

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen



Faculté des Sciences
Département de Mathématiques
MÉMOIRE DE MASTER

En vue de l'obtention du
Diplôme de master en mathématiques
Option : Biomathématiques et Modélisation

**Analyse mathématique d'un modèle de leucémie
myéloïde chronique**

Présenté par : Ilhem MERKACHE

Soutenu le : 11/06/2019

Devant le jury composé de :

- Mr. Ali Moussaoui, Professeur. Université de Tlemcen. **Président.**
Mr. Sidi Mohammed Bouguima, Professeur. Université de Tlemcen. **Examineur.**
Mr. **Sabri Bensid**, M.C.A. Université de Tlemcen. **Examineur.**
Mr. Mohammed Bouizem, M.C.B. Université de Tlemcen. **Encadreur.**
Mr. Abdelkader Lekmache, Professeur. Université de Sidi-bel-abbès. **Invité.**

Remerciement

Mes remerciements s'adressent tout d'abord à mon encadreur de mémoire, Monsieur **Mohammed BOUIZEM**. Tout au long de ce travail, il a su m'apporter un soutien constant, une disponibilité, une écoute, une confiance et des conseils précieux et avisés à la hauteur de ses compétences et de ses réelles qualités humaines.

Un grand remerciement et un profond respect à Monsieur **Ali Moussaoui**, mon professeur de modélisation, pour sa disponibilité, ses orientations et l'honneur qu'il me fait d'avoir accepté de présider le jury de ce travail.

Je voudrais également adresser mes plus vifs remerciements à Monsieur **Sidi Mohammed BOUGUIMA** et à Monsieur **Sabri BENSID** pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail, qu'ils trouvent ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

Je souhaite exprimer ma reconnaissance à mes enseignants du département de mathématiques de l'université de Tlemcen pour leurs encouragements et leurs conseils.

Je ne pourrai terminer cet espace sans remercier mes amies et mes collègues qui m'ont apporté leur support moral et intellectuel tout au long de mon travail.

Dedicace

Je dédie ce mémoire :

A mes très chers parents.

A mes frères : Younes et Abdessamed.

A ma soeur : Setti et son fils Sid Ahmed.

A toute ma famille .

A tous mes amies et mes collègues sans exception .

Table des matières

Introduction	5
1 Microenvironnement de la moelle osseuse	8
1.1 Gène, ADN et Chromosome	8
1.2 Division cellulaire	10
1.3 Les cellules souches	13
1.4 L'hématopoïèse	16
1.5 Les cellules sanguines	18
1.6 La leucémie	22
1.6.1 La leucémie myéloïde chronique (LMC)	23
1.6.2 Le chromosome Philadelphie et le gène de fusion BCR-ABL	24
1.6.3 Phases de la LMC	26
2 Préliminaires	28
2.1 Théorème de Cauchy-Lipchitz	28
2.2 Théorème de positivité	29
2.3 Lemme de Gronwall	29
2.4 Linéarisation au voisinage d'un point d'équilibre	30
2.5 Stabilité des points d'équilibre	32
2.6 Critère de Routh-Hurwitz	34
2.7 Modèle de Malthus et Modèle de Verhulst	35
3 Analyse mathématique d'un modèle sur la régulation des cellules sanguines	37

3.1	Existence et unicité de solution	38
3.2	Existence des points d'équilibre	40
3.3	Stabilité des points d'équilibre	41
3.4	Simulations numériques	43
4	Analyse mathématique d'un modèle sur la leucémie myéloïde chronique	45
4.1	Existence et unicité de solution	47
4.2	Existence des points d'équilibre	49
4.3	Stabilité des points d'équilibre	56
4.4	Stabilité globale	63
4.5	Simulations numériques	72
	Conclusions et Perspectives	77
	Bibliographie	78

Introduction

L'étude réalisée dans ce mémoire concerne certains modèles mathématiques décrivant l'évolution, au cours du temps, des populations de cellules souches hématopoïétiques. Ce travail s'insère dans le cadre général de l'étude de problèmes de la dynamique des populations. En hématologie, l'un des problèmes importants de nombreux biologistes et praticiens, est de tirer du sens d'une grande quantité de données de plus en plus complexes liées aux dérèglements de la prolifération au niveau moléculaire et des pathologies qui en résultent, ce qui nécessite de faire appel à des modèles théoriques. L'analyse mathématique de tels modèles ainsi constitués permet en retour de déterminer les conditions portant sur les paramètres des modèles en étude. Ceci afin d'observer un phénomène donné, et donc de faire des prédictions quantitatives et qualitatives sur la population décrite par ces modèles (voir [4], [6], [11], [31], [36] et [40]).

En 1960, Till et McCulloch [48] confirment l'existence de cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui sont responsable de la production des cellules sanguines matures. L'hématopoïèse est définie comme l'ensemble des mécanismes qui assure le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines dans la moelle osseuse (voir [1]-[3], [8] et [31]). Son dysfonctionnement génère des anomalies qui engendrent des maladies hématologiques (voir [43]), comme dans le cas de la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui est un cancer du sang caractérisé par une prolifération excessive de certaines cellules sanguines (voir [36]).

La LMC est généralement basé sur la détection d'un chromosome anormal présent chez plus de 95% des patients atteints de LMC appelé chromosome BCR-ABL ou chromosome Philadelphie, appelé ainsi d'après le nom de la ville où il a été découvert par deux scientifiques, Peter Nowell & David Hungerford en 1960 [39].

Ce chromosome chimérique résulte, suite à une translocation réciproque entre le gène ABL (Abelson) situé sur le chromosome 9 et le gène BCR (Breakpoint Cluster Region) situé sur le chromosome 22, (voir [18]-[20], [29] et [46]). Cette anomalie chromosomique génère une protéine dite tyrosine kinase et produit une perturbation de l'hématopoïèse d'où la LMC, (voir [10], [29] et [35]).

Mackey en 1978, a été le premier à proposer les modèles mathématiques décrivant la dynamique des cellules souches hématopoïétiques (voir [30] et [31]), il s'est inspiré des travaux de Lajtha [27] et de Burns et Tannock [13]. Colijn, Fortin et Mackey ([14] et [23]), ont repris ces modèles et ils les ont utilisés dans l'étude du rôle des CSH dans la dynamique de la LMC. Adimy et al. [5], Crauste et al. [16] et Pujo-Menjouet et Mackey [41], ont pris en considération la maturité des cellules sanguines.

D'autres auteurs ont développé des modèles mathématiques pour étudier l'évolution de la LMC, notamment Moore et Li [37] qui ont considéré un système non linéaire d'EDO pour les cellules cancéreuses et deux types de cellules lymphocyte. Ledzewicz et Schättler [28] ont analysé un système linéaire d'EDO pour les cellules proliférantes et quiescentes. Dans les travaux de Dingli et Michor [18], les auteurs ont étudié un système non linéaire d'EDO pour les cellules souches hématopoïétiques et les cellules différenciés.

Inspiré par les travaux de Dingli et Michor [18], les auteurs dans [24], ont considéré un modèle mathématique dans lequel, ils traitent deux types de compartiments cellulaires les CHS et les progéniteurs. En conséquence, ils supposent que les progéniteurs cancéreuses proviennent des CSH cancéreuses par différenciation, alors que les progéniteurs normales proviennent des CSH normales.

En considérant, le travail cité précédemment (voir [24]), nous avons étudié un modèle mathématique pour la leucémie myéloïde chronique sans les cellules leucémiques dans un premier temps et avec les cellules leucémiques dans le second.

Ce mémoire se compose de quatre chapitres.

Dans le chapitre 1, après l'introduction, nous étudions la partie biologique de notre modèle afin d'expliquer la dynamique des cellules souches hématopoïétiques normales et cancéreuses dans le cadre de la leucémie myéloïde chronique.

Dans le chapitre 2, nous trouvons quelques résultats mathématiques utiles pour la

suite de ce mémoire.

Dans le chapitre 3, nous considérons un modèle mathématique contenant deux équations différentielles qui décrivent la dynamique de la population des cellules souches hématopoïétiques normales et celles des progéniteurs normales. Nous démontrons, tout d'abord, l'existence globale et l'unicité de solutions positives. Puis, nous étudions l'existence des points d'équilibre et leur stabilité. Ensuite nous donnons quelques simulations pour illustrer nos résultats.

Dans le chapitre 4, nous étudions le cas d'un modèle mathématique contenant quatre équations différentielles qui modélisent la dynamique de la population des cellules souches hématopoïétiques normales, celles des progéniteurs normales, des cellules souches hématopoïétiques leucémiques et celles des progéniteurs leucémiques. Nous démontrons, l'existence globale et l'unicité de solutions positives. Après, nous étudions les conditions d'existence et de stabilité des points d'équilibre. Nous terminons avec des simulations numériques qui illustrent nos résultats.

Chapitre 1

Microenvironnement de la moelle osseuse

1.1 Gène, ADN et Chromosome

Ce sont trois entités moléculaires essentiels que l'on ne distingue pas toujours. En fait, tous les trois fournissent les informations dont l'ovule fécondé a besoin pour se développer jusqu'à l'âge adulte (voir [26]).

a) L'ADN :

L'ADN (ou acide désoxyribonucléique) est une longue chaîne de petites molécules formé de quatre bases azotées différentes qu'on désigne par les lettres A, C, G et T qui signifient respectivement Adénine, Cytosine, Guanine et Thymine. Chaque maillon a une forme particulière et l'organisme les lit comme des lettres de l'alphabet Braille.

b) Gène :

Un gène est une partie de l'ADN qui correspond à une information génétique particulière qui donne naissance à une protéine. Ce sont les protéines qui font l'essentiel du travail dans l'organisme et les gènes sont à l'origine de leur reproduction. Concrètement, un gène est une longue séquence de A, C, G et T dans l'ADN. Une partie de cette longue séquence contient les codes de production de la protéine en langage génétique. Chaque combinaison de trois lettres génétiques correspond à un acide aminé particulier, c'est à dire à un des éléments dont sont faites les protéines.

c) Chromosome :

L'ADN n'est pas seul dans les cellules des organismes vivants. Il est enroulé autour d'un squelette de protéines comme sur une bobine de fil, (voir Figure 1.1). C'est cet assemblage d'ADN plus le squelette des protéines qu'on appelle chromosome. Cet assemblage empêche les chaînes d'ADN de s'emmêler et peut aussi rendre leur lecture plus ou moins facile.

Chaque cellule d'un être humain possède 23 paires de chromosomes (22 paires d'autosomes numérotées de 1 à 22 et une paire de chromosomes sexuels), XX pour le sexe féminin, XY pour le sexe masculin. Sauf exception, les cellules sexuelles comme l'ovule et le spermatozoïde ne possèdent que 23 chromosomes. Lors de la fécondation, les 23 chromosomes de l'ovule s'unissent à ceux du spermatozoïde pour faire 23 nouvelles paires de chromosomes (voir[47]).

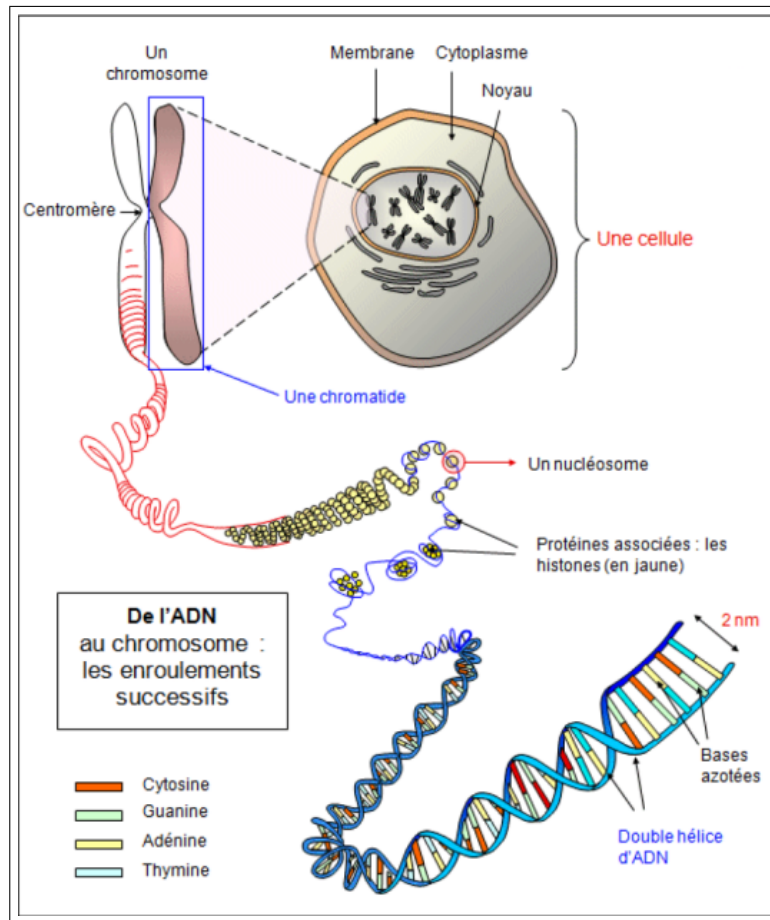


FIGURE 1.1 – Schéma d'un chromosome [26].

1.2 Division cellulaire

La phase de prolifération cellulaire se divise en deux principales phases qui sont l'interphase et la mitose.

a) L'interphase :

L'interphase représente 90% du cycle cellulaire. Elle comporte trois phases essentielles, la phase G1, la phase S et la phase G2 (voir [15] et [34]).

— Phase G1 (environ 12h) :

C'est une phase de préparation de la phase S, sensible aux facteurs externes. Son milieu est un point de restriction ou point R. Le passage G1/S est soumis

à un contrôle strict (Check point).

— **Phase S** (environ 8h) :

C'est une phase de synthèse de l'ADN, prolongée dans le cas des cellules cancéreuses ou lésions. Il y a une activation des points de contrôle en G2 s'il ya persistance de lésions.

— **Phase G2** (environ 3h) :

Au cours de cette phase, il y'a formation de complexes moléculaires pour l'entrée en mitose. Le point de contrôle G2/M vérifie l'intégrité de l'ADN.

b) La mitose :

Elle est caractérisé par quatre phases différentes.

— **Prophase :**

Condensation des chromosomes, disparition de l'enveloppe nucléaire, éloignement des centrosomes et formation du fuseau mitotique.

— **Prométaphase :**

Capture des chromatides-soeurs de chaque chromosome par des microtubules des pôles opposés au niveau de leur kinétochore.

— **Métaphase :**

Achèvement de l'attachement bipolaire des chromosomes par leurs kinétochores et formation de la plaque métaphasique au plan équatorial de la cellule.

— **Anaphase :**

Séparation des deux chromatides-soeurs de chaque chromosome. Chaque chromatide devient ainsi un chromosome migrant vers un pôle.

— **Télophase :**

Reconstitution des enveloppes nucléaires et cytotodière.

La phase de quiescence ou de repos, est notée par G_0 , elle vient juste après la mitose. (voir Figure 1.2).

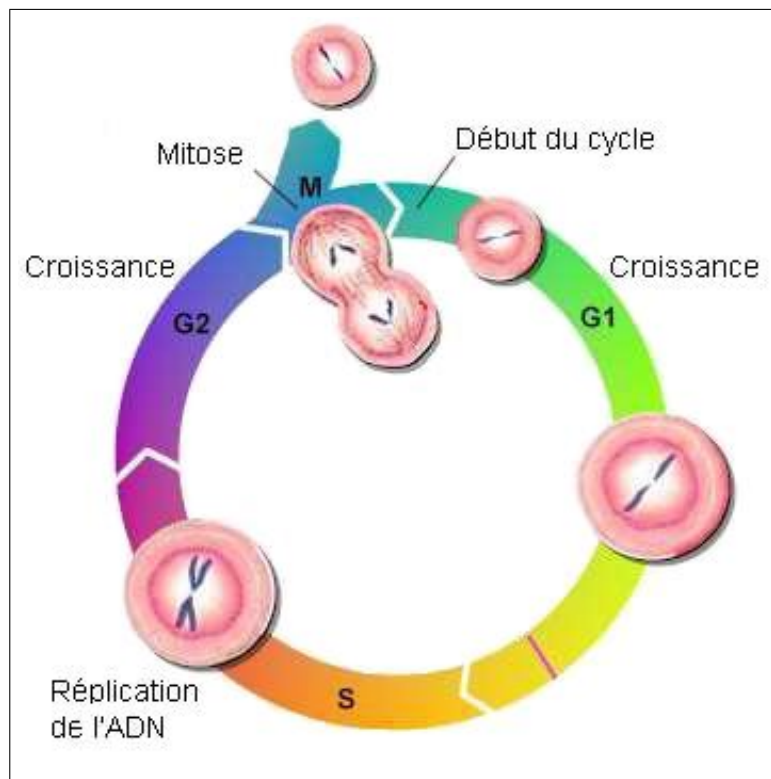


FIGURE 1.2 – Division cellulaire [34].

c) La régulation du cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire est régulé par des protéines non enzymatiques dont la synthèse varie au cours du cycle, appelées cyclines et des protéines enzymatiques de type kinase dont l'activité dépend des cyclines ou cdk appelées CDK (Cyclin Dependant Kinase), (voir [15] et [34]).

Voici quelques exemples de complexes régulateurs :

- Cdk4-cycline D et Cdk2-cycline E/Rb permet le passage de G1/S.
- Cdk1-cycline B ou MPF permet l'entrée en Mitose.

Le cycle cellulaire est également régulé par des protéines permettant de surveiller l'intégrité de l'ADN, des protéines détectant des lésions telles que DDCP (DNA Damage Check Point) et des protéines localisant des erreurs de duplication et contrôlant la répartition équitable des 2 chromatides filles entre les 2 cellules (RCP, Replication Check Point et MCP, Mitotic Check Point).

1.3 Les cellules souches

a) Définition :

Deux capacités essentiels définissent les cellules souches et permettent de les distinguer des autres cellules, (voir [8], [11] et [33]).

1. La capacité de différenciation : Dans certaines conditions physiologiques ou expérimentales, les cellules souches sont capable de se différencier en cellules spécialisées.
2. La capacité d'auto-renouvellement : Les cellules souches sont des cellules non spécialisées qui se renouvellent par division cellulaire pendant de longues périodes.

La division des cellules souches s'effectue de manière symétrique i.e. chaque cellule souche donne deux cellules souches qui restent dans leur niche ou deux cellules différenciées. Et de manière asymétrique, l'une des deux cellules filles reste dans la population des cellules souches et l'autre rejoint le groupe de cellules en différenciation (voir Figure 1.3).

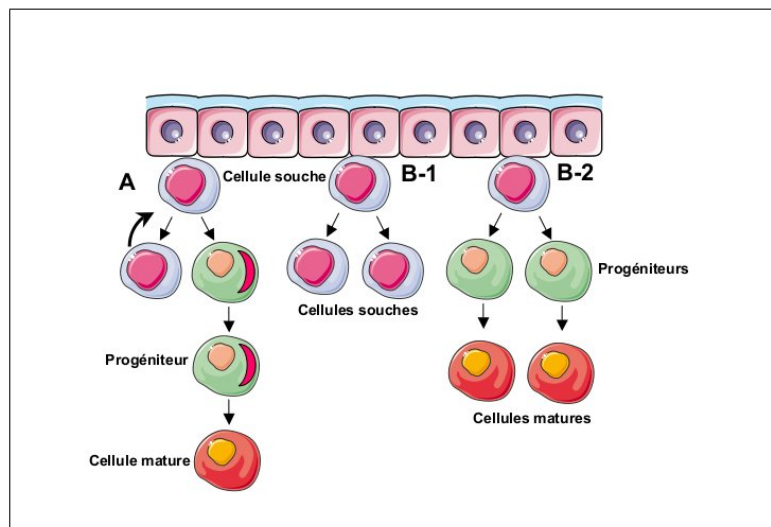


FIGURE 1.3 – Différents types de division [9].

b) Classification des cellules souches :

En ce qui concerne les cellules souches, on en distingue plusieurs types en fonction de leur capacité de différenciation, (voir Figure 1.4).

— **Les cellules souches totipotentes :**

Ce sont des cellules souches capables de former tous les types cellulaires, elles peuvent former un organisme entier multicellulaire. Ce sont des cellules qui se retrouvent dans les ovocytes fécondés jusqu'au quatrième jour (stade morula de 2 à 8 cellules).

— **Les cellules souches pluripotentes :**

Elles peuvent conduire, par différenciation, à l'ensemble des tissus issus des trois feuilletts embryonnaires (endoderme, mésoderme et ectoderme) mais ne permettent pas de conduire aux annexes embryonnaires. In vivo, on trouve différents types de cellules souches pluripotentes selon l'âge de l'organisme ou de l'individu. Par exemple, chez l'embryon de 5-7 jours, les cellules souches pluripotentes correspondent aux cellules de l'épiblaste, localisées au coeur de la masse cellulaire interne du blastocyste et sont appelées cellules souches embryonnaires.

— **Les cellules souches multipotentes :**

Les cellules souches multipotentes ont un potentiel de différenciation plus réduit que les cellules souches pluripotentes mais sont tout de même capables de conduire à au moins quatre types cellulaires tout en étant déjà engagées dans un programme de différenciation tissulaire spécifique. Ces cellules sont présentes chez le fœtus (= 6 semaines) ainsi que chez l'adulte.

— **Les cellules souches unipotentes :**

Les cellules souches unipotentes ne peuvent conduire qu'à un seul type cellulaire. Les myoblastes myosatellites, les adipoblastes, les cellules chondrogéniques du péri-chondre et les cellules ostéogéniques du périoste, les cellules de l'épithélium basal de la muqueuse gastro-intestinale ainsi que certains progéniteurs neuro-naux sont des cellules souches unipotentes.

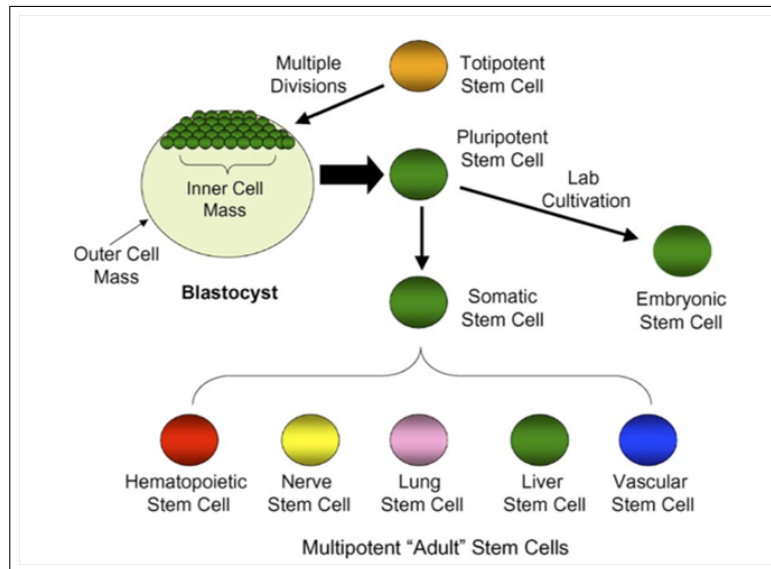


FIGURE 1.4 – Blastocyste et classification des cellules souches [25].

c) Les cellules souches adultes (CSa) :

Ces cellules se retrouvent dans les tissus adultes humains où elles participent au maintien d'un organe ou d'un tissu dans un état physiologique. Cela se fait grâce à leur capacité d'une part à se multiplier à l'identique (afin de renouveler les cellules sans épuiser le réservoir de cellules souches) et d'autre part à se différencier pour acquérir les caractéristiques du tissu à réparer. Des cellules souches répondant à cette définition et donc considérées comme CSa, ont été identifiées avec certitude. Il existe deux types de cellules souches adultes : les CSM et les CSH.

