

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

Pour l'obtention du Diplôme de
MAGISTERE EN MATHÉMATIQUES

Option : Systèmes Dynamiques et Applications

Titre du Mémoire

**Etudes mathématiques et simulations des
modèles du cancer**

Présenté par : FERHAT MOHAMED

Soutenu le : le jours/le mois /2012

Devant le Jury :

Président: Mr M. YEBDRI	Prof. U.Tlemcen
Examineurs: Mr S.M BOUGUIMA ,	Prof. U.Tlemcen
Mr A OUAHAB ,	M.C.A. U.S.B.A
Rapporteur : Mr ALAKMECHE	Prof. U. S.B.A

**Année Universitaire
2011-2012**

Remerciements

Je remercie le Bon Dieu tout puissant de m'avoir donné le courage pour pouvoir accomplir cette étape scientifique particulière qu'est le mémoire de magistère.

Je tiens tout particulièrement à remercier mon encadreur, le Professeur **Abdelkader Lakmeche**, pour la qualité de son encadrement, de sa pédagogie et sa capacité d'écoute exceptionnelle, il a su me transmettre son intérêt et me donner goût pour cette pluridisciplinarité que représentent les mathématiques. Son intuition mathématique et son sens physique de l'interprétation m'épateront toujours.

J'adresse mes sincères remerciements au Professeur **Moustapha Yebdri**, pour l'honneur qu'il me fait en présidant ce jury et pour sa grande disponibilité .

Toute l'expression de ma profonde reconnaissance et ma grande gratitude s'adressent au Professeur **Mouhamed Bouguima** et au Docteur **Abdelghani ouahab** d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail et d'y consacrer une partie de leur temps.

Je tiens également à remercier les différents membres des deux départements de Mathématiques de Tlemcen et de Sidi Bel Abbes.

Table des matières

Introduction	7
1 Préliminaires	9
1.1 Équations aux différences	9
1.2 Quelques modèles	10
1.2.1 Modèle exponentiel	10
1.2.2 Modèle logistique à temps discret	11
1.2.3 Modèle logistique à temps continu	11
1.2.4 Modèle de Gompertz	11
1.3 Application de Fredholm et projecteurs	12
1.3.1 Théorème de schwardz	13
1.3.2 Rayon spectral	14
1.4 Flots définis par des équations différentielles ordinaires	14
1.5 Stabilité des équilibres	15
1.5.1 La stabilité d'un point fixe d'une application	16
1.5.2 Stabilité de l'équilibre pour un système linéaire	16
1.6 Stabilité au sens de Lyapunov	17
1.7 Notions de bifurcation	19
1.7.1 Diagrammes de Bifurcation	20
1.7.2 Théorème des fonctions implicites	20
1.7.3 Réduction de lyapunov-schmidt	21
1.7.4 Portrait de phase	21
2 Modèle mathématique linéaire	23
2.1 Modèle mathématique linéaire	23

2.1.1	Modélisation de tumeur du cancer	23
2.1.2	Le cas de la thérapie de pulsion :	25
2.1.3	NADIR	29
2.1.4	Chimiothérapie de combinaison	33
2.1.5	Cas 1 :	33
2.1.6	Cas 2	38
2.1.7	Cas 3	43
2.1.8	Cas de thérapie continue par morceaux	54
2.1.9	Conclusion :	56
3	Modèle mathématique nonlinéaire	59
3.1	Modèle mathématique nonlinéaire	59
3.1.1	Modélisation de tumeur du cancer	59
3.1.2	Le modèle	59
3.1.3	Stabilité	61
3.1.4	Cas critiques	72
3.1.5	L'analyse des bifurcations	73
3.1.6	Les premières dérivées partielles de Φ_1, Φ_2	75
3.1.7	Les premières dérivées partielles de $\alpha(.,.)$	75
3.1.8	La première dérivée partielle de $f(\delta, \beta)$ Par rapport à β	76
3.1.9	La première dérivée partielle de $f(.,.)$ par rapport à δ	79
	Conclusions et Perspectives	81
	Bibliographie	82

Introduction

La dynamique des populations en tant que discipline scientifique s'est construite par fusion de divers approches, empiriques comme théoriques .Elle s'appuie sur la notion centrale du système population-environnement .

La maladie du cancer est un ensemble d'irrégularités qui se manifestent dans les gènes et aboutissant à une prolifération non contrôlée des cellules[32].la plupart des tissus infectés du corps génèrent des cancers qui peuvent être de plusieurs types [32]. Cependant chaque cancer a sa propre caractéristique [32].Les cellules cancéreuses échappent au contrôle usuel de croissance des cellules saines et prolifèrent de façon excessive à partir d'une organisation structurale en coordination fonctionnelle faible voire nulle avec le tissu environnant :c'est la néoplasie[32].Au départ les tumeurs solides n'ont pas leur propre réseau de vaisseaux sanguins pour acheminer la nourriture et l'oxygène dont elles ont besoin[32].La meilleure stratégie de traitement du cancer,en ce moment ,est la chirurgie ou l'irradiation.Dés que la tumeur est au stade de début des métastases [32],on combine la chimiothérapie aux stratégies de traitement précédentes.Cependant,ces thérapies n'éradiquent pas toujours le cancer de façon complète.Il devient alors une nécessité de développer de nouvelles thérapies plus efficaces contre la tumeur maligne.

Dans ce mémoire on a étudié des modèles mathématiques linéaire et autres non-linéaires décrivant l'évolution de la tumeur on a considéré le cas de traitement chimiothérapique .Les modèles considérés sont des systèmes d'équations différentielles continues avec des équations discrets l'analyse mathématique et numérique de ces modèles permet de dégager des stratégies de contrôle de la maladie pour la réduire ou l'éradiquer complètement.

plus précisément ,on a considéré des modèles décrits par des équations différentielles impulsives.

Dans le premier chapitre,on a rappelé quelques notions mathématiques utilisées dans la suite du mémoire .Dans le chapitre deux on a considéré le cas d'un modèle linéaire on a étudié les conditions pour réduire la maladie on a aussi donné des simulations numériques .

Dans le chapitre trois ,on a considéré le cas nonlinéaire ,on a trouvé les conditions suffisantes pour réduire la maladie et les cas critiques

à la fin de ce mémoire on a donné une conclusion et des perspectives,puis du bibliographie

Mots clés : Equation différentielles impulsives,Existence de solutions périodiques positives,Stabilité ,Bifurcation,Simulation numérique.

Chapitre 1

Préliminaires

Dans ce chapitre on va présenter quelques définitions et résultats préliminaires utiles pour les chapitres suivants.

1.1 Équations aux différences

Définition 1.1 [17] Une équation aux différences tout équation s'écrit sous la forme :

$$y_{n+1} = f(n, y_n), n \in N \quad (1.1)$$

où $f : \mathbb{N} \times R \rightarrow \mathbb{R}$ est une fonction donnée .

l'équation aux différences (1.1) est linéaire si f est une fonction linéaire par rapport à son deuxième argument, sinon elle est nonlinéaire .

Une solution de l'équation aux différences (1.1) est une suite $y_n, (n \geq 0)$, qui satisfait l'équation (1.1) pour chaque $n \in N$.

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

$$y_0 = \alpha \quad (1.2)$$

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

$$y_{n+1} = f(y_n), n \in N \quad (1.3)$$

On peut calculer la solution $y_1 = f(y_0)$ et $y_2 = f(y_1) = ff(y_0)$.

D'où on aura $y_n = f(y_{n-1}) = f^n(y_0)$

Remarque 1.1 *Il est souvent d'intérêt primaire de déterminer le comportement de y_n quand $n \rightarrow \infty$.*

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

1.2 Quelques modèles

1.2.1 Modèle exponentiel

[17] Considérant une population idéale constituée d'une seule espèce homogène, i.e. dont il néglige les variations d'âge, de taille et de périodicité éventuelle pour la natalité ou la mortalité et qui vit seule dans un milieu invariant ou qui coexiste avec d'autres espèces sans influence directe ou indirecte. Celui-ci consiste à supposer que l'accroissement du nombre P d'individus de cette population, pendant un court intervalle de temps, est proportionnel à P . Ce qui se traduit par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{dP(t)}{dt} = rP(t)$$

L'équation aux différences analogue à ce modèle est donnée par :

$$P_{n+1} = kP_n$$

où k est la constante de proportionnalité qui détermine le taux de croissance.

$$\begin{aligned} P_1 &= kP_0 \\ P_2 &= kP_1 = k^2P_0 \\ P_3 &= kP_2 = k^3P_0 \\ &\vdots \\ P_n &= kP_{n-1} = k^nP_0 \end{aligned}$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} k^n = \infty$$

D'autre part, si $k < 1$ la population tend vers zéro, car

$$\lim_{n \rightarrow \infty} k^n = 0$$

Finalement, si $k = 1$, la population est constante $P_n = P_0$, ce cas n'a pas d'intérêt pratique.

1.2.2 Modèle logistique à temps discret

[17] La loi logistique a été formulée pour la première fois par le mathématicien français Verhulst en (1838) mais n'a pas été appliquée systématiquement aux populations biologiques jusqu'à Pearl et Reed (1920) l'ont redécouverte [?]. Le modèle logistique n'est pas une loi générale pour la croissance d'une population, mais est plutôt un cas particulier. L'équation aux différences qui gouverne le modèle est donnée par :

$$N_{t+1} = N_t r (1 - N_t) \quad (1.4)$$

où k désigne la capacité de charge, et r est le taux de croissance, ce modèle a été étudié de manière approfondie par May [?]. Dans le chapitre suivant on donnera les différents comportements démontrés par le modèle en faisant varier le paramètre r .

1.2.3 Modèle logistique à temps continu

[17] le modèle à temps continu s'écrit sous la forme :

$$\frac{N(t)}{dt} = Nr \left(1 - \frac{N(t)}{K}\right)$$

Où r est le taux de croissance de la population modélisée par N , N étant le nombre d'individu, et K la capacité de charge. En général r et K sont des constantes positives. L'équation () a deux points stationnaires $N = 0$ et $N = K$.

Une linéarisation près de $N = K$ montre que l'équilibre $N = K$ est stable.

La solution analytique de () est donnée par :

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

1.2.4 Modèle de Gompertz

[17] Un formalisme proche du logistique avait été proposé en 1825 par le mathématicien anglais Benjamin Gompertz

Hypothèses du modèle

Dans ce modèle, on suppose que le taux de mortalité augmente de façon linéaire en fonction de l'effectif de la variable modélisée.

Mise en équation

Soit $N(t)$ la population modélisée à l'instant t .

Ce modèle résulte de l'introduction d'un terme de freinage particulier :

$$N'(t) = \alpha N(t) \ln \left(\frac{K}{N(t)} \right), \quad (1.5)$$

qui a pour solution :

$$N(t) = K \exp \left(- \ln \left(\frac{K}{N_0} \right) e^{-\alpha(t-t_0)} \right), \quad (1.6)$$

où $N(t_0) = N_0$ est la condition initiale,

1.3 Application de Fredholm et projecteurs

Application de Fredholm

Dans tout ce qui suit, on suppose que X et Y sont deux espaces vectoriels normés sur \mathbb{R} . Pour toute application linéaire L de X dans Y , on note le noyau de L par $\ker L = L^{-1}\{0\}$ et l'image de L par $\text{Im}L = L(\text{dom}L)$.

Définition 1.2 [27] *On dit que l'application linéaire $L : \text{dom}L \subset X \rightarrow Y$ est une application de Fredholm si les conditions suivantes sont vérifiées :*

1. $\ker L$ est de dimension finie.
2. $\text{Im}L$ est un fermé de Y de codimension finie, où la codimension de $\text{Im}L$ dans Y est la dimension de l'espace vectoriel quotient $Y/\text{Im}L = \{y + \text{Im}L : y \in Y\}$, on la note $\text{codim } \text{Im}L$.

L'indice de l'application de Fredholm L est l'entier

$$\text{ind}(L) = \dim(\ker L) - \text{codim}(\text{Im}L).$$

Projecteurs

Définition 1.3 [27] *Un endomorphisme f d'un espace vectoriel E est indomptent lorsque $f \circ f = f$.*

Un endomorphisme indomptent est aussi appelé projecteur.

Étant donné un projecteur P , on a

$$E = \ker P \oplus \operatorname{Im} P.$$

Pour toute application de Fredholm $L : X \rightarrow Y$, il existe un couple (P, Q) de projecteurs continus $P : X \rightarrow X$ et $Q : Y \rightarrow Y$ telles que :

$$\operatorname{Im} P = \ker L, \quad \text{et} \quad \ker Q = \operatorname{Im} L.$$

En effet, $\ker L$ étant de dimension finie, il admet un supplémentaire topologique noté G_1 . On prend pour P la projection sur $\ker L$ parallèlement à G_1 , donc $\operatorname{Im} P = \ker L$.

De même $\operatorname{Im} L$ étant un fermé de codimension finie, il admet un supplémentaire topologique noté G_2 . On prend pour Q la projection sur G_2 parallèlement à $\operatorname{Im} L$, donc $\ker Q = \operatorname{Im} L$.

Puisque $X = \operatorname{Im} P \oplus \ker P$ donc $X = \ker L \oplus \ker P$. De même, puisque $Y = \operatorname{Im} Q \oplus \ker Q$ donc $Y = \operatorname{Im} L \oplus \operatorname{Im} Q$.

Par conséquent la restriction L_p de L sur $\operatorname{dom} L \cap \ker P$ dans $\operatorname{Im} L$ est inversible d'inverse $K_P : \operatorname{Im} L \rightarrow \operatorname{dom} L \cap \ker P$, il en résulte que $PK_P = 0$.

Dans $\operatorname{Im} L$, on a

$$LK_P = L(I - P)K_P = L_P(I - P)K_P = L_P K_P = I.$$

De même, dans $\operatorname{dom} L$ on a

$$K_P L = K_P L(I - P) = K_P L_P(I - P) = I - P.$$

Dans la suite, $K_{PQ} : Y \rightarrow \operatorname{dom} L \cap \ker P$ telle que $K_{PQ} = K_P(I - Q)$ désigne l'inverse générale de L .

1.3.1 Théorème de schwardz

Théorème 1.1 [25] : *Soient E et F des espaces vectoriels réels de dimension finie et $U \subset E$ un ouvert, si f appartient à $C^2(U, F)$, on a, pour tout $(h, k) \in E^2$:*

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

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

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

1.3.2 Rayon spectral

Remarque 1.2 Si $A = M_n(C)$ est l'algèbre des matrices carrées complexes de taille $n \times n$, le spectre d'une matrices $a \in A$ est l'ensemble des valeurs propres de la matrice.

Remarque 1.3 Mais dans le cas plus général où $A = \mathcal{L}(X)$ est l'algèbre des endomorphismes d'un espace de banach X de dimension infinie, il est important de savoir tout de suite que $\sigma(T)$, pour $T \in \mathcal{L}(X)$, est en général plus grand que l'ensemble des valeurs propres (qui peut être vide, alors que le spectre n'est jamais vide).

1.4 Flots définis par des équations différentielles ordinaires

Soit l'équation différentielle linéaire à coefficients constants

$$\dot{x} = ax \tag{1.7}$$

La solution est donnée par $x(t) = \exp(at)x(0)$, et elle est définie sur \mathbb{R} tout entier. Soit l'application

$$\begin{aligned} \psi : \quad & \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R} \\ t & \longrightarrow \psi(x, y) = \exp(At)x_0 \end{aligned}$$

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

Remarque 1.4 $\psi(\cdot, x_0)$ est la trajectoire de la solution qui passe par x_0 . Si on fait varier x_0 et t , on obtient ce qu'on appelle un flot.

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

$$\dot{x} = f(x) \tag{1.8}$$

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

$$\begin{cases} x'(t) = f(x(t)), & t \in (0, b), \\ x(0) = x_0, \end{cases} \tag{1.9}$$

[19] Soit U un ouvert de \mathbb{R}^n , $f \in C^1(U)$, pour $x_0 \in U$ on note par $\psi(\cdot, x_0)$ la solution de () définie sur son intervalle maximale $J(x_0)$.

pour $t \in J(x_0)$ l'ensemble des applications $\psi_t(x_0) = \psi(t, x_0)$ s'appelle le flot de l'équation différentielle $x'(t) = f(x(t))$

Remarque 1.5 L'application $\psi : J(x_0) \rightarrow \mathbb{R}^n, t \rightarrow \psi(t, x_0)$, représente une trajectoire, passant par x_0 à l'instant 0

Théorème 1.2 [19] Soit f de classe C^1 sur un U de \mathbb{R}^n , alors $x_0 \in U, t \in J(x_0)$ et $s \in J(\psi_t x_0)$, on a $s + t \in J(x_0)$ et $\psi_{s+t}(x_0) = \psi_s(\psi_t(x_0))$

Définition 1.4 [19] Soit Ω un ouvert de \mathbb{R} tel que $0 \in \Omega$ et $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction différentielle sur $\Omega \setminus \{0\}$,

1. V est dite définie positive si :
 - (i) $V(0) = 0$,
 - (ii) $V(u) > 0$ pour $u \in \Omega \setminus \{0\}$.
2. V est dite définie négative, si $-V$ est définie positive.
3. V est dite semi-définie positive si :
 - (i) $V(0) = 0$,
 - (ii) $V(u) \geq 0$ pour tout $u \in U$.
4. V est dite semi-définie négative si $-V$ est semi-définie positive.

1.5 Stabilité des équilibres

Concepts de stabilité

On se donne l'équation différentielle suivante :

$$\begin{cases} x'(t) = f(x), \\ x(0) = x_0, \end{cases} \quad (1.10)$$

où $f : \Omega \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction de classe C^1 , et x^* un point d'équilibre du système. [26] L'équilibre x^* de (1.10) est dite stable si pour tout $\varepsilon > 0$, il existe $\eta > 0$ tel que pour toute solution $x(t)$ de (1.10) on a

$$\|x(0) - x^*\| < \eta \Rightarrow \forall t \geq 0, \quad \|x(t) - x^*\| < \varepsilon.$$

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

Dans ce qui suit, E dénote un espace de Banach sur R ou C

Définition 1.5 [26] Le point fixe 0 d'une application $f : E \rightarrow E$ est lyapunov stable si pour chaque voisinage U de 0 , il existe un autre voisinage $V \subset U$ de 0 tels que $f^n(V) = f(f^{n-1})(V) \forall n \geq 0$

Définition 1.6 [27] Le point fixe 0 est exponentiellement stable s'il existe V ouvert voisinage de 0 , $\gamma > 0$ et $K \in (0, 1)$ tels que 0 est lyapunov stable et $\forall x \in V$
 $\|f^n(x)\| \leq \gamma K^n, n \rightarrow \infty$

Définition 1.7 [27] Le point fixe 0 d'une application $f : E \rightarrow E$ est asymptotiquement stable s'il est lyapunov stable et s'il existe V tels que $f^n(x) \rightarrow 0$, pour $n \rightarrow \infty, \forall x \in V$

Définition 1.8 [27] L'équilibre x^* de (1.10) est dite instable, s'il existe $\varepsilon > 0$, pour tout $\eta > 0$, tel qu'il existe une solution $x(t)$ de (??) on a

$$\|x(0) - x^*\| < \eta \Rightarrow \forall t \geq 0, \quad \|x(t) - x^*\| \geq \varepsilon.$$

Définition 1.9 [27] L'équilibre x^* de (1.10) est dite asymptotiquement stable s'il est stable, et il existe $r > 0$ tel que pour toute solution $x(t)$ de (??) on a

$$\|x(0) - x^*\| < r \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t) - x^*\| = 0.$$

1.5.2 Stabilité de l'équilibre pour un système linéaire

Considérons le système linéaire

$$\dot{x} = Ax, \tag{1.11}$$

où A est une matrice carrée d'ordre n . Soient $\lambda_1, \dots, \lambda_s$ (avec $s = 1, 2, \dots$) les valeurs propres de la matrice A et x^* le point d'équilibre du système linéaire (1.11).

