution triviale de l'équation (3.1) est globalement asymptotiquement stable (voir [16]).

La deuxième équation de (2.28) s'écrit sous la forme

$$u(t) - \mathcal{D}(u_t) = \beta(Q(t))Q(t), \quad t > 0. \quad (3.3)$$

Nous posons

$$\nu(\tau) = \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) da. \quad (3.4)$$

Alors, l'inégalité (2.30) (ou (3.2)) devient

$$2K\nu(\tau) < 1. \quad (3.5)$$

Comme mentionné auparavant, nous étudions la stabilité asymptotique globale de l'état d'équilibre trivial en utilisant l'approche de la fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii et la propriété d'input-to-state stability du système (2.28) (voir Chapitre 1).

Le lemme suivant donne l'inégalité fondamentale qui établit la propriété d'input-to-state stability du système (2.28).

Lemme 5. *Soit (Q, u) la solution du système (2.28) associée à la condition initiale $(Q_0, \phi) \in \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$. Alors, pour $t > 0$,*

$$\begin{aligned} |u(t)| &\leq C \left[\|\phi\| e^{-\alpha t} + \sup_{0 \leq s \leq t} |\beta(Q(s))Q(s)| \right], \\ &\leq C \left[\|\phi\| e^{-\alpha t} + \beta_0 \sup_{0 \leq s \leq t} |Q(s)| \right], \end{aligned} \quad (3.6)$$

avec $\alpha > 0$, $C > 0$, $\|\phi\| = \sup_{\theta \in [-\tau, 0]} |\phi(\theta)|$ et $\beta_0 := \beta(0) = \max_{x \geq 0} \beta(x)$.

Démonstration. Rappelons que la fonction $x \mapsto \beta(x)$ est décroissante. La preuve de ce résultat est basée sur le Théorème 14 du Chapitre 1 (voir aussi [16], Théorème 3.5, page 275). \square

Nous énonçons le lemme suivant.

Lemme 6. *Soit $(Q(t), u(t))$ une solution de (2.28). Alors, $\lim_{t \rightarrow +\infty} u(t) = 0$ si et seulement si $\lim_{t \rightarrow +\infty} \beta(Q(t))Q(t) = 0$.*

Démonstration. La preuve de ce résultat est basée sur l'équation (3.3), la condition (3.5) et le lemme 3.5 de [17]. \square

Remarquons que si $\beta : \mathbb{R}^+ \mapsto \mathbb{R}^+$ est une fonction de Hill donnée par (2.1)

$$\beta(x) = \frac{\beta_0 \theta^n}{x^n + \theta^n}, \quad \text{avec } \beta_0 > 0, \theta > 0 \text{ et } n > 1,$$

le seul moyen possible pour avoir $\lim_{t \rightarrow +\infty} (\beta(Q(t))Q(t)) = 0$ est $\lim_{t \rightarrow +\infty} Q(t) = 0$ ou $\lim_{t \rightarrow +\infty} Q(t) = +\infty$.

Nous montrons maintenant la stabilité asymptotique globale de l'état d'équilibre trivial de (2.28) ainsi que l'instabilité.

Théorème 15. (i) Supposons que $\delta > 0$ et

$$\frac{\delta}{\beta_0} > \frac{2\nu(\tau) - 1}{1 - 2K\nu(\tau)}. \quad (3.7)$$

Alors, l'état d'équilibre trivial de (2.28) est globalement asymptotiquement stable.

(ii) Supposons que

$$\frac{\delta}{\beta_0} < \frac{2\nu(\tau) - 1}{1 - 2K\nu(\tau)}. \quad (3.8)$$

Alors, aucune solution non-triviale du système (2.28) tend vers l'état d'équilibre trivial.

Démonstration. (i) Considérons la fonctionnelle suivante

$$\begin{aligned} V : \mathbb{R}^+ \times C([- \tau, 0], \mathbb{R}^+) &\rightarrow \mathbb{R}^+, \\ (Q_0, \phi) &\mapsto V(Q_0, \phi), \end{aligned}$$

défini par

$$V(Q_0, \phi) = Q_0 + \frac{2(1-K)}{1-2K\nu(\tau)} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \int_{-a}^0 \phi(\theta) d\theta da.$$

Il n'est pas difficile de vérifier que

$$Q_0 \leq V(Q_0, \phi) \leq \vartheta (\|(Q_0, \phi)\|),$$

avec $\|(Q_0, \phi)\| := \max\{|Q_0|, \|\phi\|\}$ et

$$\vartheta(x) = \left(1 + \frac{2(1-K)\tau\nu(\tau)}{1-2K\nu(\tau)}\right) x, \quad x \geq 0.$$

Soit (Q, u) une solution de (2.28). Nous avons

$$V(Q(t), u_t) = Q(t) + \frac{2(1-K)}{1-2K\nu(\tau)} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \int_{t-a}^t u(\theta) d\theta da.$$

La fonction $t \mapsto V(Q(t), u_t)$ est différentiable sur $(0, +\infty)$ et

$$\frac{d}{dt} V(Q(t), u_t) = Q'(t) + \frac{2(1-K)}{1-2K\nu(\tau)} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) [u(t) - u(t-a)] da.$$

Alors, en utilisant (2.28) on peut vérifier que

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} V(Q(t), u_t) &= -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) + 2(1-K) \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a) da \\ &\quad + \frac{2(1-K)}{1-2K\nu(\tau)} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) [\beta(Q(t))Q(t) + \mathcal{D}(u_t)] da \\ &\quad - \frac{2(1-K)}{1-2K\nu(\tau)} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a) da. \end{aligned}$$

Ce qui donne

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}V(Q(t), u_t) &= -\left(\delta - \frac{2\nu(\tau) - 1}{1 - 2K\nu(\tau)}\beta(Q(t))\right)Q(t) \\
&\quad + 2(1 - K) \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da \\
&\quad + \frac{4K(1 - K)\nu(\tau)}{1 - 2K\nu(\tau)} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da \\
&\quad - \frac{2(1 - K)}{1 - 2K\nu(\tau)} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da, \\
&= -\left(\delta - \frac{2\nu(\tau) - 1}{1 - 2K\nu(\tau)}\beta(Q(t))\right)Q(t).
\end{aligned}$$

Par conséquent,

$$\frac{d}{dt}V(Q(t), u_t) = -w(Q(t))Q(t), \quad t > 0,$$

avec

$$w(x) = \left(\delta - \frac{2\nu(\tau) - 1}{1 - 2K\nu(\tau)}\beta(x)\right), \quad \text{pour } x \geq 0.$$

Si $2\nu(\tau) > 1$, d'après (3.5) et comme la fonction β est décroissante, alors w est une fonction croissante sur $[0, +\infty)$. De plus, la condition (3.7) implique que $w(0) > 0$. Si $2\nu(\tau) \leq 1$, alors (3.7) est toujours satisfaite et $w(x) \geq \delta > 0$, pour tout $x \geq 0$. On conclut que V est une fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii. Avec l'estimation de l'input-to-state stability (3.6), on obtient la stabilité asymptotique globale de l'état d'équilibre trivial (voir le Théorème 13 du Chapitre 1 et Théorème 3 de [15]).

(ii) Nous supposons maintenant que la condition (3.8) est satisfaite. Soit (Q, u) une solution de (2.28). Supposons par contradiction que $Q(t) \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow +\infty$. Par la continuité de la fonction β , nous avons $\beta(Q(t)) \rightarrow \beta_0 := \beta(0)$ quand $t \rightarrow +\infty$. Par conséquent, pour tout $\epsilon > 0$ il existe $A(\epsilon)$ tel que, pour tout $t \geq A(\epsilon)$,

$$\beta_0 - \epsilon < \beta(Q(t)) \leq \beta_0. \quad (3.9)$$

Nous fixons $0 < \epsilon < \beta_0$. En intégrant le système (2.28) pour $t \in (A(\epsilon), T)$, nous avons

$$\begin{cases}
Q(T) - Q(A(\epsilon)) = - \int_{A(\epsilon)}^T [\delta + \beta(Q(t))] Q(t) dt + 2(1 - K) \int_{A(\epsilon)}^T \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da dt, \\
\int_{A(\epsilon)}^T u(t) dt = \int_{A(\epsilon)}^T \beta(Q(t)) Q(t) dt + 2K \int_{A(\epsilon)}^T \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da dt.
\end{cases} \quad (3.10)$$

En appliquant le théorème de Fubini, nous obtenons

$$\begin{aligned}
\int_{A(\epsilon)}^T \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da dt &= \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \int_{A(\epsilon)-a}^{T-a} u(t) dt da, \\
&\geq \nu(\tau) \int_{A(\epsilon)}^{T-a} u(t) dt, \\
&= \nu(\tau) \left(\int_{A(\epsilon)}^T u(t) dt - \int_{T-a}^T u(t) dt \right).
\end{aligned} \quad (3.11)$$

De (3.9), la deuxième équation de (3.10) et (3.11), nous avons

$$\int_{A(\epsilon)}^T u(t)dt \geq (\beta_0 - \epsilon) \int_{A(\epsilon)}^T Q(t)dt + 2K\nu(\tau) \left(\int_{A(\epsilon)}^T u(t)dt - \int_{T-a}^T u(t)dt \right).$$

Alors, d'après (3.5), nous avons

$$\int_{A(\epsilon)}^T u(t)dt \geq \frac{\beta_0 - \epsilon}{1 - 2K\nu(\tau)} \int_{A(\epsilon)}^T Q(t)dt - \frac{2K\nu(\tau)}{1 - 2K\nu(\tau)} \int_{T-a}^T u(t)dt. \quad (3.12)$$

Donc,

$$2(1 - K)\nu(\tau) \int_{A(\epsilon)}^T u(t)dt \geq 2(1 - K)\nu(\tau) \left(\frac{\beta_0 - \epsilon}{1 - 2K\nu(\tau)} \int_{A(\epsilon)}^T Q(t)dt - \frac{2K\nu(\tau)}{1 - 2K\nu(\tau)} \int_{T-a}^T u(t)dt \right).$$