1. Les cellules souches mésenchymateuses :

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules souches tissulaires, adultes, multipotentes à l'origine des lignages ostéoblastiques, chondroblastiques, adipocytaires, stromales et tendinoblastiques. De façon plus contestée, elles donneraient également naissance aux cellules musculaires striées squelettiques et cardiaques voire à des cellules d'origine non mésodermique, tels les hépatocytes ou les cellules neurales.

2. Les cellules souches hématopoïétiques :

Elles sont les plus connues, elles sont capables de se différencier en globules

blancs, en globules rouges et en plaquettes. Placées dans un organe ou un tissu différent, elles peuvent engendrer du muscle, du foie ou des cellules nerveuses. Ces cellules sont extraites de la moelle osseuse ou du sang périphérique d'un patient pour lui être injectées autant qu'il en a besoin. On peut envisager la même pratique à partir d'un donneur apparenté ou non, et mieux à partir de sang du cordon ombilical.

1.4 L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est un mot d'origine grecque, se composant de deux termes : hémato pour "sang" et poïèse pour "création". Ce processus physiologique hiérarchisé permet la production des cellules sanguines matures qui sont les érythrocytes, les plaquettes et les leucocytes comprenant les granulocytes, les monocytes, les lymphocytes B et T, (voir [4], [9] et [11]).

a) Localisation de l'hématopoïèse :

Pendant la période embryonnaire, trois localisations distinctes de l'hématopoïèse ont été caractérisées correspondant chacune approximativement à un trimestre.

La première phase a lieu dans une région mal définie appelée AGM (Aorta-Gonado-Mesonephros) localisée au niveau du mésoderme, exclusivement érythroblastique. La deuxième phase a lieu essentiellement dans le foie et la rate.

A partir du sixième mois, l'hématopoïèse devient médullaire. A la naissance, l'hématopoïèse est quasi exclusivement médullaire. Elle se fait dans tous les os, y compris le crâne et les phalanges. La moelle est, à cet âge, presque entièrement hématopoïétique, avec très peu de cellules graisseuses. Au cours du vieillissement, l'hématopoïèse subit une régression qui, chez l'adulte, se limite aux os plats : sternum, côtes, vertèbres et bassin, (voir Figure 1.5).

Chez le sujet âgé, la richesse médullaire décroît progressivement, surtout après 70 ans, mais sans diminution notable du nombre de cellules sanguines circulantes. Il n'y a pas d'aplasie physiologique du sujet âgé.

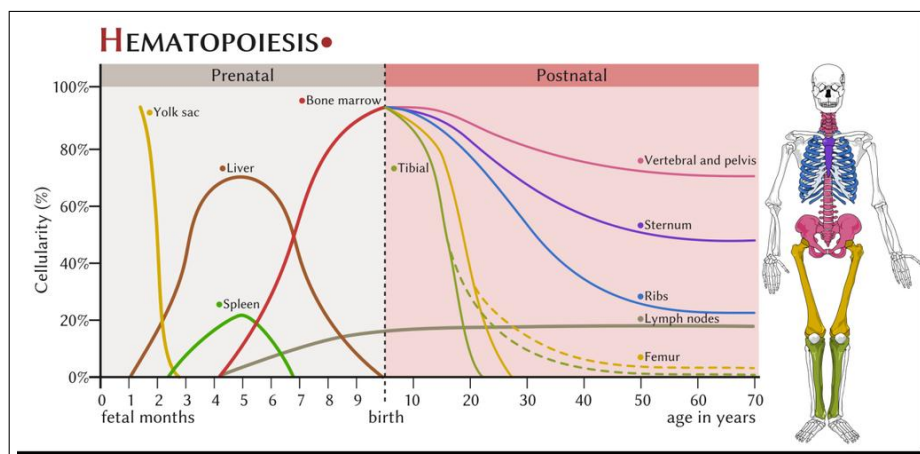


FIGURE 1.5 – Différents stades de l'hématopoïèse[11].

b) Les facteurs de croissance hématopoïétiques :

Les facteurs de croissance de la lignée myéloïde sont principalement le stem cell factor (SCF), l'interleukine 3 (IL 3), le GM-CSF (CSF signifie colony stimulating factor), le M-CSF, le G-CSF, l'érythropoïétine et la thrombopoïétine. Dans la lignée rouge, l'érythropoïétine est indispensable à la différenciation définitive en érythroblastes. Dans les lignées granuleuses, l'IL 3 suffit à induire une différenciation définitive en granuleux ou en monocytes mais moins efficacement que le GM-CSF. Les facteurs de croissance spécifiques (M-CSF pour les monocytes, G-CSF pour les granuleux) augmentent le nombre de colonies respectivement monocytaires et granuleuses. La thrombopoïétine favorise la différenciation terminale des plaquettes. L'IL 5 est une cytokine essentielle de la différenciation et l'activation des polynucléaires éosinophiles. Certains de ces facteurs sont depuis devenus des molécules fréquemment utilisées en thérapeutique comme l'érythropoïétine, (voir [33]).

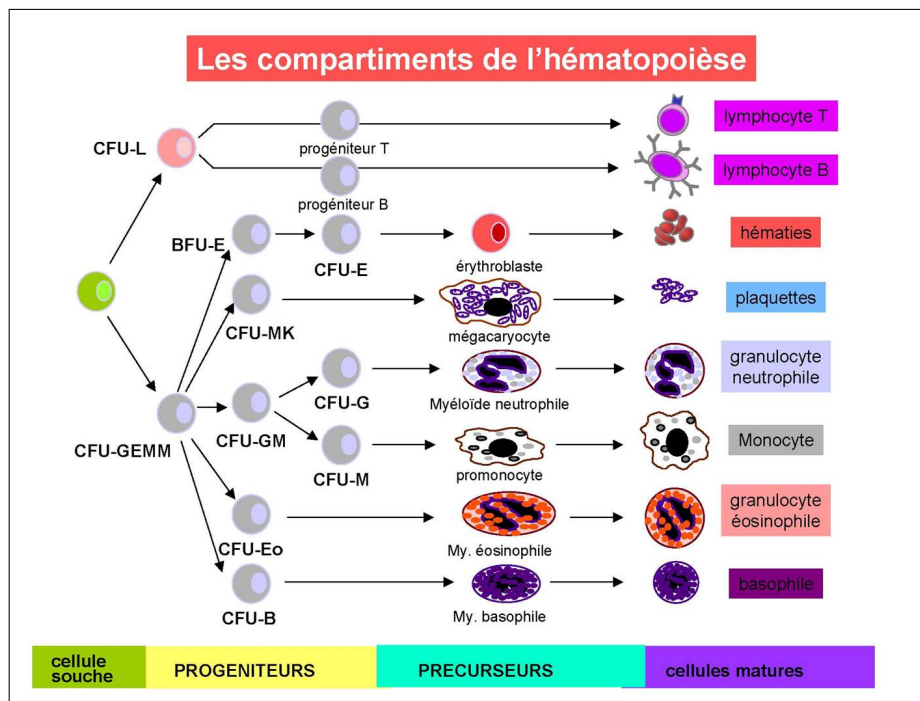


FIGURE 1.6 – Les compartiments de l'hématopoïèse[25].

1.5 Les cellules sanguines

a) Les globules rouges :

Ce sont des cellules qui assurent la circulation de l'oxygène et l'évacuation du dioxyde de carbone dans l'organisme. L'érythropoïèse est le processus de formation des érythrocytes dans la moelle osseuse, (voir Figure 1.7).

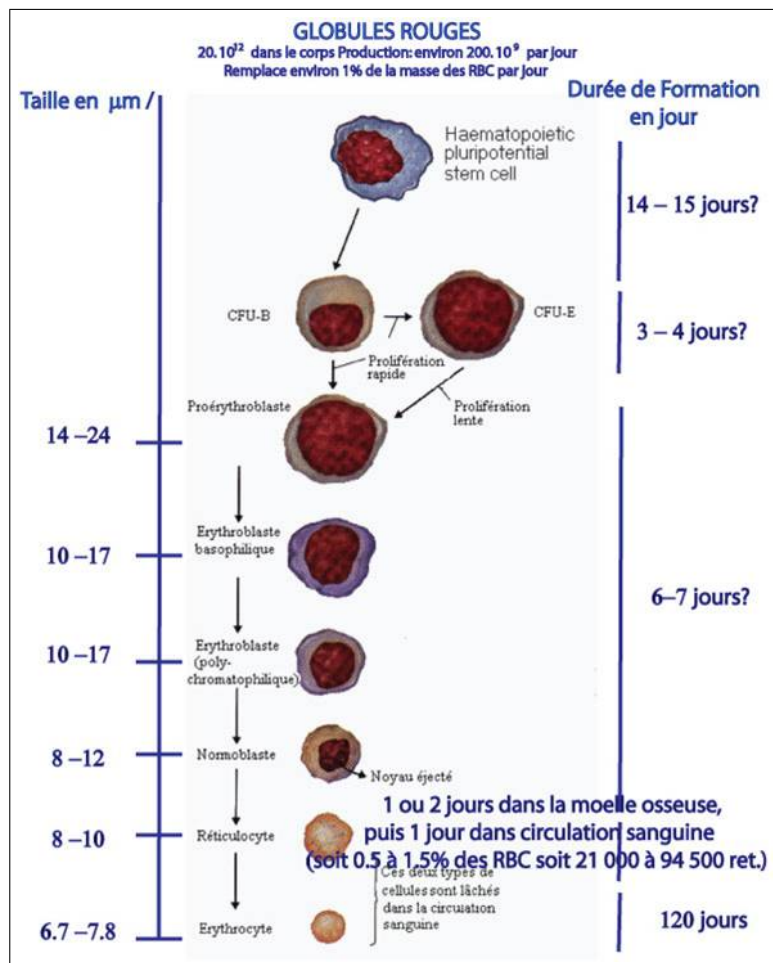


FIGURE 1.7 – Erythropoïèse [25].

b) Les globules blancs :

Ce sont des cellules du système immunitaire. Elles sont présentes dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes, ainsi que dans plusieurs tissus de l'organisme. En cas d'infection ou de réaction inflammatoire, le nombre de leucocytes augmente. Dans certains cas de leucémie, les globules blancs se multiplient excessivement et provoquent un syndrome myéloprolifératif. On retrouve trois principales classes de leucocytes, (voir Figure 1.8).

1. Les granulocytes :

Ou bien polynucléaires, ils sont répartis en trois catégories selon leurs rôles dans la défense de l'organisme. On distingue les neutrophiles, les basophiles et les

éosinophiles.

2. Les lymphocytes :

Ce sont des cellules qui réagissent suite à la présence des bactéries ou des cellules cancéreuses. On retrouve les lymphocytes T, lymphocytes B et NK (Natural Killers).

3. Les monocytes :

Ils possèdent une capacité de destruction et de digestion des corps étrangers (virus, parasites et bactéries), et se multiplient en cas d'infection chronique.

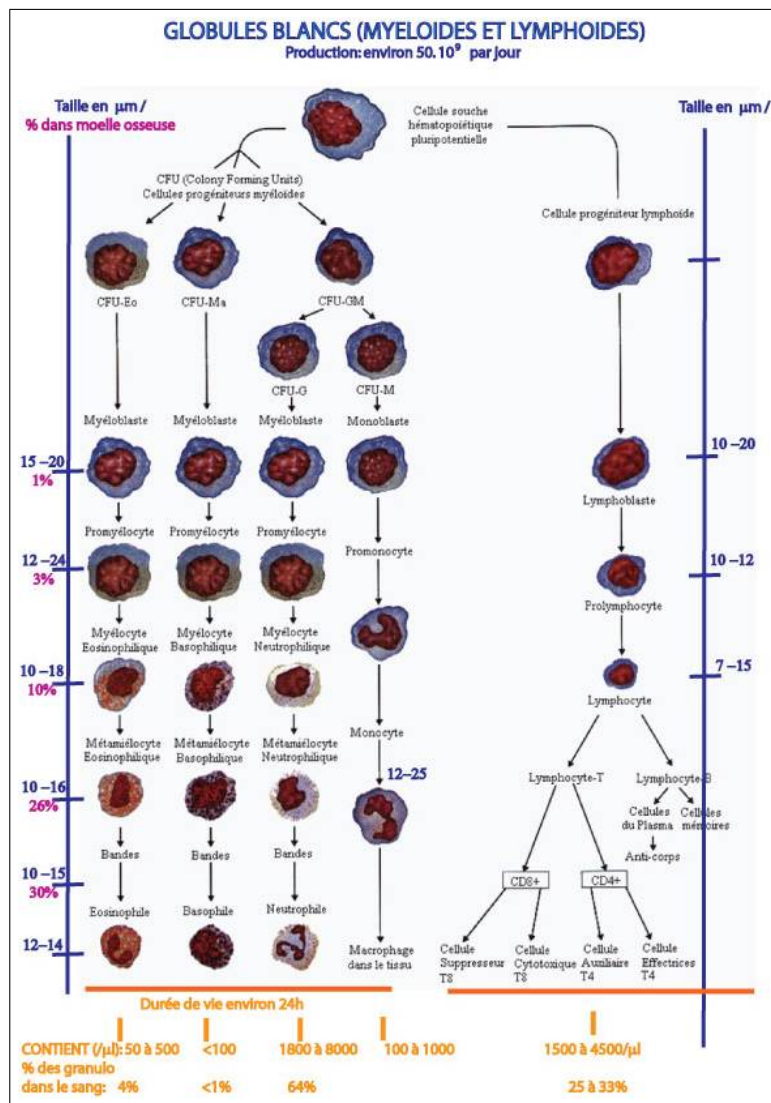


FIGURE 1.8 – Leukopoïèse [25].

c) Les plaquettes :

Ce sont des éléments obtenus par division du cytoplasme du mégacaryocyte, une cellule de la moelle osseuse. Les thrombocytes sont des petits fragments dépourvus de noyau. Elles forment un caillot qui adhère aux cellules endothéliales des vaisseaux sanguins pour les réparer (voir Figure 1.9).

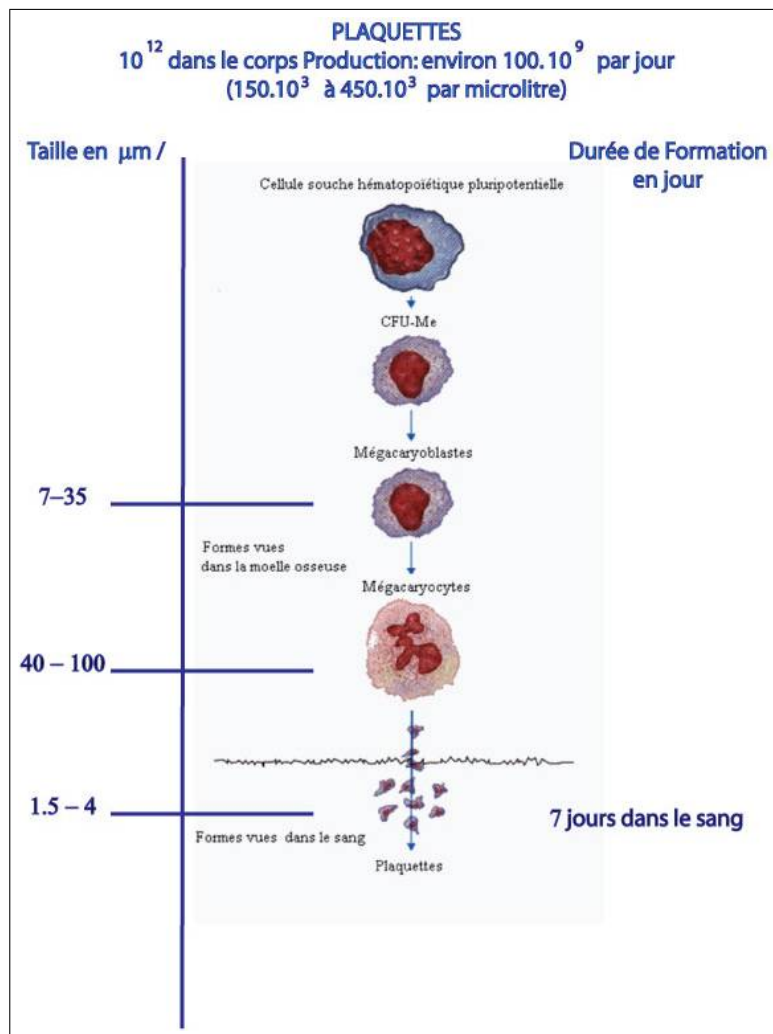


FIGURE 1.9 – Mégacaryopoïèse [25].

1.6 La leucémie

La leucémie est un cancer qui prend naissance dans les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse. Tissu spongieux situé au centre de la plupart des os, la moelle osseuse produit des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Chez les personnes atteintes de leucémie, des cellules sanguines cancéreuses se forment et remplacent les cellules sanguines normales dans la moelle osseuse (voir [10] et [11]). Les quatre principaux types de leucémies sont :

1. la leucémie myéloïde aiguë.
2. la leucémie myéloïde chronique.
3. la leucémie lymphoblastique aiguë.
4. la leucémie lymphocytaire chronique.

1.6.1 La leucémie myéloïde chronique (LMC)

La leucémie myéloïde chronique se caractérise par une production excessive et persistante au sein de la moelle osseuse des globules blancs (ou leucocytes). Une partie de ces globules blancs sont anormaux, ce sont des cellules immatures qui passent dans le sang. Elle porte plusieurs autres noms, notamment les suivants :

1. Leucémie myélogène chronique.
2. Leucémie granulocytaire chronique.
3. Leucémie myélocytaire chronique.

a) Causes :

On ne naît pas avec la LMC. Il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire. Elle survient lorsque l'ADN d'une seule cellule de la moelle osseuse est endommagé. La cellule mutée se multiplie de manière incontrôlable, et les cellules auxquelles elle donne naissance remplacent les plaquettes, les globules rouges et les globules blancs normaux de la moelle osseuse. Les cellules cancéreuses circulent ensuite dans le sang en excès. Comme l'évolution de la LMC est lente, elle n'interfère pas complètement avec la production de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes matures. Par conséquent, la LMC est généralement moins grave que la leucémie aiguë. Au moment de leur diagnostic, les patients qui en souffrent ne présentent souvent aucun symptôme.

b) Facteurs de risque :

Un facteur de risque se définit comme tout élément qui augmente le risque qu'une personne soit touchée par une maladie. Les facteurs de risque pour la LMC sont les suivants :

1. Le sexe : La LMC touche un peu plus d'hommes que de femmes.
2. L'âge : Le risque d'être affecté par la LMC augmente avec l'âge.

3. L'exposition aux rayonnements : Chez un petit nombre de patients, la LMC est causée par l'exposition à de très fortes doses de rayonnements (comme chez les personnes ayant survécu à la bombe atomique ou à un accident nucléaire). Le risque est également un peu plus élevé chez les personnes qui reçoivent de très fortes doses dans le cadre d'une radiothérapie visant à traiter d'autres formes de cancer, comme le lymphome. La plupart des individus souffrant d'un cancer et traités par radiothérapie ne développent pas de LMC ; en outre, la majorité des patients atteints de LMC n'ont pas été exposés à de fortes doses de rayonnements. L'exposition aux radiographies diagnostiques dentaires ou médicales n'a pas été associée à une augmentation du risque de LMC.

1.6.2 Le chromosome Philadelphie et le gène de fusion BCR-ABL

Les cellules de l'organisme doivent se dupliquer afin de remplacer les cellules usées. Pour ce faire, elles font une copie de tout leur contenu, y compris de leurs chromosomes, puis se divisent en deux cellules identiques. Elles commettent parfois des erreurs, soit lors de la duplication, soit lors de la division. L'une de ces erreurs est appelée translocation. Une translocation survient lorsqu'un fragment de chromosome se sépare et s'attache à un autre chromosome. Il arrive parfois que des fragments provenant de deux chromosomes différents échangent de place. Cela peut donner naissance à un gène de fusion, c'est-à-dire un gène anormal qui résulte de la fusion de deux gènes différents.

Le gène de fusion BCR-ABL est à l'origine de tous les cas de la LMC. Il ne se trouve pas dans les cellules sanguines normales. Le gène BCR-ABL est le résultat d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22 qui survient dans une seule cellule de la moelle osseuse, au cours de sa division. Une partie du chromosome 9 s'attache au chromosome 22, et une partie du chromosome 22, au chromosome 9, cet échange aboutit à un chromosome 9 plus long que la normale et à un chromosome 22 plus court que la normale. Le nouveau chromosome 22 anormal est connu sous le nom de chromosome Philadelphie, (ainsi appelé en raison de sa découverte par l'Institut Winstar, à Philadelphie), (voir [9], [21]).

L'extrémité inférieure du chromosome 9 porte le gène ABL (nommé d'après Herbert Abelson, le scientifique l'ayant découvert). La cassure du chromosome 22 touche un gène appelé BCR (pour Breakpoint Cluster Region). Le gène muté ABL se déplace sur le chromosome 22 et fusionne avec la partie restante du gène BCR. De cette fusion naît le gène BCR-ABL, responsable de la LMC.

D'une manière général, les gènes donnent des directives aux cellules pour la fabrication de protéines. A l'état normal, le gène ABL indique à la cellule de fabriquer une protéine appelée « tyrosine kinase ». Cette protéine signale à la cellule quand se développer et se diviser.

Dans le cadre de la maladie, le gène anormal BCR-ABL produit une protéine anormale appelée tyrosine kinase BCR-ABL, qui demande aux cellules souches du sang de produire trop de granulocytes (globules blancs). Ces granulocytes particuliers portent le gène BCR-ABL, ils sont nommés cellules leucémiques ou cellules LMC. Ils sont anormaux et n'évoluent pas en globules blancs sains, ils fabriquent de nouvelles cellules trop rapidement et ne meurent pas quand ils le devraient, (voir [10] et [35]). Ces granulocytes finissent par s'accumuler dans la moelle osseuse et par remplacer les plaquettes, les globules rouges et les globules blancs normaux, ce qui peut provoquer une anémie, une infection ou des saignements excessifs, (voir Figure 1.10).

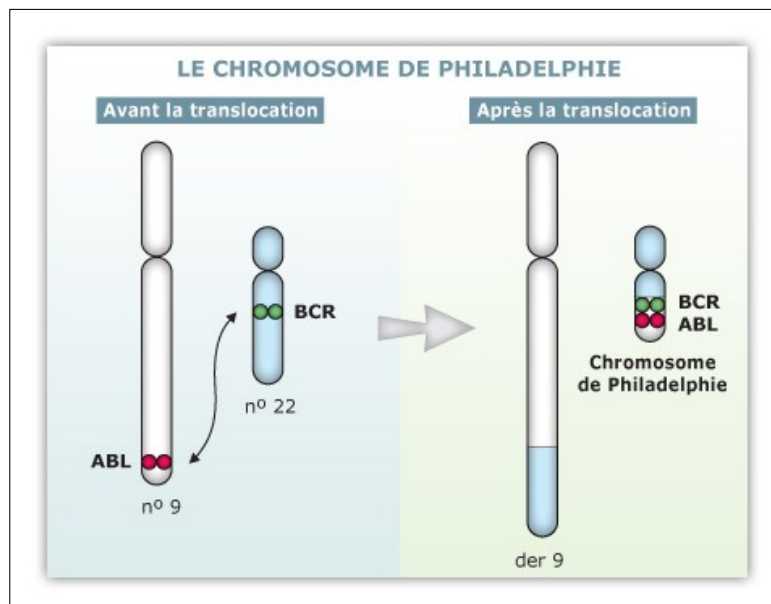


FIGURE 1.10 – Chromosome de philadelphie [9].

1.6.3 Phases de la LMC

Les médecins ont recours à des tests diagnostiques pour déterminer la phase de la LMC d'un patient. Celle-ci repose principalement sur le nombre de globules blancs immatures (blastes) dans le sang et la moelle osseuse. Il existe quelques systèmes de classification distincts pour les phases d'une LMC, (voir [17] et [21]).