Théorème 1.3 [20]

- (i) Si les valeurs propres de la matrice A ont des parties réelles nulles ou négatives alors l'équilibre x^* est stable.
- (ii) Si les valeurs propres de la matrice A ont des parties réelles strictement négatives alors l'équilibre x^* est asymptotiquement stable.
- (iii) Si l'une des valeurs propres de A a une partie réelle positive alors l'équilibre x^* est instable.

1.6 Stabilité au sens de Lyapunov

Stabilité des équilibres

La notion de stabilité correspond à l'idée d'un comportement qui dure dans le temps supposons que l'on initialise le système dynamique nonlinéaire en un point voisin d'un point d'équilibre x_0 qu'advient-il de la trajectoire solution ? La réponse à cette question nécessite une description qualitative des trajectoires du système. C'est **le mathématicien russe lyapunov** qui a établi en 1892 les fondements de la théorie moderne de la stabilité les démonstrations utilisent des fonctions auxiliaires appelées aujourd'hui fonction de lyapunov. l'idée directrice des théorèmes de lyapunov consiste à évaluer l'évolution de cette fonction sur les trajectoires du système afin de conclure la décroissance de l'énergie

Considérons un système

$$\dot{x} = f(x), \quad \text{tel que } f(0) = 0, \quad (1.12)$$

où $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction donnée, et Ω un ouvert de \mathbb{R}^n tel que $0 \in \Omega$.

Soient $x^* = 0$ un point d'équilibre de (1.12), et $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction définie dans un voisinage Ω de l'origine et admettant des dérivées partielles continues.

Notation On note par

$$\dot{V}(x) = \frac{\partial V}{\partial x}(x) \cdot f(x) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i}(x) \cdot f_i(x),$$

la dérivée de la fonction V dans la direction du champ de vecteurs f . Cette dérivée s'appelle aussi la dérivée de Lie de V et se note $L_f V$. Pour toute solution $x(t)$ de (1.12) on a

$$\frac{d}{dt} V(x(t)) = \dot{V}(x(t)).$$

Théorème 1.4 (Stabilité au sens de Lyapunov [20]) L'origine du système (1.12) est stable au sens de Lyapunov s'il existe une fonction $V(x)$ telle que :

- (i) $V(x)$ est définie positive,
- (ii) $\dot{V}(x)$ est semi-définie négative.

Une telle fonction est dite **fonction de Lyapunov**

pour la démonstration vous pouvez consulter [26]

Théorème 1.5 (Stabilité asymptotique au sens de Lyapunov [20]) L'origine du système (1.12) est asymptotiquement stable s'il existe une fonction $V(x)$ telle que :

- (i) $V(x)$ est définie positive,
- (ii) $\dot{V}(x)$ est définie négative.

Théorème 1.6 (Théorème de Hatmann-Grobman [20]) Soient $x \in R^n; f \in C^k(I); I \subseteq R^n$

on considère le système suivant :

$$\dot{x} = F(x), x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ x_n \end{pmatrix}, F = \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \\ f_4 \\ f_5 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ f_n \end{pmatrix} \quad (1.13)$$

et soit x_0 un point fixe (d'équilibre) de ce système. La fonction F peut être développée par la série de Taylor au voisinage de point x_0 comme suit :

$$F(x) = F(x_0) + J_F(x - x_0) \quad (1.14)$$

avec $J_F(x_0)$ est la matrice Jacobienne de la fonction F définie par :

$$J_F(x_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{pmatrix} \quad (1.15)$$

Comme $F(x_0) = x_0$, alors l'équation redevient :

$$\dot{x} = J_F(x - x_0) \simeq Ax \quad (1.16)$$

$A = J_F \in M(\mathbb{R})$ L'écriture (1.16) veut dire que le système (1.13) est linéarisé.

Si $J_F(x_0)$ admet des valeurs propres non nulles ou imaginaires pures, alors il existe un homéomorphisme qui transforme les orbites du flot non linéaire vers celles du flot linéaire dans certain voisinage U de x_0 : Ce théorème va nous permettre de lier la dynamique du système non linéaire (1.13) à la dynamique du système linéarisé (1.16) :

1.7 Notions de bifurcation

Dans la modélisation, un paramètre de contrôle r peut affecter le régime subi par un système. De ce fait, une modification continue de ce paramètre entraîne en général un changement continu de comportement.

Cependant, dans certaines situations, un changement qualitatif se produit lorsque le paramètre de contrôle r passe par une certaine valeur critique r_c . Un tel changement qualitatif, équivalent à une transition de phase, est appelé bifurcation ,

Définition 1.10 [26] On considère l'équation $\{F(x, \lambda) = 0 \text{ où } \lambda \in \mathbb{R}^n\}$ vecteur représente les paramètres du problème , $x \in \mathbb{R}^n$

$\{S_\lambda = \lambda \in \mathbb{R}^n \mid F(\lambda, x) = 0\}$ en générale , l'ensemble des solutions de S_λ depend du paramètre λ on dira que $\lambda_0 \in \mathbb{R}^n$ est un vecteur de bifurcation si l'ensemble S_λ change sa nature lorsque λ passe par λ_0

Proposition 1.1 [20] Si x^* est un point de bifurcation $f(x, \lambda) = 0$ alors $f'_x(x^*, 0) \in L(E \times F)$ n'est pas inversible soit $f \in C^2(\mathbb{R} \times E, F)$ et soit $x^* \in \mathbb{R}$ tels que $L = f'_x(x^*, 0)$ n'est pas inversible

Soit $V = \text{Ker}(L)$ et $R = \text{Im}L$.

On suppose

(1) (V) a un complément topologique W dans E

(2) (R) est fermé et a un complément topologique Z dans F

Si (1)(2) sont vérifiées (W et Z sont fermés) alors $E = V \oplus W, F = R \oplus Z$

En particulier, pour n'importe quel $u \in E$ il existe un unique $v \in V$ et un unique $w \in W$ tels que $u = v + w$. De même, on peut définir les projections conjuguées P et Q de F sur Z et R respectivement.

Soient $u = v + w$ avec $v \in P$ et $w \in Q$ alors $[Pf(x, v + w) = 0, Qf(x, v + w) = 0]$ est équivalent à $f(x, \lambda) = 0$ la première équation s'appelle l'équation de bifurcation et la dernière équation s'appelle l'équation auxiliaire

1.7.1 Diagrammes de Bifurcation

La première procédure qu'il faut subir dans la classification des régimes dynamiques est d'obtenir une représentation générale de plusieurs régimes qui sont rencontrés le long de la variation de r . Ceci peut être fait avec l'aide de diagramme de bifurcation. Dans le cas de l'application logistique qui possède une seule variable dynamique, le diagramme de bifurcation est obtenu simplement par tracer un ensemble de valeurs de la suite $\{x_n\}$ comme étant une fonction de r .

1.7.2 Théorème des fonctions implicites

Théorème 1.7 (Théorème des fonctions implicites dans R_3 [26]) : soit $f : U \subset R^3 \rightarrow R$ une fonction de classe C^1 U est un ouvert dans R_3

soit $(x_0, y_0, \eta_0) \in U, f(x_0, y_0, \eta_0) = 0$

on suppose que $\frac{\partial f}{\partial \eta}(x_0, y_0, \eta_0) \neq 0$ alors il existe $I_{x_0}, J_{y_0}, K_{\eta_0}$ des ouverts dans R tel que

1. $\frac{\partial f}{\partial \eta}(x, y, \eta) \neq 0, \forall I_{x_0}, J_{y_0}, K_{\eta_0}$
2. $\forall (x, y) \in I_{x_0}, J_{y_0}$ il existe unique $\eta \in K_{\eta_0}$ telle que $f(x, y, \eta) = 0$ il existe une fonction

$$\begin{aligned} \varphi : I_{x_0} \times J_{y_0} &\rightarrow K_{\eta_0} \\ (x, y) &\longrightarrow \varphi(x, y) \end{aligned}$$

est une fonction de classe C^1 $f(x, y, \varphi(x, y)) = 0, \forall (x, y) \in I_{x_0} \times J_{y_0}, \varphi(x_0, y_0) = \eta_0$ de plus

$$\frac{d\varphi}{dx}(x, y) = \frac{-\frac{\partial f}{\partial x}(x, y, \eta)}{\frac{\partial f}{\partial \eta}(x, y, \eta)} \text{ et } \frac{d\varphi}{dy}(x, y) = \frac{-\frac{\partial f}{\partial y}(x, y, \eta)}{\frac{\partial f}{\partial \eta}(x, y, \eta)}$$

Théorème 1.8 [20] : Soient E, F et G des espaces de Banach, U un ouvert $\subset E \times F$ $(x_0, y_0) \in U$

$f : E \times F \rightarrow G$ une application de classe C_1 Supposons que $D_y f(x_0, y_0) = \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0)$

soit inversible c.a.d $D_y f(x_0, y_0) \in Iso(E, G)$

posons $z_0 = f(x_0, y_0)$, alors il existe un ouvert $V \ni (\eta_0, y_0) \subset G \times F$ il existe une application $\varphi : V \rightarrow E$ tel que

1. $(\varphi(\eta_0, y), y) \in U, \forall (\eta, y) \in U$
2. $f(\varphi(\eta_0, y), y) = \eta$
3. $(Df)(\eta_0, y_0) = \left(\frac{\partial f}{\partial x}\right)^{-1}(x_0, y_0)$

1.7.3 Réduction de lyapunov-schmidt

Théorème 1.9 (Théorème de réduction de lyapunov-schmidt [20])

: soient X, Y deux espaces de banach sur K est une application $f \in C^k(U, Y)$, $K \geq 1$ où U est un ouvert dans $K \times X$

supposons qu'il existe $(\lambda_0, x_0) \in U$ $F(\lambda_0, x_0) = 0$ tel que $A = \left(\frac{\partial F}{\partial \lambda \partial x}\right)(\lambda_0, x_0) = \partial F$ est un opérateur de fredholm tel que $: N(A) \neq 0$. alors $\exists U_0 \subset U$ et $V \subseteq K \times X$ et deux applications Ψ, Φ telles que $\Psi \in C^k(U, X)$ et $\Phi \in C^k(U, K)$ tel que :

1. $\alpha = \text{codi}R(A)$
2. $(\lambda, x) \in U_0$ et $F(\lambda, x) = 0 \Leftrightarrow \exists \zeta \in N(A)$ et $(\lambda, \zeta) \in U, \Phi(\lambda, \zeta) = 0$ et $\Psi(\lambda, \zeta) = 0$
3. $(\lambda_0, x_0) \in U_0$ tel que $(\lambda_0, U) \in U$ et $\Psi(\lambda_0, 0) = 0$

1.7.4 Portrait de phase

Définition 1.11 [20] le portrait de phase de l'équation $\dot{x}(t) = f(x(t))$

$f \in C^1(\mathbb{R}^d, \mathbb{R}^d)$ est le dessin de l'ensemble des trajectoires

$$\{x_a(t); a \in \mathbb{R}^d, t \in J_a\}$$

Chapitre 2

Modèle mathématique linéaire

2.1 Modèle mathématique linéaire

2.1.1 Modélisation de tumeur du cancer

le Modèle : *le modèle général de la tumeur hétérogène avec résistance induite a été proposé par panetta [9] il est de la forme :*

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = (r_1 - d_1(t))x \\ \frac{dy}{dt} = b_1 d_1(t)x + (r_2 - d_2(t))y \end{cases} \quad (2.1)$$

résolvons l'équation (2.1) :

$$\begin{aligned} (2.1) \frac{dx}{dt} = (r_1 - d_1(t))x &\Rightarrow \frac{dx}{x} = (r_1 - d_1(t))dt \Rightarrow \int_0^t \frac{dx}{x} = \int_0^t (r_1 - d_1(s))ds \\ &\Rightarrow \ln x(t) - \ln x_0 = r_1 t - \int_0^t d_1(s)ds \\ &\Rightarrow x(t) = x_0 \exp\left(r_1 t - \int_0^t d_1(s)ds\right) \end{aligned}$$

résolvons l'équation (2.1)

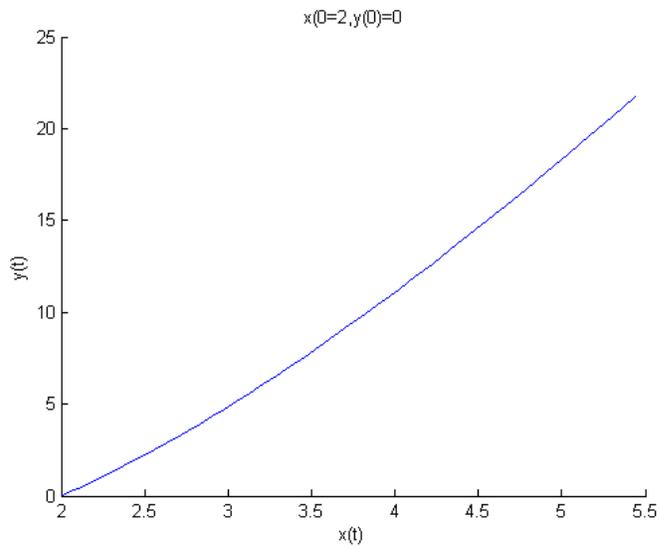


FIGURE 2.1: le plan de phase de l'équation (2.1)

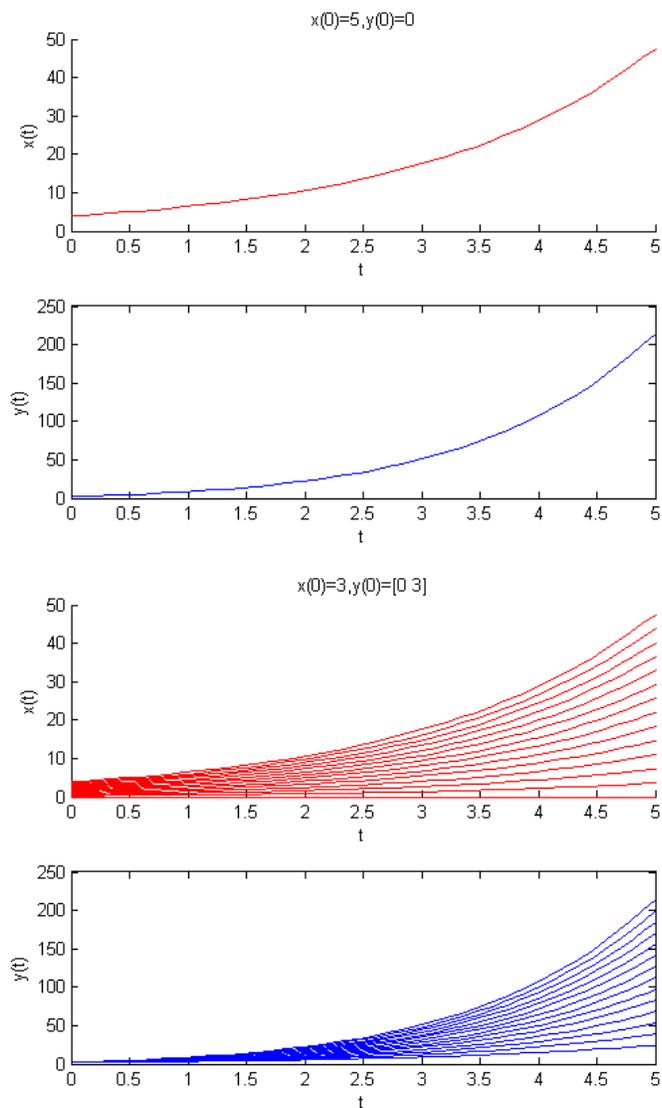


FIGURE 2.2: le comportement de la solution de l'équation (2.1)

$$\begin{aligned}
(2.1) \Rightarrow \frac{dy}{dt} &= b_1 d_1(t)x + (r_2 - d_2(t))y \\
\Rightarrow \frac{dy}{dt} - (r_2 - d_2(t))y &= b_1 d_1(t)x \\
\Rightarrow \left(\frac{dy}{dt} - (r_2 - d_2(t))y\right)e^{-\int_0^t (r_2 - d_2(s))ds} &= b_1 d_1(t)x e^{-\int_0^t (r_2 - d_2(s))ds} \\
\Rightarrow \frac{dy}{dt} (ye^{-\int_0^t (r_2 - d_2(s))ds}) &= b_1 d_1(s)x e^{-\int_0^t (r_2 - d_2(s))ds} \\
\Rightarrow y(t)e^{-\int_0^t (r_2 - d_2(s))ds} - y(0) &= \int_0^t b_1 d_1(r)x(r)e^{-\int_0^r (r_2 - d_2(s))ds} dr \\
\Rightarrow y(t) &= y(0)e^{\int_0^t (r_2 - d_2(s))ds} + e^{\int_0^t (r_2 - d_2(s))ds} \int_0^t b_1 d_1(r)x(r)e^{-\int_0^r (r_2 - d_2(s))ds} dr \\
\Rightarrow y(t) &= y(0)e^{\int_0^t (r_2 - d_2(s))ds} + \int_0^t b_1 d_1(r)x(r)e^{\int_r^t (r_2 - d_2(s))ds} dr
\end{aligned}$$

où x représente la masse cellulaire sensible et y représente la masse cellulaire résistante $0 \leq b_1 \leq 1$ est le taux d'induction $0 - 50$ pourcentage $d_1(t)$ et $d_2(t)$ sont des fonctions périodiques τ_1 et τ_2 respectivement, qui représente le taux de cellules perdues