On déduit de la première équation de (3.10) et de (3.11) que

$$\begin{aligned} Q(A(\epsilon)) &\leq (\delta + \beta_0) \int_{A(\epsilon)}^T Q(t)dt - 2(1 - K)\nu(\tau) \left(\int_{A(\epsilon)}^T u(t)dt - \int_{T-a}^T u(t)dt \right) + Q(T), \\ &\leq (\delta + \beta_0) \int_{A(\epsilon)}^T Q(t)dt - (\beta_0 + \epsilon) \frac{2(1 - K)\nu(\tau)}{1 - 2K\nu(\tau)} \int_{A(\epsilon)}^T Q(t)dt \\ &\quad + 2(1 - K)\nu(\tau) \frac{2K\nu(\tau)}{1 - 2K\nu(\tau)} \int_{T-a}^T u(t)dt + 2(1 - K)\nu(\tau) \int_{T-a}^T u(t)dt + Q(T), \\ &\leq \left(\delta - \beta_0 \frac{2\nu(\tau) - 1}{1 - 2K\nu(\tau)} + \epsilon \frac{2(1 - K)\nu(\tau)}{1 - 2K\nu(\tau)} \right) \int_{A(\epsilon)}^T Q(t)dt \\ &\quad + 2\nu(\tau)(1 - K) \frac{(1 + 2K\nu(\tau))}{1 - 2K\nu(\tau)} \int_{T-a}^T u(t)dt + Q(T). \end{aligned}$$

Pour $T \rightarrow +\infty$, nous avons

$$Q(A(\epsilon)) \leq \left(\delta - \beta_0 \frac{2\nu(\tau) - 1}{1 - 2K\nu(\tau)} + \epsilon \frac{2(1 - K)\nu(\tau)}{1 - 2K\nu(\tau)} \right) \int_{A(\epsilon)}^{+\infty} Q(t)dt$$

D'après (3.8), on peut choisir $\epsilon \in (0, \beta_0)$ tel que $Q(A(\epsilon)) < 0$. C'est une contradiction avec la positivité des solutions. Alors, $Q(t)$ ne tend pas vers 0 quand $t \rightarrow +\infty$. \square

3.2 Persistance

Nous allons traiter dans ce paragraphe la question de la persistance pour notre système étudié. La persistance des solutions du système (2.28) assure la survie de l'organisme (à long terme) puisque les solutions ne convergent pas vers l'état d'équilibre trivial. Elle a un intérêt particulier dans le cas des maladies hématologiques qui peuvent induire de très faibles niveaux de cellules sanguines en circulation, parfois très proche de zéro.

Nous nous focalisons sur la persistance uniforme sous la condition (3.8) (instabilité de l'état trivial). Nous prouvons dans le lemme suivant la persistance uniforme faible.

Lemme 7. *Supposons que (3.8) est vérifiée. Alors, pour toute condition initiale $(Q_0, \phi) \in \mathbb{R}^+ \times$*

$C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$, il existe une constante positive $\epsilon > 0$ telle que

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} |Q(t)| \geq \epsilon. \quad (3.13)$$

De plus, si la condition (2.33) est vérifiée, alors pour $(Q_0, \phi) \in \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} |u(t)| \geq \epsilon. \quad (3.14)$$

Démonstration. Comme (3.8) est vérifiée, il existe un $\epsilon > 0$ suffisamment petit et $\lambda > 0$ aussi petit tel que

$$-\left(\lambda + \delta + \frac{1}{K}\beta(0)\right) + \frac{1-K}{K} \frac{\beta(\epsilon)}{1-2K\nu(\tau)e^{-\lambda\tau}} > 0. \quad (3.15)$$

Avec ce choix de ϵ , nous allons montrer que (3.13) est vraie. Par contradiction, supposons que (3.13) n'est pas satisfaite. Alors, il existe un $T > 0$ suffisamment grand tel que $Q(t) \leq \epsilon$ pour tout $t \geq T$. De (2.28), nous avons

$$\frac{dQ(t)}{dt} \geq -\left(\delta + \frac{1}{K}\beta(0)\right)Q(t) + \frac{1-K}{K}u(t). \quad (3.16)$$

En multipliant la deuxième équation du système (2.28) par $e^{-\lambda t}$ et en intégrant de $t = T$ à $t = +\infty$, nous obtenons

$$\begin{aligned} \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} u(t) dt &= \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} \beta(Q(t)) Q(t) dt \\ &\quad + 2K \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a) da dt. \end{aligned}$$

Alors,

$$\begin{aligned} &\int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} u(t) dt \\ &\geq \beta(\epsilon) \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt + 2K e^{-\lambda\tau} \int_T^{+\infty} e^{-\lambda(t-\tau)} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a) da dt, \\ &\geq \beta(\epsilon) \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt + 2K e^{-\lambda\tau} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) da \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} u(t) dt. \end{aligned}$$

Donc, nous avons

$$\int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} u(t) dt \geq \frac{\beta(\epsilon)}{1-2K\nu(\tau)e^{-\lambda\tau}} \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt. \quad (3.17)$$

D'autre part, en multipliant (3.16) par $e^{-\lambda t}$ et en intégrant de $t = T$ à $t = +\infty$, nous obtenons

$$\int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} \frac{dQ(t)}{dt} dt \geq -\left(\delta + \frac{1}{K}\beta(0)\right) \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt + \frac{1-K}{K} \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} u(t) dt. \quad (3.18)$$

Nous avons le calcul suivant,

$$\int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} \frac{dQ(t)}{dt} dt = -e^{-\lambda T} Q(T) + \lambda \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt.$$

Donc, de (3.15), (3.17) et (3.18), nous avons

$$\begin{aligned} 0 &> -e^{-\lambda T}Q(T), \\ &\geq \left[-\left(\lambda + \delta + \frac{1}{K}\beta(0) \right) + \frac{1-K}{K} \frac{\beta(\epsilon)}{1-2K\nu(\tau)e^{-\lambda\tau}} \right] \int_T^{+\infty} e^{-\lambda t}Q(t)dt, \\ &> 0, \end{aligned}$$

ce qui implique une contradiction.

D'un autre côté, nous avons $u(t) \geq \beta(Q(t))Q(t)$. Nous avons de la proposition 1, $u(t) \geq \beta(Q^+)Q(t)$, où Q^+ désigne la borne supérieure de Q . Par conséquent,

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} |u(t)| \geq \beta(Q^+)\epsilon.$$

En conclusion, nous avons (3.13) et (3.14). □

Chapitre 4

Stabilité locale et bifurcation de Hopf

Dans ce chapitre, nous allons étudier la stabilité asymptotique locale de l'équilibre non trivial et l'existence d'une bifurcation de Hopf. Pour des raisons de simplicités, nous considérons que le cas $K = 0$. En faisant la même réduction suivant les caractéristiques du système structuré, on aboutit cette fois-ci à un système différentiel à retard classique. Nous soulignons que le traitement de la bifurcation de Hopf pour le cas $K > 0$, c'est-à-dire, pour le système couplé reste une partie ouverte dans la littérature.

Le processus d'hématopoïèse est décrit dans ce cas par le système suivant,

$$\left\{ \begin{array}{l} Q'(t) = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) \\ \quad + 2 \times \begin{cases} \int_0^t e^{-\gamma a} D_\tau(a) p(t-a, 0) da + e^{-\gamma t} \int_t^\tau D_\tau(a) \frac{p_0(a-t)}{\Pi_\tau(a-t)} da, & 0 \leq t \leq \tau, \\ \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) p(t-a, 0) da, & \tau \leq t, \end{cases} \\ P'(t) = -\gamma P(t) + \beta(Q(t))Q(t) \\ \quad - \begin{cases} \int_0^t e^{-\gamma a} D_\tau(a) p(t-a, 0) da + e^{-\gamma t} \int_t^\tau D_\tau(a) \frac{p_0(a-t)}{\Pi_\tau(a-t)} da, & 0 \leq t \leq \tau, \\ \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) p(t-a, 0) da, & \tau \leq t. \end{cases} \end{array} \right. \quad (4.1)$$

Les populations initiales dans les deux phases sont données par

$$Q(0) = Q_0 \quad \text{et} \quad P(0) = \int_0^\tau p_0(a) da.$$

Nous supposons que d_τ est de support $[0, \tau]$. Nous supposons aussi que $p_0(a)$ est donné par,

$$p_0(a) = e^{-\gamma a} \exp\left(-\int_0^a d_\tau(s) ds\right) \beta(Q_0)Q_0, \quad \text{pour } a \in [0, \tau]. \quad (4.2)$$

En utilisant (4.2) et en intégrant par partie, nous obtenons

$$\begin{aligned} P(0) &= \int_0^\tau p_0(a) da, \\ &= \beta(Q_0)Q_0 \int_0^\tau e^{-\gamma a} \exp\left(-\int_0^a d_\tau(s) ds\right) da, \\ &= \frac{\beta(Q_0)Q_0}{\gamma} \left(1 - \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) da\right). \end{aligned}$$

Par conséquent, la condition initiale du système (4.1) est donnée par

$$Q(0) = Q_0, \quad P(0) = \beta(Q_0)Q_0 \int_0^\tau \left(\frac{1 - e^{-\gamma a}}{\gamma}\right) D_\tau(a) da. \quad (4.3)$$

Si $\gamma = 0$, nous avons

$$P(0) = \beta(Q_0)Q_0 \int_0^\tau a D_\tau(a) da.$$

Pour $t \in [0, \tau]$, la première équation du système (4.1) se réduit à l'équation différentielle ordinaire suivante

$$\begin{cases} \frac{d\varphi}{dt} = -(\delta + \beta(\varphi(t)))\varphi(t) + 2\beta(Q_0)Q_0 \int_t^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) da \\ \quad + 2 \int_0^t e^{-\gamma a} D_\tau(a) \beta(\varphi(t-a))\varphi(t-a) da, & t \in [0, \tau], \\ \varphi(0) = Q_0. \end{cases} \quad (4.4)$$

Notons par $\psi(t)$ la solution de la deuxième équation du système (4.1) sur $[0, \tau]$.