1. Phase chronique.

Lorsqu'ils reçoivent un diagnostic de la LMC, la plupart des patients se trouvent dans la phase chronique. Les personnes atteintes de la LMC en phase chronique

- peuvent présenter ou non des symptômes ;
- ont un nombre accru de globules blancs ;
- répondent habituellement bien au traitement standard (leurs symptômes disparaissent, le nombre de globules blancs revient à la normale, le taux d'hémoglobine s'améliore et la taille de la rate diminue).

Si elle n'est pas traitée, la LMC en phase chronique finit par évoluer vers une LMC en phase accélérée.

2. Phase accélérée :

La phase accélérée s'accompagne d'une augmentation du nombre de blastes immatures, et parfois, de nouvelles altérations chromosomiques s'ajoutent à la présence du chromosome Ph.

Les personnes atteintes d'une LMC en phase accélérée peuvent avoir,

- un taux sanguin de basophiles (type de globule blanc) de plus de 20%,
- un nombre élevé de globules blancs,
- un nombre de plaquettes très élevé ou très faible,
- une augmentation de la taille de la rate,
- une anémie,
- des anomalies chromosomiques supplémentaires,
- de nouvelles altérations chromosomiques (mutations) dans les cellules LMC.

Dans la phase accélérée, le nombre de cellules LMC augmente plus rapidement et provoque des symptômes tels que de la fatigue, de la fièvre, une perte de poids et une augmentation de la taille de la rate. Si elle n'est pas traitée, la LMC en phase accélérée finit par évoluer vers une LMC en phase blastique.

3. Phase blastique :

La phase blastique se manifeste et se comporte de la même façon que la forme aiguë de la leucémie myéloïde. Les personnes souffrant d'une LMC en phase blastique peuvent présenter,

- une anémie,
- un nombre très élevé de globules blancs,
- un nombre de plaquettes très élevé ou très faible,
- des blastes qui ont quitté le sang ou la moelle osseuse pour se propager à d'autres tissus et organes,
- des cellules LMC porteuses de nouvelles anomalies chromosomiques.

Chapitre 2

Préliminaires

2.1 Théorème de Cauchy-Lipchitz

Définition 2.1. (*Problème de Cauchy*)([12]). Soit la fonction $f : I \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$, $J \subset I \subset \mathbb{R}$, $(t_0, x_0) \in I \times \mathbb{R}^d$, $d \in \mathbb{N}^*$. On appelle solution (respectivement, solution maximale) du problème de Cauchy associée à la donnée (t_0, x_0) toute solution (J, x) (respectivement, solution maximale) de

$$\dot{x}(t) = f(t, x), \quad (2.1)$$

vérifiant de plus $t_0 \in I$ et $x(t_0) = x_0$.

Théorème 2.1. (*Cauchy-Lipchitz, forme faible*)([12]).

Si la fonction $f : I \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ est de classe C^1 alors pour toute condition initiale $(t_0, x_0) \in I \times \mathbb{R}^d$, il existe un intervalle $J \subset I$ contenant t_0 tel qu'il existe dans J une unique solution du problème de Cauchy associé. En particulier, pour toute telle donnée, il existe une unique solution maximale associée et toute autre solution vérifiant la condition de Cauchy est une restriction de cette solution maximale.

Définition 2.2. ([12]). Une fonction continue $f : I \times \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$, est dite localement Lipschitzienne par rapport à la variable d'état (ou à la seconde variable). Si pour tout $(t_0, x_0) \in I \times \mathbb{R}^d$, il existe $C_{t_0, x_0} > 0$ et un voisinage U de (t_0, x_0) dans $I \times \mathbb{R}^d$ tel que $\forall t \in I, \forall x_1, x_2 \in \mathbb{R}^d$ tels que $(t, x_1) \in U$ et $(t, x_2) \in U$, on a

$$\|f(t, x_1) - f(t, x_2)\| \leq C_{t_0, x_0} \|x_1 - x_2\|.$$

Théorème 2.2. (*Cauchy-Lipchitz, forme forte*)([12]). *Le théorème de Cauchy-Lipchitz est encore vrai si f est continue et localement lipschitzienne par rapport à la variable d'état.*

2.2 Théorème de positivité

Soit l'équation différentielle

$$\dot{x}(t) = f(t, x) \quad \text{et} \quad x(t_0) = x^0, \quad (2.2)$$

$f : \mathbb{R} \times D \rightarrow \mathbb{R}^d$ où D est un ensemble ouvert $\subset \mathbb{R}^d$.

Théorème 2.3. (*Positivité*)([44],[45]). *On suppose que f vérifie les hypothèses du théorème 2.1 et*

$$\forall i \in \{1, \dots, d\}, \forall x \in \mathbb{R}_+^d : x_i = 0 \Rightarrow f_i(t, x) \geq 0. \quad (2.3)$$

Si $x(t_0) \geq 0$, alors la solution correspondante $x(t)$ de 2.2 satisfait $x(t) \geq 0 \forall t > t_0$.

2.3 Lemme de Gronwall

Lemme 2.1. ([22]). *Soient f et g deux fonctions continues sur $I = [0, T]$ avec $f \geq 0$ et g dérivable. Si une fonction u , continue à valeurs réelles, vérifie*

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

alors, pour $t \in I$, on a

$$\begin{aligned} u(t) &\leq g(t) + \int_0^t g(s)f(s)\exp\left(\int_s^t f(u)du\right)ds \\ &\leq g(0)\exp\left(\int_0^t f(u)du\right) + \int_0^t g'(s)\exp\left(\int_s^t f(u)du\right). \end{aligned}$$

2.4 Linéarisation au voisinage d'un point d'équilibre

La forme générale d'un système de deux équations différentielles ordinaires autonomes est la suivante (voir [7]).

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, y), \\ \dot{y} = g(x, y). \end{cases} \quad (2.4)$$

1. Linéarisation au voisinage d'un point d'équilibre

Un point d'équilibre (x^*, y^*) du système 2.4 vérifie

$$\begin{cases} f(x^*, y^*) = 0, \\ g(x^*, y^*) = 0. \end{cases} \quad (2.5)$$

Soient $(u(t), v(t))$ les coordonnées locales au voisinage du point d'équilibre (x^*, y^*) données par

$$\begin{aligned} u(t) &= x(t) - x^*, \\ v(t) &= y(t) - y^*. \end{aligned}$$

Si les variables locales $u(t)$ et $v(t)$ tendent vers 0, alors la trajectoire tend vers l'équilibre (x^*, y^*) . Pour linéariser, on recherche le système d'équations qui gouverne les variables (u, v) en faisant une approximation du premier ordre au voisinage du point d'équilibre :

$$\begin{aligned} \dot{u} &= f(x^*, y^*) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) + \dots, \\ \dot{v} &= g(x^*, y^*) + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) + \dots \end{aligned}$$

En utilisant les relations définissant le point d'équilibre, c'est-à-dire $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$, après substitution des coordonnées locales dans les équations précédentes et en négligeant les termes d'ordre supérieurs à 1 dans le développement de Taylor, nous obtenons le système linéarisé suivant :

$$\begin{aligned} \dot{u} &= \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)u + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)v, \\ \dot{v} &= \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)u + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)v, \end{aligned}$$

qu'il est possible de réécrire sous une forme matricielle, $\begin{pmatrix} \dot{u} \\ \dot{v} \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}$ avec

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix}$$

La matrice des dérivées partielles que nous notons A , s'appelle la matrice jacobienne.

En algèbre linéaire nous remarquons qu'il existe plusieurs formes de Jordan en fonction du signe du discriminant de l'équation caractéristique. Nous allons donc distinguer ces différents cas.

- a) A a deux valeurs propres réels distinctes,
- b) A a une valeur propre réelle double,
- c) A a deux valeurs propres complexes conjuguées.

2. Typologie des systèmes planaires linéaires (voir [7])

Pour distinguer les trois cas, on considère l'équation caractéristique

$$\omega^2 - trA\omega + detA = 0.$$

On sait que si ω_1 et ω_2 sont les solutions de l'équation caractéristique, nous avons

$$\begin{aligned} trA &= \omega_1 + \omega_2, \\ detA &= \omega_1\omega_2. \end{aligned}$$

Les trois cas précédents dépendent du signe du discriminant :

$$\Delta = (trA)^2 - 4detA.$$

a) Cas de deux valeurs propres réelles distinctes :

Trois cas peuvent être distingués :

- $\omega_1 > 0$ et $\omega_2 > 0$. Les deux valeurs propres sont positives, il s'agit d'un noeud instable ou encore source.
- $\omega_1 < 0$ et $\omega_2 < 0$. Les deux valeurs propres sont négatives, il s'agit d'un noeud stable ou encore un puit.

— ω_1 et ω_2 sont de signes contraires, il s'agit d'un point selle ou point col.

b) Cas d'une valeur propre réelle double :

Deux cas sont à distinguer :

— $\omega < 0$, il s'agit d'un noeud stable dégénéré, $trA < 0$.

— $\omega > 0$, il s'agit d'un noeud instable dégénéré, $trA > 0$.

c) Cas de deux valeurs propres complexes conjuguées :

Notons par $\omega_1 = \alpha + i\beta$ et $\omega_2 = \alpha - i\beta$ les valeurs propres de A .

Trois cas peuvent être distingués :

— $\alpha > 0$. Il s'agit d'un foyer instable.

— $\alpha = 0$. Les deux valeurs propres sont imaginaires pures, il s'agit d'un centre.

— $\alpha < 0$. Il s'agit d'un foyer stable.

2.5 Stabilité des points d'équilibre

Soit l'équation différentielle

$$\dot{x}(t) = f(x(t)) \quad \text{et} \quad x(t_0) = x_0, \quad (2.6)$$

pour $t > 0$ et où $f : \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ est une fonction vérifiant au moins les conditions de Cauchy- Lipschitz et x est une fonction de \mathbb{R}^+ dans \mathbb{R}^d , solution de l'équation 2.6.

Définition 2.3. ([42]). On dit que x^* appartenant à \mathbb{R}^d est un point d'équilibre si $f(x^*) = 0$, ainsi $x \equiv x^*$ est l'unique solution de 2.6 avec la condition initiale $x(t_0) = x^*$.

Notation : $\Phi(t, x_0)$ est la solution de 2.6 telle que $\Phi(t_0, x_0) = x_0$. où Φ est le flot associé à l'équation différentielle de 2.6.

Définition 2.4. ([42]).

1. x^* est dit uniformément stable si :

$$\forall \varepsilon > 0 \exists \eta > 0 \|x_0 - x^*\| \leq \eta \Rightarrow \|\Phi(t, x_0) - x^*\| \leq \varepsilon, \forall t > 0.$$

2. x^* est dit uniformément asymptotiquement stable si x^* est uniformément stable et si :

$$\exists \rho > 0 \ \|x_0 - x^*\| \leq \rho \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} \phi(t, x_0) = x^*.$$
3. un équilibre qui n'est pas uniformément stable est dit instable.

Théorème 2.4. ([42]). Soit $\dot{x} = Ax$ un système linéaire où A est une matrice carrée d'ordre d , de valeurs propres distinctes $\omega_1, \dots, \omega_r$, ($r \leq d$).

1. 0 est un équilibre uniformément stable si et seulement si $Re(\lambda_i) \leq 0$, $\forall i \in \{1, \dots, d\}$.
2. 0 est un équilibre uniformément asymptotiquement stable si, $\forall i \in \{1, \dots, d\}$, $Re(\omega_i) \leq -\sigma < 0$ pour un certain $\sigma > 0$, et on a $\forall t > 0$

$$\|\phi(t, x_0)\| \leq k \|x_0\| e^{-\sigma t}.$$
3. S'il existe ω tel que $Re(\omega) > 0$, alors 0 est instable.

Définition 2.5. ([42]). Soient Ω un ouvert de \mathbb{R}^n contenant 0, et soit $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1 ,

1. V est dite définie positive si :
 - (a) $V(0) = 0$, et
 - (b) $V(u) > 0$ pour $u \in \Omega / \{0\}$
2. V est dite définie négative, si $-V$ est définie positive.
3. V est dite semi-définie positive si :
 - (a) $V(0) = 0$, et
 - (b) $V(u) \geq 0$ pour tout $u \in \Omega$
4. V est dite semi-définie négative si $-V$ est semi-définie positive.

Théorème 2.5. (Stabilité au sens de Lyapunov : méthode directe)([42]).

Soit $y(t)$ solution de $\dot{y} = f(y)$ et soit V une fonction de classe C^1 définie positive sur Ω un voisinage de $y^* = 0$ (sans perte de généralité on prend l'équilibre exactement l'origine)

1. Si $\frac{dV}{dt}$ est semi-définie négative alors y^* est stable.
2. Si $\frac{dV}{dt}$ est définie négative alors y^* est asymptotiquement stable.

Théorème 2.6. (Théorème d'invariance de LaSalle) ([42]). Soit $\mathbb{R}^n \ni y \rightarrow V(y)$ de classe C^1 et définie positive

$$\frac{dV}{dt} \leq 0.$$

Alors, pour toute condition initiale y_0 , la solution de $\dot{y} = f(y)$ (définie pour tout temps $t > 0$) converge asymptotiquement vers le plus grand sous-ensemble invariant contenu dans l'ensemble des points $\xi \in \mathbb{R}^n$ tels que $\frac{d}{dt}V(\xi) = 0$.

2.6 Critère de Routh-Hurwitz

Soit le système linéaire de dimension n suivant (voir [7])

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

avec $i \in [1, n]$, où $A = (a_{ij})$ est une matrice carrée de dimension n à coefficients constants. La matrice A admet n valeurs propres qui sont solutions de l'équation caractéristique $\det(A - \omega I) = 0$, qui est un polynôme de degré n que nous écrivons sous la forme suivante :

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

où $e_0, e_1, e_2, \dots, e_n$ sont réelles. Considérons les n déterminants suivants,

$$\begin{aligned}
 H_1 &= e_1 \\
 H_2 &= \begin{vmatrix} e_1 & e_3 \\ 1 & e_2 \end{vmatrix} \\
 H_3 &= \begin{vmatrix} e_1 & e_3 & e_5 \\ 1 & e_2 & e_4 \\ 0 & e_1 & e_3 \end{vmatrix} \\
 &\dots \\
 &\dots \\
 &\dots
 \end{aligned}$$

$$H_k = \begin{vmatrix} e_1 & e_3 & e_5 & \cdot & \cdot & \cdot \\ 1 & e_2 & e_4 & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & \cdot & \cdot & \cdot & e_k \end{vmatrix}$$

avec $k \in [1, n]$. Dans le cas de dimension n , tous les a_j avec $j > n$ sont pris égaux à zéro. Nous avons le résultat suivant :

(L'équilibre est asymptotiquement stable $\Leftrightarrow \forall \in [1, n], H_k > 0$).

Il faut donc vérifier que les n déterminants H_k sont strictement positifs. Il s'agit de conditions nécessaires et suffisantes de stabilité asymptotique locale, c'est-à-dire que les valeurs propres de la matrice Jacobienne calculée au point d'équilibre ont toutes une partie réelle négative.

2.7 Modèle de Malthus et Modèle de Verhulst

Nous citons ici deux modèles très connues en dynamique des populations.

a) Modèle de Malthus :

Malthus [32] étudia en 1798 le problème de croissance d'une population P à l'instant t , notée par $P(t)$. Il se base sur une loi mentionnant que les décès et les naissances sont proportionnels à la population.

$\frac{dP}{dt} = (\beta - \mu)P \Rightarrow P(t) = P_0 e^{(\beta - \mu)t}, \forall t > 0$. P_0 est la donnée initiale, le paramètre β représente le taux de natalité, et μ représente le nombre de décès rapporté au nombre d'individus. Ces données statistiques sont estimées suivant une échelle de temps fixée (jour, mois,...). De plus, il considère que le milieu n'influence pas la croissance, c'est-à-dire qu'il n'est pas limitant. En effet, l'étude qualitative du modèle montre que :

La densité de la population tend exponentiellement vers l'infini si $\beta > \mu$.

La population ne progresse pas avec le temps dans le cas ou $\beta = \mu$.

Une décroissance instantanée conduit à l'extinction de la population si $\beta < \mu$.

b) Modèle de Verhulst :

Verhulst [38] présente en 1836 un modèle afin de modéliser la croissance d'une popu-

lation en présence de facteurs limitant (ie la croissance de la population se stabilise au cours du temps), on notera la capacité d'accueil de l'environnement par K :

$$\frac{dP}{dt} = (\beta - \mu) \left(1 - \frac{P}{K}\right), \quad P(0) = P_0.$$

Le paramètre K représente le nombre maximal d'individus pouvant subsister ensemble. Les individus se retrouvent en compétition pour la nourriture, le territoire ou la reproduction. Pour n'importe quelle donnée initiale P_0 , la limite de la solution $P(t)$ montre que.

- La densité de la population tend vers K si $\beta > \mu$.
- La population ne progresse pas avec le temps dans le cas où $\beta = \mu$.
- Une décroissance instantanée conduit à l'extinction de la population si $\beta < \mu$.

Chapitre 3

Analyse mathématique d'un modèle sur la régulation des cellules sanguines

Dans cette partie, on considère un modèle qui décrit l'évolution des cellules souches normales hématopoïétiques et les cellules progénitrices normales.

On a le modèle suivant

$$\begin{cases} \dot{x}_0 &= (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda x_1)x_0, \\ \dot{x}_1 &= a_x x_0 - d_1 x_1. \end{cases} \quad (3.1)$$

Avec les conditions initiales suivantes :

$$x_0(0) = x_0^0 \geq 0 \text{ et } x_1(0) = x_1^0 \geq 0. \quad (3.2)$$

Dans ce cas, la population des cellules souches hématopoïétiques se divisent en deux compartiments, les cellules souches normales indifférenciées et les cellules souches normales progénitrices.

Dans les tableaux 1 et 2, on récapitule les symboles et les paramètres de notre modèle.

Tableau 1. *Symboles et définitions de populations.*

<i>Symboles</i>	<i>Définitions</i>
x_0	<i>Cellules souches normales</i>
x_1	<i>Cellules progénitrices normales</i>

Tableau 2. *Symboles et définitions de paramètres.*

<i>Paramètres</i>	<i>Définitions</i>
β_0	<i>Taux de mortalité des cellules souches normales</i>
β	<i>Taux de division des cellules souches normales</i>
λ	<i>Coefficient d'interaction entre les cellules souches et progénitrices</i>
a_x	<i>Taux de production des cellules souches normales</i>
d_1	<i>Taux de mortalité des cellules progénitrices normales</i>

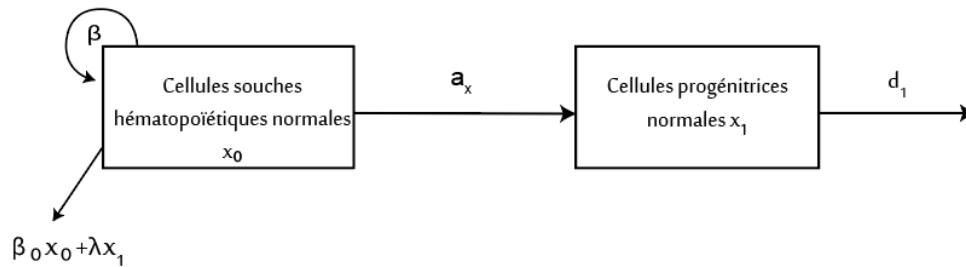


FIGURE 3.1 – Schéma du modèle 3.1

3.1 Existence et unicité de solution

Nous allons étudier l'existence et l'unicité de la solution globale de notre modèle qui représente un cas de la dynamique de la population des cellules souches normales hématopoïétiques indifférenciées et des cellules souches normales progénitrices en prenant compte de la compétition entre les cellules.

Soit $F : \mathbb{R}^2 \longrightarrow \mathbb{R}^2$ donné par $F(x_0, x_1) = (F_1, F_2)(x_0, x_1)$, tel que :

$$\begin{cases} F_1(x_0, x_1) &= (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda x_1)x_0, \\ F_2(x_0, x_1) &= a_x x_0 - d_1 x_1. \end{cases}$$

Théorème 3.1. *Soit F continue et localement Lipschitzienne dans \mathbb{R}^2 alors le système (3.1) admet une solution unique $(x_0(t), x_1(t))$ dans \mathbb{R}^2 .*

Preuve

F est localement lipschitzienne, donc d'après le théorème de Cauchy-Lipschitz le système (3.1) pour toutes conditions initiales admet une solution unique $(x_0(t), x_1(t)) \in \mathbb{R}^2$ définie localement.

Théorème 3.2. *Le système (3.1) admet une solution unique positive dans \mathbb{R}_+^2 .*

Preuve

Considérons le système suivant

$$\begin{cases} \dot{x}_0 &= F_1(x_0, x_1), \\ \dot{x}_1 &= F_2(x_0, x_1). \end{cases}$$

On a $F_1(0, x_1) = 0 \geq 0, \forall x_1 \in \mathbb{R}_+$.

$F_2(x_0, 0) = a_x x_0 \geq 0, \forall x_0 \in \mathbb{R}_+$ avec $a_x \geq 0$.

Alors en utilisant le théorème de positivité 2.3, on déduit que le système (3.1) admet une solution unique positive dans $\mathbb{R}_+^2, \forall t \geq 0$.

Hypothèse :

H1 : $d_1 < 1$.

Théorème 3.3. *Le système (3.1) admet une solution globale unique positive dans \mathbb{R}_+^2 .*

Preuve

Soit $N(t) = x_0(t) + x_1(t)$ si $\lim_{t \rightarrow T} N(t) < \infty$, alors le système (3.1) admet une solution globale unique $(x_0(t), x_1(t)) \in \mathbb{R}^2$.

On fait un raisonnement par contradiction, on suppose que $\lim_{t \rightarrow T} N(t) = \infty$.

On a

$$\begin{aligned}
\dot{N}(t) &= \dot{x}_0(t) + \dot{x}_1(t) \\
&\leq (\beta + 1)x_0(t) - x_0(t) - d_1x_1(t) \\
&\leq (\beta + 1)M_{x_0} - x_0 - d_1x_1(t) \\
&\leq (\beta + 1)M_{x_0} - \rho N(t)
\end{aligned}$$

Où $M_{x_0} = \max(x_0^0, K_1)$, $\rho = \min(1, d_1) = d_1$ avec $K_1 = \frac{\beta - a_x}{\beta_0}$.

$$N(t) \leq (\beta + 1)M_{x_0}t + N(0) - \rho \int_0^t N(s)ds$$

D'après le lemme de Gronwall 2.1

$$N(t) \leq [N(0) - \frac{(\beta + 1)M_{x_0}}{\rho}] \exp(-\rho t) + \frac{(\beta + 1)M_{x_0}}{\rho}$$

$N(t)$ est bornée, cependant $(x_0^0, x_1^0) \in \mathbb{R}_+^2$ et $t \geq 0$, alors la solution $(x_0(t), x_1(t))$ est bornée.

3.2 Existence des points d'équilibre

Dans cette section, on va étudier l'existence des points d'équilibre de (3.1).

Définition 3.1. *Le point d'équilibre $E_*^i = (E_*^1, E_*^2)$ est appelé un point d'équilibre non trivial si $E_*^i > 0$, $\forall i \in \{1, 2\}$.*

Les points d'équilibre de (3.1) peuvent être soit l'équilibre trivial E_0 ou le point d'équilibre non trivial E_* .

Théorème 3.4. 1. *Le système (3.1) admet une solution trivial $E_0 = (0, 0)$.*

2. *Soit $\lambda > 0$, si $\beta > a_x$, alors il existe un point d'équilibre non trivial unique*

$$E_* = (\xi_1, \frac{a_x}{d_1}\xi_1) \text{ avec } \xi_1 = \frac{(\beta - a_x)d_1}{\beta_0d_1 + \lambda a_x}.$$

Preuve

Le système

$$\begin{cases} \dot{x}_0 &= F_1(x_0, x_1), \\ \dot{x}_1 &= F_2(x_0, x_1). \end{cases}$$

admet un point d'équilibre (x_0^*, x_1^*) , si $F_1(x_0^*, x_1^*) = 0$ et $F_2(x_0^*, x_1^*) = 0$.