2.1.2 Le cas de la thérapie de pulsion :

une méthode qui convient de simplifier le modèle à un état très contrôlé facilement est de considérer que les effets de médicaments sont instantanés il ya une réduction immédiate de la masse cellulaire avec chaque dose on appelle cette thérapie de pulsation on a $x_{n\tau}^-$ $y_{n\tau}^-$ représentent les masses cellulaires juste prioritaires à la $n - i$ ème dose

chimiothérapeutique $x_{n\tau}^+$ $y_{n\tau}^+$ représentent les masses cellulaires just après la n -ième dose chimiothérapeutique (n) :représente le nombre de la dose , τ est la durée de la dose $f(D)$ une fonction de la dose représente la fraction de survie des cellules sensibles à la drogue A $\tilde{f}(D)$ une fraction de dose D représente la fraction de survie résistante à la drogue A mais affectée par la drogue résistante non croisé B et $R(D)$ représente le pourcentage de cellules induites à la résistance comme une fonction de dose cela peut s'échelonner de très petit à 30–50 pourcentage dans l'équation (2.2) $[f(D)(1 - R(D))]$ représente le pourcentage de cellules sensibles quant à $AVG[\tilde{f}(D)f(D)]R(D)$ en équation (2.3) représente le poucentage des cellules sensibles qui survivent une moyenne avantaagée des A et B ensemble sur la n -ième dose et deviennent résistantes une forme suggérée de cette moyenne avantaagée est :

$$AVG[\tilde{f}(D)f(D)]R(D) = f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D) \quad (2.2)$$

on a si $\alpha = 0$ alors la drogue A a aucun effet sur les cellules induites mais , si $\alpha = 1$ alors la drogue B a aucun effet sur les cellules induites dans l'absence de chimiothérapie les deux sous populations croissent exponentiellement et indépendamment , donc la seule interaction entre les deux populations dans ce modèle spécifique est dans les cellules sensibles étant induite à la résistance par les médicaments chimiothérapeutiques on considère comment les paramètres à pulsation se relie avec ceux du modèle original premièrement , ici les termes $[f(D)(1 - R(D))]$ et $d_1(t)$ tous deux décrivent les effets de la drogue sur les cellules sensibles si $[f(D)(1 - R(D))]$ est petite , observe que :

$$f(D)(1 - R(D))\alpha \frac{1}{\langle d_1(t) \rangle_{\tau 1}} \quad (2.3)$$

d'une façon similaire , on observe que pour les effets de drogue sur la masse cellulaire résistante dans le modèle pulsé eq(2.3),une petite $\tilde{f}(D)$ encore représente une forte dose c'est à dire peu de cellules survivent dans la dose cela est équivalent a a un large $\langle d_2(t) \rangle_{\tau 2}$ ainsi pour la masse cellulaire résistante , on observe que :

$$\tilde{f}(D)\alpha \frac{1}{\langle d_2(t) \rangle_{\tau 2}} \quad (2.4)$$

finalment , on peut comparer les paramètres d'induction des deux formes du modèle ,les effets de la résistance induite en équation (2.3) sont modélisés par :

$$bd_1(t)etAVG[\tilde{f}(D)f(D)]R(D) \quad (2.5)$$

respectivement. En utilisant les équations (2.4), (2.5) alors :

$$b\alpha\left(\frac{\tilde{f}(D)}{f(D)}\right)^{1-\alpha}\frac{R(D)}{1-R(D)} \quad (2.6)$$

delà,on voit qu'un petit(b) est équivalent ou bien à un $R(D)$ seulement un faible pourcentage de cellules sensibles sont induites à la résistance ou $\tilde{f}(D) \ll f(D)$ les drogues affectant les cellules résistantes sont beaucoup plus fortes que celles affectant les cellules sensibles (cela n'est pas probablement le cas) maintenant ,on analysera le modèle pulsée dans une manière similaire à celle dans [14]et [16] d'abord,notons que l'équation (2.1) découle de (2.7) ainsi, on peut premièrement considerer juste la condition qui mènera à la destruction de la cellule sensible en résolvant l'équation (2.7) sur l'intervalle $n\tau \leq t < (n+1)\tau$ on a :

$$\frac{dx}{dt} = r_1x, x_{n\tau}^+ = [f(D)(1-R(D))]x_{n\tau}^- \quad (2.7)$$

$$(2.7) \Rightarrow \frac{dx}{x} = r_1dt \Rightarrow \int_{t_0}^t \frac{dx}{x} = \int_{t_0}^t r_1dt \Rightarrow \ln(x(t)) - \ln x(t_0) = r_1(t - t_0)$$

$$\Rightarrow x(t) = x(n\tau)^+ e^{r_1(t-n\tau)}$$

$$\Rightarrow x((n+1)\tau) = x(n\tau)^+ e^{r_1\tau}$$

$$\Rightarrow x((n+1)\tau) = [f(D)(1-R(D))]x_{n\tau}^- e^{r_1\tau}$$

$$\Rightarrow x_{(n+1)\tau} = [f(D)(1-R(D))]x_{n\tau}^- e^{r_1\tau}$$

on pose : $k = f(D)(1-R(D))e^{r_1\tau}$ alors

$$x_{(n+1)\tau} = kx_{n\tau}^- = k^2x_{(n-1)\tau}^- = k^3x_{(n-2)\tau}^- = k^{n+1}x(0) \quad (2.8)$$

$$x_{(n)\tau} = k^n x(0) \quad (2.9)$$

De (2.8)(2.9) on a

$$\frac{x_{(n+1)\tau}^-}{x_{n\tau}^-} = k \quad (2.10)$$

$$x_{(n+1)\tau} = kx_{n\tau}^- \Rightarrow x((n+1)\tau)^- = [f(D)(1 - R(D))]x_{n\tau}^- e^{r_1\tau}$$

où $x_{n\tau}$ est la masse cellulaire sensible à un temps $n\tau$ (c'est à dire la valeur initiale sur un intervalle donné) en prenant en compte la condition pulsée pour l'eq (2.7), qui décrit l'état des cellules sensibles au commencement de chaque dose ainsi, la condition pour les cellules sensibles à être détruites est

$$f(D)(1 - R(D))e^{r_1\tau} \leq 1 \quad (2.11)$$

prochainement, considérons les effets sur la masse cellulaire résistante y , la solution à l'équation résistante sur l'intervalle $n\tau \leq t < (n+1)\tau$ est

$$\frac{dy}{dt} = r_1 y, y_{n\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{n\tau}^- + AVG(\tilde{f}(D)f(D))R(D)x_{n\tau}^- \quad (2.12)$$

$$(2.12) \Rightarrow \frac{dy}{y} = r_2 dt \Rightarrow \int_{t_0}^t \frac{dy}{y} = \int_{t_0}^t r_2 dt \Rightarrow \ln(y(t)) - \ln y(t_0) = r_2(t - t_0)$$

$$\Rightarrow y(t) = y(n\tau)^+ e^{r_1(t-n\tau)}$$

$$\Rightarrow y((n+1)\tau) = y(n\tau)^+ e^{r_2\tau}$$

sachant que :

$$y_{n\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{n\tau}^- + AVG(\tilde{f}(D)f(D))R(D)x_{n\tau}^-$$

alors :

$$y((n+1)\tau) = \tilde{f}(D)y_{n\tau}^- + AVG(\tilde{f}(D)f(D))R(D)x_{n\tau}^- e^{r_2\tau}$$

par suite :

$$y_{(n+1)\tau} = (\tilde{f}(D)y_{n\tau}^- + AVG(\tilde{f}(D)f(D))R(D)x_{n\tau}^-)e^{r_2\tau}$$

où $y_{n\tau}$ est la masse cellulaire résistante à un temps t , dans ce cas l'équation de différence décrivant l'état des cellules résistantes est et la condition pour les cellules résistantes à être détruites, soit donnés que les cellules sensibles sont détruites

$$\tilde{f}(D)e^{r_2\tau} < 1 \quad (2.13)$$

2.1.3 NADIR

si les deux conditions (2.11) et (2.13) sont retenues alors la tumeur sera éradiquée mais, dans beaucoup de cas $\tilde{f}(D) \equiv 1$ ou au moins la conditions (2.13) n'est pas retenue c'est à dire, les drogues ont peu ou nul effet sur les cellules résistantes dans ce cas, il est important de connaître combien de doses du médicament peut être administrées avant que la tumeur totale puisse arrêter de regresser,

$$\frac{y_{n\tau}}{x_{n\tau}} = 1 \quad (2.14)$$

soit donnés cela tous les autres paramètres sont fixes parce que on a explicitement les deux $x_{n\tau}$ et $y_{n\tau}$ pour ce modèle on peut analytiquement trouver le nadir premièrement on a

$$y_{(n+1)\tau} = (\tilde{f}(D)y_{n\tau}^- + AVG(\tilde{f}(D)f(D))R(D)x_{n\tau}^-)e^{r_2\tau}, \quad (2.15)$$

$$x_{(n+1)\tau} = f(D)(1 - R(D))e^{r_1\tau}x_{n\tau} \quad (2.16)$$

De (2.15)(2.16) on a

$$\frac{y_{(n+1)\tau}}{x_{(n+1)\tau}} = \frac{\tilde{f}(D)}{f(D)(1 - R(D))}e^{(r_1-r_2)\tau} \frac{y_{n\tau}}{x_{n\tau}} + \frac{AVG(\tilde{f}(D)f(D))R(D)}{f(D)(1 - R(D))}e^{(r_1-r_2)\tau} \quad (2.17)$$

on pose : $u_n = \frac{y_{n\tau}}{x_{n\tau}}$, $\Theta = \frac{\tilde{f}(D)}{f(D)(1-R(D))}e^{(r_1-r_2)\tau}$ si on pose : $\Theta = 1$ alors

$$\Theta = \frac{\tilde{f}(D)}{f(D)(1-R(D))} e^{(r_1-r_2)\tau} = 1 \Rightarrow f(D)(1-R(D)) = \tilde{f}(D)e^{(r_1-r_2)\tau}$$

$$\Rightarrow \tau = \frac{\ln\left(\frac{f(D)(1-R(D))}{\tilde{f}(D)}\right)}{(r_1-r_2)}$$

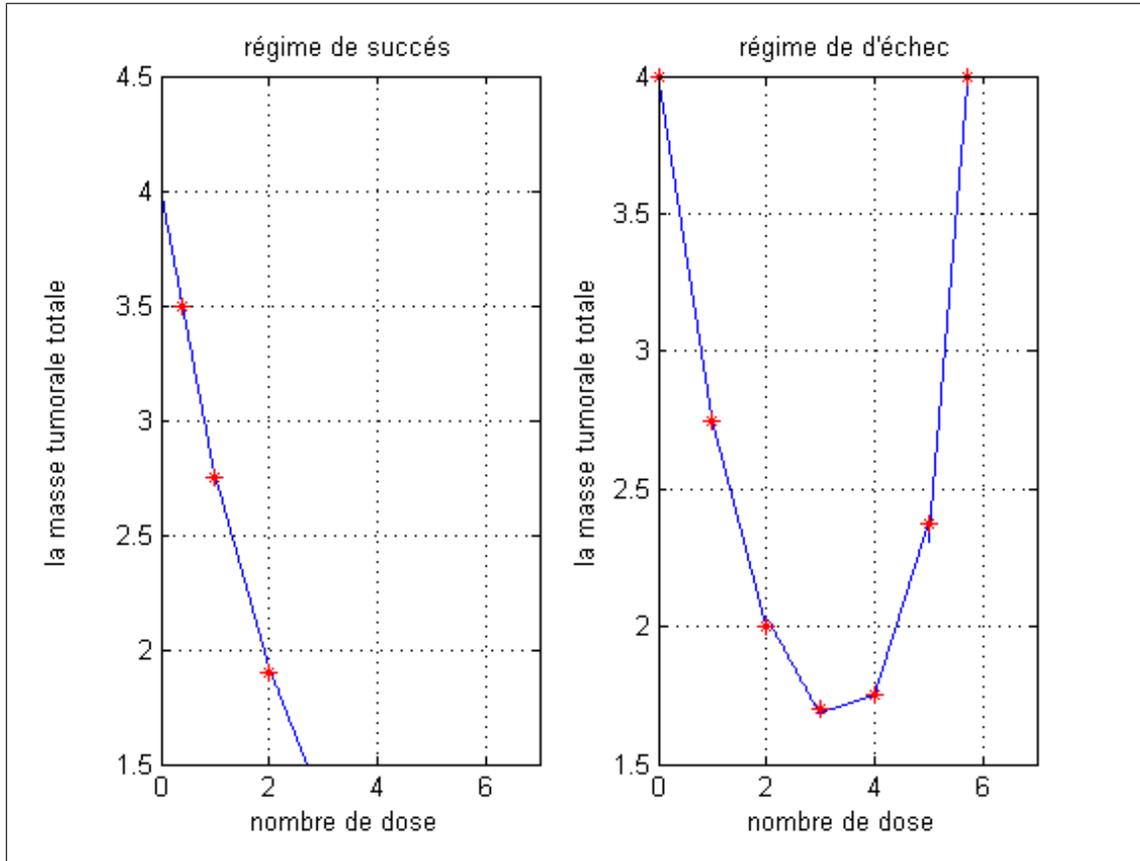


FIGURE 2.3: la masse de tumeur totale en fonction des nombres de dose :(gauche régime de succès) :(droite régime d'échec

on pose : $\Phi = \frac{AVG(\tilde{f}(D)f(D))R(D)}{f(D)(1-R(D))} e^{(r_1-r_2)\tau}$

On arrive à l'équation de difference :

$$u_{n+1} = \Theta u_n + \Phi \quad (2.18)$$

d'ou on a

$$u_1 = \Theta u_0 + \Phi$$

$$u_2 = \Theta(\Theta u_0 + \Phi) = \Theta^2 u_0 + \Theta\Phi + \Phi$$

$$u_3 = \Theta(\Theta^2 u_0 + \Theta\Phi + \Phi) + \Phi$$

En utilisant le raisonnement par recurence ,on trouve

$$u_n = \Theta^n u_0 + \Phi(1 + \Theta + \Theta^2 + \dots \dots \Theta^{n-1})$$

Donc ,on a

$$u_n = \Theta^n u_0 + \Phi \left(\frac{\Theta^n - 1}{\Theta - 1} \right) \quad (2.19)$$

Pour trouver le Nadir ,établissons l'équation (2.19) égale à 1

$$(2.19) \Rightarrow \Theta^n u_0 (\Theta - 1) + \Phi(\Theta^n - 1) = (\Theta - 1) \Rightarrow \Theta^{n+1} u_0 - \Theta^n u_0 + \Phi\Theta^n - \Phi - \Theta + 1 = 0$$

$$\Rightarrow \Theta^n (\Theta u_0 - u_0 + \Phi) = (\Phi + \Theta - 1)$$

$$\Rightarrow \Theta^n = \left(\frac{\Phi + \Theta - 1}{(\Theta - 1)u_0 + \Phi} \right)$$

$$\Rightarrow \ln \Theta^n = \ln \left(\frac{\Phi + \Theta - 1}{((\Theta - 1)u_0 + \Phi)} \right)$$

$$\Rightarrow n \ln \Theta = \ln \left(\frac{\Phi + \Theta - 1}{((\Theta - 1)u_0 + \Phi)} \right)$$

$$\Rightarrow n = \frac{\ln \left(\frac{\Theta - 1 + \Phi}{(\Theta - 1)u_0 + \Phi} \right)}{\ln \Theta}$$

et le Nadir s'écrit sous la forme :

$$NADIR = \left[\left(\frac{\ln \left(\frac{\Theta - 1 + \Phi}{(\Theta - 1)u_0 + \Phi} \right)}{\ln \Theta} \right) \right] + 1 \quad (2.20)$$

où $[x]$ désigne la partie entière de x .

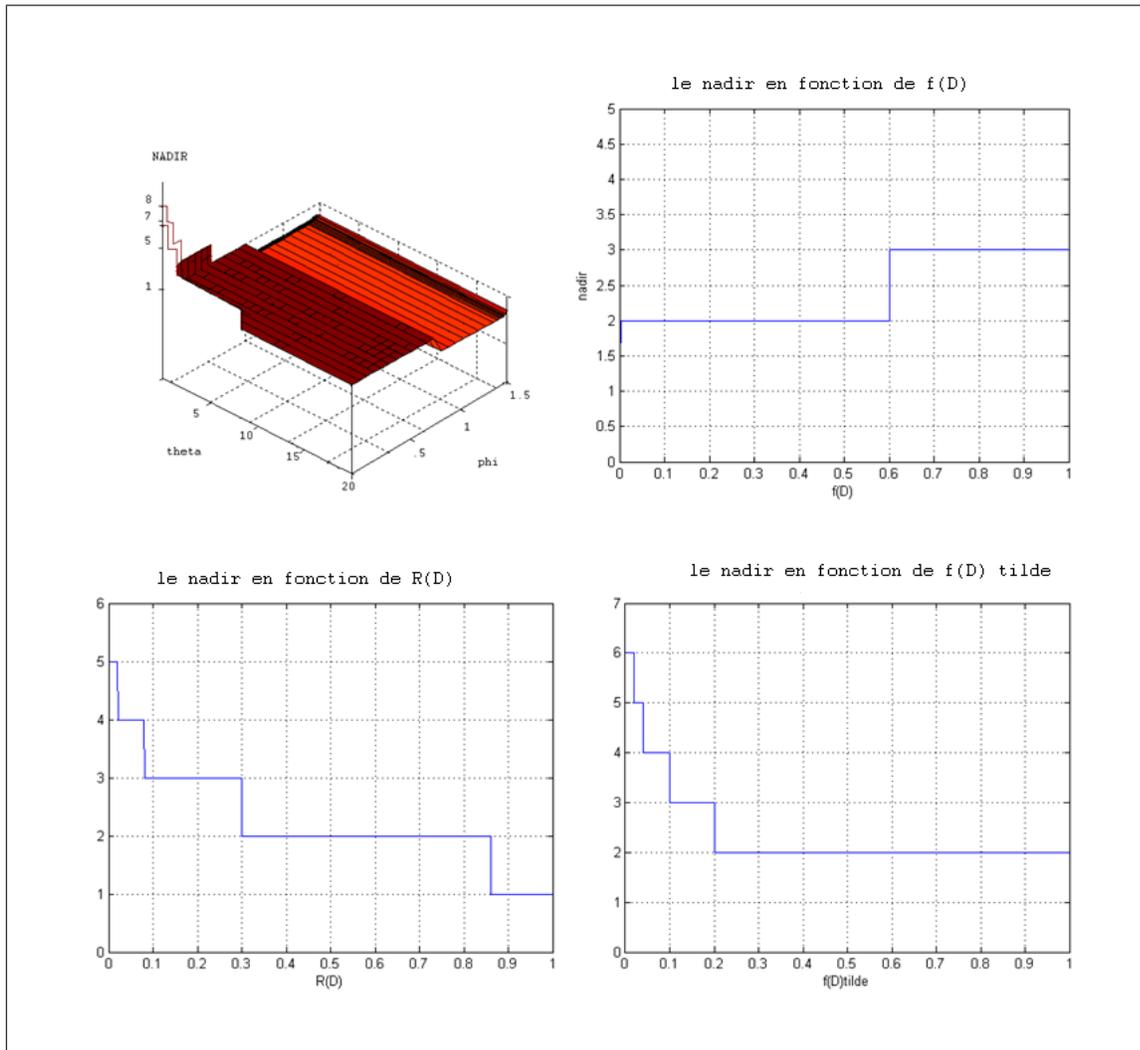


FIGURE 2.4:

de la figure (2.2) plus haute gauche ,on observe que le nadir est plus haut pour Θ à coté de 1 et Φ à coté 0 cela peut relier à $R(D)$ étant petite (petite résistance induite) et $f(D) \simeq \tilde{f}(D)$ (et que le médicament tue sont très similaires). fig 2 plus haute droite ,gauche plus basse et plus basse droite montre que le nadir tout en respectant $f(D)$ $\tilde{f}(D)$, $R(D)$ en utilisant la moyenne définie en equation (1.6) avec $\alpha = 0,8$

2.1.4 Chimiothérapie de combinaison

une question n'est pas complètement comprise soit mathématiquement ou cliniquement, dans quelle combinaison devront les médicaments multiples chimiothérapeutiques être donnés on utilisera la version pulsée de notre modèle pour bien comprendre que peut être demandé en faisant la décision sur comment administrer la chimiothérapie de combinaison un sens de poser la question .