Le système (4.1) se réduit alors à un système d'équations différentielles à retard pour $t \geq \tau$,

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt} = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) + 2 \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \beta(Q(t-a))Q(t-a) da, \\ \frac{dP}{dt} = -\gamma P(t) + \beta(Q(t))Q(t) - \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \beta(Q(t-a))Q(t-a) da, \end{cases} \quad (4.5)$$

avec

$$Q(t) = \varphi(t), \quad P(t) = \psi(t), \quad \text{pour } t \in [0, \tau].$$

La solution $P(t)$ peut être donnée explicitement en fonction de $Q(t)$, pour $t \geq \tau$, par (voir [14])

$$P(t) = \int_0^\tau D_\tau(a) \left(\int_{t-a}^t e^{-\gamma(t-s)} \beta(Q(s))Q(s) ds \right) da. \quad (4.6)$$

Lemme 8. Soit $(Q(t), P(t))$ une solution de (4.5). Si $\lim_{t \rightarrow +\infty} Q(t)$ existe et elle est égale à $c \geq 0$, alors

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} P(t) = \begin{cases} \beta(c)c \int_0^\tau D_\tau(a) \left(\frac{1 - e^{-\gamma a}}{\gamma}\right) da, & \text{si } \gamma > 0, \\ \beta(c)c \int_0^\tau a D_\tau(a) da, & \text{si } \gamma = 0. \end{cases} \quad (4.7)$$

De plus, si $Q(t)$ est T -périodique alors $P(t)$ est aussi T -périodique.

Démonstration. En utilisant (4.6), nous obtenons

$$P(t) = \int_0^\tau D_\tau(a) \left(\int_0^a e^{-\gamma s} \beta(Q(t-s)) Q(t-s) ds \right) da, \quad \text{pour } t \geq \tau. \quad (4.8)$$

Ainsi,

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow +\infty} P(t) &= \beta(c)c \int_0^\tau D_\tau(a) \left(\int_0^a e^{-\gamma s} ds \right) da, \\ &= \beta(c)c \int_0^\tau D_\tau(a) \left(\frac{1 - e^{-\gamma a}}{\gamma} \right) da. \end{aligned}$$

Lorsque $Q(t)$ est T -périodique, alors en utilisant (4.8) il est clair que $P(t)$ est aussi périodique avec la même période. \square

Nous nous intéressons par la suite à l'étude de la stabilité de l'équilibre non trivial du système (4.5).

4.1 Stabilité de l'état d'équilibre positif

Le problème (4.5) possède au plus deux états d'équilibre. Le premier, $E_0 = (0, 0)$, existe toujours et il correspond à l'extinction de la population. Le deuxième décrit l'état stationnaire positif $E^* = (Q^*, P^*)$, avec Q^* est l'unique solution de

$$(2\nu(\tau) - 1) \beta(Q^*) = \delta, \quad (4.9)$$

Rappelons que la quantité ν est donnée par

$$\nu(\tau) = \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) da.$$

Nous avons, pour $\gamma > 0$,

$$P^* = \beta(Q^*) Q^* \int_0^\tau D_\tau(a) \left(\frac{1 - e^{-\gamma a}}{\gamma} \right) da. \quad (4.10)$$

Comme β est une fonction décroissante, positive et $\lim_{Q \rightarrow +\infty} \beta(Q) = 0$, alors l'état d'équilibre existe si et seulement si

$$0 < \delta < (2\nu(\tau) - 1) \beta(0). \quad (4.11)$$

Comme $\delta > 0$ et $\beta(0) > 0$, (4.11) implique nécessairement que

$$\nu(\tau) > \frac{1}{2}. \quad (4.12)$$

Dans cette section, nous allons étudier la stabilité asymptotique de l'état d'équilibre non-trivial. D'après le lemme 8, il nous suffit d'analyser le comportement de Q afin d'obtenir des informations sur le comportement de toute la population.

Nous allons déterminer des conditions assurant la stabilité asymptotique de E^* .

Nous commençons par linéariser l'équation de Q autour de Q^* . Notons par $\bar{\beta} \in \mathbb{R}$ la quantité

$$\bar{\beta} := \frac{d}{dQ} (Q\beta(Q)) \Big|_{Q=Q^*} = \beta(Q^*) + Q^* \beta'(Q^*). \quad (4.13)$$

La linéarisation de l'équation de Q est donnée par

$$\frac{du}{dt} = -(\delta + \bar{\beta})u(t) + 2\bar{\beta} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)u(t-a)da.$$

L'équation caractéristique associée à cette équation (voir chapitre 1)

$$\Delta(\lambda) := \lambda + \delta + \bar{\beta} - 2\bar{\beta} \int_0^\tau e^{-(\lambda+\gamma)a} D_\tau(a)da = 0. \quad (4.14)$$

Dans le théorème suivant, nous allons établir la stabilité de l'état d'équilibre E^* .

Théorème 16. *Supposons que (4.11) est vérifiée. Si*

$$\bar{\beta} \geq -\frac{\delta}{2\nu(\tau) + 1}, \quad (4.15)$$

alors, E^* est localement asymptotiquement stable.

Démonstration. Nous montrons d'abord que l'état d'équilibre $Q \equiv Q^*$ est localement asymptotiquement stable lorsque $\bar{\beta} \geq 0$. Nous considérons l'application $\Delta(\lambda)$, donnée par (4.14), comme une fonction de la variable réelle λ .

$$\frac{d\Delta}{d\lambda} = 1 + 2\bar{\beta} \int_0^\tau a e^{-(\lambda+\gamma)a} D_\tau(a)da > 0.$$

D'où, $\Delta(\lambda)$ est une fonction croissante et elle vérifie de plus

$$\lim_{\lambda \rightarrow -\infty} \Delta(\lambda) = -\infty, \quad \text{et} \quad \lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \Delta(\lambda) = +\infty.$$

Alors, il existe un unique $\lambda_0 \in \mathbb{R}$ tel que $\Delta(\lambda_0) = 0$. De plus, comme

$$\Delta(0) = \delta - (2\nu(\tau) - 1)\bar{\beta}. \quad (4.16)$$

On en déduit, en utilisant (4.9), (4.12) et (4.13) que

$$\Delta(0) = -(2\nu(\tau) - 1)Q^*\beta'(Q^*) > 0.$$

Par conséquent, $\lambda_0 < 0$.

Soit $\lambda = \mu + iw$ une racine de l'équation caractéristique (4.14) telle que $\mu > \lambda_0$, considérons la partie réelle de (4.14), nous obtenons

$$\mu = -(\delta + \bar{\beta}) + 2\bar{\beta} \int_0^\tau e^{-(\mu+\gamma)a} D_\tau(a) \cos(wa)da. \quad (4.17)$$

En remplaçant dans (4.14) par $\lambda = \lambda_0$ et en considérant (4.17), nous obtenons

$$\mu - \lambda_0 = 2\bar{\beta} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) [e^{-\mu a} \cos(wa) - e^{-\lambda_0 a}] da.$$

Cependant,

$$e^{-\mu a} \cos(wa) - e^{-\lambda_0 a} < 0, \quad \text{pour tout } a \in [0, \tau].$$

Alors, nous obtenons $\mu - \lambda_0 < 0$, ce qui est une contradiction. Ce qui implique que toutes les racines de (4.14) ont une partie réelle négative et l'état d'équilibre Q^* est localement asymptotiquement

stable.

Nous supposons maintenant que $\bar{\beta} < 0$ et

$$\bar{\beta} > -\frac{\delta}{2\nu(\tau) + 1}. \quad (4.18)$$

Soit $\lambda = \mu + iw$ une valeur propre de (4.14) telle que $\mu > 0$. Comme

$$\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) (e^{-\mu a} \cos(wa) + 1) da \geq 0,$$

nous avons

$$2\bar{\beta} \int_0^\tau e^{-(\mu+\gamma)a} D_\tau(a) \cos(wa) da \leq -2\bar{\beta}\nu(\tau). \quad (4.19)$$

D'après (4.17) et (4.18), nous avons

$$\mu \leq -(\delta + \bar{\beta}) - 2\bar{\beta}\nu(\tau) < 0, \quad (4.20)$$

ce qui mène à une contradiction. La conclusion est que $\mu \leq 0$.

Supposons maintenant que (4.14) possède une valeur propre imaginaire pure $\lambda = iw$ (c'est-à-dire, $\mu = 0$), avec $w \in \mathbb{R}$. Alors, (4.17) donne

$$\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \cos(wa) da = \frac{\delta + \bar{\beta}}{2\bar{\beta}}. \quad (4.21)$$

Cependant,

$$\left| \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \cos(wa) da \right| \leq \nu(\tau), \quad (4.22)$$

et d'après (4.18), nous avons

$$\frac{\delta + \bar{\beta}}{2\bar{\beta}} < -\nu(\tau).$$

Nous obtenons deux choses contradictoires. Ainsi, (4.14) ne possède donc aucune racine imaginaire pure. Par conséquent, toutes les racines de (4.14) ont une partie réelle strictement négative et l'état d'équilibre Q^* est localement asymptotiquement stable.

Pour finir, supposons que

$$\bar{\beta} = -\frac{\delta}{2\nu(\tau) + 1}. \quad (4.23)$$

Considérons $\lambda = \mu + iw$ une racine de (4.14). En utilisant (4.23), on peut déduire

$$\lambda - 2\bar{\beta} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) (1 + e^{-\lambda a}) da = 0. \quad (4.24)$$

Nous supposons par contradiction que $\mu > 0$. En considérant la partie réelle de (4.24), nous avons

$$\mu = 2\bar{\beta} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) (1 + e^{-\mu a} \cos(wa)) da < 0. \quad (4.25)$$

Ce qui donne une contradiction, par conséquent $\mu \leq 0$. Si on suppose que $\mu = 0$, alors nous obtenons

$$\cos(wa) = -1, \quad \text{pour tout } a \in [0, \tau],$$

ce qui est impossible. On conclut alors que toutes les racines de (4.14) ont une partie réelle négative lorsque (4.23) est vérifiée et l'équilibre Q^* est localement asymptotiquement stable.