Alors, on a

$$\begin{cases} F_1(x_0^*, x_1^*) &= (\beta - a_x - \beta_0 x_0^* - \lambda x_1^*) x_0^* = 0, \\ F_2(x_0^*, x_1^*) &= a_x x_0^* - d_1 x_1^* = 0. \end{cases}$$

Donc

$$\begin{cases} x_0^* = 0 &\text{ou } (\beta - a_x - \beta_0 x_0^* - \lambda x_1^*) = 0, \\ x_1^* &= \frac{a_x}{d_1} x_0^*. \end{cases}$$

On a les points d'équilibre suivants :

$$E_0 = (0, 0),$$

$$E_1 = (\xi_1, \frac{a_x}{d_1} \xi_1), \text{ avec } \xi_1 = \frac{(\beta - a_x) d_1}{\beta_0 d_1 + \lambda a_x}.$$

3.3 Stabilité des points d'équilibre

Dans cette section, on va analyser la stabilité des points d'équilibre du modèle (3.1).

La méthode est basée sur la linéarisation du système (3.1).

Théorème 3.5. 1. Si $\beta > a_x$, alors le point d'équilibre trivial E_0 est instable.

2. Si $\beta < a_x$, alors le point d'équilibre trivial E_0 est stable.

Preuve

Soit la matrice jacobienne $J_1(x_0, x_1) = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_0} & \frac{\partial F_1}{\partial x_1} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_0} & \frac{\partial F_2}{\partial x_1} \end{pmatrix}$

$$J_1(x_0^*, x_1^*) = \begin{pmatrix} \beta - a_x - 2\beta_0 x_0^* - \lambda x_1^* & -\lambda x_0^* \\ a_x & -d_1 \end{pmatrix}$$

$$J_1(0, 0) = \begin{pmatrix} \beta - a_x & 0 \\ a_x & -d_1 \end{pmatrix}$$

1. Si $\beta - a_x > 0$ avec $-d_1 < 0$, alors le point d'équilibre E_0 est instable (point selle).
2. Si $\beta - a_x < 0$ avec $-d_1 < 0$, alors le point d'équilibre E_0 est stable.

Théorème 3.6. *Soit $\lambda > 0$ et $\beta > a_x$, alors le point d'équilibre non trivial E_* est localement asymptotiquement stable.*

Preuve

Soit la matrice jacobienne $J_1(\xi_1, \frac{a_x}{d_1}\xi_1) = \begin{pmatrix} -\beta_0\xi_1 & -\lambda\xi_1 \\ a_x & -d_1 \end{pmatrix}$

$\text{Tr}(J_1(\xi_1, \frac{a_x}{d_1}\xi_1)) = -\beta_0\xi_1 - d_1 < 0$ et $\text{Det}(J_1(\xi_1, \frac{a_x}{d_1}\xi_1)) = \beta_0\xi_1 + \lambda a_x \xi_1 > 0$. Donc E_1 est un point d'équilibre localement asymptotiquement stable.

Remarque 3.1. *L'équation caractéristique correspondant au point d'équilibre E_* est : $p(u) = u^2 + (\beta_0\xi + d_1)u + \beta_0d_1\xi_1 + \lambda a_x \xi_1 = 0$.*

Avec

$$\Delta = (\beta_0\xi_1 + d_1)^2 - 4(\beta_0d_1\xi_1 + \lambda a_x \xi_1).$$

$$\Delta = \text{Tr}(J_1(\xi_1, \frac{a_x}{d_1}\xi_1))^2 - 4 \det(J_1(\xi_1, \frac{a_x}{d_1}\xi_1)).$$

Si $\Delta < 0$, on a $\det(J_1(\xi_1, \frac{a_x}{d_1}\xi_1)) < \frac{1}{4}(\text{Tr}(J_1(\xi_1, \frac{a_x}{d_1}\xi_1)))^2$ ce qui implique que le point d'équilibre E_ est un foyer stable.*

Si $\Delta > 0$, on a $\det(J_1(\xi_1, \frac{a_x}{d_1}\xi_1)) > \frac{1}{4}(\text{Tr}(J_1(\xi_1, \frac{a_x}{d_1}\xi_1)))^2$ ce qui implique que le point d'équilibre E_ est un noeud stable.*

3.4 Simulations numériques

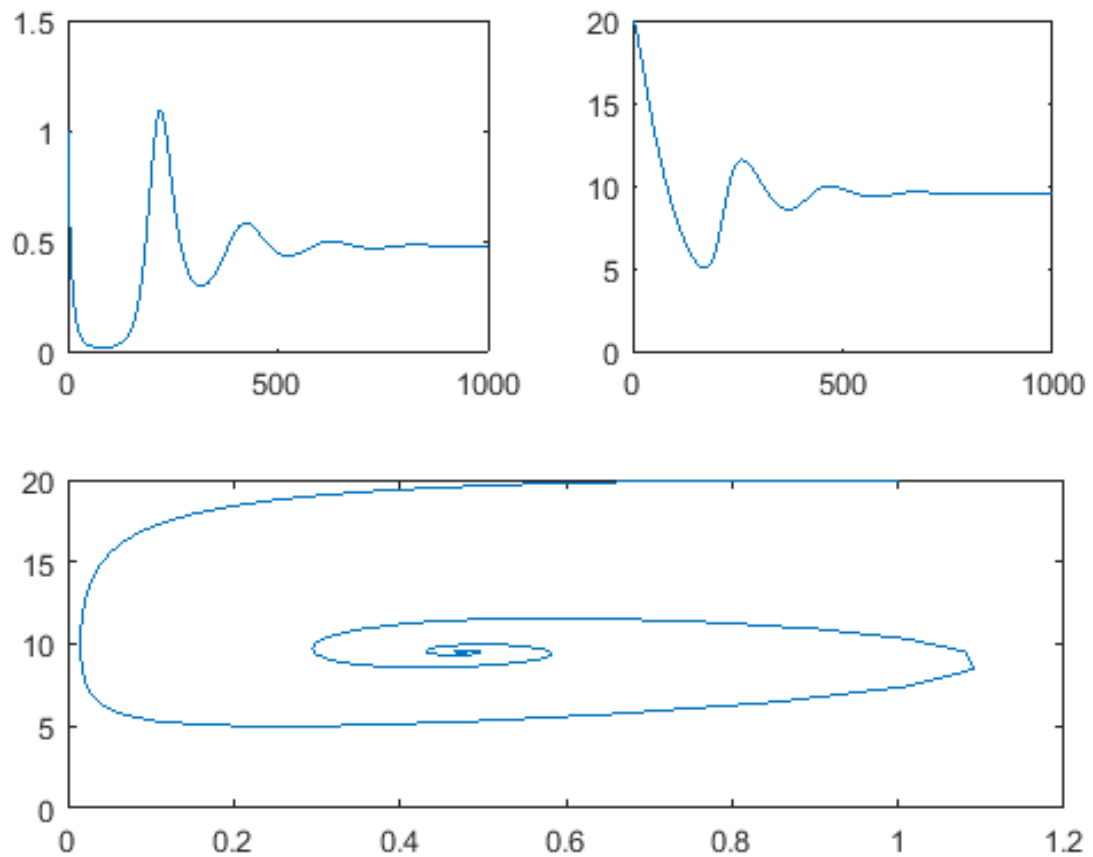


FIGURE 3.2 – Simulation des cellules souches normales hématopoïétiques x_0 et cellules différenciées normales x_1 pour les paramètres : $\lambda = 0.01$, $\beta_0 = 0.01$, $d_1 = 0.01$, $\beta = 0.3 > a_x = 0.2$, ce qui signifie que le point d'équilibre trivial E_0 est instable (**Th 3.5,1**) et le point d'équilibre non trivial E_* est stable (**Th 3.6**).

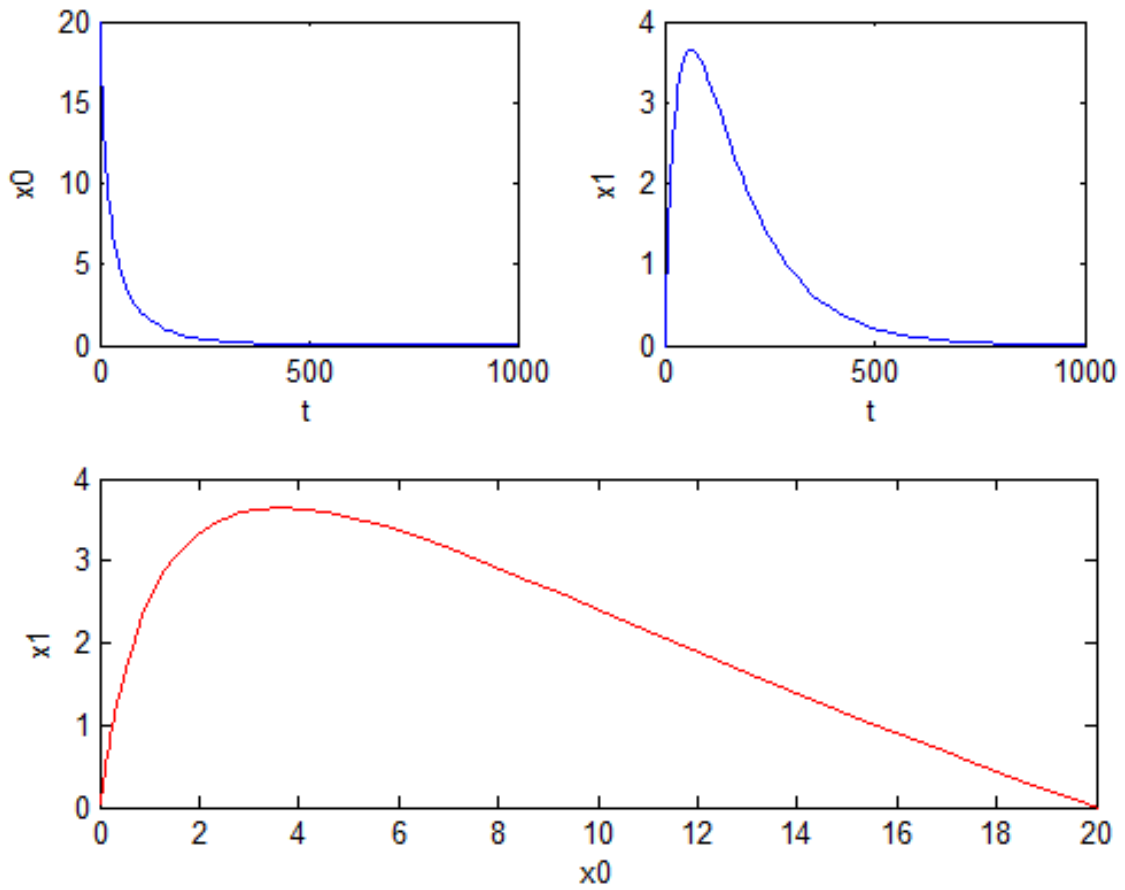


FIGURE 3.3 – Simulation des cellules souches normales hématopoïétiques x_0 et cellules différenciées normales x_1 pour les paramètres : $\lambda = 0.001$, $\beta_0 = 0.002$, $d_1 = 0.01$, $\beta = 0.003 < a_x = 0.01$, ce qui signifie que le point d'équilibre trivial E_0 est stable (Th 3.5,2).

Chapitre 4

Analyse mathématique d'un modèle sur la leucémie myéloïde chronique

Dans ce chapitre, on considère les cellules souches normales, les cellules progénitrices normales, les cellules souches leucémiques et les cellules progénitrices leucémiques notées respectivement par $x_0(t)$, $x_1(t)$, $y_0(t)$ et $y_1(t)$.

On a le modèle suivant

$$\begin{cases} \dot{x}_0 &= (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda(x_1 + y_1))x_0, \\ \dot{x}_1 &= a_x x_0 - d_1 x_1, \\ \dot{y}_0 &= (\gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1))y_0, \\ \dot{y}_1 &= a_y y_0 - d_2 y_1. \end{cases} \quad (4.1)$$

Avec les conditions initiales :

$$x_0(0) = x_0^0 \geq 0, x_1(0) = x_1^0 \geq 0, y_0(0) = y_0^0 \geq 0 \text{ et } y_1(0) = y_1^0 \geq 0. \quad (4.2)$$

Dans les tableaux 3 et 4, on récapitule les symboles et les paramètres de notre modèle

Tableau 3. *Symboles et définitions des populations.*

<i>Symboles</i>	<i>Définitions</i>
x_0	<i>Cellules souches normales</i>
x_1	<i>Cellules progénitrices normales</i>
y_0	<i>Cellules souches leucémiques</i>
y_1	<i>Cellules progénitrices leucémiques</i>

Tableau 4. *Symboles et définitions de paramètres.*

<i>Paramètres</i>	<i>Définitions</i>
β_0	<i>Taux de mortalité des cellules souches normales</i>
γ_0	<i>Taux de mortalité des cellules souches leucémiques</i>
β	<i>Taux de division des cellules souches normales</i>
γ	<i>Taux de division des cellules souches leucémiques</i>
λ	<i>Coefficient d'interaction entre les cellules souches et progénitrices</i>
a_x	<i>Taux de production des cellules souches normales</i>
a_y	<i>Taux de production des cellules souches leucémiques</i>
d_1	<i>Taux de mortalité des cellules progénitrices normales</i>
d_2	<i>Taux de mortalité des cellules progénitrices leucémiques</i>
α	<i>Paramètre de compétition $\alpha \in (0, 1)$</i>

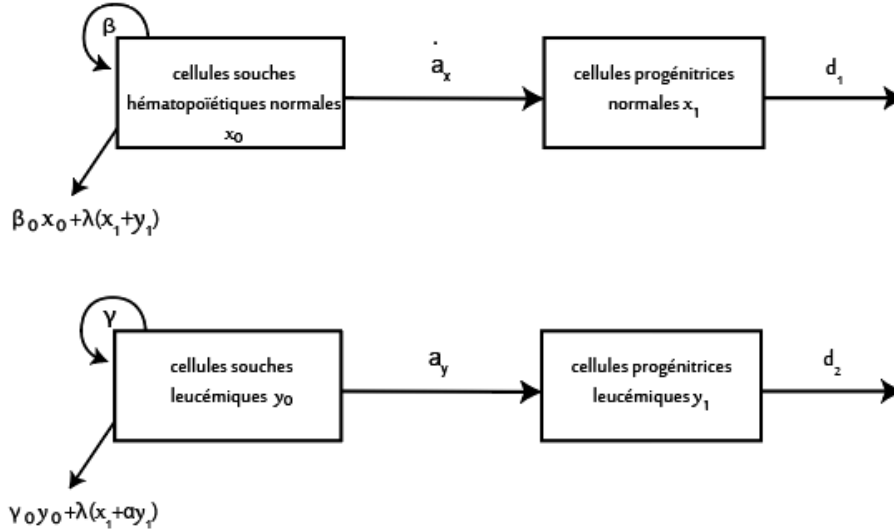


FIGURE 4.1 – Schéma du modèle 4.1

4.1 Existence et unicité de solution

Nous allons étudier l'existence et l'unicité de la solution globale de notre modèle.

Soit $F : \mathbb{R}^4 \rightarrow \mathbb{R}^4$ donné par $F(x_0, x_1, y_0, y_1) = (F_1, F_2, F_3, F_4)(x_0, x_1, y_0, y_1)$, tel que.

$$\begin{cases} F_1(x_0, x_1, y_0, y_1) &= (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda(x_1 + y_1))x_0, \\ F_2(x_0, x_1, y_0, y_1) &= a_x x_0 - d_1 x_1, \\ F_3(x_0, x_1, y_0, y_1) &= (\gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1))y_0, \\ F_4(x_0, x_1, y_0, y_1) &= a_y y_0 - d_2 y_1. \end{cases}$$

Théorème 4.1. *Soit F continue et localement Lipschitzienne dans \mathbb{R}^4 , alors le système (4.1) admet une solution unique $(x_0(t), x_1(t), y_0(t), y_1(t))$ dans \mathbb{R}^4 .*

Preuve

F est localement lipschitzienne donc d'après le théorème de Cauchy-Lipschitz le système (4.1) pour toutes conditions initiales admet une solution unique $(x_0(t), x_1(t), y_0(t), y_1(t))$ dans \mathbb{R}^4 définie localement.

Théorème 4.2. *Le système (4.1) admet une solution unique positive dans \mathbb{R}_+^4 .*

Preuve

Considérons le système suivant

$$\begin{cases} \dot{x}_0 = F_1(x_0, x_1, y_0, y_1), \\ \dot{x}_1 = F_2(x_0, x_1, y_0, y_1), \\ \dot{y}_0 = F_3(x_0, x_1, y_0, y_1), \\ \dot{y}_1 = F_4(x_0, x_1, y_0, y_1). \end{cases}$$

On a

$$F_1(0, x_1, y_0, y_1) = 0 \geq 0, \forall (x_1, y_0, y_1) \in \mathbb{R}_+^3,$$

$$F_2(x_0, 0, y_0, y_1) = a_x x_0 \geq 0, \forall (x_0, y_0, y_1) \in \mathbb{R}_+^3,$$

$$F_3(x_0, x_1, 0, y_1) = 0 \geq 0, \forall (x_0, x_1, y_1) \in \mathbb{R}_+^3,$$

$$F_4(x_0, x_1, y_0, 0) = a_y y_0 \geq 0, \forall (x_0, x_1, y_0) \in \mathbb{R}_+^3.$$

Alors, en utilisant le théorème de positivité (2.3), on déduit que le système (4.1) admet une solution unique positive dans \mathbb{R}_+^4 , $\forall t \geq 0$.

Hypothèse :

$$\mathbf{H} : d_1 < d_2 < 1.$$

Théorème 4.3. *Le système (4.1) admet une solution globale unique positive dans \mathbb{R}_+^4 .*

Preuve

Soit $N(t) = x_0(t) + x_1(t) + y_0(t) + y_1(t)$ si $\lim_{t \rightarrow T} N(t) < \infty$. Alors le système (4.1) admet une solution $(x_0(t), x_1(t), y_0(t), y_1(t)) \in \mathbb{R}_+^4$.

On fait un raisonnement par contradiction, on suppose que $\lim_{t \rightarrow T} N(t) = \infty$.

On a

$$\begin{aligned} \dot{N}(t) &= \dot{x}_0(t) + \dot{x}_1(t) + \dot{y}_0(t) + \dot{y}_1(t) \\ &\leq (\beta + 1)x_0(t) - x_0(t) - d_1 x_1(t) + (\gamma + 1)y_0(t) - y_0(t) - d_2 y_1(t) \\ &\leq (\beta + 1)M_{x_0} + (\gamma + 1)M_{y_0} - x_0(t) - x_1(t) - d_2(x_1(t) + y_1(t)) \\ &\leq (\beta + 1)M_{x_0} + (\gamma + 1)M_{y_0} - \rho N \end{aligned}$$

Où $M_{x_0} = \max(x_0^0, K_1)$, $M_{y_0} = \max(y_0^0, K_2)$, $\rho = \min(1, d_2) = d_2$

,

avec $K_1 = \frac{\beta - a_x}{\beta_0}$ et $K_2 = \frac{\gamma - a_y}{\gamma_0}$

$$\int_0^t \dot{N}(s) ds \leq \int_0^t (\beta + 1)M_{x_0} + (\gamma + 1)M_{y_0} ds - \rho \int_0^t N(s) ds$$

$$N(t) \leq ((\beta + 1)M_{x_0} + (\gamma + 1)M_{y_0})t + N(0) - \rho \int_0^t N(s) ds$$

D'après le lemme de Gronwall (2.1)

$$N(t) \leq [N(0) - \frac{(\beta + 1)M_{x_0} + (\gamma + 1)M_{y_0}}{\rho}] \exp(-\rho t) + \frac{(\beta + 1)M_{x_0} + (\gamma + 1)M_{y_0}}{\rho}.$$

$N(t)$ est bornée, cependant $(x_0^0, x_1^0, y_0^0, y_1^0) \in \mathbb{R}_+^4$ et $t \geq 0$, alors la solution $(x_0(t), x_1(t), y_0(t), y_1(t))$ est bornée.

4.2 Existence des points d'équilibre

Dans cette section, on va étudier l'existence des points d'équilibre de (4.1).

Définition 4.1. *Le point d'équilibre $E_*^i = (E_*^1, E_*^2, E_*^3, E_*^4)$ est appelé un point d'équilibre non trivial si $E_*^i > 0, \forall i \in \{1, 2, 3, 4\}$.*

Les points d'équilibre de (4.1) peuvent être soit le point d'équilibre trivial E_0 ou les points d'équilibre non triviaux suivants.

1. Le point d'équilibre chronique noté par $E_c = (E_c^1, E_c^2, E_c^3, E_c^4)$, avec $E_c^i > 0$ pour $i \in \{1, 2, 3, 4\}$.
2. Le point d'équilibre blast noté par $E_b = (0, 0, E_b^3, E_b^4)$, avec $E_b^i > 0$ pour $i \in \{3, 4\}$.
3. Le point d'équilibre non pathologique noté par $E_p = (E_p^1, E_p^2, 0, 0)$, avec $E_p^i > 0$ pour $i \in \{1, 2\}$.

Théorème 4.4. *Soit $\lambda > 0$, si $\beta > a_x$ et $\gamma > a_y$, alors il existe.*

1. *Le point d'équilibre trivial $E_0 = (0, 0, 0, 0)$ de (4.1).*

2. Le point d'équilibre non pathologique $E_p = \left(\xi_1, \frac{a_x}{d_1} \xi_1, 0, 0 \right)$ de (4.1). Avec $\xi_1 = \frac{(\beta - a_x)d_1}{\beta_0 d_1 + \lambda a_x}$.

3. Le point d'équilibre blast $E_b = \left(0, 0, \eta_2, \frac{a_y}{d_2} \eta_2 \right)$ de (4.1). Avec $\eta_2 = \frac{(\gamma - a_y)d_2}{\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y}$.

Preuve

Le système

$$\begin{cases} \dot{x}_0 = F_1(x_0, x_1, y_0, y_1), \\ \dot{x}_1 = F_2(x_0, x_1, y_0, y_1), \\ \dot{y}_0 = F_3(x_0, x_1, y_0, y_1), \\ \dot{y}_1 = F_4(x_0, x_1, y_0, y_1). \end{cases}$$

admet un point d'équilibre $(x_0^*, x_1^*, y_0^*, y_1^*)$, si

$$\begin{cases} F_1(x_0^*, x_1^*, y_0^*, y_1^*) = 0, \\ F_2(x_0^*, x_1^*, y_0^*, y_1^*) = 0, \\ F_3(x_0^*, x_1^*, y_0^*, y_1^*) = 0, \\ F_4(x_0^*, x_1^*, y_0^*, y_1^*) = 0. \end{cases}$$

Alors, on a

$$\begin{cases} (\beta - a_x - \beta_0 x_0^* - \lambda(x_1^* + y_1^*))x_0^* = 0, \\ a_x x_0^* - d_1 x_1^* = 0, \\ (\gamma - a_y - \gamma_0 y_0^* - \lambda(x_1^* + \alpha y_1^*))y_0^* = 0, \\ a_y y_0^* - d_2 y_1^* = 0. \end{cases}$$

Donc

$$\begin{cases} x_0^* = 0 \text{ ou } \beta - a_x - \beta_0 x_0^* - \lambda(x_1^* + y_1^*) = 0, \\ x_1^* = \frac{a_x}{d_1} x_0^*, \\ y_0^* = 0 \text{ ou } \gamma - a_y - \gamma_0 y_0^* - \lambda(x_1^* + \alpha y_1^*) = 0, \\ y_1^* = \frac{a_y}{d_2} y_0^*. \end{cases}$$

On a les points d'équilibre suivants :

$$E_0 = (0, 0, 0, 0).$$

$$E_p = \left(\xi_1, \frac{a_x}{d_1} \xi_1, 0, 0 \right), \text{ avec } \xi_1 = \frac{(\beta - a_x)d_1}{\beta_0 d_1 + \lambda a_x}.$$

$$E_b = \left(0, 0, \eta_2, \frac{a_y}{d_2} \eta_2 \right), \text{ avec } \eta_2 = \frac{(\gamma - a_y)d_2}{\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y}.$$

Pour déterminer ξ_1 , on prend $x_1^* = \frac{a_x}{d_1} x_0^*$, $y_0^* = y_1^* = 0$ et $\beta - a_x - \beta_0 x_0^* - \lambda \frac{a_x}{d_1} x_0^* = 0$

ce qui implique que $x_0^* = \xi_1 = \frac{(\beta - a_x)d_1}{\beta_0 d_1 + \lambda a_x}$.