est il meilleur de donner des combinaisons de drogue résistantes non croisées (A et B) en séquence ($A \Rightarrow A \Rightarrow A \dots B \Rightarrow B \Rightarrow B \dots$) ou bien en combinaison

($A \Rightarrow B \Rightarrow A \dots B \Rightarrow A \Rightarrow B \dots$) pour répondre à cette question, on a premièrement besoin de définir une issue pour décrire le groupe ou la combinaison de traitements on définira un cycle comme le temps utile de donner une combinaison complète de drogues, par exemple ($A \Rightarrow B \Rightarrow A \Rightarrow B \Rightarrow \dots$) a un cycle de 2τ et ($A \Rightarrow A \Rightarrow B \Rightarrow B \Rightarrow \dots$) a un cycle de 4τ , où τ est la période de chaque traitement premièrement on comparera le cas 1 en donnant deux drogues simultanément chaque 2τ (c'est à dire $AB \Rightarrow AB \Rightarrow AB \dots$) avec le cas 2 en alternant les drogues chaque τ alors on distinguera trois cases

2.1.5 Cas 1 :

($A \Rightarrow B \Rightarrow A \Rightarrow B \dots$) chaque τ pour le cas 2 les données vont changer selon le traitement, par exemple :

pour A on a $x_{\tau}^{+} = f(D)(1 - R(D)x_{\tau}^{-}$

pour B on a $x_{2\tau}^{+} = x_{2\tau}^{-}$

pour A on a $x_{3\tau}^+ = f(D)(1 - R(D)x_{3\tau}^-$

pour B on a $x_{4\tau}^+ = x_{4\tau}^-$

on résoud l'équation (2.7)

$$x_\tau = x_0 e^{r_1 \tau} \text{ sur } [0, \tau]$$

$$x_{2\tau} = x_\tau^+ e^{r_1 \tau} \text{ sur }]\tau, 2\tau]$$

$$x_{3\tau} = x_{2\tau}^+ e^{r_1 \tau} \text{ sur }]2\tau, 3\tau]$$

$$x_{4\tau} = x_{3\tau}^+ e^{r_1 \tau} \text{ sur }]3\tau, 4\tau]$$

alors d'après les conditions mentionnées on écrira :

$$x_\tau = x_0 e^{r_1 \tau} \text{ sur } [0, \tau]$$

$$x_{2\tau} = f(D)(1 - R(D)x_0 e^{2r_1 \tau} \text{ sur }]\tau, 2\tau]$$

$$x_{3\tau} = f(D)(1 - R(D)x_0 e^{3r_1\tau} \text{ sur }]2\tau, 3\tau]$$

$$x_{4\tau} = f(D)(1 - R(D)^2 x_0 e^{4r_1\tau} \text{ sur }]3\tau, 4\tau]$$

$$x_{8\tau} = f(D)(1 - R(D)^4 x_0 e^{8r_1\tau} \text{ sur }]7\tau, 8\tau]$$

on pose : $k = f(D)(1 - R(D))e^{2r_1\tau}$

$$\text{alors : } x(4(n+1)\tau) = k^{2(n+1)}x(0) \quad (2.21)$$

$$x(4n\tau) = k^{2n}x(0) \quad (2.22)$$

De (2.21)(2.22) on a

$$x(4(n+1)\tau) = (f(D)(1 - R(D))e^{2r_1\tau})^2 x(4n\tau) \quad (2.23)$$

pour les equations de deuxième phase :

$$y_\tau = y(0)e^{r_2\tau} \text{ sur }]0, \tau]$$

$$y_{2\tau} = y_\tau e^{r_2\tau} \text{ sur }]\tau, 2\tau]$$

$$y_{3\tau} = y_{2\tau} e^{r_2\tau} \text{ sur }]2\tau, 3\tau]$$

$$y_{4\tau} = y_{2\tau} e^{r_2 \tau} \text{ sur }]3\tau, 4\tau]$$

les données vont changer selon le traitement, par exemple :

$$y_{n\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{n\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{n\tau}^-$$

pour A on a $y_\tau^+ = y_\tau^- + f(D)R(D)x_\tau^-$

pour B on a $y_{2\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{2\tau}^-$

pour A on a $y_{3\tau}^+ = y_{3\tau}^- + f(D)R(D)x_{3\tau}^-$

pour B on a $y_{4\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{4\tau}^-$

$$y_{(n+4)\tau} = e^{2r_2\tau} \tilde{f}(D)[e^{2r_2\tau} \tilde{f}(D)y_{n\tau}^- + f(D)^\alpha R(D)e^{r_2\tau} \tilde{f}(D) + f(D)(1 - R(D))e^{2r_1\tau} x_{n\tau}^-] \quad (2.24)$$

les deux ont les mêmes conditions pour l'eradication de la tumeur c'est à dire

$$f(D)(1 - R(D))e^{2r_1\tau} < 1 \quad (2.25)$$

$$\tilde{f}(D)e^{2r_2\tau} < 1 \quad (2.26)$$

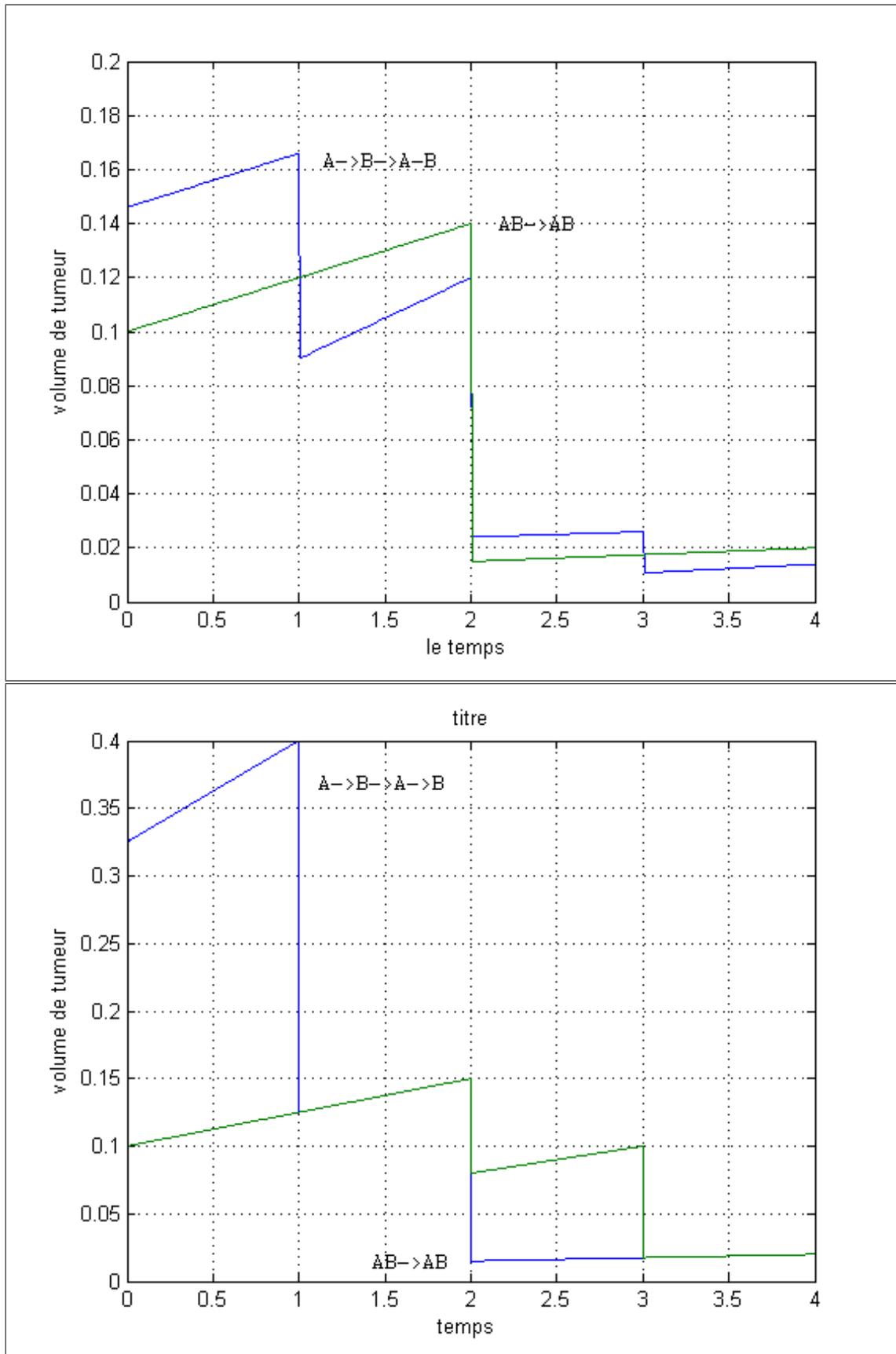


FIGURE 2.5: volume de tumeur totale en fonction du temps : au dessous pour $\alpha = 0$: au dessus pour $\alpha = .5$

mais cela n'indique pas quel cas éradiquera le cas rapidement pour faire cela ,on comparera les résultats de chaque cas sur un cycle avec le poids de la tumeur initiale étant totalement sensibles utilisant les equations (2.26) – (2.30) on peut montrer que pour $\alpha = 0$ les cas 1 et 2 sont équivalents à la fin de chaque cycle et pour $0 < \alpha < 1$, le cas 2 a une petite masse cancéreuse que le cas 1 à la fin de cycle (figure(2.3)).

prochainement , on comparera le cas 2 ($A \Rightarrow B \Rightarrow A \Rightarrow B \dots$) avec le cas 3, ($A \Rightarrow A \Rightarrow B \Rightarrow B \Rightarrow A \Rightarrow A \dots$) encore, on laissera le poids de tumeur initial soit totalement sensible ,pour cela on aura besoin de voir la masse de tumeur chaque 4τ ;c'est à dire ,le cycle est 4τ ,

2.1.6 Cas 2

:($A \Rightarrow A \Rightarrow B \Rightarrow B \dots$) chaque τ pour le cas 2 les données vont changer selon le traitement ,par exemple :

pour A on a $x_{\tau}^{+} = f(D)(1 - R(D)x_{\tau}^{-}$

pour A on a $x_{\tau}^{+} = f(D)(1 - R(D)x_{\tau}^{-}$

pour B on a $x_{3\tau}^{+} = x_{3\tau}^{-}$

pour B on a $x_{4\tau}^{+} = x_{4\tau}^{-}$

on résoud l'équation (2.7) on trouve

$$x_\tau = x_0 e^{r_1 \tau} \text{ sur } [0, \tau]$$

$$x_{2\tau} = x_\tau^+ e^{r_1 \tau} \text{ sur }]\tau, 2\tau]$$

$$x_{3\tau} = x_{2\tau}^+ e^{r_1 \tau} \text{ sur }]2\tau, 3\tau]$$

$$x_{4\tau} = x_{2\tau}^+ e^{r_1 \tau} \text{ sur }]3\tau, 4\tau]$$

alors d'après les conditions d'impulsion :

$$x_\tau = x_0 e^{r_1 \tau} \text{ sur } [0, \tau]$$

$$x_{2\tau} = f(D)(1 - R(D)x_0 e^{2r_1 \tau} \text{ sur }]\tau, 2\tau]$$

$$x_{3\tau} = f(D)(1 - R(D)x_0 e^{3r_1 \tau} \text{ sur }]2\tau, 3\tau]$$

$$x_{4\tau} = f(D)(1 - R(D)^2 x_0 e^{4r_1 \tau} \text{ sur }]3\tau, 4\tau]$$

$$x_{8\tau} = f(D)(1 - R(D)^4 x_0 e^{8r_1 \tau} \text{ sur }]7\tau, 8\tau]$$

$$\text{on pose : } k = f(D)(1 - R(D)e^{2r_1 \tau}$$

alors l'équation s'écrit sous la forme :

$$x(4(n+1)\tau) = (f(D)(1 - R(D)e^{2r_1\tau})^2)x(4n\tau) \quad (2.27)$$

pour la tumeur résistante les données vont changer selon le traitement

pour A on a $y_\tau^+ = y_\tau^- + f(D)^\alpha R(D)x_\tau^-$

pour A on a $y_{2\tau}^+ = y_\tau^- + f(D)^\alpha R(D)x_{2\tau}$

pour B on a $y_{3\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{3\tau}^-$

pour B on a $y_{4\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{4\tau}^-$

on résoud l'équation (2.12)

$$y_\tau = y_0 e^{r_2\tau} \text{ sur } [0, \tau]$$

$$y_{2\tau} = y_\tau^+ e^{r_2\tau} \text{ sur }]\tau, 2\tau]$$

$$y_{3\tau} = y_{2\tau}^+ e^{r_2\tau} \text{ sur }]2\tau, 3\tau]$$

$$y_{4\tau} = y_{3\tau}^+ e^{r_2\tau} \text{ sur }]3\tau, 4\tau]$$

d'après les conditions mentionnées

$$y_{\tau}^+ = y_0 e^{r_2\tau} + f(D)^\alpha R(D) x_0 e^{r_1\tau}$$

$$y_{2\tau}^+ = y_0 e^{2r_2\tau} + f(D)^\alpha R(D) x_0 e^{r_1\tau} e^{r_2\tau} + f(D)^\alpha R(D) f(D) (1 - R(D)) x_0 e^{2r_1\tau}$$

$$y_{3\tau} = y_0 e^{3r_2\tau} + f(D)^\alpha R(D) x_0 e^{r_1\tau} e^{r_2\tau} + f(D)^\alpha R(D) f(D) (1 - R(D)) x_0 e^{r_2\tau} e^{2r_1\tau}$$

$$y_{3\tau}^+ = \tilde{f}(D) (y_0 e^{3r_2\tau} + f(D)^\alpha R(D) f(D)^\alpha R(D) e^{2r_2\tau} e^{r_1\tau} + f(D)^\alpha R(D) f(D) (1 - R(D)) x_0 e^{2r_1\tau} e^{r_2\tau})$$

$$y_{4\tau} = \tilde{f}(D) (y_0 e^{4r_2\tau} + f(D)^\alpha R(D) x_0 e^{r_1\tau} e^{3r_2\tau} + f(D)^\alpha R(D) f(D) (1 - R(D)) x_0 e^{2r_2\tau} e^{2r_1\tau})$$

$$y_{4\tau}^+ = \tilde{f}(D)^2 e^{2r_2\tau} (y_0 e^{2r_2\tau} + f(D)^\alpha R(D) f(D) (1 - R(D)) x_0 e^{2r_1\tau} e^{2r_2\tau})$$

par conséquent :

$$y_{(n+4)\tau} = e^{2r_1\tau} \tilde{f}(D)^2 (e^{2r_1\tau} y_{n\tau} + f(D)^\alpha R(D) e^{r_2\tau} (e^{r_2\tau} + f(D) (1 - R(D)) e^{r_1\tau}) x_{n\tau}) \quad (2.28)$$

Notons que les conditions pour l'éradication de tumeur ne change pas à partir des conditions (2.25), (2.26) en comparant le cas 2 et 3 on trouve que si

$$e^{2r_1\tau} < \tilde{f}(D)^2 e^{2r_2\tau} < 1$$

si le cas 2 finit avec une masse cancéreuse plus petite que fait le cas 3, mais cette condition n'est pas retenue si le traitement est efficace, cela parce que la condition (2.26) est retenue ce qui implique que $e^{r_1\tau} < 1$, et cela n'est pas vrai donc, le cas 3 est toujours meilleur que le cas 2 quand on commence avec une tumeur qui est initialement totalement sensible le problème précédent pour déterminer quelle meilleure combinaison qui nous mène à poser la question, est il meilleur de suivre une dose de drogue A avec une dose de drogue A ($A \Rightarrow A$) à

pour A on a $x_{2\tau}^+ = f(D)(1 - R(D))x_{2\tau}^-$

pour B on a $x_{4\tau}^+ = x_{4\tau}^-$

les equations avec les conditions impulsives

$$x_{2\tau} = x(0)e^{2r_1\tau} \text{ sur } [0, 2\tau]$$

$$x_{4\tau} = x(0)f(D)(1 - R(D))e^{4r_1\tau} \text{ sur } [2\tau, 4\tau]$$

$$x_{6\tau} = x(0)f(D)(1 - R(D))e^{6r_1\tau} \text{ sur } [4\tau, 6\tau]$$

on obtient les equations de difference

$$x_{4(n+1)\tau} = (f(D)(1 - R(D))^2)e^{4r_1\tau} x_{4n\tau} \quad (2.29)$$

$$y_{(n+2)\tau} = e^{r_2\tau}(e^{r_2\tau} y_{n\tau} + f(D)^\alpha R(D)(e^{r_2\tau} + f(D)(1 - R(D))^2 e^{r_1\tau}) x_{n\tau}) \quad (2.30)$$