D'après le lemme 8, E^* est localement asymptotiquement stable. \square

4.2 Bifurcation de Hopf et solutions périodiques

Dans cette section, nous montrons que l'équilibre Q^* peut devenir instable lorsque la condition (4.15) n'est pas satisfaite. Nous supposons au long de cette section, que la condition (4.11) est vérifiée, c'est-à-dire,

$$0 < \delta < (2\nu(\tau) - 1) \beta(0). \quad (4.26)$$

Nous avons vu dans le chapitre 3 que les solutions du système (4.5) sont bornées. Par conséquent et en général, l'instabilité se traduit par des solutions oscillantes. Nous supposons que

$$\bar{\beta} < -\frac{\delta}{2\nu(\tau) + 1} := \tilde{\delta}. \quad (4.27)$$

Nous rappelons que si $\bar{\beta} = \tilde{\delta}$, l'équilibre positif est localement asymptotiquement stable. Si l'instabilité s'exhibe pour une valeur particulière de $\bar{\beta} < \tilde{\delta}$, alors une valeur propre de l'équation caractéristique (4.14) doit croiser l'axe imaginaire. Nous cherchons donc des racines imaginaires pures $\lambda = iw$, $w \in \mathbb{R}$. Si iw est une valeur propre de (4.14), donc elle vérifie

$$iw + \delta + \bar{\beta} - 2\bar{\beta} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) (\cos(\omega a) - i \sin(\omega a)) da = 0.$$

Alors, w est une solution du système

$$\begin{cases} \delta + \bar{\beta}(1 - 2C(w)) = 0, \\ w + 2\bar{\beta}S(w) = 0, \end{cases} \quad (4.28)$$

avec

$$C(w) := \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \cos(wa) da \quad \text{et} \quad S(w) := \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \sin(wa) da.$$

On peut noter que $w = 0$ n'est pas une solution de (4.28). En effet, nous avons

$$\delta = (2\nu(\tau) - 1) \bar{\beta} < 0,$$

ce qui est une contradiction. De plus, nous remarquons que si w est une solution de (4.28), alors $-w$ est aussi une solution de (4.28). Nous nous intéressons donc uniquement aux solutions $w > 0$.

Lemme 9. *Supposons que la fonction $a \mapsto e^{-\gamma a} D_\tau(a)$ est décroissante. Alors, pour tout δ tel que (4.11) est vérifiée, (4.28) possède au moins une solution $(\bar{\beta}_c, w_c)$ avec $\bar{\beta}_c < \tilde{\delta}$ et $w_c > 0$. Il s'en suit que l'équation caractéristique (4.14) possède au moins deux racines simples $\lambda = \pm iw$ pour $\bar{\beta} = \bar{\beta}_c$. Considérons la branche des valeurs propres $\lambda(-\bar{\beta})$ telle que $\lambda(-\bar{\beta}_c) = iw_c$. Alors, nous avons*

$$\left. \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\bar{\beta})} \right|_{\bar{\beta}=\bar{\beta}_c} > 0 \quad \text{si et seulement si} \quad -\delta \left(\frac{S(w_c)}{w_c} \right)' > C'(w_c). \quad (4.29)$$

Démonstration. Nous montrons d'abord par récurrence que $S(w) > 0$ pour $w > 0$. Nous avons déjà

$S(w) > 0$ si $w\tau \in (0, \pi]$. Supposons que $w\tau \in (\pi, 2\pi]$. Alors

$$\begin{aligned} S(w) &= \frac{1}{w} \int_0^{w\tau} e^{-\gamma \frac{a}{w}} D_\tau\left(\frac{a}{w}\right) \sin(a) da, \\ &= \frac{1}{w} \int_0^\pi e^{-\gamma \frac{a}{w}} D_\tau\left(\frac{a}{w}\right) \sin(a) da + \frac{1}{w} \int_\pi^{w\tau} e^{-\gamma \frac{a}{w}} D_\tau\left(\frac{a}{w}\right) \sin(a) da. \end{aligned}$$

Puisque le support de D_τ est $[0, \tau]$, nous avons

$$\int_{w\tau}^{2\pi} e^{-\gamma \frac{a}{w}} D_\tau\left(\frac{a}{w}\right) \sin(a) da = 0. \quad (4.30)$$

Donc, nous obtenons

$$\begin{aligned} S(w) &= \frac{1}{w} \int_0^\pi e^{-\gamma \frac{a}{w}} D_\tau\left(\frac{a}{w}\right) \sin(a) da + \frac{1}{w} \int_\pi^{2\pi} e^{-\gamma \frac{a}{w}} D_\tau\left(\frac{a}{w}\right) \sin(a) da, \\ &= \frac{1}{w} \int_0^\pi \left(e^{-\gamma \frac{a}{w}} D_\tau\left(\frac{a}{w}\right) - e^{-\gamma \frac{a+\pi}{w}} D_\tau\left(\frac{a+\pi}{w}\right) \right) \sin(a) da. \end{aligned} \quad (4.31)$$

Puisque la fonction $a \mapsto e^{-\gamma a} D_\tau(a)$ est décroissante, nous obtenons $S(w) > 0$. En utilisant un argument similaire pour $w\tau \in (k\pi, (k+1)\pi]$, avec $k \in \mathbb{N}, k \geq 2$, nous déduisons que $S(w) > 0$ pour tout $w > 0$.

Considérons l'équation

$$g(w) := \frac{w(1 - 2C(w))}{2S(w)} = \delta, \quad w > 0. \quad (4.32)$$

La fonction g est continue avec

$$\lim_{w \rightarrow 0} g(w) = \frac{1 - 2C(0)}{2 \int_0^\tau a e^{-\gamma a} D_\tau(a) da} = -\frac{2\nu(\tau) - 1}{2 \int_0^\tau a e^{-\gamma a} D_\tau(a) da}. \quad (4.33)$$

D'après (4.12), nous avons $\lim_{w \rightarrow 0} g(w) < 0$. De plus, d'après le lemme de Riemann-Lebergue¹ nous avons

$$\lim_{w \rightarrow +\infty} C(w) = \lim_{w \rightarrow +\infty} S(w) = 0.$$

Cela donne

$$\lim_{w \rightarrow +\infty} g(w) = +\infty.$$

On conclut qu'il existe une solution $w_c > 0$ de (4.32). Puisque $S(w_c) > 0$ et $g(w_c) = \delta > 0$, nous obtenons $1 - 2C(w_c) > 0$. Posons

$$\bar{\beta}_c = -\frac{\delta}{1 - 2C(w_c)} < 0. \quad (4.34)$$

1. Le lemme de Riemann-Lebergue est un résultat de la théorie de Fourier, il assure que la transformation de Fourier appliquée à une fonction intégrable est une fonction qui tend vers zéro à l'infini. Soit f une fonction intégrable sur un intervalle I de \mathbb{R} , à valeurs réelles ou complexes. Alors

$$\int_I f(t) e^{-ist} dt \rightarrow 0, \quad \text{quand } s \rightarrow \pm\infty.$$

Comme $|C(w_c)| < C(0)$, nous avons

$$\bar{\beta}_c < -\frac{\delta}{2C(0)+1} = -\frac{\delta}{2\nu(\tau)+1} = \tilde{\delta}.$$

On peut remarquer que $(\bar{\beta}_c, w_c)$ est une solution de (4.28). Par conséquent, $\pm iw_c$ est une valeur propre de (4.14) pour $\bar{\beta} = \bar{\beta}_c$.

On définit la branche des valeurs propres $\lambda(-\bar{\beta})$ de (4.14) telle que $\lambda(-\bar{\beta}_c) = iw_c$. Nous prenons le paramètre $-\bar{\beta}$ car $\bar{\beta} < \tilde{\delta} < 0$. En utilisant (4.14), nous obtenons

$$\left[1 + 2\bar{\beta} \int_0^\tau ae^{-(\lambda+\gamma)a} D_\tau(a) da \right] \frac{d\lambda}{d(-\bar{\beta})} = 1 - 2 \int_0^\tau e^{-(\lambda+\gamma)a} D_\tau(a) da. \quad (4.35)$$

Si nous supposons, par contradiction, que iw_c n'est pas une valeur propre simple de (4.14). Alors, d'après (4.35) nous avons

$$C(w_c) = \frac{1}{2}, \quad \text{et} \quad S(w_c) = 0.$$

Comme $S(w) > 0$, nous obtenons une contradiction. Ainsi, iw_c est une racine simple de (4.14).