Pour déterminer η_2 , on prend $y_1^* = \frac{a_y}{d_2} y_0^*$, $x_0^* = x_1^* = 0$ et $\gamma - a_y - \gamma_0 y_0^* - \lambda \alpha \frac{a_y}{d_2} y_0^* = 0$

ce qui implique que $y_0^* = \eta_2 = \frac{(\gamma - a_y)d_2}{\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y}$.

Soit $q := \frac{\gamma - a_y}{\beta - a_x}$, $d_1^* := \frac{\lambda a_x}{\beta_0} \left(\frac{1 - q}{q} \right)$ et $d_2^* := \frac{\lambda a_y}{\gamma_0} (q - \alpha)$.

Théorème 4.5. *Soient $\beta > a_x$ et $\gamma > a_y$. Alors, il existe un point d'équilibre chronique unique $E_c = \left(\xi_3, \frac{a_x}{d_1} \xi_3, \eta_3, \frac{a_y}{d_2} \eta_3 \right)$ de (4.1), si l'une des conditions suivantes est satisfaite :*

1. $0 < \lambda < \lambda^*$, $d_1 > d_1^*$ et $d_2 > d_2^*$,
2. $\lambda > \lambda^* > 0$, $d_1 < d_1^*$ et $d_2 < d_2^*$.

$$\text{Avec } \xi_3 = \frac{\xi_1 - \frac{\lambda a_y d_1}{(\beta_0 d_1 + \lambda a_x) d_2} \eta_2}{1 - \frac{\lambda a_x \lambda a_y}{(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y)(\beta_0 d_1 + \lambda a_x)}} \text{ et } \eta_3 = \frac{\eta_2 - \frac{\lambda a_x d_2}{(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y) d_1} \xi_1}{1 - \frac{\lambda a_x \lambda a_y}{(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y)(\beta_0 d_1 + \lambda a_x)}}.$$

Preuve

Le système

$$\begin{cases} \dot{x}_0 &= F_1(x_0, x_1, y_0, y_1), \\ \dot{x}_1 &= F_2(x_0, x_1, y_0, y_1), \\ \dot{y}_0 &= F_3(x_0, x_1, y_0, y_1), \\ \dot{y}_1 &= F_4(x_0, x_1, y_0, y_1). \end{cases}$$

admet un point d'équilibre $(x_0^*, x_1^*, y_0^*, y_1^*)$, si

$$\begin{cases} F_1(x_0^*, x_1^*, y_0^*, y_1^*) = 0, \\ F_2(x_0^*, x_1^*, y_0^*, y_1^*) = 0, \\ F_1(x_0^*, x_1^*, y_0^*, y_1^*) = 0, \\ F_2(x_0^*, x_1^*, y_0^*, y_1^*) = 0. \end{cases}$$

Alors, on a

$$\begin{cases} (\beta - a_x - \beta_0 x_0^* - \lambda(x_1^* + y_1^*))x_0^* = 0, \\ a_x x_0^* - d_1 x_1^* = 0, \\ (\gamma - a_y - \gamma_0 y_0^* - \lambda(x_1^* + \alpha y_1^*))y_0^* = 0, \\ a_y y_0^* - d_2 y_1^* = 0. \end{cases}$$

Donc

$$\begin{cases} x_0^* = 0 \text{ ou } \beta - a_x - \beta_0 x_0^* - \lambda(x_1^* + y_1^*) = 0, \\ x_1^* = \frac{a_x}{d_1} x_0^*, \\ y_0^* = 0 \text{ ou } \gamma - a_y - \gamma_0 y_0^* - \lambda(x_1^* + \alpha y_1^*) = 0, \\ y_1^* = \frac{a_y}{d_2} y_0^*. \end{cases}$$

Soient $x_1^* = \frac{a_x}{d_1} x_0^*$, $y_1^* = \frac{a_y}{d_2} y_0^*$.

Alors, on obtient

$$\begin{cases} \beta - a_x - \beta_0 x_0^* - \lambda\left(\frac{a_x}{d_1} x_0^* + \frac{a_y}{d_2} y_0^*\right) = 0, \\ \gamma - a_y - \gamma_0 y_0^* - \lambda\left(\frac{a_x}{d_1} x_0^* + \alpha \frac{a_y}{d_2} y_0^*\right) = 0. \end{cases} \quad (4.3)$$

Donc, on a

$$\begin{cases} \left(\beta_0 + \frac{\lambda a_x}{d_1}\right)x_0^* + \frac{a_y}{d_2} y_0^* = \beta - a_x, \\ \left(\frac{\lambda a_x}{d_1}\right)x_0^* + \left(\gamma_0 + \alpha \frac{\lambda a_y}{d_2}\right)y_0^* = \gamma - a_y. \end{cases} \quad (4.4)$$

Le système (4.4) a une solution unique (x_0^*, y_0^*) si et seulement si son déterminant de est différent de 0. i.e.

$$\lambda a_x \lambda a_y - (\beta_0 d_1 + \lambda a_x)(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y) \neq 0. \quad (4.5)$$

Calcul de x_0^* .

On multiplie la première équation de (4.3) par $\frac{d_2}{\lambda a_y}$ et la deuxième équation de (4.3)

par $\frac{d_2}{d_2\gamma_0 + \lambda\alpha a_y}$.

Alors on obtient

$$\frac{d_2}{\lambda a_y}(\beta - a_x) - \left[\frac{d_2}{d_1\lambda a_y}(d_1\beta_0 + \lambda a_x) \right] x_0^* - y_0^* = 0. \quad (4.6)$$

$$\frac{(\gamma - a_y)d_2}{d_2\gamma_0 + \lambda\alpha a_y} - \frac{d_2\lambda a_x}{d_1(d_2\gamma_0 + \lambda\alpha a_y)} x_0^* - y_0^* = 0. \quad (4.7)$$

On a $\eta_2 = \frac{(\gamma - a_y)d_2}{d_2\gamma_0 + \lambda\alpha a_y}$ et $\xi_1 = \frac{(\beta - a_x)d_1}{\beta_0 d_1 + \lambda a_x}$.

En remplaçant dans (4.6) et (4.7) on obtient

$$\frac{d_2}{\lambda a_y}(\beta - a_x) - \left[\frac{d_2}{\lambda a_y} \frac{(\beta - a_x)}{\xi_1} \right] x_0^* - y_0^* = 0 \quad (4.8)$$

$$\eta_2 - \frac{\lambda a_x}{d_1} \frac{\eta_2}{(\gamma - a_y)} x_0^* - y_0^* = 0 \quad (4.9)$$

On soustrait (4.9) de (4.8) et on obtient

$$\left[\frac{\lambda a_x}{d_1} \left(\frac{\eta_2}{\gamma - a_y} \right) - \frac{d_2}{\lambda a_y} \left(\frac{\beta - a_x}{\xi_1} \right) \right] x_0^* = \frac{\lambda a_y \eta_2 - d_2(\beta - a_x)}{\lambda a_y}$$

$$\left[\frac{\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y)}{\lambda a_y d_1 (\gamma - a_y) \xi_1} \right] x_0^* = \frac{\lambda a_y \eta_2 - d_2(\beta - a_x)}{\lambda a_y}$$

$$x_0^* = [\lambda a_y \eta_2 - d_2(\beta - a_x)] \frac{d_1(\gamma - a_y)\xi_1}{\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y)}$$

$$x_0^* = \frac{\lambda a_y d_1 (\gamma - a_y) \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y) \xi_1}{\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y)}$$

On divise par $d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y)$, donc on obtient

$$x_0^* = \xi_3 = \frac{\xi_1 - \frac{\lambda a_y d_1}{(\beta_0 d_1 + \lambda a_x) d_2} \eta_2}{1 - \frac{\lambda a_x \lambda a_y}{(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y) (\beta_0 d_1 + \lambda a_x)}}.$$

Calcul de y_0^* .

On multiplie la première équation de (4.3) par $\frac{d_1}{d_1\beta_0 + \lambda a_x}$ et la deuxième équation de (4.3) par $\frac{d_1}{\lambda a_x}$.
Alors on obtient :

$$\frac{(\beta - a_x)d_1}{d_1\beta_0 + \lambda a_x} - \frac{d_1\lambda a_y}{d_2(d_1\beta_0 + \lambda a_x)}y_0^* - x_0^* = 0. \quad (4.10)$$

$$\frac{d_1}{\lambda a_x}(\gamma - a_y) - \left[\frac{d_1}{d_2\lambda a_x}(d_2\gamma_0 + \lambda\alpha a_y)\right]y_0^* - x_0^* = 0. \quad (4.11)$$

On a $\xi_1 = \frac{(\beta - a_x)d_1}{d_1\beta_0 + \lambda a_x}$ et $\eta_2 = \frac{(\gamma - a_y)d_2}{d_2\gamma_0 + \lambda\alpha a_y}$.

En remplaçant dans (4.10) et (4.11) on obtient

$$\xi_1 - \frac{\lambda a_y}{d_2} \frac{\xi_1}{(\beta - a_x)} y_0^* - x_0^* = 0. \quad (4.12)$$

$$\frac{d_1}{\lambda a_x}(\gamma - a_y) - \left[\frac{d_1}{\lambda a_x} \frac{(\gamma - a_y)}{\eta_2}\right]y_0 - x_0 = 0. \quad (4.13)$$

On soustrait (4.13) de (4.12) et on obtient

$$\left[\frac{\lambda a_y}{d_2} \left(\frac{\xi_1}{\beta - a_x}\right) - \frac{d_1}{\lambda a_x} \left(\frac{\gamma - a_y}{\eta_2}\right)\right]y_0 = \frac{\lambda a_x \xi_1 - d_1(\gamma - a_y)}{\lambda a_x}$$

$$\left[\frac{\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y)}{\lambda a_x d_2 (\beta - a_x) \eta_2}\right]y_0^* = \frac{\lambda a_x \xi_1 - d_1(\gamma - a_y)}{\lambda a_x}$$

$$y_0^* = [\lambda a_x \xi_1 - d_1(\gamma - a_y)] \frac{d_2(\beta - a_x)\eta_2}{\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y)}$$

$$y_0^* = \frac{\lambda a_x d_2 (\beta - a_x) \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y) \eta_2}{\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y)}$$

On divise par $d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y)$, donc on obtient

$$y_0^* = \eta_3 = \frac{\eta_2 - \frac{\lambda a_x d_2}{(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y) d_1} \xi_1}{1 - \frac{\lambda a_x \lambda a_y}{(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y) (\beta_0 d_1 + \lambda a_x)}}$$

Les conditions de positivité de ξ_3 :

$$\xi_3 = [\lambda a_y \eta_2 - d_2(\beta - a_x)] \frac{d_1(\gamma - a_y)\xi_1}{\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x) (\gamma - a_y)}$$

On a, $d_1(\gamma - a_y)\xi_1 > 0$ car $\gamma - a_y > 0$ et $\xi_1 > 0$.

En effet, pour que $\xi_3 > 0$, deux cas se présentent :

I/ 1er cas : $\lambda a_y \eta_2 - d_2(\beta - a_x) < 0$ et $\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2(\beta - a_x)(\gamma - a_y) < 0$.

En premier, on pose

$$H(\lambda) = \lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2(\beta - a_x)(\gamma - a_y) = \xi_1 \eta_2 (\lambda a_x \lambda a_y - (\beta_0 d_1 + \lambda a_x)(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y)).$$

Donc,

$$H(\lambda) < 0 \text{ si et seulement si } (\lambda a_x \lambda a_y - (\beta_0 d_1 + \lambda a_x)(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y)) < 0 \text{ car } \xi_1 \eta_2 > 0.$$

On a va calculer les racines λ_1 et λ_2 de l'équation suivante,

$$\lambda a_x \lambda a_y - (\beta_0 d_1 + \lambda a_x)(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y) = (1 - \alpha) a_x a_y \lambda^2 - (a_x \gamma_0 d_2 + \beta_0 \alpha d_1 a_y) \lambda - \beta_0 d_1 \gamma_0 d_2 = 0.$$

On obtient,

$$\Delta = (a_x \gamma_0 d_2 + \beta_0 \alpha d_1 a_y)^2 + 4(1 - \alpha) a_x a_y \beta_0 d_1 \gamma_0 d_2 > 0.$$

$$\text{Ce qui nous donne, } \lambda_{1,2} = \frac{(a_x \gamma_0 d_2 + \beta_0 \alpha d_1 a_y) \pm \sqrt{\Delta}}{2(1 - \alpha) a_x a_y}.$$

$$\text{Alors, } H(\lambda) < 0 \text{ si et seulement si } 0 < \lambda < \lambda^*, \text{ avec } \lambda^* = \frac{(a_x \gamma_0 d_2 + \beta_0 \alpha d_1 a_y) + \sqrt{\Delta}}{2(1 - \alpha) a_x a_y}.$$

En second, on étudie $\lambda a_y \eta_2 - d_2(\beta - a_x) < 0$, on remplace η_2 par sa valeur et on obtient,

$$\begin{aligned} d_2 \left[\lambda a_y \frac{(\gamma - a_y)}{d_2 \gamma_0 + \lambda \alpha a_y} - (\beta - a_x) \right] < 0 &\implies \lambda a_y \left[\frac{(\gamma - a_y)}{d_2 \gamma_0 + \lambda \alpha a_y} - (\beta - a_x) \right] < 0 \\ \frac{1}{d_2 \gamma_0 + \lambda \alpha a_y} < \frac{1}{\lambda a_y} \frac{\beta - a_x}{\gamma - a_y} & \\ d_2 > \frac{\lambda a_y}{\gamma_0} \left[\frac{\gamma - a_y}{\beta - a_x} - \alpha \right] &\implies d_2 > \frac{\lambda a_y}{\gamma_0} [q - \alpha]. \end{aligned}$$

Donc, si $0 < \lambda < \lambda^*$ et $d_2 > d_2^*$, on a $\xi_3 > 0$.

II/ 2ème cas : $\lambda a_y \eta_2 - d_2(\beta - a_x) > 0$ et $\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2(\beta - a_x)(\gamma - a_y) > 0$.

En utilisant le même raisonnement on obtient,

$$\xi_3 > 0 \text{ si } \lambda > \lambda^* > 0 \text{ et } d_2 < d_2^*.$$

Les conditions de positivité de η_3 :

$$\eta_3 = [\lambda a_x \xi_1 - d_1(\gamma - a_y)] \frac{d_2(\beta - a_x) \eta_2}{\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2(\beta - a_x)(\gamma - a_y)}.$$

On a $d_2(\beta - a_x)\eta_2 > 0$ car $\beta - a_x > 0$ et $\eta_2 > 0$.

En effet, pour que $\eta_3 > 0$, deux cas se présentent :

I/ 1er cas : $\lambda a_x \xi_1 - d_1(\gamma - a_y) < 0$ et $\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x)(\gamma - a_y) < 0$.

En premier, on pose

$$H(\lambda) = \lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x)(\gamma - a_y) = \xi_1 \eta_2 (\lambda a_x \lambda a_y - (\beta_0 d_1 + \lambda a_x)(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y)).$$

Donc, de la même manière que précédemment

$$H(\lambda) < 0 \text{ si et seulement si } 0 < \lambda < \lambda^*, \text{ avec } \lambda^* = \frac{(a_x \gamma_0 d_2 + \beta_0 \alpha d_1 a_y) + \sqrt{\Delta}}{2(1 - \alpha) a_x a_y}.$$

En second, on étudie $\lambda a_x \xi_1 - d_1(\gamma - a_y) < 0$, on remplace ξ_1 par sa valeur et on obtient,

$$d_1 \left[\lambda a_x \frac{(\beta - a_x)}{d_1 \beta_0 + \lambda a_x} - (\gamma - a_y) \right] < 0 \implies \lambda a_x \left[\frac{(\beta - a_x)}{d_1 \beta_0 + \lambda a_x} - (\gamma - a_y) \right] < 0$$

$$\frac{1}{d_1 \beta_0 + \lambda a_x} < \frac{1}{\lambda a_x} \frac{\gamma - a_y}{\beta - a_x}$$

$$d_1 > \frac{\lambda a_x}{\beta_0} \left[\frac{\beta - a_x}{\gamma - a_y} - 1 \right] \implies d_1 > \frac{\lambda a_x}{\beta_0} \left[\frac{1}{q} - 1 \right].$$

Donc, si $0 < \lambda < \lambda^*$ et $d_1 > d_1^*$, on a $\eta_3 > 0$.

II/ 2ème cas : $\lambda a_x \xi_1 - d_1(\gamma - a_y) > 0$ et $\lambda a_x \lambda a_y \xi_1 \eta_2 - d_1 d_2 (\beta - a_x)(\gamma - a_y) > 0$.

En utilisant le même raisonnement on obtient,

$\eta_3 > 0$ si $\lambda > \lambda^* > 0$ et $d_1 < d_1^*$.

4.3 Stabilité des points d'équilibre

Dans cette section, on va analyser la stabilité des points d'équilibre du modèle (4.1).

La méthode est basée sur la linéarisation du système (4.1).

On considère la matrice jacobienne suivante

$$J_2 = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1}{\partial x_0} & \frac{\partial F_1}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1}{\partial y_0} & \frac{\partial F_1}{\partial y_1} \\ \frac{\partial F_2}{\partial x_0} & \frac{\partial F_2}{\partial x_1} & \frac{\partial F_2}{\partial y_0} & \frac{\partial F_2}{\partial y_1} \\ \frac{\partial F_3}{\partial x_0} & \frac{\partial F_3}{\partial x_1} & \frac{\partial F_3}{\partial y_0} & \frac{\partial F_3}{\partial y_1} \\ \frac{\partial F_4}{\partial x_0} & \frac{\partial F_4}{\partial x_1} & \frac{\partial F_4}{\partial y_0} & \frac{\partial F_4}{\partial y_1} \end{pmatrix}$$

$$J_2 = \begin{pmatrix} \beta - a_x - \lambda\left(\frac{ax}{d_1}x_0 + \frac{ay}{d_2}y_0\right) - 2\beta_0x_0 & -\lambda x_0 & 0 & -\lambda x_0 \\ a_x & -d_1 & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda y_0 & \gamma - a_y - \lambda\left(\frac{ax}{d_1}x_0 + \alpha\frac{ay}{d_2}y_0\right) - 2\gamma_0y_0 & -\lambda\alpha y_0 \\ 0 & 0 & a_y & -d_2 \end{pmatrix}$$

Soient $q := \frac{\gamma - a_y}{\beta - a_x}$, $d_1^* := \frac{\lambda a_x}{\beta_0} \left(\frac{1 - q}{q}\right)$ et $d_2^* := \frac{\lambda a_y}{\gamma_0} (q - \alpha)$.

Théorème 4.6. 1. Si $\beta > a_x$ ou $\gamma > a_y$, alors E_0 est instable.

2. Si $\beta < a_x$ et $\gamma < a_y$, alors le point d'équilibre trivial E_0 est stable.

Preuve

La matrice jacobienne en E_0 est :

$$J_2 = \begin{pmatrix} \beta - a_x & 0 & 0 & 0 \\ a_x & -d_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma - a_y & 0 \\ 0 & 0 & a_y & -d_2 \end{pmatrix}$$

1. Si $\beta - a_x > 0$ ou $\gamma - a_y > 0$, avec $-d_1 < 0$ et $-d_2 < 0$, alors le point d'équilibre trivial E_0 est instable.

2. Si $\beta - a_x < 0$ et $\gamma - a_y < 0$, avec $-d_1 < 0$, et $-d_2 < 0$, alors le point d'équilibre trivial E_0 est stable.

Théorème 4.7. Soient $\lambda > 0$, $\beta > a_x$ et $\gamma > a_y$.

1. Si $q < 1$ et $d_1 < d_1^*$, alors le point d'équilibre non pathologique E_p est localement asymptotiquement stable.

2. Si $q > 1$ ou $d_1 > d_1^*$, alors le point d'équilibre non pathologique E_p est instable.

Preuve

La matrice jacobienne en E_p est :

$$J_2 = \begin{pmatrix} -\beta_0\xi_1 & -\lambda\xi_1 & 0 & -\lambda\xi_1 \\ a_x & -d_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \gamma - a_y - \lambda\frac{a_x}{d_1}\xi_1 & 0 \\ 0 & 0 & a_y & -d_2 \end{pmatrix}$$

Pour le point d'équilibre non pathologique E_p .

$$x_0^* = \xi_1, x_1^* = \frac{a_x}{d_1}\xi_1 \text{ et } y_0^* = y_1^* = 0.$$

$$\frac{\partial F_1}{\partial x_0} = \beta - a_x - 2\beta_0x_0 - \lambda(x_1 + y_1) = -\beta_0x_0, \text{ car } \beta - a_x - \beta_0x_0 - \lambda x_1 = 0.$$

On pose

$$\omega_1 = -\beta_0\xi_1$$

$$\omega_2 = \gamma - a_y - \lambda\frac{a_x}{d_1}\xi_1.$$

Le polynôme caractéristique de la matrice J_2 est donné par

$$p(u) = \begin{vmatrix} A_1 - uI & B_1 \\ 0 & C_1 - uI \end{vmatrix} = 0$$

$$\text{Avec } A_1 = \begin{pmatrix} \omega_1 & -\lambda\xi_1 \\ a_x & -d_1 \end{pmatrix}, B_1 = \begin{pmatrix} 0 & -\lambda\xi_1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \text{ et } C_1 = \begin{pmatrix} \omega_2 & 0 \\ a_y & -d_2 \end{pmatrix}.$$

$$p(u) = \det(A_1 - uI) \times \det(C_1 - uI) = 0$$

$$p(u) = \det(A_1 - uI)[(\omega_2 - u)(-d_2 - u)] = 0$$

$$p(u) = p_1(u)(\omega_2 - u)(-d_2 - u) = 0, \text{ avec } p_1(u) = \det(A_1 - uI).$$

On a

$$p_1(u) = (\omega_1 - u)(-d_1 - u) + \lambda a_x \xi_1 = 0$$

Cette équation est équivalente à

$$p_1(u) = u^2 + e_1u + e_2 = 0$$

$$\text{Où } e_1 = d_1 + \beta_0\xi_1 \text{ et } e_2 = d_1\beta_0\xi_1 + \lambda a_x \xi_1.$$

On a $e_1 > 0$ et $e_2 > 0$, donc d'après le critère de Routh-Hurwitz, toutes les valeurs propres de p_1 sont à partie réelle négative.

Pour que les valeurs propres de J_2 soient toutes à partie réelle négative, il faut que

$u = \omega_2 < 0$, i.e.

$$\gamma - a_y - \lambda \frac{a_x}{d_1} \xi_1 < 0$$

$$\gamma - a_y - \lambda \frac{a_x}{d_1} \frac{(\beta - a_x)d_1}{d_1\beta_0 + \lambda a_x} < 0$$

$$\lambda a_x \frac{(\beta - a_x)}{d_1\beta_0 + \lambda a_x} > \gamma - a_y$$

$$\beta_0 d_1 + \lambda a_x < \lambda a_x \frac{\beta - a_x}{\gamma - a_y}$$

$$d_1 < \frac{\lambda a_x}{\beta_0} \left(\frac{\beta - a_x}{\gamma - a_y} - 1 \right) \implies d_1 < \frac{\lambda a_x}{\beta_0} \left(\frac{1}{q} - 1 \right).$$

Donc si $q < 1$ et $d_1 < d_1^*$ avec $q = \frac{\gamma - a_y}{\beta - a_x}$, $d_1^* = \frac{\lambda a_x}{\beta_0} \left(\frac{1 - q}{q} \right)$, le point d'équilibre non pathologique E_p est localement asymptotiquement stable.