2.1.7 Cas 3

:($AB \Rightarrow AB \Rightarrow AB \dots$)chaque 2τ pour le cas 1 les données sont :

$$AB \ y_{2\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{2\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{2\tau}^-$$

$$AB \ y_{4\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{4\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{4\tau}^-$$

$$AB \ y_{6\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{6\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{6\tau}^-$$

$$y_{2\tau} = y_0 e^{2r_2\tau} \text{ sur }]2\tau, 4\tau]$$

$$y_{4\tau} = y_{2\tau}^+ e^{2r_2\tau} \text{ sur }]4\tau, 6\tau]$$

$$y_{6\tau} = y_{4\tau}^+ e^{2r_2\tau} \text{ sur }]6\tau, 8\tau]$$

$$y_{8\tau} = y_{6\tau}^+ e^{2r_2\tau} \text{ sur }]8\tau, 10\tau]$$

alors d'après les conditions d'impulsion :

$$y_{4\tau} = (\tilde{f}(D)y_{2\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{2\tau}^-)e^{2r_2\tau}$$

$$y_{6\tau} = (\tilde{f}(D)y_{4\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{4\tau}^-)e^{2r_2\tau}$$

$$y_{8\tau} = (\tilde{f}(D)y_{6\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{6\tau}^-)e^{2r_2\tau}$$

$$y_{2(n+1)\tau} = e^{2r_2\tau}(\tilde{f}(D)y_{2n\tau} + \tilde{f}(D)^{1-\alpha}f(D)^\alpha R(D)x_{2n\tau}) \quad (2.31)$$

notons que les conditions pour l'eradication de tumeur ne changent pas à partir des conditions (2.25),(2.26) en comparant le cas 2 et 3 on trouve que si

$$e^{2r_1\tau} < \tilde{f}(D)^2 e^{2r_2\tau} < 1$$

le cas 2 finit avec une masse cancéreuse plus petite que fait le cas 3,mais cette condition n'est pas retenue si le traitement est efficace ,cela parce que la condition (2.26) est retenue ce qui implique que $e^{r_1\tau} < 1$,et cela n'est pas vrai donc ,le cas 3est toujours meilleur que le cas 2 quand on commence avec une tumeur qui est initialement totalement sensible le problème précédent pour déterminer quelle meilleur combinaison qui nous mène à poser la question , est il meilleur de suivre une dose de drogue A avec une dose de drogue B ($A \Rightarrow B$) à :

$$\text{pour A } x_{2\tau}^+ = f(D)(1 - R(D)x_{2\tau}^-)$$

$$\text{pour B } x_{4\tau}^+ = x_{4\tau}^-$$

les equations avec les conditions impulsives

$$x_{2\tau} = x(0)e^{2r_1\tau} \text{ sur } [0, 2\tau]$$

$$x_{4\tau} = x(0)f(D)(1 - R(D))e^{4r_1\tau} \text{ sur } [2\tau, 4\tau]$$

$$x_{6\tau} = x(0)f(D)(1 - R(D))e^{6r_1\tau} \text{ sur } [4\tau, 6\tau]$$

on obtient les equations de difference

$$x_{4(n+1)\tau} = (f(D)(1 - R(D)))^2 e^{4r_1\tau} x_{4n\tau} \quad (2.32)$$

$$y_{(n+2)\tau} = e^{r_2\tau} (e^{r_2\tau} y_{n\tau} + f(D)^\alpha R(D) (e^{r_2\tau} + f(D)(1 - R(D))^2 e^{r_1\tau}) x_{n\tau}) \quad (2.33)$$

pour décrire $A \Rightarrow A$ les conditions sont

$$\text{pour } A \quad x_{2\tau}^+ = f(D)(1 - R(D))x_{2\tau}^-$$

$$\text{pour } A \quad x_{4\tau}^+ = f(D)(1 - R(D))x_{4\tau}^-$$

alors d'après les conditions d'impulsion :

$$x_{2\tau} = x(0)e^{2r_1\tau} \text{ sur } [0, 2\tau]$$

$$x_{4\tau} = x(0)f(D)(1 - R(D))e^{4r_1\tau} \text{ sur } [2\tau, 4\tau]$$

$$x_{6\tau} = x(0)(f(D)(1 - R(D)))^2 e^{6r_1\tau} \text{ sur } [4\tau, 6\tau]$$

$$x_{2(n+1)\tau} = [f(D)(1 - R(D))^2 e^{2r_1\tau}] x_{n\tau}$$

on a les conditions d'impulsion suivantes

$$\text{pour } A : y_{2\tau}^+ = y_{2\tau}^- + f(D)^\alpha R(D) x_{2\tau}^-$$

$$\text{pour } A : y_{4\tau}^+ = y_{4\tau}^- + f(D)^\alpha R(D) x_{4\tau}^-$$

pour les equations de deuxième phase on a

$$y_{2\tau} = y(0) e^{r_2\tau} \text{ sur } [0, 2\tau]$$

$$y_{4\tau} = (y_{2\tau}^- + f(D)^\alpha R(D) x_{2\tau}^-) e^{r_2\tau} \text{ sur } [2\tau, 4\tau]$$

$$y_{6\tau} = (y_{2\tau}^- + f(D)^\alpha R(D) x_{2\tau}^-) e^{r_2\tau} \text{ sur } [4\tau, 6\tau]$$

donc :

$$y_{2(n+1)\tau} = \tilde{f}(D) e^{2r_2\tau} [y(2n\tau) + f(D)^\alpha R(D) x(2n\tau)]$$

pour les cellules résistantes on résoud l'équation

$$AB \ y_{2\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{2\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{2\tau}^-$$

$$AB \ y_{4\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{4\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{4\tau}^-$$

$$AB \ y_{6\tau}^+ = \tilde{f}(D)y_{6\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{6\tau}^-$$

$$y_{2\tau} = y_0 e^{2r_2\tau} \text{ sur }]2\tau, 4\tau]$$

$$y_{4\tau} = y_{2\tau}^+ e^{2r_2\tau} \text{ sur }]4\tau, 6\tau]$$

$$y_{6\tau} = y_{4\tau}^+ e^{2r_2\tau} \text{ sur }]6\tau, 8\tau]$$

$$y_{8\tau} = y_{6\tau}^+ e^{2r_2\tau} \text{ sur }]8\tau, 10\tau]$$

alors d'après les conditions d'impulsion :

$$y_{4\tau} = (\tilde{f}(D)y_{2\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{2\tau}^-)e^{2r_2\tau}$$

$$y_{6\tau} = (\tilde{f}(D)y_{4\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{4\tau}^-)e^{2r_2\tau}$$

$$y_{8\tau} = (\tilde{f}(D)y_{6\tau}^- + f^\alpha(D)\tilde{f}(D)^{1-\alpha}(D)R(D)x_{6\tau}^-)e^{2r_2\tau}$$

$$y_{2(n+1)\tau} = e^{2r_2\tau}(\tilde{f}(D)y_{2n\tau} + \tilde{f}(D)^{1-\alpha}f(D)^\alpha R(D)x_{2n\tau}) \quad (2.34)$$

notons que les conditions pour l'eradication de tumeur ne changent pas à partir des conditions (2.25),(2.26) en comparant le cas 2 et 3 on trouve que si

$$e^{2r_1\tau} < \tilde{f}(D)^2 e^{2r_2\tau} < 1$$

le cas 2 finit avec une masse cancéreuse plus petite que fait le cas 3,mais cette condition n'est pas retenue si le traitement est efficace ,cela parce que la condition (2.26) est retenue ce qui implique que $e^{r_1\tau} < 1$,et cela n'est pas vrai donc ,le cas 3est toujours meilleur que le cas 2 quand on commence avec une tumeur qui est initialement totalement sensible le problème précédent pour déterminer quelle meilleur combinaison qui nous mène à poser la question , est il meilleur de suivre une dose de drogueA avec une dose de drogue B($A \Rightarrow B$)

pour A : $x_{2\tau}^+ = f(D)(1 - R(D)x_{2\tau}^-$

pour B $x_{4\tau}^+ = x_{4\tau}^-$

les equations avec les conditions impulsives

$$x_{2\tau} = x(0)e^{2r_1\tau} \text{ sur } [0, 2\tau]$$

$$x_{4\tau} = x(0)f(D)(1 - R(D))e^{4r_1\tau} \text{ sur }]2\tau, 4\tau]$$

$$x_{6\tau} = x(0)f(D)(1 - R(D))e^{6r_1\tau} \text{ sur }]4\tau, 6\tau]$$

on obtient les equations de difference

$$x_{4(n+1)\tau} = (f(D)(1 - R(D)))^2 e^{4r_1\tau} x_{4n\tau} \quad (2.35)$$

$$y_{(n+2)\tau} = e^{r_2\tau} (e^{r_2\tau} y_{n\tau} + f(D)^\alpha R(D) (e^{r_2\tau} + f(D)(1 - R(D)))^2 e^{r_1\tau} x_{n\tau}) \quad (2.36)$$

pour décrire $A \Rightarrow A$ les conditions sont : pour A $x_{2\tau}^+ = f(D)(1 - R(D))x_{2\tau}^-$

$$\text{pour } Ax_{4\tau}^+ = f(D)(1 - R(D))x_{4\tau}^-$$

alors d'après les conditions d'impulsion :

$$x_{2\tau} = x(0)e^{2r_1\tau} \text{ sur } [0, 2\tau]$$

$$x_{4\tau} = x(0)f(D)(1 - R(D))e^{4r_1\tau} \text{ sur } [2\tau, 4\tau]$$

$$x_{6\tau} = x(0)(f(D)(1 - R(D)))^2 e^{6r_1\tau} \text{ sur } [4\tau, 6\tau]$$

$$x_{2(n+1)\tau} = [f(D)(1 - R(D))]^2 e^{2r_1\tau} x_{n\tau}$$

on a les conditions d'impulsion suivantes

$$\text{pour } Ay_{2\tau}^+ = y_{2\tau}^- + f(D)^\alpha R(D)x_{2\tau}^-$$

$$\text{pour } Ay_{4\tau}^+ = y_{4\tau}^- + f(D)^\alpha R(D)x_{4\tau}^-$$

pour les equations de deuxième phase on a

$$y_{2\tau} = y(0)e^{r_2\tau} \text{ sur } [0, 2\tau]$$

$$y_{4\tau} = (y_{2\tau}^- + f(D)^\alpha R(D)x_{2\tau}^-)e^{r_2\tau} \text{ sur } [2\tau, 4\tau]$$

$$y_{6\tau} = (y_{2\tau}^- + f(D)^\alpha R(D)x_{2\tau}^-)e^{r_2\tau} \text{ sur } [4\tau, 6\tau]$$

$$y_{2(n+1)\tau} = \tilde{f}(D)e^{2r_2\tau}[y(2n\tau) + f(D)^\alpha R(D)x(2n\tau)]$$

pour décrire $A \Rightarrow B$, on peut déterminer quelle méthode de plus large réduction de la masse de cancer sur un cycle (2τ) en termes de rapport cellules tumorales résistant aux sensibles $u_n = y_{n\tau}/x_{n\tau}$, la condition pour lui, est meilleur à utiliser $A \Rightarrow A$ sur $A \Rightarrow B$. est

$$u_n < \frac{f(D)(1-R(D)) - [f(D)(1-R(D))]^2}{1-\tilde{f}(D)} e^{2(r_1-r_2)\tau} - f(D)^\alpha R(D) - \frac{f(D)^{\alpha+1}R(D)(1-R(D))}{1-\tilde{f}(D)} e^{(r_1-r_2)\tau}$$

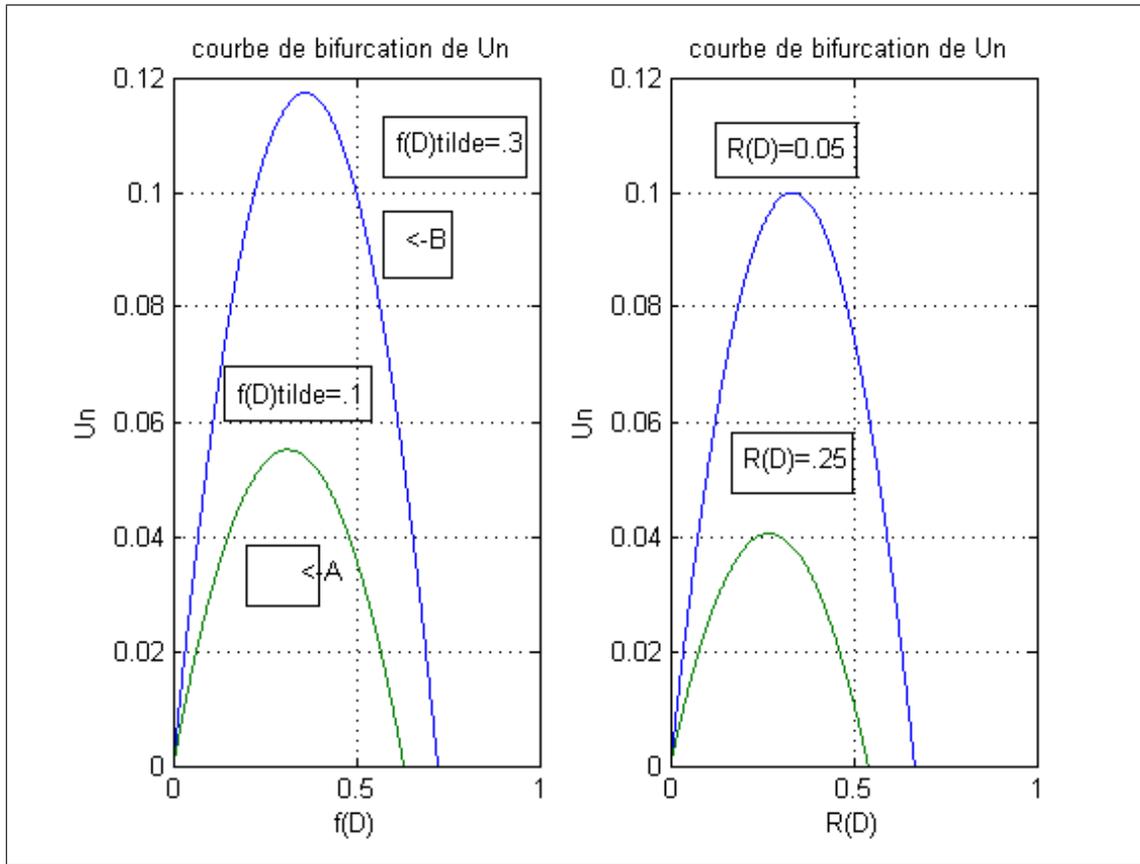


FIGURE 2.6: Un en fonction de f(D) courbe de bifurcation : $A \Rightarrow B$ est le meilleur régime pour les valeurs de Un et f(D) et $A \Rightarrow A$ et le meilleur régime pour les valeurs de Un et f(D) au dessous de la courbe

après l'observation des graphes de l'équation (2.36) en respectant $F(D)$ figure (2.4) on voit que, quand la tumeur est plus a la forme x [point A sur les graphes avec $\tilde{f}(D) =$

0,3 et

$R(D) = 0,05]$, alors $A \Rightarrow A$ est meilleur, mais quand la tumeur est plus que la forme y (point B sur les graphes alors $A \Rightarrow B$ est meilleur).

une autre observation est que plus la drogue B est meilleur, le plus probable changement l'est, par exemple au point A sur la figure 4 gauche, le modèle suggère que $A \Rightarrow A$ soit utilisé si $F(D)=0,3$ mais que $A \Rightarrow B$ soit utilisé si $\tilde{f}(D) = 0,1$ de plus on peut observer de la fig 4, droite que plus $R(D)$ est large, le meilleur droit sera probablement $A \Rightarrow B$ c'est à dire au point A avec $R(D) = 0,05$ $A \Rightarrow A$ est meilleur, mais si $R(D) = 0,25$ $A \Rightarrow B$ est meilleur un test clinique nous aide à discuter ces modèles est donné dans Grégory et al et sohami et Al ils calculent divers paramètres cinétiques reliés à leur modèle, tel que la mort par B et la proportion résistante, en utilisant des données cliniques des patients (sclc) ils dérivent ceux la en délivrant deux doses de cyclophosphamide et en mesurant le volume tumoral entre chaque dose avec un computer de tomographie (CT) avec un temps doublant de cellule estimé de 30 jours la réduction moyenne du volume tumoral $(1 - f(D))$ dans notre modèle par dose fut 95 et la proportion moyenne de la résistance tumoral après la première dose fut approximativement 15 pourcent $R(D)$ dans notre modèle, pour un temps doublant de 70 jours, la réduction moyenne de volume tumoral fut 91 pourcent et la proportion moyenne de la résistance de tumeur après la première dose fut approximativement 36 pourcent dans les deux cas, la période entre les doses fut 8 semaines on voudrait voir comment ce jugement clinique spécifique est relatif à notre modèle pulsé. premièrement en calculant le paramètre taux de croissance on trouve que pour le temps doublant de 30 jours $r_1 = 0,0231$ et pour le temps doublant de 70 jours, $r_2 = 0,0099$, pour notre modèle on laissera $r_2 = r_1$ maintenant on voudrait voir comment les paramètres donnés en [8] et [9] relatent à nos conditions sur la croissance tumoral et la destruction, c'est à dire les conditions (2.11), (2.13), pour le temps doublant de 30 jours la condition (2.11) est $0,155 < 1$ donc, notre modèle prédirait que les cellules sensibles peuvent être éradiquées (ils viennent basiquement à la même conclusion) pour le temps doublant de 70 jours la condition (2.11) est $0,1000 < 1$ et encore notre modèle predirait que les cellules sensibles seraient éradiquées. Prochainement si la drogue a aucun effect sur les cellules résistantes [$\tilde{f}(D) = 1$] alors pour le temps doublant de 30 jours, la condition (2.13) est $3,646 > 1$ donc le compartiment résistant ne serait pas éliminé. En fait, le

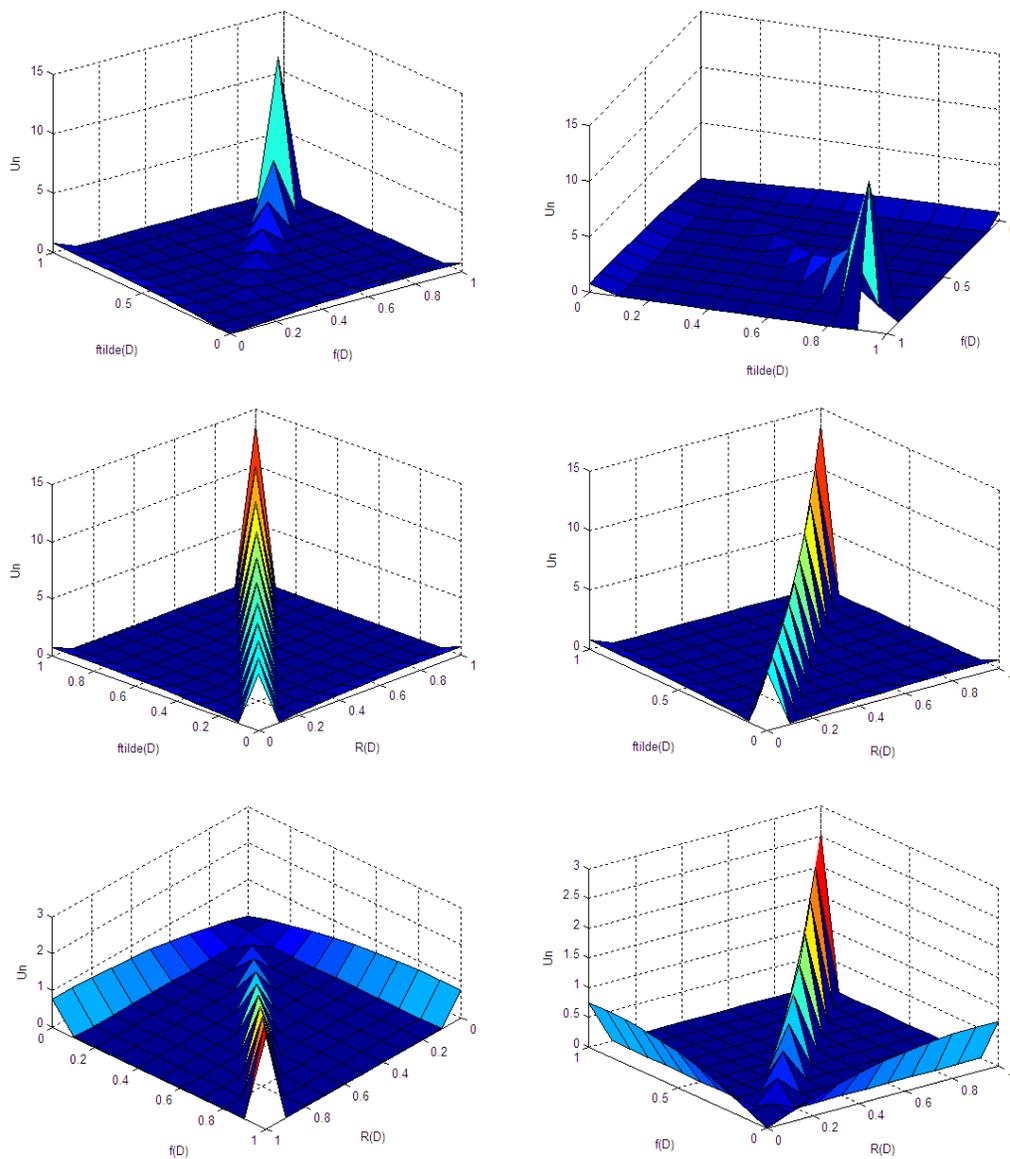


FIGURE 2.7:

modèle prédit qu'on aurait besoin a une drogue résistante non croisé avec $f(D) < 0,274$ aussi éliminer le compartiment résistant pour le temps doublant de 70jours , la condition (2.11)est $1,74 > 1$ et encore le compartiment résistant ne serait pas éliminer ici $\tilde{f}(D) < 0,574$ pour éliminer le compartiment résistant cela est en fait le résultat observé avec sclc succès rapide initial avec traitement , mais une rechute éventuelle de cancer ,prochainement ,on calculait nadir pour chaque cas dans tous les cas on trouvait que le nadir fut 2 donc ,ce modèle prédit qu'il n'est pas pratique de donner plus que deux doses de cycle phosphamide ainsi,il peut être vu qu'il ya un besoin clair pour la drogue résistante non croisée si la chimiothérapie est à éradiquer sclc.