De plus, en utilisant (4.35), nous avons

$$\left(\frac{d\lambda}{d(-\bar{\beta})} \right)^{-1} = \frac{1 + 2\bar{\beta} \int_0^\tau ae^{-(\lambda+\gamma)a} D_\tau(a) da}{1 - 2 \int_0^\tau e^{-(\lambda+\gamma)a} D_\tau(a) da}.$$

Puisque λ est une valeur propre de (4.14), nous avons

$$1 - 2 \int_0^\tau e^{-(\lambda+\gamma)a} D_\tau(a) da = -\frac{\lambda + \delta}{\bar{\beta}}.$$

Alors, nous obtenons

$$\left(\frac{d\lambda}{d(-\bar{\beta})} \right)^{-1} = -\bar{\beta} \left(\frac{1 + 2\bar{\beta} \int_0^\tau ae^{-(\lambda+\gamma)a} D_\tau(a) da}{\lambda + \delta} \right).$$

Ainsi,

$$\begin{aligned} \text{sign} \left\{ \frac{d\text{Re}(\lambda)}{d(-\bar{\beta})} \right\} \Big|_{\bar{\beta}=\bar{\beta}_c} &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(\frac{d\lambda}{d(-\bar{\beta})} \right)^{-1} \right\} \Big|_{\bar{\beta}=\bar{\beta}_c}, \\ &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(-\bar{\beta} \frac{1 + 2\bar{\beta} \int_0^\tau ae^{-(\lambda+\gamma)a} D_\tau(a) da}{\lambda + \delta} \right) \right\} \Big|_{\bar{\beta}=\bar{\beta}_c}, \\ &= \text{sign} \left\{ -\bar{\beta}_c \frac{\delta(1 + 2\bar{\beta}_c S'(w_c)) + 2\bar{\beta}_c w_c C'(w_c)}{\delta^2 + w_c^2} \right\}, \\ &= \text{sign} \left\{ \delta(1 + 2\bar{\beta}_c S'(w_c)) + 2\bar{\beta}_c w_c C'(w_c) \right\}. \end{aligned}$$

D'après (4.34) et le fait que $1 - 2C(w_c) > 0$, nous avons

$$\begin{aligned} \operatorname{sign} \left\{ \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\bar{\beta})} \right\} \Big|_{\bar{\beta}=\bar{\beta}_c} &= \operatorname{sign} \{1 - 2C(w_c) - 2\delta S'(w_c) - 2w_c C'(w_c)\}, \\ &= \operatorname{sign} \left\{ 2w_c \left(-C'(w_c) - \delta \left(\frac{S(w_c)}{w_c} \right)' \right) \right\}, \\ &= \operatorname{sign} \left\{ -C'(w_c) - \delta \left(\frac{S(w_c)}{w_c} \right)' \right\}. \end{aligned}$$

Par conséquent,

$$\frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\bar{\beta})} \Big|_{\bar{\beta}=\bar{\beta}_c} > 0 \quad \text{si et seulement si} \quad -\delta \left(\frac{S(w_c)}{w_c} \right)' > C'(w_c).$$

□

Remarque 5. *Considérons la fonction g définie par (4.32) et notons par α la quantité*

$$\alpha := (2\nu(\tau) - 1)\beta(0).$$

Nous définissons les ensembles

$$\Omega := \{w > 0; 0 < g(w) < \alpha \text{ et } g'(w) = 0\} \quad \text{et} \quad \Lambda := g(\Omega).$$

On peut remarquer que Λ est un ensemble fini (ou vide). Si $\delta \in (0, \alpha) \setminus \Lambda$, alors

$$\frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\bar{\beta})} \Big|_{\bar{\beta}=\beta_c^*} \neq 0. \tag{4.36}$$

En fait, nous avons

$$g'(w) = -\frac{w}{S(w)} \left(g(w) \left(\frac{S(w)}{w} \right)' + C'(w) \right), \quad w > 0.$$

Comme $\delta \notin \Lambda$, nous obtenons $g'(w_c) \neq 0$. De plus, $g(w_c) = \delta$. Ainsi

$$C'(w_c) \neq -\delta \left(\frac{S(w_c)}{w_c} \right)'.$$

Le lemme 9 associé à la remarque 5 nous permet d'établir le théorème suivant concernant l'existence d'une bifurcation de Hopf autour de Q^* .

Théorème 17. *Supposons que la fonction $a \mapsto e^{-\gamma a} D_\tau(a)$ est décroissante. Alors, pour tout $\delta \notin \Lambda$ vérifiant 4.11, il existe $\bar{\beta}_c < \tilde{\delta}$ tel que l'état d'équilibre Q^* , soit localement asymptotiquement stable lorsque $\bar{\beta}_c < \bar{\beta} \leq \tilde{\delta}$ et une bifurcation de Hopf survient pour Q^* lorsque $\bar{\beta} = \bar{\beta}_c$.*

Démonstration. Premièrement, nous rappelons que Q^* est localement asymptotiquement stable lorsque $\bar{\beta} = \tilde{\delta}$ (voir Théorème 16)

D'après les propriétés de la fonction g , l'équation (4.32) possède un nombre fini de solutions.

Nous posons

$$\bar{\beta}_c = -\frac{\delta}{1 - 2C(w_c^*)},$$

où w_c^* le réel strictement positif tel que

$$C(w_c^*) = \min \{C(w_c); w_c \text{ solution de (4.32)}\}.$$

Alors $\bar{\beta}_c$ est la valeur maximale de $\bar{\beta}$ (définie au lemme 9) qui permet d'obtenir une solution du système (4.28). D'après les résultats du lemme 9, l'équation caractéristique (4.14) ne possède aucune valeur propre imaginaire pure tant que $\bar{\beta}_c < \bar{\beta} \leq \tilde{\delta}$. Par conséquent, nous avons la stabilité locale asymptotique de l'état d'équilibre Q^* .

Lorsque $\bar{\beta} = \bar{\beta}_c$, (4.14) possède deux valeurs propres imaginaires pures $\pm iw_c$, $w_c > 0$. De plus, comme $\delta \notin \Lambda$, le résultat noté à la remarque 5 entraîne

$$\left. \frac{dRe(\lambda)}{d(-\bar{\beta})} \right|_{\bar{\beta}=\bar{\beta}_c} \neq 0.$$

Par contradiction, nous supposons que

$$\left. \frac{dRe(\lambda)}{d(-\bar{\beta})} \right|_{\bar{\beta}=\bar{\beta}_c} < 0,$$

pour $\bar{\beta} > \bar{\beta}_c$, $\bar{\beta}$ proche de $\bar{\beta}_c$. Dans ce cas, il existe une valeur propre $\lambda(-\bar{\beta})$ telle que $Re\lambda(-\bar{\beta}) > 0$. Ceci contredit le fait que Q^* soit localement asymptotiquement stable lorsque $\bar{\beta} > \bar{\beta}_c$. Nous obtenons donc

$$\left. \frac{dRe(\lambda)}{d(-\bar{\beta})} \right|_{\bar{\beta}=\bar{\beta}_c} > 0.$$

Ceci implique l'existence d'une bifurcation de Hopf pour $\bar{\beta} = \bar{\beta}_c$. □

Chapitre 5

Simulations numériques

Dans ce chapitre, nous allons donner quelques simulations numériques pour établir les résultats théoriques obtenus dans les deux chapitres précédents. Dans le chapitre 3, nous avons vérifié, sous la condition (3.7), la stabilité asymptotique globale de l'état trivial du système différentiel et aux différences, pour $t > 0$,

$$\begin{cases} Q'(t) = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) + 2(1 - K) \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da, \\ u(t) = \beta(Q(t))Q(t) + 2K \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t - a) da, \end{cases}$$

avec $Q(0) = Q_0 \in \mathbb{R}^+$ et $u = \phi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$.

Comme nous avons mentionné précédemment, en général le taux d'introduction β est une fonction de Hill, donnée par l'expression

$$\beta(x) = \frac{\beta_0 \theta^n}{\theta^n + x^n}, \quad n > 1.$$

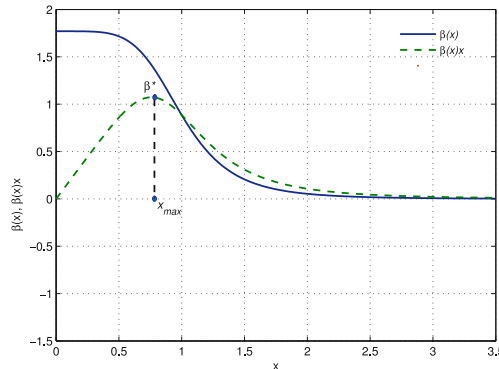


Figure 5.1 – La fonction de Hill $x \mapsto \beta(x)$ et la fonction $x \mapsto \beta(x)x$ avec un maximum β^* en $x_{\max} := \theta/(n-1)^{1/n}$ sont tracées. Les paramètres : $n = 5$, $\theta = 1$ et $\beta_0 = 1.77$.

Nous fixons les valeurs des paramètres comme suite

$$\delta = 0.05, \quad \gamma = 0.2, \quad \beta_0 = 1.77 \quad \text{et} \quad \theta = 1.62. \quad (5.1)$$

Nous prenons le taux de division d_τ tel que

$$d_\tau(a) = \frac{1}{\tau^r - a^r}, \quad r \geq 1 \text{ pour } a \in [0, \tau]. \quad (5.2)$$

La densité de division des cellules en phase de prolifération D_τ est donnée par

$$D_\tau(a) = d_\tau(a) \exp\left(-\int_0^a d_\tau(s) ds\right).$$

On peut calculer, pour $r = 1$,

$$\begin{aligned} D_\tau(a) &= d_\tau(a) \exp\left(-\int_0^a d_\tau(s) ds\right), \\ &= \frac{1}{\tau - a} \exp\left(-\int_0^a \frac{1}{\tau - s} ds\right), \\ &= \frac{1}{\tau - a} \exp(\ln(\tau - s)|_{s=0}^{s=a}), \\ &= \frac{1}{\tau - a} \exp\left(\ln\left(\frac{\tau - a}{\tau}\right)\right), \\ &= \frac{1}{\tau}. \end{aligned}$$

Donc, on définit la densité D_τ comme une distribution uniforme telle que

$$D_\tau(a) = \begin{cases} \frac{1}{\tau}, & \text{si } a \in [0, \tau], \\ 0, & \text{ailleurs.} \end{cases} \quad (5.3)$$

Pour ce cas, le système (2.28) devient

$$\begin{cases} Q'(t) = -(\delta + \beta(Q(t)))Q(t) + \frac{2(1-K)}{\tau} \int_0^\tau e^{-\gamma a} u(t-a) da, \\ u(t) = \beta(Q(t))Q(t) + \frac{2K}{\tau} \int_0^\tau e^{-\gamma a} u(t-a) da. \end{cases}$$

Afin de simuler les solutions de ce système, on prend une discrétisation uniforme de l'intervalle du temps $[0, T]$

$$0 = t_0 < t_1 < \dots < t_{i-1} < t_i < \dots < t_N = T.$$

Nous avons donc

$$dt = \frac{T}{N}, \quad \text{et} \quad t_i = idt,$$

où dt représente le pas de la subdivision et les points t_i , pour $i = 0 \dots N$, sont les nœuds de la discrétisation.