D'autre part, $\omega_2 > 0$ si $q > 1$ ou $d_1 > d_1^*$, alors le point d'équilibre non pathologique E_p est instable.

Théorème 4.8. Soient $\lambda > 0$, $\beta > a_x$ et $\gamma > a_y$.

1. Si $q > \alpha$ et $d_2 < d_2^*$, alors le point d'équilibre blast E_b est localement asymptotiquement stable.
2. Si $q < \alpha$ ou $d_2 > d_2^*$, alors le point d'équilibre blast E_b est instable.

Preuve

La matrice jacobienne en E_b est :

$$J_2 = \begin{pmatrix} \beta - a_x - \lambda \frac{a_y}{d_2} \eta_2 & 0 & 0 & 0 \\ a_x & -d_1 & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda \eta_2 & -\gamma_0 \eta_2 & -\lambda \alpha \eta_2 \\ 0 & 0 & a_y & -d_2 \end{pmatrix}$$

Pour le point d'équilibre blast E_b .

$$x_0^* = x_1^* = 0, y_0^* = \eta_2 \text{ et } y_1^* = \frac{a_y}{d_2} \eta_2,$$

$$\frac{\partial F_1}{\partial y_0} = \gamma - a_y - 2\gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1) = -\gamma_0 y_0 \text{ car } \gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda \alpha y_1 = 0.$$

On pose

$$\omega_1 = \beta - a_x - \lambda \frac{a_y}{d_2} \eta_2.$$

$$\omega_2 = -\gamma_0\eta_2.$$

Le polynôme caractéristique de J_2 est donnée par :

$$p(u) = \begin{vmatrix} A_2 - uI & 0 \\ B_2 & C_2 - uI \end{vmatrix} = 0$$

$$\text{Avec } A_1 = \begin{pmatrix} \omega_1 & 0 \\ a_x & -d_1 \end{pmatrix}, B_2 = \begin{pmatrix} 0 & -\lambda\eta_2 \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \text{ et } C_2 = \begin{pmatrix} \omega_2 & -\lambda\alpha\eta_2 \\ a_y & -d_2 \end{pmatrix}.$$

$$p(u) = [(\omega_1 - u)(-d_1 - u)]\det(C_2 - uI) = 0.$$

$$p(u) = (\omega_1 - u)(-d_1 - u)p_2(u) = 0.$$

Avec

$$p_2(u) = (\omega_2 - u)(-d_2 - u) + \lambda\alpha a_y\eta_2 = 0.$$

Cette équation est équivalente à :

$$p_2(u) = u^2 + e_1u + e_2 = 0$$

$$\text{Où } e_1 = d_2 + \gamma_0\eta_2, e_2 = d_2\gamma_0\eta_2 + \lambda\alpha a_y\eta_2.$$

On a $e_1 > 0$ et $e_2 > 0$, donc d'après le critère de Routh-Hurwitz, toutes les valeurs propres de p_2 sont à partie réelle négative.

Pour que les valeurs propres de J_2 soient toutes à partie réelle négative, il faut que $u = \omega_1 < 0$, i.e.

$$\beta - a_x - \lambda\frac{a_y}{d_2}\eta_2 < 0$$

$$\beta - a_x - \lambda\frac{a_y}{d_2}\frac{(\gamma - a_y)d_2}{d_2\gamma_0 + \lambda\alpha a_y} < 0$$

$$\lambda a_y \frac{(\gamma - a_y)}{d_2\gamma_0 + \lambda\alpha a_y} > \beta - a_x$$

$$\gamma_0 d_2 + \lambda a_x < \lambda a_y \frac{\gamma - a_y}{\beta - a_x}$$

$$d_2 < \frac{\lambda a_y}{\gamma_0} \left(\frac{\gamma - a_y}{\beta - a_x} - \alpha \right) \implies d_2 < \frac{\lambda a_y}{\gamma_0} (q - \alpha).$$

Donc si $q > \alpha$ et $d_2 < d_2^*$ où $q = \frac{\gamma - a_y}{\beta - a_x}$, $d_2^* = \frac{\lambda a_y}{\gamma_0} (q - \alpha)$. Le point d'équilibre blast E_b est localement asymptotiquement stable.

D'autre part $\omega_1 > 0$ si $q < \alpha$ ou $d_2 > d_2^*$, alors le point d'équilibre blast E_b est instable.

Théorème 4.9. Soient $\beta > a_x$ et $\gamma > a_y$.

1. Si $0 < \lambda < \lambda^*$, $d_1 > d_1^*$ et $d_2 > d_2^*$, alors le point d'équilibre chronique unique E_c est localement asymptotiquement stable.
2. Si $\lambda > \lambda^* > 0$, $d_1 < d_1^*$ et $d_2 < d_2^*$, alors le point d'équilibre chronique unique E_c est instable.

Preuve

La matrice jacobienne en E_c est :

$$J_2 = \begin{pmatrix} -\beta_0\xi_3 & -\lambda\xi_3 & 0 & -\lambda\xi_3 \\ a_x & -d_1 & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda\eta_3 & -\gamma_0\eta_3 & -\lambda\alpha\eta_3 \\ 0 & 0 & a_y & -d_2 \end{pmatrix}$$

Pour le point d'équilibre chronique E_c .

$$x_0^* = \xi_3, x_1^* = \frac{a_x}{d_1}\xi_3, y_0^* = \eta_3 \text{ et } y_1^* = \frac{a_y}{d_2}\eta_3.$$

$$\frac{\partial F_1}{\partial x_0} = \beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda(x_1 + y_1) - \beta_0 x_0 = -\beta_0 x_0.$$

$$\frac{\partial F_1}{\partial y_0} = \gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1) - \gamma_0 y_0 = -\gamma_0 y_0$$

Le polynôme caractéristique de la matrice J_2 est donnée par :

$$p(u) = [(\omega_1 - u)](-d_1 - u) + \lambda a_x \xi_3 [(\omega_2 - u)](-d_2 - u) + \lambda \alpha a_x \eta_3] - a_x a_y \lambda^2 \xi_3 \eta_3 = 0.$$

Cette équation est équivalente à :

$$p(u) = u^4 + e_1 u^3 + e_2 u^2 + e_3 u + e_4 = 0 \text{ Où}$$

$$e_1 = d_1 + \beta_0 \xi_3 + d_2 + \gamma_0 \eta_3$$

$$e_2 = (\beta_0 d_1 + \lambda a_x) \xi_3 + (\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y) \eta_3 + (d_1 + \beta_0 \xi_3)(d_2 + \gamma_0 \eta_3).$$

$$e_3 = (d_1 + \beta_0 \xi_3)(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y) \eta_3 + (d_2 + \gamma_0 \eta_3)(\beta_0 d_1 + \lambda a_x) \xi_3.$$

$$e_4 = [(\beta_0 d_1 + \lambda a_x)(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y) - a_x a_y \lambda^2] \xi_3 \eta_3 > 0, \text{ si } 0 < \lambda < \lambda^*, d_1 > d_1^* \text{ et } d_2 > d_2^*.$$

De plus, on a $e_1 e_2 e_3 > e_3^2 + e_1^2 e_4$, donc d'après le critère de Routh-Hurwitz, toutes les valeurs propres de p_1 sont à partie réelle négative.

Ce qui montre que le point d'équilibre chronique E_c est localement asymptotiquement stable si $0 < \lambda < \lambda^*$, $d_1 > d_1^*$ et $d_2 > d_2^*$.

$e_4 < 0$, si $\lambda > \lambda^* > 0$, $d_1 < d_1^*$ et $d_2 < d_2^*$, ce qui montre que le point d'équilibre chronique E_c est instable.

A partir des résultats précédents, nous déduisons les figures suivantes avec les zones.

I : $d_1 < d_1^*$ et $d_2 > d_2^*$,

II : $d_1 < d_1^*$ et $d_2 < d_2^*$,

III : $d_1 > d_1^*$ et $d_2 < d_2^*$, et

IV : $d_1 > d_1^*$ et $d_2 > d_2^*$.

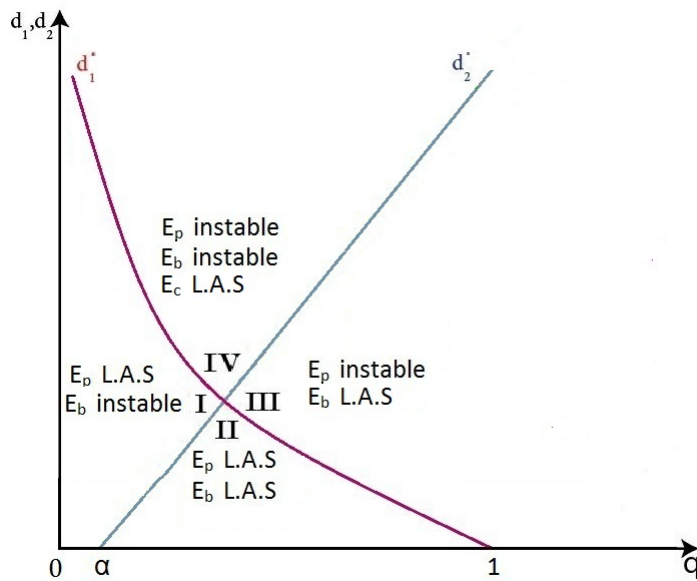


FIGURE 4.2 – Différentes zones d'existence et de stabilité des points d'équilibre lorsque $0 < \lambda < \lambda^*$.

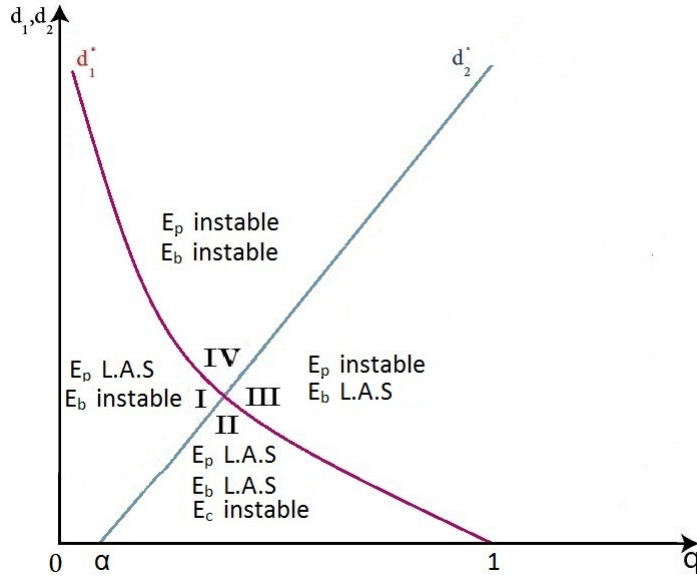


FIGURE 4.3 – Différentes zones d’existence et de stabilité des points d’équilibre lorsque $\lambda > \lambda^* > 0..$

4.4 Stabilité globale

Dans cette section, on va étudier la stabilité globale des points d’équilibre de (4.1).

Soient $T = \left(x_0 - \xi_i, x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_i, y_0 - \eta_i, y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_i \right)$ et

$$A = \begin{pmatrix} \beta_0 & 0 & 0 & \frac{\lambda}{2} \\ 0 & \frac{\lambda d_1}{a_x} & \frac{\lambda}{2} & 0 \\ 0 & \frac{\lambda}{2} & \gamma_0 & 0 \\ \frac{\lambda}{2} & 0 & 0 & \frac{\lambda \alpha d_2}{a_y} \end{pmatrix}$$

Proposition 4.1. *La matrice A est symétrique définie positive si et seulement si $d_1 > d_1^\bullet$ et $d_2 > d_2^\bullet$, avec $d_1^\bullet = \frac{1}{4} \frac{\lambda a_x}{\gamma_0}$ et $d_2^\bullet = \frac{1}{4\alpha} \frac{\lambda a_y}{\beta_0}$.*

Preuve :

Pour montrer que la matrice A est définie positive on applique la méthode du pivot.

Donc on a le système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \beta_0 x_0 + \frac{\lambda}{2} y_1 = 0 \quad \text{L1} \\ \frac{\lambda d_1}{a_x} x_1 + \frac{\lambda}{2} y_0 = 0 \quad \text{L2} \\ \frac{\lambda}{2} x_1 + \gamma_0 y_0 = 0 \quad \text{L3} \\ \frac{\lambda}{2} x_0 + \frac{\lambda \alpha d_2}{a_y} y_1 = 0 \quad \text{L4} \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \beta_0 x_0 + \frac{\lambda}{2} y_1 = 0 \quad \text{L1} \\ \frac{\lambda d_1}{a_x} x_1 + \frac{\lambda}{2} y_0 = 0 \quad \text{L2} \\ (\frac{\gamma_0 d_1}{a_x} - \frac{\lambda}{4}) y_0 = 0 \quad \text{L3} \rightarrow \frac{d_1}{a_x} \text{L3} - \frac{1}{2} \text{L2} \\ \lambda (\frac{\alpha d_2}{a_y} - \frac{\lambda}{4 \beta_0}) y_1 = 0 \quad \text{L4} \rightarrow \text{L4} - \frac{\lambda}{2 \beta_0} \text{L1} \end{array} \right.$$

Donc on obtient une matrice triangulaire A_1 :

$$A_1 = \begin{pmatrix} \beta_0 & 0 & 0 & \frac{\lambda}{2} \\ 0 & \frac{\lambda d_1}{a_x} & \frac{\lambda}{2} & 0 \\ 0 & 0 & (\frac{\gamma_0 d_1}{a_x} - \frac{\lambda}{4}) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda (\frac{\alpha d_2}{a_y} - \frac{\lambda}{4 \beta_0}) \end{pmatrix}$$

Pour que A soit définie positive, il faut que les pivots de A_1 soient positifs, alors on a $(\frac{\gamma_0 d_1}{a_x} - \frac{\lambda}{4}) > 0$ si $d_1 > d_1^\bullet$ où $d_1^\bullet = \frac{1}{4} \frac{\lambda a_x}{\gamma_0}$ et $\lambda (\frac{\alpha d_2}{a_y} - \frac{\lambda}{4 \beta_0}) > 0$ si $d_2 > d_2^\bullet$ où $d_2^\bullet = \frac{1}{4 \alpha} \frac{\lambda a_y}{\beta_0}$.

Théorème 4.10. 1. Si $d_1^\bullet < d_1 < d_1^*$, $q < 1$ et $d_2 > d_2^\bullet$, alors le point d'équilibre non pathologique E_p est globalement asymptotiquement stable dans $\mathbb{R}_+^4 / \{0\} \times \mathbb{R}_+^3$.

2. Si $d_2^\bullet < d_2 < d_2^*$, $q > \alpha$ et $d_1 > d_1^\bullet$, alors le point d'équilibre blast E_b est globalement asymptotiquement stable dans $\mathbb{R}_+^4 / \mathbb{R}_+^2 \times \{0\} \times \mathbb{R}_+$.

3. Si $0 < \lambda < \lambda^*$, $d_1 > \max(d_1^*, d_1^\bullet)$ et $d_2 > \max(d_2^*, d_2^\bullet)$, alors le point d'équilibre chronique est globalement asymptotiquement stable dans $\mathbb{R}_+^4 / \{0\} \times \mathbb{R}_+ \times \{0\} \times \mathbb{R}_+$.

Preuve

1. Stabilité globale du point d'équilibre non pathologique E_p .

Soit $T = \left(x_0 - \xi_1, x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_1, y_0, y_1 \right)$.

On calcule TAT'

$$TAT' = \beta_0(x_0 - \xi_1)^2 + \frac{\lambda d_1}{a_x} \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_1 \right)^2 + \gamma_0 y_0^2 + \frac{\lambda \alpha d_2}{a_y} y_1^2 + \lambda(x_0 - \xi_1)y_1 + \lambda \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_1 \right) y_0.$$

On considère la fonction de Lyapunov suivante :

$$V_1 = \left(x_0 - \xi_1 - \xi_1 \ln \frac{x_0}{\xi_1} \right) + \frac{\lambda}{2a_x} \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_1 \right)^2 + y_0 + \frac{\lambda \alpha}{2a_y} y_1^2.$$

(a) V_1 est continument différentiable dans $\mathbb{R}_+^4 / \{0\} \times \mathbb{R}_+^3 = D_1$ car $\ln(x_0)$ n'est pas définie en $x_0 = 0$.

(b) V_1 est définie positive dans $D_1 - \{E_p\}$ car :

$$V_1(E_p) = 0, \text{ et } \forall (x_0, x_1, y_0, y_1) \neq E_p, V_1 > 0 \text{ où } E_p = \left(\xi_1, \frac{a_x}{d_1} \xi_1, 0, 0 \right).$$

(c) \dot{V}_1 est semi-définie négative dans D_1 car :

Calcul de \dot{V}_1 du modèle 4.1.

$$\dot{V}_1 = \frac{\partial V_1}{\partial x_0} \dot{x}_0 + \frac{\partial V_1}{\partial x_1} \dot{x}_1 + \frac{\partial V_1}{\partial y_0} \dot{y}_0 + \frac{\partial V_1}{\partial y_1} \dot{y}_1.$$

$$\dot{V}_1 = \left(1 - \frac{\xi_1}{x_0} \right) \dot{x}_0 + \frac{\lambda}{a_x} \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_1 \right) \dot{x}_1 + \dot{y}_0 + \frac{\lambda \alpha}{a_y} y_1 \dot{y}_1.$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_1}{\partial x_0} x_0 &= \left(1 - \frac{\xi_1}{x_0}\right) x_0. \\
&= \left(1 - \frac{\xi_1}{x_0}\right) (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda(x_1 + y_1)) x_0. \\
&= (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda(x_1 + y_1)) x_0 - \xi_1 (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda(x_1 + y_1)). \\
&= (\beta - a_x) x_0 - \beta_0 x_0^2 - \lambda(x_1 + y_1) x_0 - (\beta - a_x) \xi_1 + \beta_0 \xi_1 x_0 + \lambda(x_1 + y_1) \xi_1. \\
\frac{\partial V_1}{\partial x_0} x_0 &= -\beta_0 (x_0 - \xi_1)^2 + \beta_0 \xi_1^2 - \beta_0 \xi_1 x_0 + (\beta - a_x) x_0 - (\beta - a_x) \xi_1 \\
&\quad + \lambda(x_1 + y_1) \xi_1 - \lambda(x_1 + y_1) x_0. \\
\frac{\partial V_1}{\partial x_0} x_0 &= -\beta_0 (x_0 - \xi_1)^2 + \beta_0 \xi_1^2 - \beta_0 \xi_1 x_0 + (\beta - a_x) x_0 - (\beta - a_x) \xi_1 \\
&\quad - \lambda(x_0 - \xi_1) y_1 + \lambda \xi_1 x_1 - \lambda x_0 x_1.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_1}{\partial x_1} x_1 &= \frac{\lambda}{a_x} \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_1\right) (a_x x_0 - d_1 x_1). \\
&= -\frac{\lambda d_1}{a_x} \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_1\right)^2 + \frac{\lambda a_x}{d_1} \xi_1^2 - \frac{\lambda a_x}{d_1} \xi_1 x_0 + \lambda x_0 x_1 - \lambda \xi_1 x_1.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_1}{\partial y_0} y_0 &= (\gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1)) y_0 \\
&= -\gamma_0 y_0^2 + (\gamma - a_y - \lambda \frac{a_x}{d_1} \xi_1) y_0 - \lambda \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_1\right) y_0 - \lambda \alpha y_0 y_1. \\
\frac{\partial V_1}{\partial y_1} y_1 &= \frac{\lambda \alpha}{a_y} y_1 (a_y y_0 - d_2 y_1) = -\frac{\lambda \alpha d_2}{a_y} y_1^2 + \lambda \alpha y_0 y_1.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\dot{V}_1 &= -TAT' + (\gamma - a_y - \lambda \frac{a_x}{d_1} \xi_1) y_0 + \beta_0 \xi_1^2 - \beta_0 \xi_1 x_0 + (\beta - a_x) x_0 - (\beta - a_x) \xi_1 \\
&\quad + \frac{\lambda a_x}{d_1} \xi_1^2 - \frac{\lambda a_x}{d_1} \xi_1 x_0.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\dot{V}_1 &= -TAT' + (\gamma - a_y - \lambda \frac{a_x}{d_1} \xi_1) y_0 + (\beta - a_x - \beta_0 \xi_1 - \frac{\lambda a_x}{d_1} \xi_1) x_0 \\
&\quad - (\beta - a_x - \beta_0 \xi_1 - \frac{\lambda a_x}{d_1} \xi_1) \xi_1.
\end{aligned}$$

Donc

$$\dot{V}_1 = -TAT' + (\gamma - a_y - \lambda \frac{a_x}{d_1} \xi_1) y_0.$$

$$\text{car } (\beta - a_x - \beta_0 \xi_1 - \frac{\lambda a_x}{d_1} \xi_1) = 0, \text{ o\`u } \xi_1 = \frac{(\beta - a_x) d_1}{\beta_0 d_1 + \lambda a_x}.$$

Si la matrice A est définie positive ($d_1 > d_1^*$ et $d_2 > d_2^*$), d'autre part, on a ($q < 1$ et $d_1 < d_1^*$ d'après le **théorème 4.7**), alors $\dot{V}_1 \leq 0 \forall (x_0, x_1, y_0, y_1) \in D_1$.

(d) De plus $\dot{V}_1 = 0$, si $(x_0, x_1, y_0, y_1) = E_p$.

Donc $M_1 = \{E_p\}$ est le plus grand ensemble invariant contenu dans l'ensemble $E_1 = \{(x_0, x_1, y_0, y_1) \in D_1, \dot{V}_1 = 0\}$.

D'après le théorème de L'invariance de Lasalle on déduit que le point d'équilibre non pathologique E_p est globalement asymptotiquement stable dans $\mathbb{R}_+^4 / \{0\} \times \mathbb{R}_+^3$.

2. Stabilité globale du point d'équilibre blast E_b .

Soit $T = \left(x_0, x_1, y_0 - \eta_2, y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_2 \right)$.

On calcule TAT'

$$TAT' = \beta_0 x_0^2 + \frac{\lambda d_1}{a_x} x_1^2 + \gamma_0 (y_0 - \eta_2)^2 + \frac{\lambda \alpha d_2}{a_y} \left(y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_2 \right)^2 + \lambda (y_0 - \eta_2) x_1 + \lambda \left(y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_2 \right) x_0.$$

On considère la fonction de Lyapunov suivante :

$$V_2 = x_0 + \frac{\lambda}{2a_x} x_1^2 + \left(y_0 - \eta_2 - \eta_2 \ln \frac{y_0}{\eta_2} \right) + \frac{\lambda \alpha}{2a_y} \left(y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_2 \right)^2.$$

(a) V_2 est continument différentiable dans $\mathbb{R}_+^4 / \mathbb{R}_+^2 \times \{0\} \times \mathbb{R}_+ = D_2$ car $\ln(y_0)$ n'est pas définie en $y_0 = 0$.