possiblement un des plus importants aspects du modèle est de bien déterminer des méthodes de délivrance de la chimiothérapie de combinaison Gregory et al [8]notent qu'il est cliniquement défficile pour évaluer la chimiothérapie de combinaison ainsi ,on pose la question que suggère notre modèle concernant la délivrance de chimiothérapie de combinaison dans ce jugement clinique spécifique ? c'est à dire quand devons nous commencer à donner le second médicament résistant non croisées en utilisant ces paramètres calculés de cet ensemble de données cliniques on observe la condition (2.36) en respectant la $\tilde{F}(D)$ la fig 5représente la bifurcation de $A \Rightarrow A$ ou $A \Rightarrow A$ étant meilleures parce que le rapport des cellules résistantes aux sensibles (u_n) auquel on pourrait changer aux drogues résistantes non croisées s'echellone de 0 – 55pourcent dans les modèles des deux cas et la première dose induite entre 15 et 36 pourcent alors ce modèle prédit qu'il est important de délivrer la drogue résistante non croisée presque efficacement continue pour réduire la masse tumoral totale, ainsi,il est important non seulement d'avoir la drogue résistante non croisée , mais dans ce cas la donner le plutôt possible à cause du taux élevé de la résistance induite une belle conséquence de ce modèle est que quand on a l'ensemble des paramètres pour un patient particulier,alors le modèle peut agir comme predicteur pour comment procéder ainsi dans le calcule de nadir avec toute la longueur du temps prédit pour changer avec la thérapie au second médicament résistant non croisé on peut bien déterminer le futur cours possible de la chimiothérapie

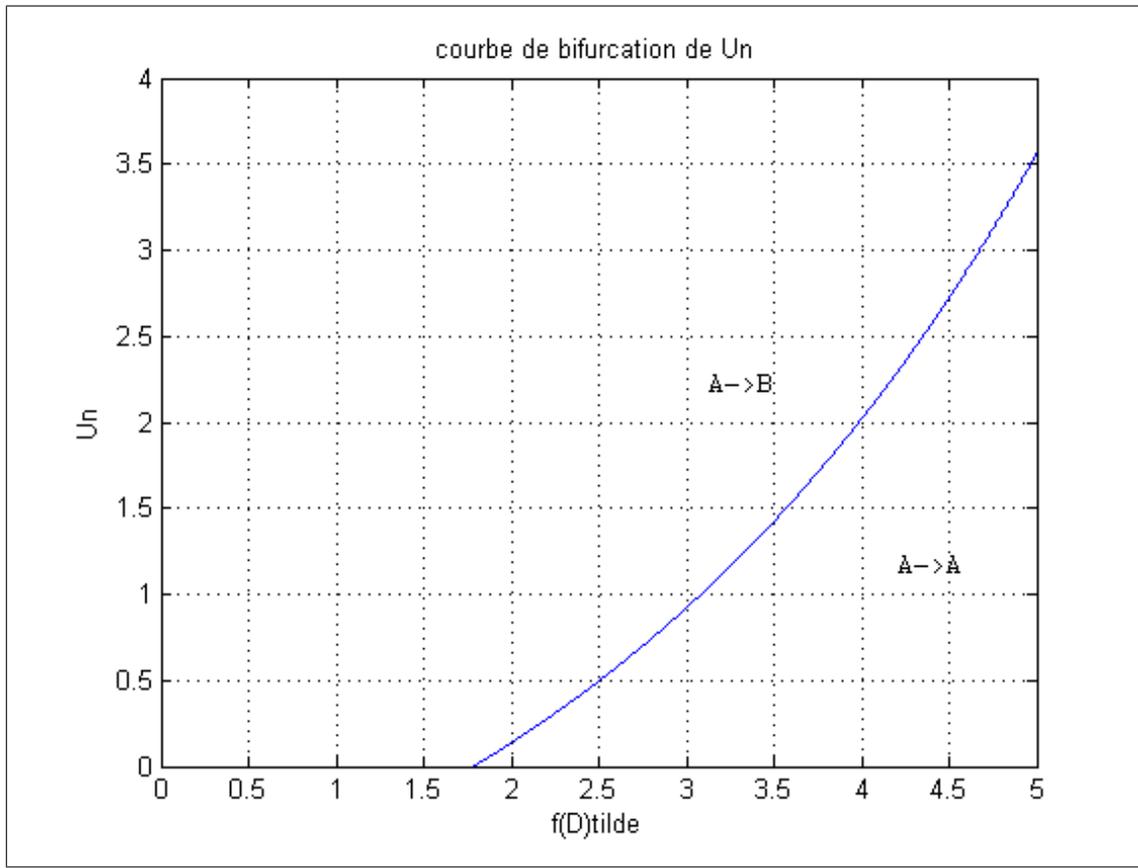


FIGURE 2.8: U_n en fonction de f tilde courbe de bifurcation : $A \Rightarrow B$ est le meilleur régime pour les valeurs de f tilde au dessus de la courbe et $A \Rightarrow A$ est le meilleur régime pour les valeurs de U_n et f tilde au dessous de la courbe

2.1.8 Cas de thérapie continue par morceaux

prochainement ,on considère les drogues de chimiothérapie agissant en un mode continue par morceaux dirigé par les fonctions continues par morceaux $d_i(t)$ en eq(1) et (2),les fonction escalier [eq(2.37)]la fonction exponentielle [eq(2.38)] ou la fonction exponentielle modifiée [eq(2.39)], voir fig (2.6)

$$d_i(t) = \begin{cases} D_i, & si, n\tau \leq t < a_i + n\tau \\ 0, & si, a_i + n\tau \leq t < (n + 1)\tau \end{cases} \quad (2.37)$$

$$d_i(t) = D_i e^{-a_i(t-n\tau)}, n\tau \leq t < (n+1)\tau \quad (2.38)$$

$$d_i(t) = D_i(e^{-a_i(t-n\tau)} - e^{-c_i(t-n\tau)}), n\tau \leq t < (n+1)\tau, c_i > a_i \quad (2.39)$$

où D est la puissance de drogue en définissant la fonction de la valeur moyenne comme

$$\langle f(t) \rangle_{\tau_i} = \frac{1}{\tau_i} \int_0^{\tau_i} f(t) dt, i = 1, 2 \quad (2.40)$$

nous sommes capables de trouver la bifurcation de la croissance exponentielle à la destruction d (2.7) en intégrant l'eq sur sa période τ_i , on obtient la condition :

$$\frac{1}{\tau_1} \langle f(t) \rangle_{\tau_1} > 1 \quad (2.41)$$

qui est requise pour prévenir la croissance de la cellule sensible si cette condition n'est pas retenue ,alors il sera la croissance des deux cellules résistante et sensible à la fois si cette condition est retenue alors les cellules sensibles seront détruites ,et on trouve que la condition de la destruction des cellules résistants est dirigée par :

$$\frac{1}{\tau_2} \langle f(t) \rangle_{\tau_2} > 1 \quad (2.42)$$

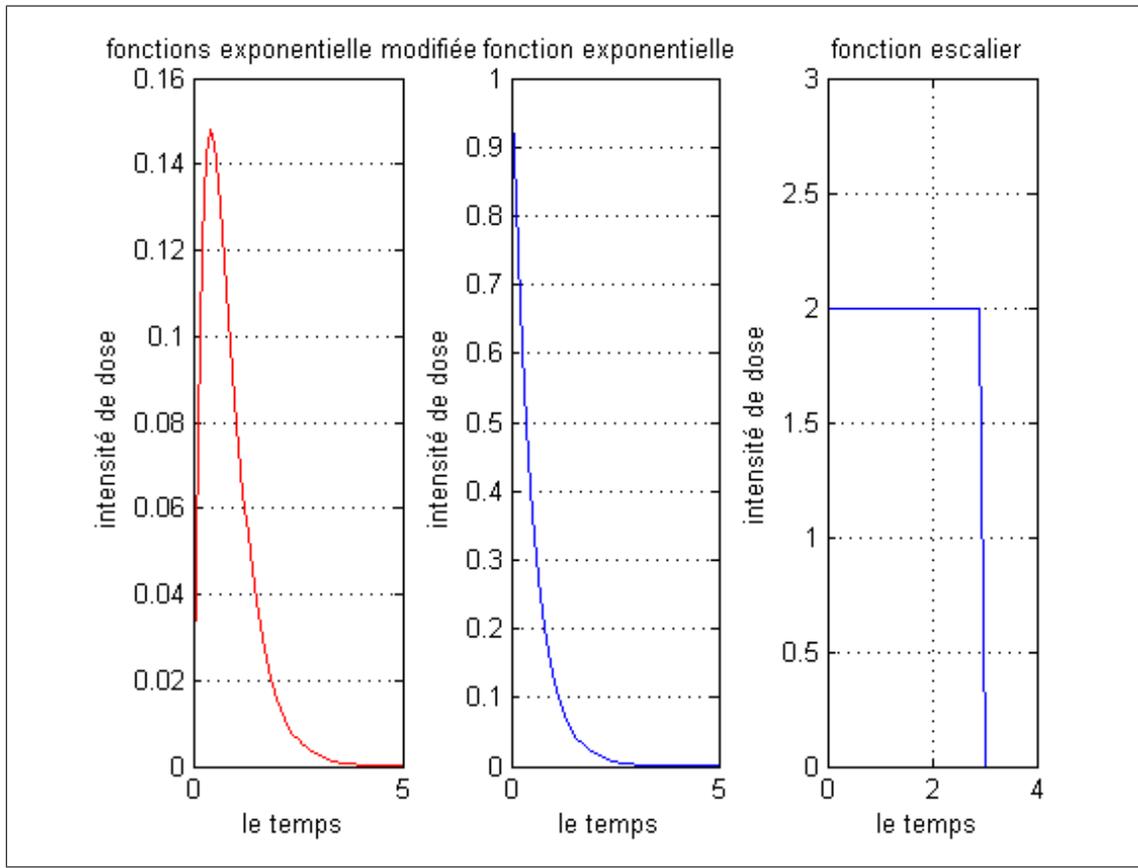


FIGURE 2.9: fonction exponentielle modifiée , fonction exponentielle et la fonction escalier

on observe comment les paramètres pour le modèle pulsé et cette forme du modèle sont reliés [voireqs(2.13), (2.7)] ici on note que les deux equations de bifurcation dans cette section eq(2.38), (2.39) sont aussi directement reliés aux equations de bifurcation pour le cas pulsé [eqs(2.13)et(2.11)] une fois donnés les relations de proportionalité équation (2.5) et (2.6)

2.1.9 Conclusion :

dans ce travail,un modèle de tumeur hétérogène avec chimiothérapie résistance de drogue induite est discuté ,il est de souhait que par une recherche ferme de ces modèles ,nous arriverons à une meilleure compréhension des cinétiques de la chimiothérapie du cancer et serons capables de bien déterminer des méthodes plus efficaces de délivrance

de combinaisons de drogues chimiothérapeutiques dans ces modèles ,on a considéré quelques des principaux paramètres cinétiques comprenant la dose ,periode taux d'induction,et croissance ces paramètres sont importants à les connaitre parce que si les données cliniques nous ne permetront pas de les déterminer ou bien directement ou l'implicitement ,alors le modèle n'aura aucun espoir d'être utile dans la détermination de traitement chimiothérapeutiques de combinaisons efficaces ,comme indiqué plus tôt ,avec de nouvelles techniques cliniques disponibles pour mesurer la masse tumoral , on a un meilleur espoir de déterminer ces paramètres critiques et ainsi modéliser plus précisément les effets chimiothérapeutiques en fait ,utilisant ces mesures dans notre modèle,nous pouvons dériver les conditions utiles pour la réduction de tumeur ces conditions de base nous donnent un lieu pour chercher des régimes de traitement efficaces ,en fait,on a montré comment ces conditions agissent bien avec les données cliniques du sclc quand on avait déterminé ces conditions , nous fumes capables de trouver les conditions pour des méthodes efficaces de délivrance de la chimiothérapie de combinaison dans le cas de thérapie pulsée,on a analytiquement dérivé la condition à déterminer quand on devrait changer au second médicament résistant non croisé cette condition fut reliée au rapport de cellules de tumeur résistants aux sensibles nous déterminâmes que nous devons changer au médicament B plus, si le taux de l'induction est haut ou la drogue B est très efficace notons que cela est une conclusion similaire à celle donnée par birkhead et Gregory plus que le taux de double résistance est haut ,plus que le médicament tue plus nous devons changer au médicament B, il est de souhait que les modèles dans ce travail peuvent former la base pour plus de modèle mathématique et de bien mener à diriger qualitativement des jugements cliniques pour bien contrôler le problème de la résistance de drogue dans la chimiothérapie du cancer

Chapitre 3

Modèle mathématique nonlinéaire

3.1 Modèle mathématique nonlinéaire

3.1.1 Modélisation de tumeur du cancer

3.1.2 Le modèle

on considère le modèle de tumeur hétérogène suivant

$$\dot{x} = r_1(x, y)x, \quad (3.1)$$

$$\dot{y} = r_2(x, y)y, \quad (3.2)$$

$$x(t_n^+) = \eta_n(D, x(t_n), y(t_n)) \quad (3.3)$$

$$y(t_n^+) = \theta_n(D, x(t_n), y(t_n)) \quad (3.4)$$

où D est la dose de médicament administré, x, y sont la biomasse de cellules sensibles et les cellules résistantes au médicament respectivement les valeurs $r_1(x, y)x, r_2(x, y)y$ sont respectivement les taux de croissance de cellules sensibles et cellules résistantes aux médicaments, les valeurs $\eta_n(D, x(t_n), y(t_n))$ et $\theta_n(D, x(t_n), y(t_n))$ sont respectivement la biomasse de cellules sensibles et résistantes qui survivent après la n -ième dose du médicament administrée au moment t_n la sequence t_i est strictement croissante on considère que $I_n := (\eta_n, \theta_n)$ est positive on considère seulement deux médicaments, dans ce cas la période est $T = t_2$ pour simplifier, on note par A le premier médicament

et par B le deuxième, ce cas de plusieurs médicaments peut être étudié dans le même sens la tumeur est constituée de cellules sensibles et résistantes l'évolution de leur biomasse est dirigée par le système (3.1), (3.2) au temps $t = t_1$, la biomasse de tumeur est égale à la biomasse de cellules sensibles $x(t_1)$ et la biomasse de cellules résistantes $y(t_1)$ quand une dose D du médicament A est administrée au temps t_1 la biomasse de la tumeur devient

$(t_1^+) + y(t_1^+) = \eta_m(D, x(t_1), y(t_1)) + \theta_n(D, x(t_1), y(t_1))$ le médicament élimine seulement une petite fraction de la biomasse de cellule résistante, pour réduire une biomasse de cellules résistantes significative, on administre une dose D du médicament B au moment $t = t_2, t_2 > t_1$, on commence encore avec le médicament au temps $t_1 + t_2$, etc ceci sera utilisé périodiquement jusqu'à l'éradication de la tumeur on suppose que les médicaments aient aucun effet en cas de l'absence de la tumeur c'est à dire

$$\eta_m(D, 0, y) \equiv 0, \forall y, D \in R \quad (3.5)$$

$$\theta_n(D, 0, 0) \equiv 0, \forall D \in R \quad (3.6)$$

Lemme 3.1 [3] Soit ϕ le flot associé à (3.1) – ((3.2) alors on a

$$\begin{cases} \phi_1(t, x_0) = x_0 \exp(\int_0^t r_1(x(s), y(s)) ds) \\ \phi_2(t, y_0) = y_0 \exp(\int_0^t r_2(x(s), y(s)) ds) \end{cases}$$

Preuve Soit ϕ le flot associé à (3.1), on a

$$\dot{x} = r_1(x(t), y(t))x(t) \quad (3.7)$$

$$\frac{dx}{x} = r_1(x(t), y(t))x(t) \Rightarrow \int_0^t \frac{dx}{x} = \int_0^t r_1(x(s), y(s)) ds \Rightarrow \ln(x(t) - x(0)) = \int_0^t r_1(x(s), y(s)) ds$$

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

D'ou

$$\begin{cases} \phi_1(t, x_0) = x(0) \exp\left(\int_0^t r_1(x(s), y(s)) ds\right) \\ \phi_2(t, y_0) = y_0 \exp\left(\int_0^t r_2(x(s), y(s)) ds\right) \end{cases} \quad (3.8)$$

On dit que $Z = (x, y), x = x(t), y = y(t)$, est une solution de (3.1)– (3.4), si elle est périodique t_2 , et vérifie, respectivement (3.1), (3.2) sur l'intervalle $(0, t_2) \cup (t_1, t_2)$ et (3.3), (3.4) au temps t_1

3.1.3 Stabilité

Théorème 3.1 [3] Si $Z = (x, y)$ est une solution de (3.1) – (3.4) avec la condition initiale $Z(0) = Z_0$ alors on a

$$Z(t_2^+) = I_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, Z_0)))) = Z_0 \quad (3.9)$$

preuve :

Si Z est une solution t_2 -périodique alors $Z(t_2^+) = Z_0 = (x_0, y_0)$ et $Z(t_2^+) = (x(t_2^+), y(t_2^+))$ de (3.3)

on a

$$(x(t_2^+) = \eta_2(D, x(t_2), y(t_2)))$$

et de (3.4) on a

$$(y(t_2^+) = \theta_2(D, x(t_2), y(t_2)))$$

$$\begin{cases} x(t_2^+) = \eta_2(D, \phi_1(t_2, x(t_1^+), y(t_1^+)), \phi_2(t_2, x(t_1^+), y(t_1^+))) \\ y(t_2^+) = \theta_2(D, \phi_1(t_2, x(t_1^+), y(t_1^+)), \phi_2(t_2, x(t_1^+), y(t_1^+))) \end{cases} \quad (3.10)$$

Sur $(0, t_1)$ on a

$$\begin{cases} \dot{x} = r_1(x, y)x \\ x(0) = x_0 \end{cases} \Rightarrow x(t) = \phi_1(t, x_0) \quad (3.11)$$

$$\begin{cases} \dot{x} = r_2(x, y)x \\ y(0) = y_0 \end{cases} \Rightarrow y(t) = \phi_2(t, x_0) \quad (3.12)$$

$$\begin{cases} x(t_1^+) = \eta_2(D, \phi_1(t_2, x_0), \phi_2(t_2, y_0)) \\ y(t_1^+) = \eta_2(D, \phi_1(t_2, x_0), \phi_2(t_2, y_0)) \end{cases} \quad (3.13)$$

De (3.10) et (3.13) on a

$$x_0 = \eta_2(D, \phi_1(t_2, \eta_1(D, \phi_1(t_2, x_0), \phi_2(t_2, y_0), \theta_1(D, \phi_1(t_2, x_0), \phi_2(t_2, y_0))),$$

$$\phi_2(t_2, \eta_1(D, \phi_1(t_2, x_0), \phi_2(t_2, y_0), \theta_1(D, \phi_1(t_2, x_0), \phi_2(t_2, y_0))))),$$

et

$$y_0 = \eta_2(D, \phi_1(t_2, \eta_1(D, \phi_1(t_2, x_0), \phi_2(t_2, y_0), \theta_1(D, \phi_1(t_2, x_0), \phi_2(t_2, y_0))),$$

$$\phi_2(t_2, \eta_1(D, \phi_1(t_2, x_0), \phi_2(t_2, y_0), \theta_1(D, \phi_1(t_2, x_0), \phi_2(t_2, y_0))))),$$

Ainsi, on a

$$Zt_2^+ = I_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, Z_0))) = Z_0$$

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

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

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

Théorème 3.2 ([3]) Z_0 est stable si le rayon spectrale de la dérivée du $\Gamma(D, \cdot)$ en Z_0 est plus petit que 1, ie $\rho(\frac{\partial}{\partial Z}\Gamma(D, Z_0)) < 1$.