L'intervalle $[0, \tau]$ est aussi découpé en N_τ sous intervalles tel que

$$0 = \tau_0 < \tau_1 < \dots < \tau_{j-1} < \tau_j < \dots < \tau_{N_\tau} = \tau. \quad (5.4)$$

Pour ce cas, nous avons

$$N_\tau = \frac{\tau}{dt} \quad \text{et} \quad \tau_j = jdt.$$

Nous posons

$$Q_i := Q(t_i), \quad u_i := u(t_i) \quad \text{et} \quad u_{i-j} := u(t_i - \tau_j).$$

Pour approcher la dérivée temporelle, nous utilisons le schéma d'Euler explicite

$$Q'(t_i) \approx \frac{Q_{i+1} - Q_i}{dt} + O(dt).$$

L'approximation du terme $\int_0^\tau e^{-\gamma a} u(t-a) da$ est basée sur la méthode des rectangles qui permet de construire une somme (appelée somme de Riemann) des aires de N_τ rectangles de base $[\tau_j, \tau_{j+1}]$ et de hauteur

$$e^{-\gamma j dt} u(i-j),$$

elle est donnée donc par l'expression

$$\int_0^\tau e^{-\gamma a} u(t-a) da \approx dt \sum_{j=0}^{N_\tau-1} e^{-\gamma j dt} u(t_i - \tau_j), \quad \text{pour } i = 1, \dots, N.$$

La stabilité asymptotique globale de l'état stationnaire $(0,0)$ de (2.28) est illustrée dans les figures ci-dessous pour deux conditions initiales différentes.

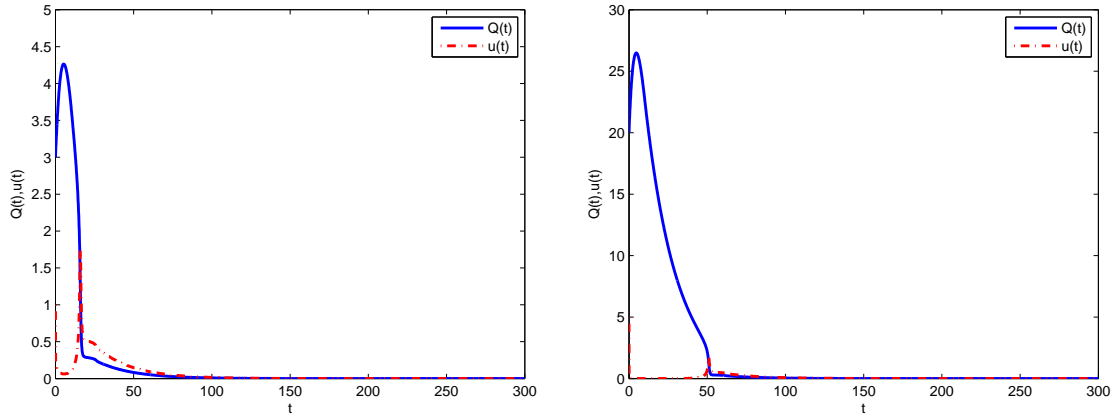


Figure 5.2 – $(0,0)$ est globalement asymptotiquement stable pour des valeurs des paramètres β_0 , δ , θ et γ données par (5.1), $n = 5$, $\tau = 10$, $K = 0.01$. La condition initiale à gauche $(Q_0, u_0) = (3, 1)$ et à droite $(Q_0, u_0) = (20, 5)$.

Les simulations numériques données ci-après traitent les résultats de la stabilité de l'état non trivial $E^* = (Q^*, P^*)$ et de l'existence d'une bifurcation de Hopf abordés dans le chapitre 4. Rappelons que dans le chapitre 4 nous avons fixé le cas $K = 0$.

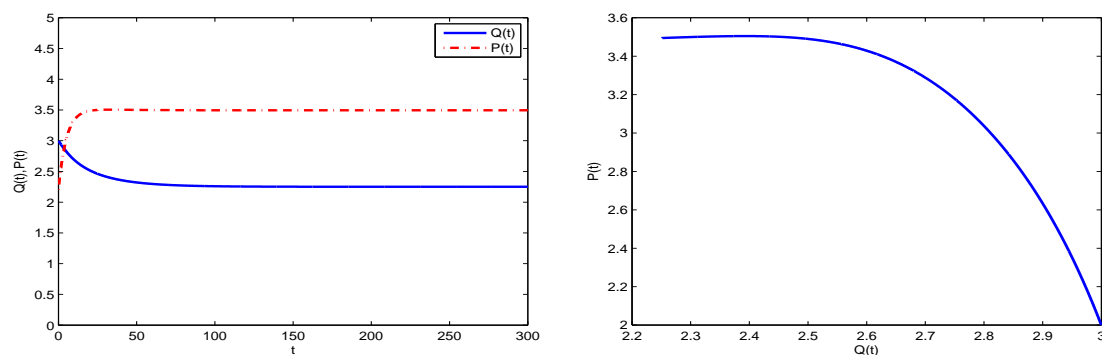


Figure 5.3 – La stabilité de l'équilibre (Q^*, P^*) . Les valeurs des paramètres β_0, δ, γ sont données par (5.1), $\tau = 7$ et pour $n = 1.5$.

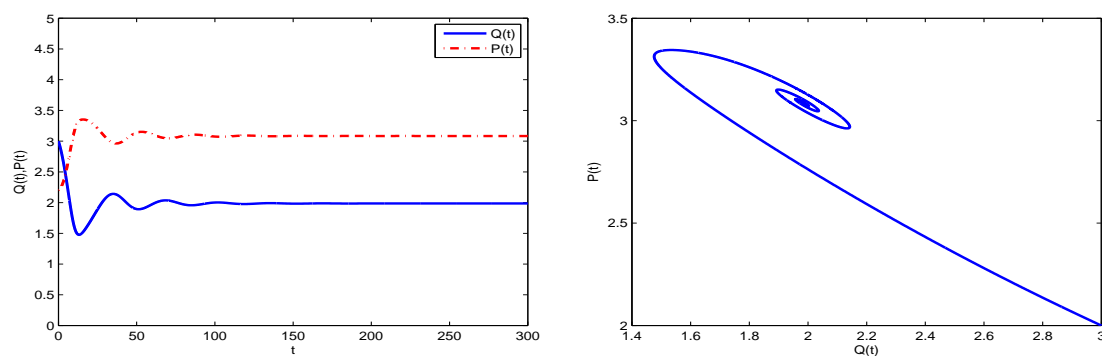


Figure 5.4 – La stabilité de l'équilibre (Q^*, P^*) . Les valeurs des paramètres β_0, δ, θ et γ sont données par (5.1), $\tau = 7$ et $n = 2.42$.

Nous avons montré dans l'étude de ce modèle que lorsque la condition (4.15) n'est plus vérifiée, c'est-à-dire, forcément $\bar{\beta} < 0$, l'équilibre non trivial $E^* = (Q^*, P^*)$ peut se déstabiliser à travers une bifurcation de Hopf. Ce résultat est illustré par les figures suivantes.

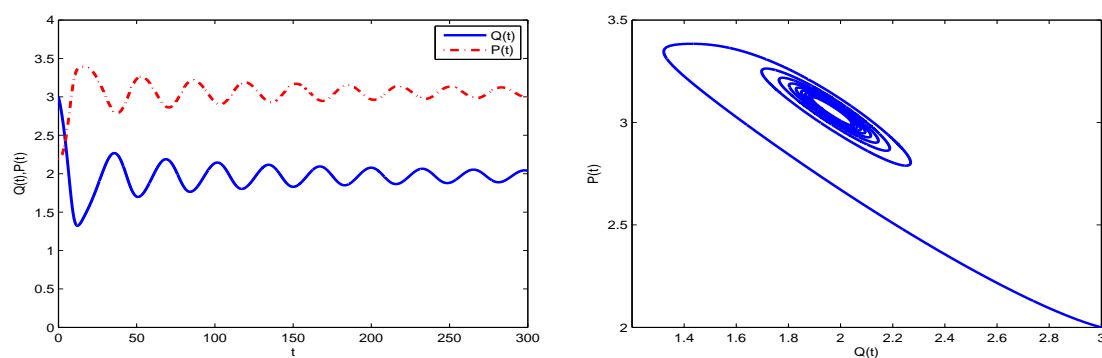


Figure 5.5 – Les solutions $P(t)$ et $Q(t)$ du système, avec les valeurs des paramètres β_0, δ, θ et γ données par (5.1), $\tau = 7$, $n = 2.53$ et avec la condition initiale $(Q_0, P_0) = (3, 2)$.

Nous avons choisit des valeurs de n de tel sorte que le système (4.5) possède des solutions

périodiques. Par exemple dans la figure 5.5, nous avons pris $n = 2.53$ ce qui implique une valeur de bifurcation associée à ce choix $\bar{\beta}_c = -0.3881$, avec une période proche de 33 jours. D'après la figure 5.5, la solution représentée dans le plan (Q, P) montre que la trajectoire atteint un cycle limite autour de l'état d'équilibre.

Dans cette étude, le paramètre de sensibilité n joue un rôle important dans l'apparition des solutions périodiques, car $\bar{\beta}$ dépend fortement de n . La figure suivante est tracée avec les mêmes valeurs des paramètres données précédemment, et pour deux valeurs différentes de n .