(b) V_2 est définie positive dans $D_2 - \{E_b\}$ car :

$$V_2(E_b) = 0, \text{ et } \forall (x_0, x_1, y_0, y_1) \neq E_b, V_2 > 0 \text{ où } E_b = \left(0, 0, \eta_2, \frac{a_y}{d_2} \eta_2 \right).$$

(c) \dot{V}_2 est semi-définie négative dans D_2 car :

Calcul de \dot{V}_2 du modèle 4.1. $\dot{V}_2 = \frac{\partial V_2}{\partial x_0} \dot{x}_0 + \frac{\partial V_2}{\partial x_1} \dot{x}_1 + \frac{\partial V_2}{\partial y_0} \dot{y}_0 + \frac{\partial V_2}{\partial y_1} \dot{y}_1$.

$$\frac{\partial V_2}{\partial x_0} \dot{x}_0 = (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda(x_1 + y_1)) \dot{x}_0$$

$$= -\beta_0 x_0^2 + (\beta - a_x - \lambda \frac{a_y}{d_2} \eta_2) \dot{x}_0 - \lambda(y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_2) \dot{x}_0 - \lambda x_0 \dot{x}_1.$$

$$\frac{\partial V_2}{\partial x_1} \dot{x}_1 = \frac{\lambda}{a_x} x_1 (a_x x_0 - d_1 x_1) = -\frac{\lambda d_1}{a_x} x_1^2 + \lambda x_0 x_1.$$

$$\frac{\partial V_2}{\partial y_0} \dot{y}_0 = (1 - \frac{\eta_2}{y_0}) \dot{y}_0.$$

$$= (1 - \frac{\eta_2}{y_0})(\gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1)) \dot{y}_0.$$

$$= (\gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1)) \dot{y}_0 - \eta_2 (\gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1)).$$

$$= (\gamma - a_y) \dot{y}_0 - \gamma_0 y_0^2 - \lambda(x_1 + \alpha y_1) \dot{y}_0 - (\gamma - a_y) \eta_2 + \gamma_0 \eta_2 y_0 + \lambda(x_1 + \alpha y_1) \eta_2.$$

$$\frac{\partial V_2}{\partial y_0} \dot{y}_0 = -\gamma_0 (y_0 - \eta_2)^2 + \gamma_0 \eta_2^2 - \gamma_0 \eta_2 y_0 + (\gamma - a_y) \dot{y}_0 - (\gamma - a_y) \eta_2$$

$$+ \lambda(x_1 + \alpha y_1) \eta_2 - \lambda(x_1 + \alpha y_1) \dot{y}_0.$$

$$\frac{\partial V_2}{\partial y_0} \dot{y}_0 = -\gamma_0 (y_0 - \eta_2)^2 + \gamma_0 \eta_2^2 - \gamma_0 \eta_2 y_0 + (\gamma - a_y) \dot{y}_0 - (\gamma - a_y) \eta_2$$

$$- \lambda(y_0 - \eta_2) x_1 + \lambda \alpha \eta_2 y_1 - \lambda \alpha y_0 y_1.$$

$$\frac{\partial V_2}{\partial y_1} \dot{y}_1 = \frac{\lambda \alpha}{a_y} (y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_2) (a_y y_0 - d_2 y_1).$$

$$= -\frac{\lambda \alpha d_2}{a_y} (y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_2)^2 + \frac{\lambda \alpha a_y}{d_2} \eta_2^2 - \frac{\lambda \alpha a_y}{d_2} \eta_2 y_0 + \lambda \alpha y_0 y_1 - \lambda \alpha \eta_2 y_1.$$

$$\dot{V}_2 = -TAT' + (\beta - a_x - \lambda \frac{a_y}{d_2} \eta_2) \dot{x}_0 + \gamma_0 \eta_2^2 - \gamma_0 \eta_2 y_0 + (\gamma - a_y) \dot{y}_0$$

$$- (\gamma - a_y) \eta_2 + \frac{\lambda \alpha a_y}{d_2} \eta_2^2 - \frac{\lambda \alpha a_y}{d_2} \eta_2 y_0.$$

$$\dot{V}_2 = -TAT' + (\beta - a_x - \lambda \frac{a_y}{d_2} \eta_2) \dot{x}_0 + (\gamma - a_y - \gamma_0 \eta_2 - \frac{\lambda \alpha a_y}{d_2} \eta_2) \dot{y}_0$$

$$- (\gamma - a_y - \gamma_0 \eta_2 - \frac{\lambda \alpha a_y}{d_2} \eta_2) \eta_2.$$

Donc

$$\dot{V}_2 = -TAT' + (\beta - a_x - \lambda \frac{a_y}{d_2} \eta_2) \dot{x}_0, \text{ car}$$

$$(\gamma - a_y - \gamma_0 \eta_2 - \frac{\lambda \alpha a_y}{d_2} \eta_2) = 0, \text{ où } \eta_2 = \frac{(\gamma - a_y) d_2}{\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y}.$$

Si la matrice A est définie positive ($d_1 > d_1^*$ et $d_2 > d_2^*$), d'autre part, on a ($q > \alpha$ et $d_2 < d_2^*$ d'après le **théorème 4.8**), alors $\dot{V}_2 \leq 0 \forall (x_0, x_1, y_0, y_1) \in$

D_2 .

(d) De plus $\dot{V}_2 = 0$, si $(x_0, x_1, y_0, y_1) = E_b$.

Donc $M_2 = \{E_b\}$ est le plus grand ensemble invariant contenu dans l'ensemble $E_2 = \{(x_0, x_1, y_0, y_1) \in D_2, \dot{V}_2 = 0\}$.

D'après le théorème de L'invariance de Lasalle on déduit que le point d'équilibre blast E_b est globalement asymptotiquement stable dans $\mathbb{R}_+^4 / \mathbb{R}_+^2 \times \{0\} \times \mathbb{R}_+$.

3. Stabilité globale du point d'équilibre chronique E_c .

Soit $T = \left(x_0 - \xi_3, x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_3, y_0 - \eta_3, y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_3 \right)$.

On calcule TAT'

$$TAT' = \beta_0(x_0 - \xi_3)^2 + \frac{\lambda d_1}{a_x} \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_3\right)^2 + \gamma_0(y_0 - \eta_3)^2 + \frac{\lambda \alpha d_2}{a_y} \left(y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_3\right)^2 + \lambda(x_0 - \xi_1) \left(y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_3\right) + \lambda \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_1\right) (y_0 - \eta_3).$$

On considère la fonction de Lyapunov suivante :

$$V_3 = (x_0 - \xi_3 - \xi_3 \ln \frac{x_0}{\xi_3}) + \frac{\lambda}{2a_x} \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_3\right)^2 + (y_0 - \eta_3 - \eta_3 \ln \frac{y_0}{\eta_3}) + \frac{\lambda \alpha}{2a_y} \left(y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_3\right)^2$$

(a) V_3 est continument différentiable dans $\mathbb{R}_+^4 / \{0\} \times \mathbb{R}_+ \times \{0\} \times \mathbb{R}_+ = D_3$ car $\ln(x_0)$ n'est pas définie en $x_0 = 0$ et $\ln(y_0)$ n'est pas définie en $y_0 = 0$

(b) V_3 est définie positive dans $D_3 - \{E_c\}$ car :

$$V_3(E_c) = 0, \text{ et } \forall (x_0, x_1, y_0, y_1) \neq E_c, V_1 > 0 \text{ où } E_c = \left(\xi_3, \frac{a_x}{d_1} \xi_3, \eta_3, \frac{a_y}{d_2} \eta_3 \right) .$$

(c) \dot{V}_3 est semi-définie négative dans D_3 car :

Calcul de \dot{V}_3 du modèle 4.1.

$$\dot{V}_3 = \frac{\partial V_3}{\partial x_0} \dot{x}_0 + \frac{\partial V_3}{\partial x_1} \dot{x}_1 + \frac{\partial V_3}{\partial y_0} \dot{y}_0 + \frac{\partial V_3}{\partial y_1} \dot{y}_1$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_3}{\partial x_0} x_0 &= \left(1 - \frac{\xi_3}{x_0}\right) x_0 \\
&= \left(1 - \frac{\xi_3}{x_0}\right) (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda(x_1 + y_1)) x_0 \\
&= (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda(x_1 + y_1)) x_0 - \xi_3 (\beta - a_x - \beta_0 x_0 - \lambda(x_1 + y_1)) \\
&= (\beta - a_x) x_0 - \beta_0 x_0^2 - \lambda(x_1 + y_1) x_0 - (\beta - a_x) \xi_3 + \beta_0 \xi_3 x_0 + \lambda(x_1 + y_1) \xi_3
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_3}{\partial x_0} x_0 &= -\beta_0 (x_0 - \xi_3)^2 + \beta_0 \xi_3^2 - \beta_0 \xi_3 x_0 + (\beta - a_x) x_0 - (\beta - a_x) \xi_3 \\
&\quad + \lambda(x_1 + y_1) \xi_3 - \lambda(x_1 + y_1) x_0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_3}{\partial x_0} x_0 &= -\beta_0 (x_0 - \xi_3)^2 + \beta_0 \xi_3^2 - \beta_0 \xi_3 x_0 + (\beta - a_x) x_0 - (\beta - a_x) \xi_3 \\
&\quad - \lambda(x_0 - \xi_3) y_1 + \lambda \xi_3 x_1 - \lambda x_0 x_1
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_3}{\partial x_1} x_1 &= \frac{\lambda}{a_x} \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_3\right) (a_x x_0 - d_1 x_1) \\
&= -\frac{\lambda d_1}{a_x} \left(x_1 - \frac{a_x}{d_1} \xi_3\right)^2 + \frac{\lambda a_x}{d_1} \xi_3^2 - \frac{\lambda a_x}{d_1} \xi_3 x_0 + \lambda x_0 x_1 - \lambda \xi_3 x_1
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_3}{\partial y_0} y_0 &= \left(1 - \frac{\eta_3}{y_0}\right) y_0 \\
&= \left(1 - \frac{\eta_3}{y_0}\right) (\gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1)) y_0 \\
&= (\gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1)) y_0 - \eta_3 (\gamma - a_y - \gamma_0 y_0 - \lambda(x_1 + \alpha y_1)) \\
&= (\gamma - a_y) y_0 - \gamma_0 y_0^2 - \lambda(x_1 + \alpha y_1) y_0 - (\gamma - a_y) \eta_3 + \gamma_0 \eta_2 y_0 + \lambda(x_1 + \alpha y_1) \eta_3
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_3}{\partial y_0} y_0 &= -\gamma_0 (y_0 - \eta_3)^2 + \gamma_0 \eta_3^2 - \gamma_0 \eta_3 y_0 + (\gamma - a_y) y_0 - (\gamma - a_y) \eta_3 \\
&\quad + \lambda(x_1 + \alpha y_1) \eta_3 - \lambda(x_1 + \alpha y_1) y_0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_3}{\partial y_0} y_0 &= -\gamma_0 (y_0 - \eta_3)^2 + \gamma_0 \eta_3^2 - \gamma_0 \eta_3 y_0 + (\gamma - a_y) y_0 - (\gamma - a_y) \eta_3 \\
&\quad - \lambda(y_0 - \eta_3) y_1 + \lambda \alpha \eta_3 y_1 - \lambda \alpha x_0 y_1
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial V_3}{\partial y_1} y_1 &= \frac{\lambda \alpha}{a_y} \left(y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_3\right) (a_y y_0 - d_2 y_1) \\
&= -\frac{\lambda \alpha d_2}{a_y} \left(y_1 - \frac{a_y}{d_2} \eta_3\right)^2 + \frac{\lambda \alpha a_y}{d_2} \eta_3^2 - \frac{\lambda \alpha a_y}{d_2} \eta_3 y_0 + \lambda \alpha y_0 y_1 - \lambda \alpha \eta_3 y_1
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \dot{V}_3 = & -TAT' + (\beta - a_x - \beta_0\xi_3 - \lambda(\frac{a_x}{d_1}\xi_3 + \frac{a_y}{d_2}\eta_3))x_0 - (\beta - a_x - \beta_0\xi_3 - \\ & \lambda(\frac{a_x}{d_1}\xi_3 + \frac{a_y}{d_2}\eta_3))\xi_3 + (\gamma - a_y - \gamma_0\eta_3 - \lambda(\frac{a_x}{d_1}\xi_3 + \frac{\alpha a_y}{d_2}\eta_3))y_0 - (\gamma - a_y - \gamma_0\eta_3 - \\ & \lambda(\frac{a_x}{d_1}\xi_3 + \frac{\alpha a_y}{d_2}\eta_3))\eta_3. \end{aligned}$$

Donc $\dot{V}_3 = -TAT'$

car $(\beta - a_x - \beta_0\xi_3 - \lambda(\frac{a_x}{d_1}\xi_3 + \frac{a_y}{d_2}\eta_3)) + (\gamma - a_y - \gamma_0\eta_3 - \lambda(\frac{a_x}{d_1}\xi_3 + \frac{\alpha a_y}{d_2}\eta_3)) = 0$ où

$$\xi_3 = \frac{\xi_1 - \frac{\lambda a_y d_1}{(\beta_0 d_1 + \lambda a_x) d_2} \eta_2}{1 - \frac{\lambda a_x \lambda a_y}{(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y)(\beta_0 d_1 + \lambda a_x)}} \quad \text{et} \quad \eta_3 = \frac{\eta_2 - \frac{\lambda a_x d_2}{(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y) d_1} \xi_1}{1 - \frac{\lambda a_x \lambda a_y}{(\gamma_0 d_2 + \lambda \alpha a_y)(\beta_0 d_1 + \lambda a_x)}}.$$

Si la matrice A est définie positive ($d_1 > d_1^*$ et $d_2 > d_2^*$), d'autre part, on a ($0 < \lambda < \lambda^*$, $d_1 > d_1^*$ et $d_2 > d_2^*$) d'après **le théorème 4.9**, alors $\dot{V}_3 \leq 0$, $\forall (x_0, x_1, y_0, y_1) \in D_3$.

(d) De plus $\dot{V}_3 = 0$, si $(x_0, x_1, y_0, y_1) = E_c$.

Donc $M_2 = \{E_c\}$ est le plus grand ensemble invariant contenu dans l'ensemble $E_3 = \{(x_0, x_1, y_0, y_1) \in D_3, \dot{V}_3 = 0\}$.

D'après le théorème de L'invariance de Lasalle on déduit que le point d'équilibre chronique E_c est globalement asymptotiquement stable dans $\mathbb{R}_+^4 / \{0\} \times \mathbb{R}_+ \times \{0\} \times \mathbb{R}_+$.

4.5 Simulations numériques

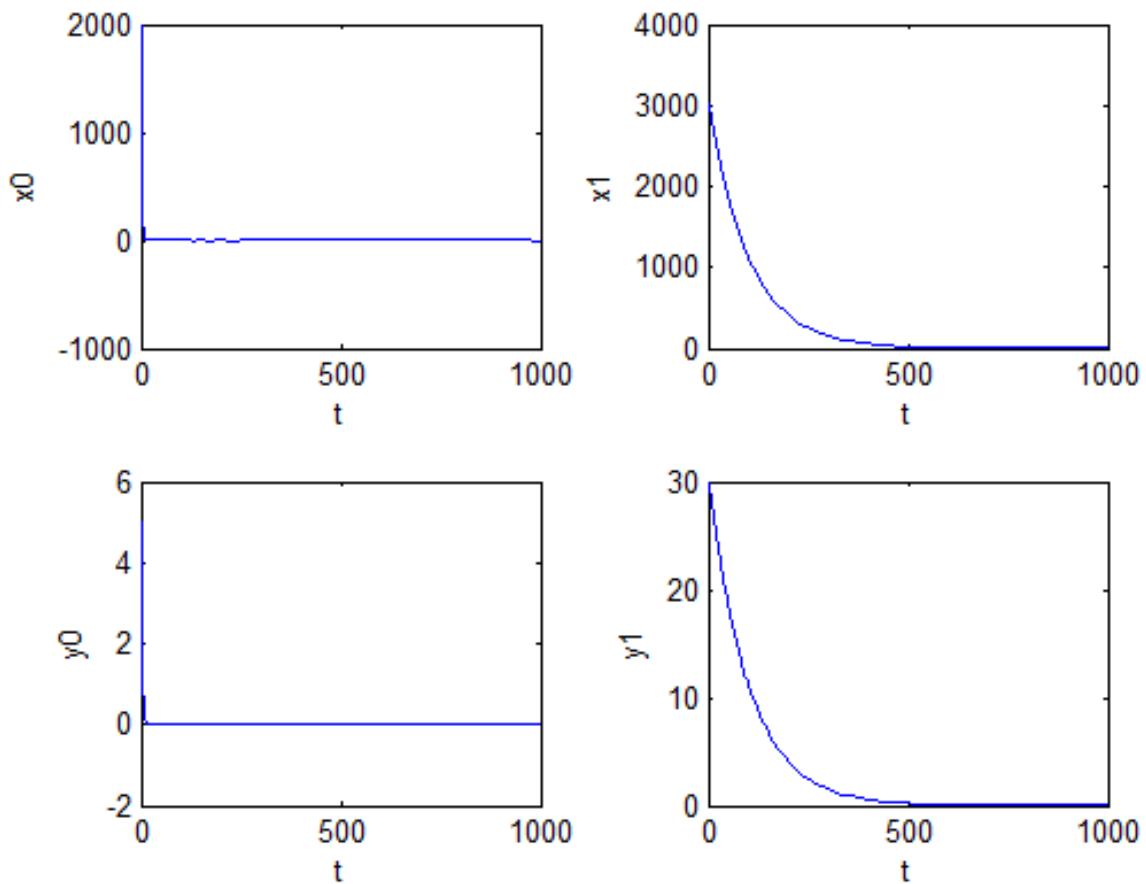


FIGURE 4.4 – Simulation des cellules souches normales hématopoïétiques x_0 , cellules différenciées normales x_1 , cellules souches leucémiques y_0 et cellules progénitrices leucémiques y_1 pour les paramètres : $\lambda = 0.0001$, $\beta_0 = 0.0003$, $\gamma_0 = 0.004$, $d_1 = 0.01$, $d_2 = 0.01$, $\alpha = 0.0002$, $\beta = 0.01 < a_x = 0.03$, $\gamma = 0.03 < a_y = 0.05$ ce qui signifie que le point d'équilibre trivial E_0 est localement asymptotiquement stable (**Th 4.6,2**).

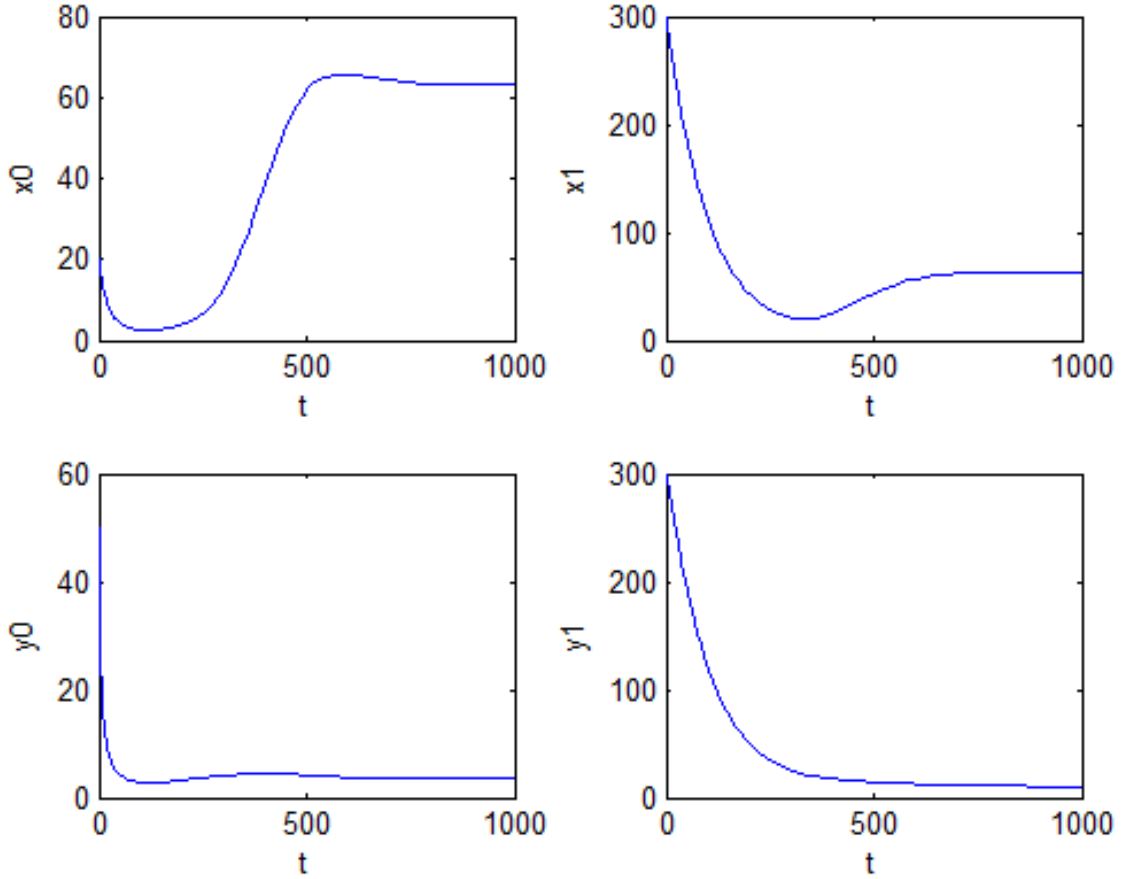


FIGURE 4.5 – Simulation des cellules souches normales hématopoïétiques x_0 , cellules différenciées normales x_1 , cellules souches leucémiques y_0 et cellules progénitrices leucémiques y_1 pour les paramètres : $\beta_0 = 2 \times 10^{-4}$, $\gamma_0 = 4 \times 10^{-3}$, $\beta = 3 \times 10^{-2} > a_x = 10^{-2}$, $\gamma = 5 \times 10^{-2} > a_y = 3 \times 10^{-2}$, $\alpha = 2 \times 10^{-4}$, $d_1 = 10^{-2}$, $d_2 = 10^{-2}$, $\lambda = 10^{-4}$. Nous avons $q = 1, d_1^* = -2.2204 \times 10^{-18}, d_2^* = 7.4985 \times 10^{-4}, \lambda^* = 1.5 \times 10^{-3}$. Alors $0 < \lambda < \lambda^*, d_1 > d_1^*$ et $d_2 > d_2^*$ ce qui signifie que les points d'équilibre dans la zone III, ainsi E_0 est instable, E_p est instable, E_b est instable et E_c est localement asymptotiquement stable (**Th 4.6,1**, **Th 4.7,2**, **Th 4.8,2**, **Th 4.9,1**).