Preuve :

L'opérateur $\Gamma(D, \cdot)$ est défini par

$$\begin{aligned} \Gamma(D, \cdot) : \quad R^2 &\rightarrow R^2 \\ Z &\longrightarrow \Gamma(D, Z) = I_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, Z)))) \end{aligned}$$

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

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

$$\forall \epsilon > 0 \exists \delta^* > 0 \text{ telques } \|Z\| \leq \delta$$

$$\Rightarrow \Gamma(D, Z) = Lz + R(z) \text{ avec } \|R(z)\| \leq \epsilon \|z\|$$

on a $\|\Gamma(D, Z)\| \leq (k + \epsilon)\|z\|$, pour $\epsilon < 1 - k$

$\|\Gamma^n(D, Z)\| \leq (k + \epsilon)^n \|z\| \rightarrow 0$ quant $n \rightarrow \infty$, d'ou Z_0 est exponentiellement stable

Théorème 3.3 ([3]) la solution triviale est stable si

$$\left| \frac{\partial \eta_2}{\partial x}(D, 0) \frac{\partial \eta_1}{\partial x}(D, 0) \right| < \exp(-r_1(0, 0)t_2) \quad (3.14)$$

$$\left| \frac{\partial \Theta_2}{\partial x}(D, 0) \frac{\partial \Theta_1}{\partial x}(D, 0) \right| < \exp(-r_2(0, 0)t_2) \quad (3.15)$$

Preuve :

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

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

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

D'ou

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

$$(\Gamma_1, \Gamma_2) = I_2(D, \phi_1(t_2, \eta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0), \theta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0))),$$

$$\phi_2(t_2, \eta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0), \theta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0))))),$$

Donc

$$\Gamma_1(D, (x_0, y_0)) = \eta_2(D, \phi_1(t_2, \eta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0), \theta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0))),$$

$$\phi_2(t_2, \eta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0), \theta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0))))),$$

et

$$\Gamma_2(D, (x_0, y_0)) = \theta_2(D, \phi_1(t_2, \eta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0), \theta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0))),$$

$$\phi_2(t_2, \eta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0), \theta_1(D, \phi_1(t_2, Z_0), \phi_2(t_2, Z_0))))),$$

D'où

$$D_Z(D, (x_0, y_0)) = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x_0} \Gamma_1(D, Z_0) & \frac{\partial}{\partial y_0} \Gamma_1(D, Z_0) \\ \frac{\partial}{\partial x_0} \Gamma_2(D, Z_0) & \frac{\partial}{\partial y_0} \Gamma_2(D, Z_0) \end{pmatrix} \quad (3.16)$$

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

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial x_0} \Gamma_1(D, Z_0) &= \frac{\partial}{\partial x_0} (\eta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \\
&= \frac{\partial}{\partial \phi_1} (\eta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \times \left\{ \frac{\partial}{\partial \eta_1} \phi_1(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0))) \right\} \\
&\times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \eta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(t_1, x_0, y_0) \right. \\
&+ \left. \frac{\partial}{\partial \phi_2} \eta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, (x_0, y_0)) \right] \\
&+ \frac{\partial}{\partial \theta_1} \phi_1(t_2, I_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \theta_1} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi(t_1, (x_0, y_0)) \right. \\
&\left. \frac{\partial}{\partial \phi_2} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \times \frac{\partial}{\partial \phi_2} (t_1, (x_0, y_0)) \right] \} \\
&+ \frac{\partial}{\partial \phi_2} ((\eta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \times \left\{ \frac{\partial}{\partial \eta_1} \phi_1(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0))) \right\} \\
&\times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \eta_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)) \right] \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(t_1, x_0, y_0) \\
&+ \left. \frac{\partial}{\partial \phi_2} \eta_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)) \right] \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, x_0, y_0) \\
&+ \frac{\partial}{\partial \theta_1} \phi_2(t_2, I_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \theta_1} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi(t_1, x_0, y_0) \right. \\
&+ \left. \frac{\partial}{\partial \phi_2} (D, \phi(t_1, (x_0, y_0)) \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, x_0, y_0)) \right]
\end{aligned}$$

On a besoin de calculer $\frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1, (x_0, y_0), \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1, (x_0, y_0), \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2, (x_0, y_0), \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2, (x_0, y_0)$

De (3.1) et (3.2) on a

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t} (\phi_1, \phi_2)(t_1, (x_0, y_0)) &= (r_1(x, y)x, r_1(x, y)y) = (r_1(\phi_1(t_1(x_0, y_0)), (\phi_2(t_1(x_0, y_0))), \phi_1(t_1(x_0, y_0))), \\
& r_2(\phi_1(t_1(x_0, y_0)), (\phi_2(t_1(x_0, y_0))), \phi_1(t_1(x_0, y_0)))
\end{aligned}$$

En dérivant les deux côtés, on obtient

$$\begin{aligned}
D_{Z_0} \left(\frac{\partial}{\partial t} (\phi(t_1, (x_0, y_0))) \right) &= D_{Z_0} (r_1(\phi_1(t_1(x_0, y_0)), (\phi_2(t_1(x_0, y_0))), \phi_1(t_1(x_0, y_0))), \\
& r_2(\phi_1(t_1(x_0, y_0)), (\phi_2(t_1(x_0, y_0))), \phi_1(t_1(x_0, y_0)))
\end{aligned}$$

D'après le théorème de schwardz on a

$$\frac{\partial}{\partial t}(D_{Z_0}(\phi(t_1, (x_0, y_0)))) = D_{Z_0}(r_1(\phi_1(t_1(x_0, y_0)), (\phi_2(t_1(x_0, y_0))), \phi_1(t_1(x_0, y_0))),$$

$$r_2(\phi_1(t_1(x_0, y_0)), (\phi_2(t_1(x_0, y_0))), \phi_1(t_1(x_0, y_0)))$$

D'ou

$$\frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(t_1, (x_0, y_0)) & \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(t_1, (y_0, y_0)) \\ \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, (x_0, y_0)) & \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, (y_0, y_0)) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A & B \\ C & D \end{pmatrix} \quad (3.17)$$

avec

$$A = \frac{\partial}{\partial x_0}(r_1(\phi_1(t_1(x_0, y_0)), (\phi_2(t_1(x_0, y_0))), \phi_1(t_1(x_0, y_0))))$$

$$B = \frac{\partial}{\partial y_0}(r_1(\phi_1(t_1(x_0, y_0)), (\phi_2(t_1(x_0, y_0))), \phi_1(t_1(x_0, y_0))))$$

$$C = \frac{\partial}{\partial x_0}(r_2(\phi_1(t_1(x_0, y_0)), (\phi_2(t_1(x_0, y_0))), \phi_1(t_1(x_0, y_0))))$$

$$D = \frac{\partial}{\partial y_0}(r_2(\phi_1(t_1(x_0, y_0)), (\phi_2(t_1(x_0, y_0))), \phi_1(t_1(x_0, y_0))))$$

On a

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial}{\partial x_0} (\phi_1(t_1, (0, 0))) \right) &= \frac{\partial}{\partial x_0} (r_1(\phi_1(t_1, (0, 0)), (\phi_2(t_1, (0, 0))), \phi_1(t_1, (0, 0)))) \\ &= r_1(0, 0) \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(t_1, (0, 0)) + \phi_1(t_1, (0, 0)) \frac{\partial}{\partial x_0} r_1(0, 0) \\ &= r_1(0, 0) \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(t_1, (0, 0)) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial}{\partial y_0} (\phi_1(t_1, (0, 0))) \right) &= \frac{\partial}{\partial y_0} (r_1(\phi_1(t_1, (0, 0)), (\phi_2(t_1, (0, 0))), \phi_1(t_1, (0, 0)))) \\ &= r_1(0, 0) \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_1(t_1, (0, 0)) + \phi_1(t_1, (0, 0)) \frac{\partial}{\partial y_0} r_1(0, 0) \\ &= r_1(0, 0) \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_1(t_1, (0, 0)) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial}{\partial x_0} (\phi_2(t_1, (0, 0))) \right) &= \frac{\partial}{\partial x_0} (r_1(\phi_1(t_1, (0, 0)), (\phi_2(t_1, (0, 0))), \phi_2(t_1, (0, 0))) \\
&= r_2(0, 0) \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, (0, 0)) + \phi_2(t_1, (0, 0)) \frac{\partial}{\partial x_0} r_2(0, 0) \\
&= r_2(0, 0) \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, (0, 0)) \\
\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial}{\partial y_0} (\phi_2(t_1, (0, 0))) \right) &= \frac{\partial}{\partial y_0} (r_2(\phi_1(t_1, (0, 0)), (\phi_2(t_1, (0, 0))), \phi_2(t_1, (0, 0))) \\
&= r_2(0, 0) \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, (0, 0)) + \phi_2(t_1, (0, 0)) \frac{\partial}{\partial y_0} r_2(0, 0) \\
&= r_2(0, 0) \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_2(t_1, (0, 0))
\end{aligned}$$

Enfin , on trouve

$$\frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(t_1, (0, 0)) = \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(0, 0) \exp(r_1(0, 0)t_1)$$

$$\frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(t_1, (0, 0)) = 0$$

$$\frac{\partial}{\partial y_0} \phi_1(t_1, (0, 0)) = \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_1(0, 0) \exp(r_2(0, 0)t_1)$$

$$\frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, (0, 0)) = 0$$

avec la condition suivant $D_Z \phi(0, Z_0) = Id_{R^2}$ on a

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x} \phi_1(t_2, (x_0, y_0)) & \frac{\partial}{\partial y} \phi_1(t_2, (x_0, y_0)) \\ \frac{\partial}{\partial x} \phi_2(t_2, (x_0, y_0)) & \frac{\partial}{\partial y} \phi_2(t_2, (x_0, y_0)) \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} r_1(0, 0) \frac{\partial}{\partial x} \phi_1(t_2, (x_0, y_0)) & r_1(0, 0) \frac{\partial}{\partial y} \phi_1(t_2, (x_0, y_0)) \\ r_2(0, 0) \frac{\partial}{\partial x} \phi_2(t_2, (x_0, y_0)) & r_2(0, 0) \frac{\partial}{\partial x} \phi_2(t_2, (x_0, y_0)) \end{pmatrix} \\
&= \begin{pmatrix} r_1(0, 0) \frac{\partial}{\partial x} \phi_1(t_2, (x_0, y_0)) & 0 \\ 0 & r_2(0, 0) \frac{\partial}{\partial x} \phi_2(t_2, (x_0, y_0)) \end{pmatrix}
\end{aligned}$$

avec la condition initiale

$$D_Z \phi(0, Z_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x} \phi_1(0, (x_0, y_0)) & \frac{\partial}{\partial y} \phi_1(0, (x_0, y_0)) \\ \frac{\partial}{\partial x} \phi_2(0, (x_0, y_0)) & \frac{\partial}{\partial y} \phi_2(0, (x_0, y_0)) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$$

D'ou

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial}{\partial x} \phi_1(t_2, (x_0, y_0)) \right) = r_1(0, 0) \frac{\partial}{\partial x} \phi_1(t_2, (x_0, y_0))$$

$$\frac{\partial}{\partial x} \phi_1(t_2, (x_0, y_0)) = 1$$

et

$$\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial}{\partial x} \phi_2(t_2, (x_0, y_0)) \right) = r_2(0, 0) \frac{\partial}{\partial x} \phi_2(t_2, (x_0, y_0))$$

$$\frac{\partial}{\partial x} \phi_2(0, (x_0, y_0)) = 1$$

$$\text{avec } \frac{\partial}{\partial x} \phi_1(t_2, (x_0, y_0)) = 0 \text{ et } \frac{\partial}{\partial x} \phi_2(t_2, (x_0, y_0)) = 0$$

Enfin, on trouve

$$\frac{\partial}{\partial x} \phi_1(t_2, (x_0, y_0)) = \exp(r_1(0, 0)(t_2 - t_1)),$$

$$\frac{\partial}{\partial y} \phi_1(t_2, (x_0, y_0)) = \exp(r_1(0, 0)(t_2 - t_1)),$$

Par suite $\frac{\partial}{\partial x_0} \Gamma_1(D, (0, 0)) = \frac{\partial}{\partial x} \eta_2(D, 0) \frac{\partial}{\partial x} \eta_2(D, 0) \exp(r_1(0, 0)t_2)$ Avec un calcul analogue on trouve $\frac{\partial}{\partial y_0} \Gamma_1(D, (0, 0))$

on a

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial y_0} \Gamma_1(D, Z_0) &= \frac{\partial}{\partial x_0} (\eta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \\
&= \frac{\partial}{\partial \phi_1} (\eta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \times \left\{ \frac{\partial}{\partial \eta_1} \phi_1(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0))) \right\} \\
&\times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \eta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_1(t_1, x_0, y_0) \\
&+ \frac{\partial}{\partial \phi_2} \eta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_2(t_1, (x_0, y_0))] \\
&+ \frac{\partial}{\partial \theta_1} \phi_1(t_2, I_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \theta_1} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi(t_1, (x_0, y_0)) \\
&\frac{\partial}{\partial \phi_2} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \times \frac{\partial}{\partial \phi_2} (t_1, (x_0, y_0))] \} \\
&+ \frac{\partial}{\partial \phi_2} ((\eta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \times \left\{ \frac{\partial}{\partial \eta_1} \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0))) \right\} \\
&\times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \eta_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)) \right] \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_1(t_1, x_0, y_0) \\
&+ \frac{\partial}{\partial \phi_2} \eta_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)) \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_2(t_1, x_0, y_0))] \\
&+ \frac{\partial}{\partial \theta_1} \phi_2(t_2, I_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi(t_1, x_0, y_0) \\
&+ \frac{\partial}{\partial \phi_2} (D, \phi(t_1, (x_0, y_0)) \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_2(t_1, x_0, y_0) \}
\end{aligned}$$

On trouve $\frac{\partial}{\partial y_0} \Gamma_1(D, Z_0) = 0$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial x_0} \Gamma_2(D, Z_0) &= \frac{\partial}{\partial x_0} (\theta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \\
&= \frac{\partial}{\partial \phi_1} (\theta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \times \left\{ \frac{\partial}{\partial \eta_1} \phi_1(t_2, I_1(D, \phi(t_1(x_0, y_0)))) \right. \\
&\quad \times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \eta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(t_1(x_0, y_0)) \\
&\quad \left. + \frac{\partial}{\partial \phi_2} \eta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, (x_0, y_0)) \\
&\quad + \frac{\partial}{\partial \theta_1} \phi_1(t_2, I_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi(t_1, (x_0, y_0)) \\
&\quad \left. \frac{\partial}{\partial \phi_2} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, (x_0, y_0)) \left. \right\} \\
&\quad + \frac{\partial}{\partial \phi_2} ((\theta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \times \left\{ \frac{\partial}{\partial \eta_1} \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0))) \right. \\
&\quad \times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \eta_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)) \right] \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_1(t_1, x_0, y_0) \\
&\quad \left. + \frac{\partial}{\partial \phi_2} \eta_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)) \right] \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1, x_0, y_0) \\
&\quad + \frac{\partial}{\partial \theta_1} \phi_2(t_2, I_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi(t_1, x_0, y_0) \\
&\quad \left. + \frac{\partial}{\partial \phi_2} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0)) \times \frac{\partial}{\partial x_0} \phi_2(t_1(x_0, y_0)) \right\}
\end{aligned}$$

On trouve $\frac{\partial}{\partial x_0} \Gamma_2(D, Z_0) = 0$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial y_0} \Gamma_2(D, Z_0) &= \frac{\partial}{\partial x_0} (\theta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \\
&= \frac{\partial}{\partial \phi_1} (\theta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \times \left\{ \frac{\partial}{\partial \eta_1} \phi_1(t_2, I_1(D, \phi(t_1(x_0, y_0)))) \right\} \\
&\quad \times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \eta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_1(t_1(x_0, y_0)) \\
&\quad + \frac{\partial}{\partial \phi_2} \eta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_2(t_1, (x_0, y_0))] \\
&\quad + \frac{\partial}{\partial \theta_1} \phi_1(t_2, I_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi(t_1, (x_0, y_0)) \\
&\quad \left. \frac{\partial}{\partial \phi_2} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_2(t_1, (x_0, y_0)) \right\} \\
&\quad + \frac{\partial}{\partial \phi_2} ((\theta_2(D, \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)))))) \times \left\{ \frac{\partial}{\partial \eta_1} \phi(t_2, I_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0))) \right\} \\
&\quad \times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \eta_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)) \right] \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_1(t_1, x_0, y_0)) \\
&\quad + \frac{\partial}{\partial \phi_2} \eta_1(D, \phi(t_1, x_0, y_0)) \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_2(t_1, x_0, y_0))] \\
&\quad + \frac{\partial}{\partial \theta_1} \phi_2(t_2, I_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0)))) \times \left[\frac{\partial}{\partial \phi_1} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0))) \right] \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi(t_1, x_0, y_0)) \\
&\quad + \frac{\partial}{\partial \phi_2} \theta_1(D, \phi(t_1, (x_0, y_0)) \times \frac{\partial}{\partial y_0} \phi_2(t_1(x_0, y_0)) \}
\end{aligned}$$

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

Finalement, on obtient

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

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

$$\lambda_1 = \frac{\partial}{\partial x}\eta_2(D, 0)\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(D, 0)\exp.r_2(0, 0)t_2$$

$$\lambda_2 = \frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D, 0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D, 0)\exp.r_2(0, 0)t_2$$