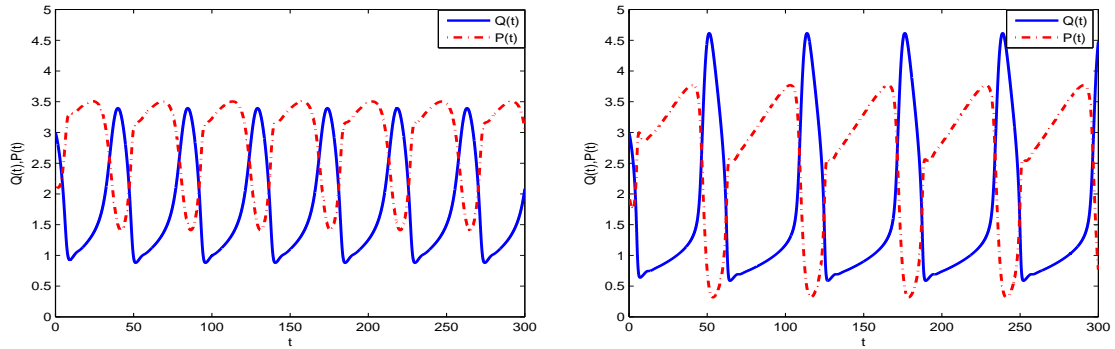


Figure 5.6 – La solution $P(t)$ et $Q(t)$ du système, avec les valeurs des paramètres β_0 , δ , θ et γ données par (5.1), $\tau = 7$, $n = 3$ à droite et $n = 4$ à gauche.

Nous remarquons que lorsque n augmente, les périodes et les amplitudes des solutions aussi augmentent. Les périodes sont approximées dans les deux situations pour $n = 3$ et $n = 4$ par 45 jours et 70 jours, respectivement.

Chapitre 6

Annexe

6.1 Méthode des caractéristiques

La méthode des caractéristiques est une technique permettant de résoudre les équations aux dérivées partielles (EDPs) hyperboliques. Typiquement, cette méthode s'applique aux équations de premier ordre bien qu'elle soit valable pour toute EDP de type hyperbolique. Cette technique consiste à déterminer des courbes spéciales, appelées courbes caractéristiques, le long desquelles l'EDP devient une famille d'équations différentielles ordinaires (EDOs). Ces ODEs peuvent être résolues le long des courbes caractéristiques et par suite l'obtention de la solution originale de l'EDP.

La méthode des caractéristiques peut être appliquée à des EDPs linéaires, semi-linéaires ou quasi-linéaires. Afin d'illustrer cette technique, nous considérons quelques exemples simples. Prenons le premier exemple suivant

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} + a \frac{\partial u}{\partial x} = 0, & x \in \mathbb{R}, t > 0, \\ u(0, x) = f(x), & x \in \mathbb{R}. \end{cases} \quad (6.1)$$

On désigne par $u(t, x)$ la fonction inconnue en (t, x) , a est une constante positive et $f(x)$ est la donnée initiale. Essayons de réduire ce problème à une EDO le long d'une courbe $(t(s), x(s))$. C'est-à-dire, nous déterminons la courbe $(t(s), x(s))$ telle que

$$\frac{du}{ds}(t(s), x(s)) = \frac{\partial u}{\partial t} + a \frac{\partial u}{\partial x} = 0. \quad (6.2)$$

En dérivant, nous obtenons

$$\frac{du}{ds}(t(s), x(s)) = \frac{\partial u}{\partial t} \frac{\partial t}{\partial s} + \frac{\partial u}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial s}. \quad (6.3)$$

La comparaison entre les équations (6.2) et (6.3) suggère que

$$\begin{cases} \frac{dt}{ds} = 1, \\ \frac{dx}{ds} = a, \\ \frac{du}{ds} = 0. \end{cases} \quad (6.4)$$

La dernière équation du système ci-dessus implique que la solution reste constante le long des caractéristiques. Ainsi, pour déterminer la solution de l'équation (6.1), il suffit de résoudre le système d'ODEs suivant

$$\frac{dt}{ds} = 1, \quad \frac{dx}{ds} = a,$$

en prenant

$$t(0) = t_0, \quad x(0) = x_0.$$

Les solutions des deux premières équations du système (6.4) sont données par

$$t(s) = s + t_0 \quad \text{et} \quad x(s) = as + x_0.$$

Ce qui implique que

$$x(s) = a(t(s) - t_0) + x_0.$$

Donc, $x(s) - at(s) = x_0 - at_0$. Par conséquent, la solution de (6.1) est donnée par

$$u(t, x) = u(t_0 = 0, x_0) = u(0, x - at) = f(x - at).$$

Considérons maintenant le même problème précédent, donné avec $x \geq 0$. Dans ce cas, nous devons préciser la solution en $t = 0$ et en $x = 0$. Soit le système suivant, pour $t, x \geq 0$,

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} + a \frac{\partial u}{\partial x} = 0, \\ u(0, x) = f(x), \\ u(t, 0) = g(t), \end{cases} \quad (6.5)$$

avec $a > 0$. Nous cherchons la courbe $(t(s), x(s))$ sur laquelle le problème sera réduit à un système d'EDO. Comme précédemment, nous obtenons le système

$$\begin{cases} \frac{dt}{ds} = 1, \\ \frac{dx}{ds} = a, \\ \frac{du}{ds} = 0. \end{cases}$$

D'après les deux premières équations du système, nous avons

$$t(s) = s + t_0 \quad \text{et} \quad x(s) = as + x_0, \quad \text{pour} \quad s > 0.$$

Ainsi,

$$x(s) - at(s) = x_0 - at_0.$$

Contrairement au premier exemple, ici nous distinguons deux cas. Si $x > at$, alors $t_0 = 0$. Nous obtenons

$$x_0 = x - at,$$

et

$$u(t(s), x(s)) = u(t_0, x_0) = u(0, x - at) = f(x - at).$$

Si $x \leq at$, alors $x_0 = 0$. Nous obtenons

$$t_0 = t - \frac{x}{a},$$

et dans ce cas

$$u(t(s), x(s)) = u(t_0, x_0) = g\left(t - \frac{x}{a}\right).$$

Par conséquent, la solution de l'EDP est donnée par

$$u(t, a) = \begin{cases} f(x - at), & \text{si } x > at, \\ g\left(t - \frac{x}{a}\right), & \text{si } x \leq at. \end{cases} \quad (6.6)$$

Considérons maintenant le cas d'une EDP quasi-linéaire, pour $x \in \mathbb{R}$ et $t > 0$,

$$\begin{cases} x \frac{\partial u}{\partial t} - t \frac{\partial u}{\partial x} = e^u, \\ u(0, x) = x^2 - 1. \end{cases} \quad (6.7)$$

De la même manière que les deux premiers exemples, prenons la courbe $(t(s), x(s))$ telle que

$$\frac{du}{ds} = \frac{du}{dt} \frac{dt}{ds} + \frac{du}{dx} \frac{dx}{ds}.$$

Si on pose

$$\frac{dt}{ds} = x, \quad \frac{dx}{ds} = -t,$$

alors le problème revient à résoudre le système des EDOs

$$\begin{cases} \frac{dt}{ds} = x, \\ \frac{dx}{ds} = -t, \\ \frac{du}{ds} = e^u, \end{cases} \quad (6.8)$$

avec les données initiales

$$\begin{cases} t(0) = 0, \\ x(0) = x_0, \\ u(0) = x_0^2 - 1, \end{cases}$$

Afin de pouvoir résoudre, on essaye de découpler les deux premières équations. Nous avons

$$\begin{aligned} \frac{dt}{ds} = x &\Rightarrow \frac{d^2 t}{ds^2} = \frac{dx}{ds} = -t, \\ \frac{d^2 t}{ds^2} + t &= 0. \end{aligned} \quad (6.9)$$

L'équation (6.9) est une équation différentielle ordinaire du second ordre dont l'équation caractéristique associée à (6.9) est donnée par $r^2 + 1 = 0$. Ce qui implique que $r = \pm i$. Par conséquent,

$$t(s) = c_1 \cos s + c_2 \sin s \quad \Rightarrow \quad x(s) = t'(s) = -c_1 \sin s + c_2 \cos s, \quad \text{avec } c_1, c_2 \in \mathbb{R}.$$

Or $t(0) = 0$ et $x(0) = x_0$, et donc nous avons

$$t(s) = x_0 \sin s, \quad x(s) = x_0 \cos s.$$

Notons qu'on a

$$t^2 + x^2 = x_0^2 \quad \text{et} \quad \frac{t}{x} = \tan s.$$

L'EDO pour u est facile à résoudre, en séparant les variables, nous avons

$$u(s) = -\ln(e^{(1-x_0^2)} - s).$$

La conclusion finale est que la solution du problème (6.7) est donnée par

$$u(t, x) = -\ln\left(e^{(1-x^2-t^2)} - \arctan \frac{t}{x}\right).$$

6.2 Résolution d'une EDR sous MATLAB - La commande DDE23

Dans cette section, nous allons montrer, par un exemple, comment utiliser la commande DDE23 de MATLAB. Le programme Matlab DDE23 a été développé dans le but de résoudre numériquement aussi facilement que possible une large classe d'équations différentielles à retards de la forme

$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x(t), x(t - \tau_1), x(t - \tau_2), \dots, x(t - \tau_k)), & 0 \leq t \leq T, \\ x(t) = \phi(t), & -\tau \leq t \leq 0, \end{cases}$$

avec τ_j sont des retards constants et positifs, tels que $\tau = \max\{\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_k\}$. Pour illustrer, nous allons prendre l'exemple traité par la méthode des pas dans le chapitre 1

$$\begin{cases} y'(t) = -y(t - \tau), \\ y(t) = 1, \quad -\tau \leq t \leq 0, \end{cases} \quad (6.10)$$

pour $t \in [0, 10]$. Dans le chapitre 1, nous avons simulé cette équation pour les différentes valeurs du retard $\tau = 0.25, 0.6, 1, 1.5$ puis 2. Sur Matlab, on crée plusieurs fichiers script d'extension `.m`. Dans chaque script, on écrit les développements présentés par la suite. En générale, l'appel typique de la commande DDE23 se présente sous la forme

```
sol = dde23(ddefile, lags, history, tspan);
```

L'argument d'entrée nommé **tspan** est pour définir l'intervalle de résolution. Dans notre cas, ça serait `[0, 10]`. L'argument **history** est le nom de la fonction initiale. Pour notre exemple, elle est définie comme suite

```
function S = DDE_hist(t)
S = 1;
```