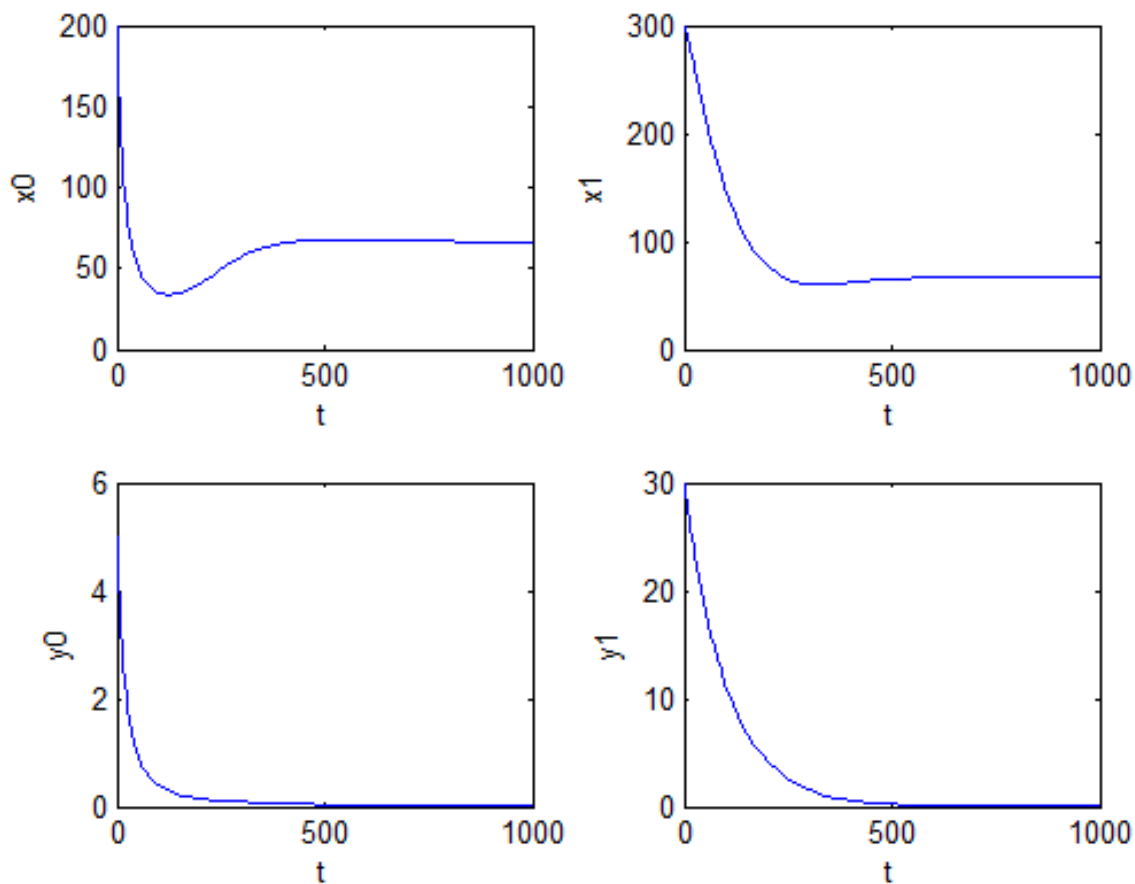


FIGURE 4.6 – Simulation des cellules souches normales hématopoïétiques x_0 , cellules différenciées normales x_1 , cellules souches leucémiques y_0 et cellules progénitrices leucémiques y_1 pour les paramètres : $\beta_0 = 2 \times 10^{-4}$, $\gamma_0 = 4 \times 10^{-3}$, $\beta = 3 \times 10^{-2} > a_x = 10^{-2}$, $\gamma = 5 \times 10^{-3} > a_y = 3 \times 10^{-3}$, $\alpha = 2 \times 10^{-4}$, $d_1 = 10^{-2}$, $d_2 = 10^{-2}$, $\lambda = 10^{-4}$. Nous avons $q = 10^{-1}$, $d_1^* = 4.5 \times 10^{-2}$, $d_2^* = 7.485 \times 10^{-6}$, $\lambda^* = 1.35 \times 10^{-2}$. Alors $q < 1$ et $d_1 < d_1^*$, $d_2 > d_2^*$ ce qui signifie que les points d'équilibre dans la zone I, ainsi E_0 est instable, E_p est localement asymptotiquement stable et E_b est instable et (**Th 4.6,1**, **Th 4.7,1**, **Th 4.8,2**) .

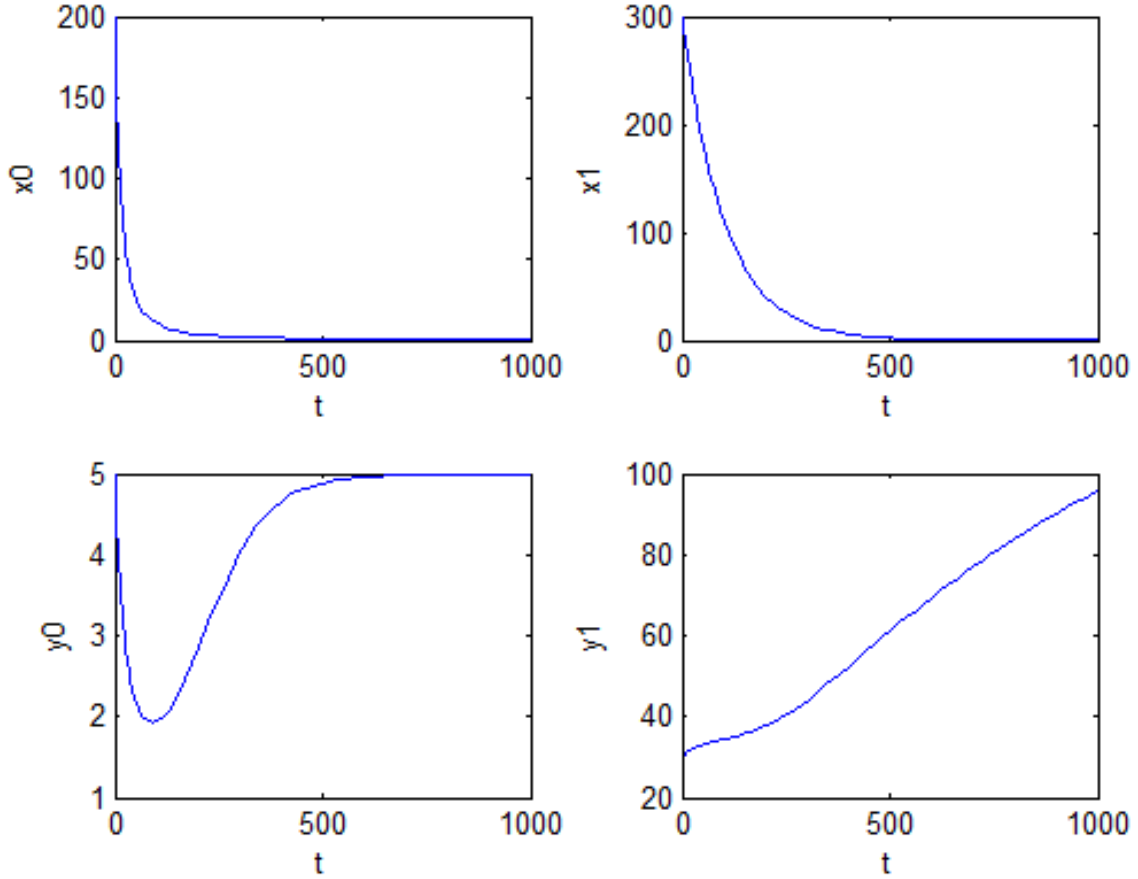


FIGURE 4.7 – Simulation des cellules souches normales hématopoïétiques x_0 , cellules différenciées normales x_1 , cellules souches leucémiques y_0 et cellules progénitrices leucémiques y_1 pour les paramètres : $\beta_0 = 2 \times 10^{-4}$, $\gamma_0 = 4 \times 10^{-3}$, $\beta = 3 \times 10^{-3} > a_x = 10^{-3}$, $\gamma = 5 \times 10^{-2} > a_y = 3 \times 10^{-2}$, $\alpha = 2 \times 10^{-4}$, $d_1 = 10^{-2}$, $d_2 = 10^{-3}$, $\lambda = 10^{-4}$. Nous avons $q = 10$, $d_1^* = -4.5 \times 10^{-4}$, $d_2^* = 7.5 \times 10^{-3}$, $\lambda^* = 5.8764 \times 10^{-4}$. Alors $q > 1$ et $d_1 > d_1^*$, $q > \alpha$ et $d_2 < d_2^*$ ce qui signifie que les points d'équilibre dans la zone III, ainsi E_0 est instable, E_p est instable et E_b est localement asymptotiquement stable (Th 4.6,1, Th 4.7,2, Th 4.8,1) .

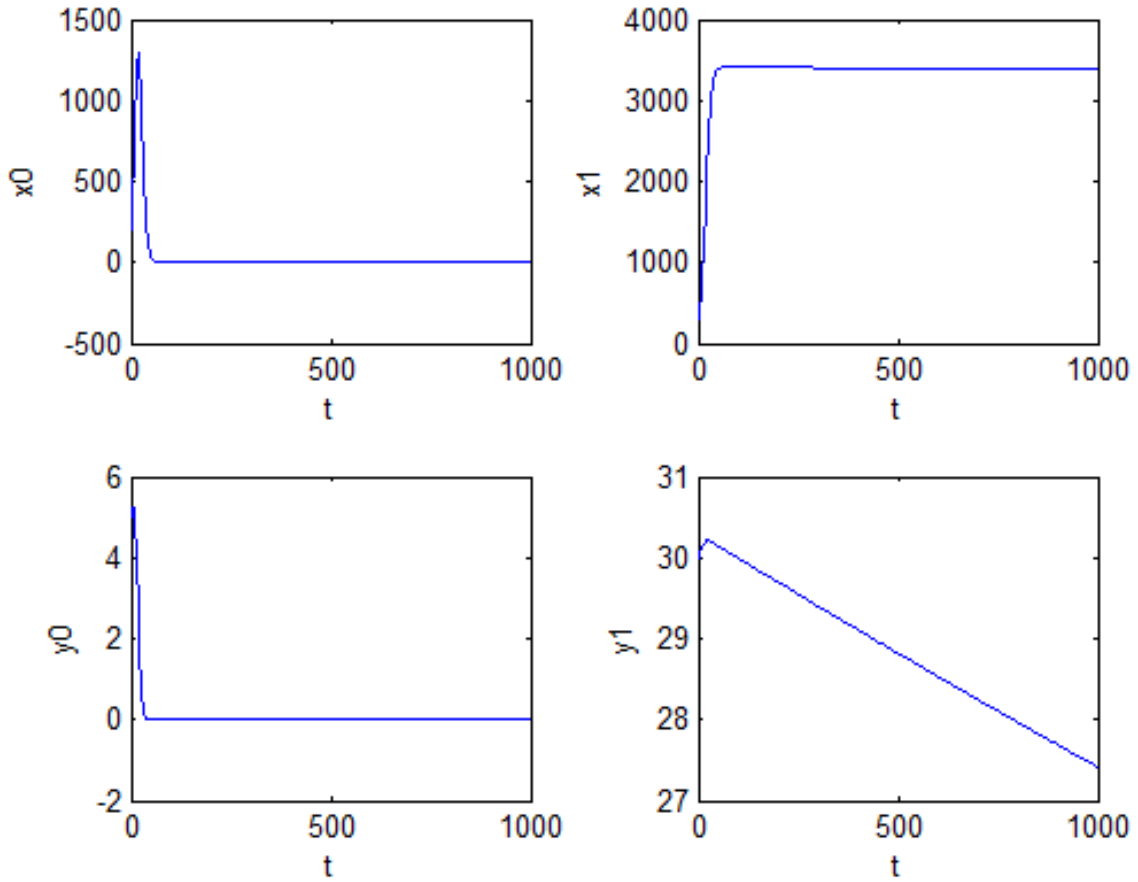


FIGURE 4.8 – Simulation des cellules souches normales hématopoïétiques x_0 , cellules différenciées normales x_1 , cellules souches leucémiques y_0 et cellules progénitrices leucémiques y_1 pour les paramètres : $\beta_0 = 2 \times 10^{-5}$, $\gamma_0 = 4 \times 10^{-5}$, $\beta = 3 \times 10^{-1} > a_x = 10^{-3}$, $\gamma = 5 \times 10^{-2} > a_y = 3 \times 10^{-3}$, $\alpha = 2 \times 10^{-4}$, $d_1 = 10^{-5}$, $d_2 = 10^{-4}$, $\lambda = 10^{-4}$. Nous avons $q = 1.572 \times 10^{-1}$, $d_1^* = 2.68 \times 10^{-2}$, $d_2^* = 1.2 \times 10^{-3}$, $\lambda^* = 1.5102 \times 10^{-6}$. Alors $q < 1$ et $d_1 < d_1^*$, $q > \alpha$ et $d_2 < d_2^*$, $0 > \lambda > \lambda^*$ ce qui signifie que les points d'équilibre dans la zone II, ainsi E_0 est instable, E_p est localement asymptotiquement stable, E_b est localement asymptotiquement stable et E_c est instable (**Th 4.6,1**, **Th 4.7,1**, **Th 4.8,1**, **Th 4.9,2**) .

Conclusions et perspectives

Dans ce travail, nous avons étudié un modèle mathématique sur la leucémie myéloïde chronique (LMC) (voir [24]), décrivant dans le temps l'évolution de la dynamique des populations, la population prise en compte ici est celle des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse.

Nous avons commencé par considérer le cas d'un modèle mathématique sans maladie comportant deux équations différentielles décrivant la dynamique de la population des cellules souches hématopoïétiques normales et celles des progéniteurs normales. Nous avons étudié l'existence globale et l'unicité de solutions positives, puis l'existence des points d'équilibre et leur stabilité selon les paramètres de (3.1). Nous avons remarqué le rôle important du paramètre d'interaction λ et les paramètres de prolifération β et a_x dans la stabilité des états d'équilibre de (3.1).

Dans le cas avec maladie, nous avons considéré un modèle mathématique contenant quatre équations différentielles qui décrivent la dynamique de la population des cellules souches hématopoïétiques normales, celles des progéniteurs normales, des cellules souches hématopoïétiques leucémiques et celles des progéniteurs leucémiques. Comme dans le chapitre 3, nous avons étudié l'existence globale et l'unicité de solutions positives, puis l'existence des points d'équilibre et leur stabilité selon les paramètres de (4.1).

Dans les figures 4.2 et 4.3, nous avons identifié quatre zones correspondant à l'existence des points d'équilibre et à leur stabilité selon les paramètres de (4.1). En effet, nous notons l'importance des paramètres de compétition α et d'interaction λ , aussi les taux de mortalité respectifs d_1 et d_2 , des cellules progénitrices normales et leucémiques dans le changement de stabilité d'un point d'équilibre à un autre, lorsque nous pas-

sons d'une zone vers une autre.

Nous avons constaté que lorsque le trivial E_0 est stable, les autres points d'équilibre n'existent pas, et lorsque ces derniers existent le trivial E_0 est toujours instable.

La zone I est la meilleure, en effet le point d'équilibre non pathologique E_p est stable alors que le blast E_b est instable. Les zones *II* et *III* sont indésirables car le point d'équilibre blast E_b est stable et les autres points d'équilibre sont instables, même si la zone II reste moins dangereuse que la zone III.

Nous avons aussi remarqué que le paramètre d'interaction λ joue un rôle primordial dans l'existence et la stabilité du point d'équilibre chronique E_c de (3.1). Dans la zone II, lorsqu'il existe il est toujours instable et dans la zone IV, lorsqu'il existe, il est localement asymptotiquement stable.

En perspective, on peut traiter le cas de la résistance, les cas de bifurcation surtout quand on passe d'une zone à une autre. On peut prévoir des problèmes de contrôle optimal.

Bibliographie

- [1] M. Adimy et F. Crauste, *Existence, positivity and stability for a model of cellular proliferation*, Nonlinear Analysis RWA, **6** (2) (2005) 337-366.
- [2] M. Adimy, F. Crauste et C. Marquet, *Asymptotic behavior and stability switch for a mature-immature model of cell differentiation*, Nonlinear Analysis RWA, **11** (4) (2010) 2913-2929.
- [3] M. Adimy, F. Crauste et S. Ruan, *Stability and Hopf bifurcation in a mathematical model of pluripotent stem cell dynamics*, Nonlinear Analysis RWA, **6** (4) (2005) 651-670.
- [4] M. Adimy, S. Bernard, J. Clairambault, F. Crauste, S. Génieys et L. Pujon-Menjouet, *Modelling the dynamics of normal and pathological haematopoiesis*, Hématologie, **14** (2008) 339-350.
- [5] M. Adimy, F. Crauste et S. Ruan, *A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia*, SIAM Journal on Applied Mathematics, **65** (2005) 1328-1352 .
- [6] B. Ainseba et C. Benosman, *Global dynamics of hematopoietic Stem cells and differentiated cells in a chronic myeloid leukemia model*, J. Math. Biol., **62** (6) (2011) 975-997.
- [7] P. Auger, C. Lett et J.C. Poggiale *Modélisation mathématique en écologie*, Dunod, Paris, 2010.
- [8] V. Barroca, *Renouvellement des cellules souches : plasticité des progéniteurs germinaux et rôle du gène Fancg dans la fonction des cellules souches hématopoïétiques*, Thèse de doctorat, Laboratoire Gamétogenèse Apoptose et Génotoxicité, Université d'Orléans, 2009.

- [9] C. Benosman, *Contrôle de la Dynamique de la Leucémie Myéloïde Chronique par Imatinib*, Thèse de doctorat, Université de Bordeaux 1, 2010.
- [10] M. Bichet, *Stratégie Thérapeutique dans la LMC : Arrêt du traitement : Mythe ou Réalité*, Thèse de doctorat, Université de Lorraine, 2016.
- [11] M. Bouizem, *Modèles mathématiques structurés en âge*, Thèse de doctorat, Université de Sidi Bel Abbes, 2019.
- [12] F. Boyer, *Equations différentielles ordinaires*, Université d'Aix-Marseille, 2017.
- [13] F.J. Burns et I.F. Tannock, *On the existence of a G_0 -phase in the cell cycle*, Cell Tissue Kinet., **3** (4) (1970) 321-34.
- [14] C. Colijn et M.C. Mackey, *A mathematical model of hematopoiesis II. Cyclical neutropenia*, J. Theoret. Biol., **237** (2) (2005) 133-146.
- [15] F. Crauste, *Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles hyperboliques modélisant le processus de régulation des cellules sanguines. Applications aux maladies hématologiques cycliques*, Thèse de doctorat, Université de Pau et des pays de l'Adour, 2005.
- [16] F. Crauste, I. Demin, O. Gandrillon et V. Volpert, *Mathematical study of feedback control roles and relevance in stress erythropoiesis*, Journal of Theoretical Biology, **263** (2010) 303-316.
- [17] M.W. Deininger, J.M. Goldman et J.V. Melo, *The molecular biology of chronic myeloid leukemia*, Blood, **96** (2000) 3343-56.
- [18] D. Dingli et F. Michor, *Successful therapy must eradicate cancer stem cells*, Stem cells, **24** (12) (2006) 2603-2610.
- [19] D. Dingli, A. Traulsen et J.M. Pacheco, *Stochastic dynamics of hematopoietic tumor stem cells*, Cell Cycle, **6** (4) (2007) 461-466.
- [20] D. Dingli et J.M. Pacheco, *Ontogenic growth of the hematopoietic stem cell pool in humans*, Proc. R. Sci.B., **274** (1624) (2007) 2497-2501.
- [21] S. Faderl, M. Talpaz et Z. Estrov, *The Biology of Chronic Myeloid Leukemia*, N. Engl. J. Med., **341** (1999) 164-172.
- [22] J.L. Ferrand et J.M. Arnaudès, *Cours de mathématiques tome 2*, Dunod, Paris, 1977.

- [23] P. Fortin et M.C. Mackey, *Periodic chronic myelogenous leukemia : Spectral analysis of blood cell counts and aetiological implications*, British Journal of Haematology, **104** (1999) 336-345.
- [24] M. Helal, M. Adimy, A. Lakmeche et L. Pujon-Menjouet, *Analysis of mathematical model of leukemia*, ITM Web of Conférences. EDP. Sciences 01005 (2015).
- [25] M.S. Joha, *Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique*, Thèse de doctorat, Université du droit et de la santé de Lille 2, 2009.
- [26] C. Kerdelhue et J.Y. Rasplus, *Le séquençage des acides nucléiques et les méthodes d'analyse des données moléculaires en phylogénie*, Bulletin de la Société Entomologique de France, 2002.
- [27] L.G. Lajtha, *On DNA labeling in the study of the dynamics of bone marrow cell populations*, In Stohlman Jr. F. ed. The Kinetics of Cellular Proliferation, New York, Grune and Stratton, (1959), 173-82.
- [28] U. Ledzewicz, H. Schättler, *Optimal controls for a model with pharmacokinetics maximizing bone marrow in cancer chemotherapy*, Mathematical Biosciences, **206** (2007) 320-342.
- [29] T. Leguay et F.X. Mahon, *Leucémie myéloïde chronique*, EMC-Hématologie, **2** (3) (2005) 187-205.
- [30] M.C. Mackey, *A unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis*, Blood, **51** (5) (1978) 941-956.
- [31] M.C. Mackey, *Mathematical models of hematopoietic cell replication and control. The Art of Mathematical Modelling : Case Studies in Ecology, Physiology and Biofluids (H.G. Othmer, F.R. Adler, M.A. Lewis, and J.C. Dallon eds)*, Prentice Hall, (1997) 149-178.
- [32] P.H. Malthus, *An Essay on the Principe of Population*, (First edition), London, 1798.
- [33] M. Mauzon, *Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques*, Thèse de doctorat, Université Henri Poincare de Nancy 1, 2011.

- [34] L. Meijer, *Le cycle de division cellulaire et sa régulation*, *Oncologie*, **5** (2003) 311-326.
- [35] F. Michor, T.P. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N. Shah, C.L. Sawyers et M.A. Nowak, *Dynamics of chronic myeloid leukemia*, *Nature*, **435** (2005) 1267-1270.
- [36] F. Michor, *Evolutionary dynamics of cancer*, These de doctorat, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, 2005.
- [37] H. Moore et N.K. Li, *A mathematical model of chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction*, *Journal of Theoretical Biology*, **227** (2004) 513-523.
- [38] J.D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg NewYork, 1993.
- [39] P. Nowell et D. Hungerford, *A minute chromosome in human granulocytic leukemia*, *Science*, **132** (1960) 1497.
- [40] J.C. Panetta, *A Logistic Model of Periodic Chemotherapy with Drug Resistance*, *Appl. Math. Lett.*, **10** (1997) 123-127.
- [41] L. Pujo-Menjouet et M.C. Mackey, *Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia*, *Comptes Rendus Biologies*, **327** (3) (2004) 235-244.
- [42] H. Reinhard, *Equation différentielles Fondement et applications*, BORDAS, 1982.
- [43] B. Scheijen, J.D. Griffin, *Tyrosine kinase oncogenes in normal hematopoiesis and hematological disease*, *Oncogene*, **21** (2002) 3314-3333.
- [44] H. Smith, *An Introduction to Delay Differential Equations with Sciences Applications to the Life*, Springer, 2010.
- [45] H. Smith et P. Waltman, *The theory of the chemostat Dynamics of microbial competition*, Cambridge University Press, 1995.
- [46] M. Tang, J. Foo, M. Gonen, J. Guilhot, F.X. Mahon et F. Michor, *Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to disparate outcomes of imatinib discontinuation trials*, *Haematologica*, **97** (10) (2012) 1553-1561.
- [47] V.B. Teif et K. Bohinc, *Condensed DNA : Condensing the concepts*, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **105** (2011) 208-222.

- [48] J.E. Till et E.A. McCulloch, *A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells*, Radiat. Res., **14** (1961) 213-222.

ملخص

عملنا يتعلق بنمذجة الدم. نحن مهتمون بدراسة تطور مجتمع الخلايا الجذعية المكونة للدم عن طريق نظام من المعادلات التفاضلية العادية التي تصف انتشار خلايا الدم في سياق سرطان الدم النخاعي المزمن. أولاً، نظهر وجود الحل وتفردده. ثم، نحن ندرس وجود واستقرار نقاط التوازن. أخيراً، نقدم عمليات محاكاة رقمية لتوضيح نتائجنا. الكلمات المفتاحية: الخلايا الجذعية المكونة للدم، سرطان الدم النخاعي المزمن، المعادلات التفاضلية العادية، نقاط التوازن، وجود وتفرد الحل الإيجابية، الاستقرار، المحاكاة العددية.

RESUME

Notre travail concerne la modélisation de l'hématopoïèse. Nous nous intéressons à l'étude de l'évolution de la population de cellules souches hématopoïétiques par un système d'équations différentielles ordinaires décrivant la prolifération des cellules sanguines dans le cadre de la leucémie myéloïde chronique. Tout d'abord, nous démontrons l'existence globale et l'unicité de solutions positives. Puis, nous étudions l'existence et la stabilité des points d'équilibres. Enfin, nous donnons des simulations numériques pour illustrer nos résultats.

Mots clé: Cellules souches hématopoïétiques, Leucémie myéloïde chronique, Equations différentielles ordinaires, points d'équilibre, Existence et unicité de solutions positives, Stabilité, Simulations numériques.

ABSTRACT

Our work is about a blood modeling. We are interested in studying the development of the hematopoietic stem cell community through a system of ordinary differential equations describing the proliferation of blood cells in the context of chronic myeloid leukemia. First, we prove the global existence and uniqueness of positive solutions. Then we examine the existence and stability of equilibrium points. Finally, we propose numerical simulations to illustrate our results.

Key words: Hematopoietic stem cells, Chronic myeloid leukemia, Ordinary differential equations, Steady states, Existence of positive solutions, Stability, Numerical simulations.