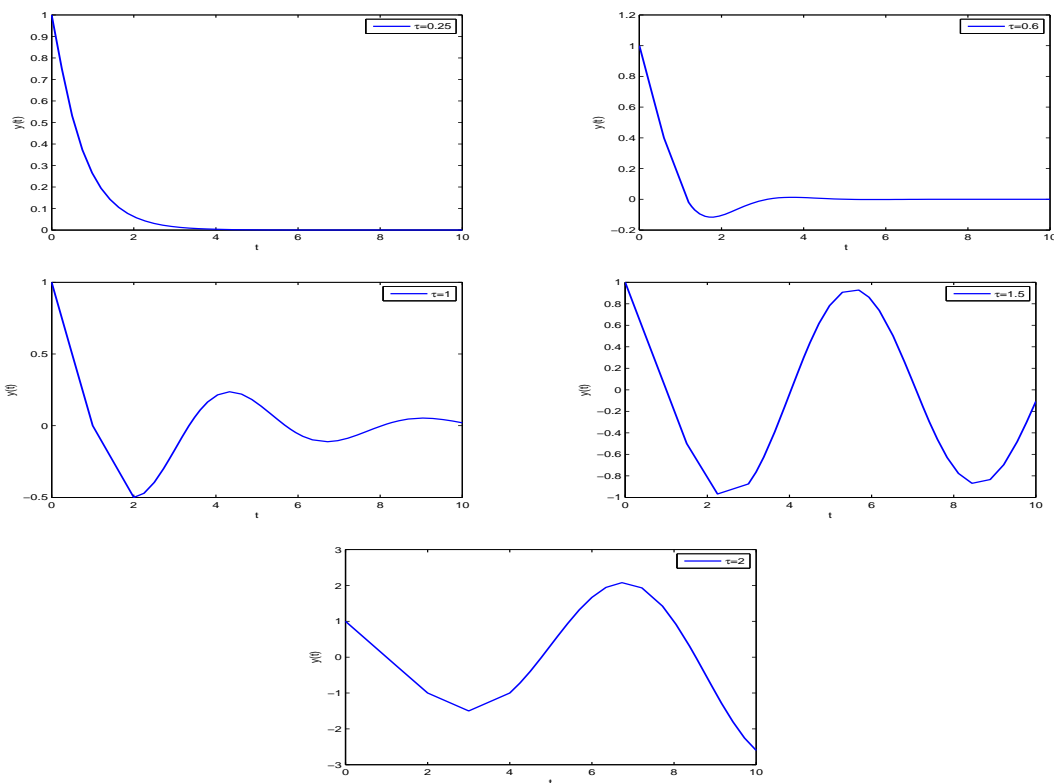
Les retards sont donnés dans le vecteur colonne **lags**. Enfin **ddefile** est le nom de la fonction qui exprime la non linéarité de l'EDR considérée. Pour notre cas, cette fonction peut être codée comme suit

```
function dydt = DDEex(t, y, Z)
ylag = Z;
dydt = -ylag;
```


Après avoir défini tous les arguments de la commande DDE23, on peut résoudre le problème (6.10) et tracer les solutions (pour les retards $\tau = 0.25, 0.6, 1, 1.5$ puis 2) par le programme suivant.

```
lags=[0.25;0.6;1;1.5;2];tspan=[0,10];
sol1 = dde23(@DDEex,lags(1),@DDE_hist,tspan);
sol2 = dde23(@DDEex,lags(2),@DDE_hist,tspan);
sol3 = dde23(@DDEex,lags(3),@DDE_hist,tspan);
sol4 = dde23(@DDEex,lags(4),@DDE_hist,tspan);
sol5 = dde23(@DDEex,lags(5),@DDE_hist,tspan);
plot(sol1.x,sol1.y,'linewidth',1.5);legend('\tau=0.25');xlabel(' t');ylabel('y(t)');
figure
plot(sol2.x,sol2.y,'linewidth',1.5);legend('\tau=0.6');xlabel(' t');ylabel('y(t)');
figure
plot(sol3.x,sol3.y,'linewidth',1.5);legend('\tau=1');xlabel(' t');ylabel('y(t)');
figure
plot(sol4.x,sol4.y,'linewidth',1.5);legend(' \tau=1.5');xlabel(' t');ylabel('y(t)');
figure
plot(sol5.x,sol5.y,'linewidth',1.5);legend(' \tau=2');xlabel(' t');ylabel('y(t)');
```

Le programme ci-dessus exécute les figures suivantes :



Pour un exemple plus complet d'un système d'EDR avec plusieurs retards, le lecteur peut consulter la référence [23].

Bibliographie

- [1] M.ADIMY, A.CHEKROUN, T.M.TOUAOULA, Global asymptotique stability for an age-structured model of hematopoietic stem cell dynamics, *Applicable Analysis*, 6(2016), 1-13
- [2] M.ADIMY, F.CRAUSTE, A. EL ABDELLAOUI, Discrete-Maturity Structured Model of Cell Differentiation with Applications to Acute Myelogenous Leukemia, *J, Biol, Syst*, 16(2008), 395-424.
- [3] M.ADIMY, F.CRAUSTE, Global Stability of a Partial Differential Equation with Distributed Delay Due to Cellular Replication. *Nonlinear Anal. : Theory Methods Appl*, 54(2003), 1469-1491.
- [4] M.ADIMY, F.CRAUSTE, Modeling and Asymptotic Stability of a Growth Factor-Dependant Stem Cell Dynamics Model With distributed Delay, *Discrete Cont. Dyn. Syst, Ser.B*, 8(2007), 19-38.
- [5] M.ADIMY, F.CRAUSTE, M.HBID et al, Stability and Hopf Bifurcation for a Cell Population Model with State-Dependant Delay, *SIAM J, Appl, Math*, 70(2010), 1611-1633.
- [6] M.ADIMY, F.CRAUSTE, S.RUAN, A Mathematical Study of the Hematopoiesis Process with Applications to Chronic Myelogenous Leukemia, 65(2005), 1328–1352.
- [7] M.ADIMY, F.CRAUSTE, S.RUAN, Modelling Hematopoeisis Mediated by Growth Factors with Applications to Periodic Hematological Diseases, *Bull.Math. Biol.* 68(2006), 2321-2351.
- [8] M.ADIMY, F.CRAUSTE, S.RUAN, Stability and Hopf Bifurcation in a Mathematical Model of a Pluripotent Stem Cell Dynamics. *Nonlinear Anal, Real World Appl*, 6(2005), 651-670.
- [9] W.AIELLO, FREEDMAN.H, WU.J, Analysis of a model representing stage-structured populations growth with state dependent time delay, *SIAM J. Appl. Math.* 52(1992), 855-869.
- [10] B.BALACHANDRAN, T.KALMÁR-NAGY, D.E.GILSINN, *Delay differential Equations*, Springer Science+Business Media, LLC 2009.
- [11] GB.BRADFORD, B.WILLIAMS, R.ROSSI et al, Quiescence, Cycling, and Turnover in the Primitive Hematopoietic Stem Cell Compartement. *Exp. Hematol.* 25(1997), 445-453.

-
- [12] KL.COOK , Stability analysis for a vector disease model. Rocky Mountain J. MATH, 9(1979), 31-42.
- [13] A. CHEKROUN, Contribution à l'analyse mathématique d'équations aux dérivées partielles structurées en âge et en espace modélisant une dynamique de population cellulaire, Université Claude Bernard Lyon 1, 2006.
- [14] F. CRAUSTE, Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles hyperboliques modélisant les processus de régulation des cellules sanguines - Application aux maladies hématologiques cycliques. PhD thesis, Université Pau et des Pays de l'Adour, 2005.
- [15] K.GU, Y.LIU, Lyapunov-Krasovskii, Functional for Uniform Stability of Coupled Differential-Functional Equations, Automatica, 45(2009), 798-804.
- [16] J.HALE, Theory of Functional Differential Equations. Springer-Verlag, New York Inc, 1977.
- [17] JK.HALE, MA CRUZ, Existence, Uniqueness and Continuous Dependence for Hereditary Systems. ANN. Mat. Pura Appl. 85(1970), 63-81.
- [18] Y.KUANG, Delay Differential Equations : With Applications in Population Dynamics. Academic Press, 1993.
- [19] M.C.MACKEY, Unified Hypothesis for the Origin of Aplastic Anemia and Periodic Hematopoiesis, Blood, 51(1978), 941-956
- [20] L.PUJO-MENJOUET, M.C.MACKEY, Contribution to the Study of Periodic Chronic Myelogenous Leukemia, C.R. Bio. 327(2004), 235-244.
- [21] L.PUJO-MENJOUET, S.BERNARD, M.C.MACKEY, Long Period Oscillations in a G_0 Model of Hematopoietic Stem Cells, Siam J, Appl. Dyn. Sys. 4(2005), 312-332.
- [22] L.SACHS, The Molecular Control of Hematopoiesis and Leukemia. C.R. Acad. Sci. Paris Ser. III, 316 (1993), 871-891.
- [23] L.F.SHAMPINE, S.THOMPSON, Solving DDEs in MATLAB, Appl. Numer. Math., 37(2001), 441-458.
- [24] H.SMITH, An Introduction to Delay Differential Equations with Sciences Applications to the Life. Springer Science+Business Media, LLC 2011.
- [25] HL.SMITH, Reduction of structured population models to threshold-type delay equations and functional equations : a case study, Math, Biosci, 113 (1993), 1-23.
- [26] H.TAKIZAWA, RR.REGEOS, CS.BODUPPALLI et al. Dynamics variation in Cycling of Hematopoiesis Stem Cells in Steady State and Inflammation. J. Exp. Med. 208(2011), 273-284.

- [27] G.F.WEBB, Theory of Nonlinear Age-Dependant Population Dynamics, Monogr. Textbooks Pure Appl. Math. 89, Marcel Dekker, New York, 1985.