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

$$\begin{aligned} & \left| \frac{\partial}{\partial x}\eta_2(D, 0)\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(D, 0)\exp.r_2(0, 0)t_2 \right| < 1 \\ \Rightarrow & \left| \frac{\partial}{\partial x}\eta_2(D, 0)\frac{\partial}{\partial x}\eta_1(D, 0) \right| < \exp.(-r_2(0, 0)t_2) \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} & \left| \frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D, 0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D, 0)\exp.r_2(0, 0)t_2 \right| < 1 \\ \Rightarrow & \left| \frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D, 0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D, 0) \right| < \exp.(-r_2(0, 0)t_2) \end{aligned}$$

les deux dernières inégalités signifient que les taux de destruction de cellules résistantes et sensibles sont suffisamment larges dans le cas quand le produit

$\frac{\partial\Theta_2}{\partial x}(D, 0)\frac{\partial\Theta_1}{\partial x}(D, 0) < \exp(r_2(0, 0)t_2)$ est proche à 1 on pose que ,pour une certaine dose donnée $D_0 > 0$ des médicaments administrés A et B

on ait $\frac{\partial\Theta_2}{\partial x}(D, 0)\frac{\partial\Theta_1}{\partial x}(D, 0) < \exp(r_2(0, 0)t_2) = 1$

3.1.4 Cas critiques

Dans cette partie ,on traite le cas de bifurcation des solutions périodiques non triviales du système (1.1)(1.4), en examinant le cas où $\frac{\partial}{\partial y}\theta_2(D, 0)\frac{\partial}{\partial y}\theta_1(D, 0)\exp.(r_2(0, 0)t_2) = 1$ pour un certain dose donnée $D_0 > 0$

Après un changement de variables ,le problème de point fixe devient equivalent à $N(\delta, Z) = 0$ où $N(\delta, Z) = (N_1(\delta, Z), N_2(\delta, Z)) = Z - \Gamma(D_0 + \delta, Z)$

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

3.1.5 L'analyse des bifurcations

on a

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

avec

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

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

$$c = \frac{\partial}{\partial y_0} \Gamma_2(D,0)$$

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

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

$$1 - \frac{\partial}{\partial y} \theta_2(D,0) \frac{\partial}{\partial x} \theta_1(D,0) \exp(r_2(0,0)t_2) = 0 \quad (3.18)$$

on a $N(0,0) = 0$ et $D_Z N(0,0)$ est singulier, c'est à dire des conditions nécessaires pour la bifurcation sont satisfaites posons $D_X N(0,0) = E$ alors $\dim \ker(E) = 1 = \text{codim}(R(E))$ soient p et Q les projections sur $\ker(E)$ et $R(E)$, respectivement, telles que $p + Q = Id_{\mathbb{R}^2}$, $pR^2 = \text{anneau } y_0 = \ker(E)$, avec $y_0 = (-c/a, 1)$ et $QR^2 = \text{anneau } X_0 = R(E)$, où $X_0 = (1,0)$, $a = 1 - \partial/\partial x \Gamma_1(D_0,0)$ et $c = -\partial/\partial x \Gamma_2(D_0,0)$

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

$$f_1(\delta, \beta, \alpha) = N_1(\delta, \alpha X_0 + \beta Y_0) = 0 \quad (3.19)$$

$$f_2(\delta, \beta, \alpha) = N_2(\delta, \alpha X_0 + \beta Y_0) = 0 \quad (3.20)$$

où $\delta, \beta, \alpha \in \mathbb{R}$ et $N = (N_1, N_2)$ de la première équation de (11) on a

$$\frac{\partial}{\partial x_1} (0,0,0) = \frac{\partial N_1(0,0)}{\partial x} \frac{\partial x}{\partial \alpha} = 1 - \frac{\partial \eta_2}{\partial x}(D,0) \frac{\partial \eta_1}{\partial x}(D,0) \exp(r_1(t_2)) \neq 0 \quad (3.21)$$

du théorème de la fonction implicite on trouve une constante $\xi > 0$ et une fonction continue unique $\alpha(\delta, \beta)$ définies dans un voisinage de zéro, tel que $\alpha(0, 0) = 0$ et $\forall |\delta| < \xi, |\beta| < \xi$

$$f_1(\delta, \beta, \alpha) = N_1(\delta, \alpha X_0 + \beta Y_0) = 0$$

pour résoudre le problème (3.1) – (3.4), il reste à étudier l'équation suivante

$$f(\delta, \beta, \alpha) = N_2(\delta, \alpha X_0 + \beta Y_0) = 0$$

on a

$$f(\delta, \beta) = \partial f / \partial \delta(0, 0) \delta + \partial f / \partial \beta(0, 0) \beta + o(|\beta| + |\delta|) \quad (3.22)$$

où $\partial f / \partial \delta(0, 0) = A$, et $\partial f / \partial \beta(0, 0) = B$ si $AB \neq 0$ on a $\beta / \delta = -B/A$; pour $AB < 0$ on a une bifurcation supercritique et pour $AB > 0$ on a une bifurcation sous critique le nombre de solutions triviales, est égal au nombre de solutions non triviales de l'éq(14) si $AB = 0$ il sera nécessaire d'élargir f à un ordre plus haut finalement on a la conclusion suivante

Théorème 3.4 ([3]) si $AB \neq 0$, on a une bifurcation de solution non triviale, on a un cas sous critique si $AB > 0$ et si $AB < 0$ on a un cas supercritique si $AB = 0$ on a un cas indéterminé

3.1.6 Les premières dérivées partielles de Φ_1 , Φ_2

$$\frac{d}{dt}(\Phi(t; X_0)) = F(\Phi(t; X_0)) \quad (3.23)$$

on obtient :

$$\frac{d}{dt}(D_x \Phi(t; X_0)) = D_x F(\Phi(t; X_0)) D_x \Phi(t; X_0) \quad (3.24)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \frac{\partial \Phi_1(t,0)}{\partial x_1} & \frac{\partial \Phi_1(t,0)}{\partial x_2} \\ \frac{\partial \Phi_2(t,0)}{\partial x_1} & \frac{\partial \Phi_2(t,0)}{\partial x_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1(0)}{\partial x_1} & \frac{\partial F_1(0)}{\partial x_2} \\ \frac{\partial F_2(0)}{\partial x_1} & \frac{\partial F_2(0)}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial \Phi_1(t,0)}{\partial x_1} & \frac{\partial \Phi_1(t,0)}{\partial x_2} \\ \frac{\partial \Phi_2(t,0)}{\partial x_1} & \frac{\partial \Phi_2(t,0)}{\partial x_2} \end{pmatrix} \quad (3.25)$$

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \frac{\partial \Phi_1(t,0)}{\partial x_1} & 0 \\ 0 & \frac{\partial \Phi_2(t,0)}{\partial x_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial F_1(0)}{\partial x_1} & 0 \\ 0 & \frac{\partial F_2(0)}{\partial x_2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial \Phi_1(t,0)}{\partial x_1} & 0 \\ 0 & \frac{\partial \Phi_2(t,0)}{\partial x_2} \end{pmatrix} \quad (3.26)$$

$$\frac{\partial \Phi_1(t,0)}{\partial x_1} = \frac{\partial \Phi_1(0,0)}{\partial x_1} \exp(tr_1(0,0)), \quad \frac{\partial \Phi_2(t,0)}{\partial x_2} = \frac{\partial \Phi_2(0,0)}{\partial x_2} \exp(tr_2(0,0)) \quad \frac{\partial \Phi_1(t,0)}{\partial x_2} = 0, \quad \frac{\partial \Phi_2(t,0)}{\partial x_1} = 0$$

3.1.7 Les premières dérivées partielles de $\alpha(.,.)$

$$\partial / \partial \beta f_1(\delta, \beta, \alpha(\delta, \beta)) = 0, \forall |\delta| < \delta, |\beta| < \gamma \quad (3.27)$$

$$\frac{\partial x(0,0)}{\partial \beta} = -\frac{c}{a}$$

$$\frac{\partial x(0,0)}{\partial \delta} = \left(\frac{\partial \lambda_2(0,0)}{\partial \delta} + \frac{\partial \lambda_2(0,0)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_1(t_2,0)}{\partial x} \frac{\partial \lambda_1(0,0)}{\partial \delta} \right) \times \left(1 - \left(\frac{\partial \lambda_2(0,0)}{\partial \delta} + \frac{\partial \lambda_2(0,0)}{\partial x} \frac{\partial \Phi_1(t_2,0)}{\partial x} \frac{\partial \lambda_1(0,0)}{\partial \delta} \frac{\partial \Phi_1(t_1,0)}{\partial x} \right) \right)^{-1}$$

3.1.8 La première dérivée partielle de $f(\delta, \beta)$ Par rapport à β

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f(\delta, \beta)}{\partial \beta} &= \frac{\partial}{\partial \beta} (\beta - \mu_2(\delta, \Phi(t_2, I_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)))))) \\
&= 1 - \frac{\partial \mu_2}{\partial x} \mu_2(\delta, \Phi(t_2, I_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)))) \\
&\quad \times \left\{ \frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_2, I_2(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0))) \right\} \\
&\quad \times \left\{ \frac{\partial \lambda_1}{\partial x}(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right\} \\
&\quad \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
&\quad + \left\{ \frac{\partial \lambda_1}{\partial y}(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right\} \\
&\quad \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_2}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
&\quad + \left[\frac{\partial \mu_1}{\partial x} \mu_2(\delta, \Phi(t_1, I_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0))) \right) \\
&\quad \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
&\quad + \left[\frac{\partial \mu_1}{\partial x}(\delta, \Phi(t_1, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0))) \right) \\
&\quad \times \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_2}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
&\quad - \frac{\partial \mu_2}{\partial y}(\delta, \Phi(t_2, I_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)))) \\
&\quad \times \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \left[\frac{\partial \lambda}{\partial x}(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right] \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
& + \frac{\partial \lambda}{\partial y}(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \\
& \times \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_2}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
& \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
& + \left[\frac{\partial \mu_1}{\partial x}(\delta, \Phi(t_1, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0))) \right. \\
& \times \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_2}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
& \left. - \frac{\partial \mu_2}{\partial y}(\delta, \Phi(t_2, I_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)))) \right) \\
& \times \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \left[\frac{\partial \lambda}{\partial x}(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right. \right. \\
& \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
& \left. \left. + \frac{\partial \lambda}{\partial y}(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right) \right) \\
& \times \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_2}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
& + \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \left[\frac{\partial \mu_1}{\partial x}(\delta, \Phi(t_1, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0))) \right. \right. \\
& \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right) \\
& \left. \left. + \frac{\partial \lambda}{\partial y}(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right) \right) \\
& \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta} \right)
\end{aligned}$$

$$\times \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial x}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_2}{\partial y}(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \beta}{\partial \beta} \right)$$

$$\frac{\partial f(0,0)}{\partial \beta} = 1 - \frac{\partial \mu_2}{\partial x}(0,0) \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_2, 0) \frac{\partial \lambda_1}{\partial x}(0,0) \frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, 0) \right)$$

$$- \frac{\partial \mu_2}{\partial y}(0,0) \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial y}(t_2, 0) \frac{\partial \mu_1}{\partial x}(0,0) \frac{\partial \Phi_1}{\partial x}(t_1, 0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(0,0) \right)$$

$$\times \frac{\partial \mu_1}{\partial y}(0,0) \frac{\partial \Phi_2}{\partial y}(t_1, 0)$$

$$\frac{\partial f(0,0)}{\partial \beta} = 1 - \frac{\partial \mu_2(0,0)}{\partial x} \left\{ r_1^2(0,0) \frac{\partial \lambda_1(0,0)}{\partial x} \right\}$$

$$- \frac{\partial \mu_2}{\partial y}(0,0) \left\{ r_2(0,0) \left(\frac{\partial \mu_1}{\partial x} r_1(0,0) \frac{\partial \alpha}{\partial \beta}(0,0) + \frac{\partial \mu_1}{\partial y}(0,0) r_2(0,0) \right) \right\}$$

3.1.9 La première dérivée partielle de $f(., .)$ par rapport à δ

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f(\delta, \beta)}{\partial \delta} &= \frac{\partial}{\partial \delta} (\beta - \mu_2(\delta, \Phi(t_2, I_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)))))) \\
&= -\frac{\partial \mu_2}{\partial \delta} (\delta, \Phi(t_2, I_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)))) \\
&\quad - \frac{\partial \mu_2}{\partial x} (\delta, \Phi(t_2, I_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)))) \\
&\quad \times \left\{ \frac{\partial \Phi_1}{\partial x} (t_2, I_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0))) \right\} \\
&\quad \times \left[\frac{\partial \lambda_1}{\partial \delta} (\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) + \frac{\partial \lambda_1}{\partial x} (\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right. \\
&\quad \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x} (t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \delta} (\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y} (t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \beta}{\partial \delta} \right. \\
&\quad \left. \left. + \frac{\partial \lambda_1}{\partial y} (\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right) \right. \\
&\quad \times \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial x} (t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \delta} (\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_2}{\partial y} (t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \beta}{\partial \delta} \right. \\
&\quad \left. \left. + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y} (t_2, I_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right) \right. \\
&\quad \times \left. \frac{\partial \mu_1}{\partial \delta} (\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) + \frac{\partial \mu_1}{\partial x} (\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right) \\
&\quad \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x} (t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \delta} (\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y} (t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \beta}{\partial \delta} \right. \\
&\quad \left. \left. + \frac{\partial \mu_1}{\partial y} (\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0)) \right) \right. \\
&\quad \times \left. \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x} (t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \delta} (\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y} (t_1, \alpha(\delta, \beta)X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \beta}{\partial \delta} \right) \right.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \times \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial x} \right) (t_1, \alpha(\delta, \beta) X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \delta} (\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_2}{\partial y} (t_1, \alpha(\delta, \beta) X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \beta}{\partial \delta} \\
& + \frac{\partial \Phi_2}{\partial y} (t_2, I_1(\delta, \Phi((t_1, \alpha(\delta, \beta) X_0 + \beta Y_0))) \\
& \times \frac{\partial \mu_1}{\partial \delta} (\delta, \Phi(t_1(\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta) X_0 + \beta Y_0))) + \frac{\partial \mu_1}{\partial x} (\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta) X_0 + \beta Y_0)) \\
& \times \left(\frac{\partial \Phi_1}{\partial x} \right) (t_1, \alpha(\delta, \beta) X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \delta} (\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_1}{\partial y} (t_1, \alpha(\delta, \beta) X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \beta}{\partial \delta} \\
& + \frac{\partial \mu_1}{\partial y} (\delta, \Phi(t_1, \alpha(\delta, \beta) X_0 + \beta Y_0)) \\
& \times \left(\frac{\partial \Phi_2}{\partial x} \right) (t_1, \alpha(\delta, \beta) X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \alpha}{\partial \delta} (\delta, \beta) + \frac{\partial \Phi_2}{\partial y} (t_1, \alpha(\delta, \beta) X_0 + \beta Y_0) \frac{\partial \beta}{\partial \delta} \\
\frac{\partial f}{\partial \delta} (0, 0) &= \frac{\partial \mu_2}{\partial \delta} (0, 0) - \frac{\partial \mu_2}{\partial \delta} (0, 0) \frac{\partial \Phi}{\partial x} (t_0, 0) \\
& \times \left[\frac{\partial \lambda_1}{\partial \delta} (0, 0) + \frac{\partial \lambda_1}{\partial x} (0, 0) \frac{\partial \Phi_1}{\partial x} (t_1, 0) \frac{\partial x}{\partial \delta} (0, 0) \right] \\
& - \left[\frac{\partial \mu_2}{\partial y} (0, 0) \frac{\partial \Phi_2}{\partial y} (t_2, 0) \left(\frac{\partial \mu_1}{\partial \delta} (0, 0) + \frac{\partial \mu_1}{\partial x} (0, 0) \frac{\partial \Phi_1}{\partial x} (t_1, 0) \frac{\partial x}{\partial \delta} (0, 0) \right) \right] \\
\frac{\partial f}{\partial \delta} (0, 0) &= \frac{\partial \mu_2}{\partial \delta} (0, 0) - \frac{\partial \mu_2}{\partial x} (0, 0) r_1(0, 0) \left(\frac{\partial \lambda_1}{\partial \delta} (0, 0) + \frac{\partial \lambda_1}{\partial x} (0, 0) r_1(0, 0) \frac{\partial \alpha}{\partial \delta} (0, 0) \right) \\
& - \frac{\partial \mu_2}{\partial y} (0, 0) r_2(0, 0) \left(\frac{\partial \lambda_1}{\partial \delta} (0, 0) + \frac{\partial \mu_1}{\partial x} (0, 0) r_1(0, 0) \frac{\partial \alpha}{\partial \delta} (0, 0) \right) = B
\end{aligned}$$

Conclusions et Perspectives

Dans ce mémoire nous avons considéré des modèles mathématiques linéaire et non-linéaire de tumeur hétérogène, on a cherché un modèle nonlinéaire impulsif de traitement chimiothérapeutique de tumeur hétérogène, on a étudié le cas de délivrance de deux médicaments, on a étudié la stabilité de la solution triviale, qui est équivalente à l'éradication de la tumeur on a montré que la stabilité est retenue si certaines conditions sont satisfaites, après cela, on a considéré le cas de résistance forte, c'est à dire quand le taux de la destruction de la cellule résistante est égal à 1 dans ce cas, la stabilité est perdue et on a un phénomène de bifurcation, dans cette situation, la tumeur n'est pas éradiquée, elle peut être très petite mais encore viable, l'étude de ce modèle nous permet de choisir la stratégie du meilleur médicament, à être utilisé périodiquement afin d'avoir des conditions nécessaires et conséquemment l'éradication de la tumeur.

Dans le future, pour une recherche doctorale, nous prévoyons de considérer des systèmes plus complexes, des modèles spatiotemporels de thérapie génétique en particulier des systèmes mixtes discrets et continus, avec simulation numérique comme par exemple; le cas des systèmes avec impulsions, des systèmes avec dynamique sur échelle de temps. Aussi le cas fonctionnel avec retard ou intégral. Enfin, le cas de diffusion spatial.

Bibliographie

- [1] D.BAINOV,P.SIMEONOV, Systèmes with Impulsive Effect : Stability,Theory and Applications, *Ellis Horwood,Chichester (1989)*.
- [2] D.BAINOV,P.SIMEONOV, Impulsive differential equations :periodic solutions and applications,longman, *John Wiley,new york,NY (1993)*.
- [3] ABDELKADER LAKMECHE,OVIDE ARINO , nonlinear mathematical model of pulsed-therapy of heterogeneous tumors ,*Nonlinear Analysis :Real World Applications(2001)*
- [4] ABDELKADER LAKMECHE,OVIDE ARINO, Bifurcation of nontrivial periodic solutions of impulsive differential equations arising chemotherapeutic treatment, *Dyn. Contin. Discrete Impuls. Syst. Ser. A Math. Anal.*, 7 (2000), pp. 265287.
- [5] M.C BERENBAUM,, Dose-response curves for agents that impair cell reproductive integrity, (1969).
- [6] JACK K.HALE,HÜSEYİN KOÇAK, Dynamics and Bifurcations, *springer-verlag new york Berlin Heidelberg london (1974)*.
- [7] A.PAZY, semigroups of linear operators and application to partial differential equations, *springer-verlag new york Berlin Heidelberg london (1983)*

- [8] J.A.DIEUDONNÉ, *Eléments d'analyse. Tome I. Fondements de l'analyse moderne. 3^{ème} Édition. Paris Gauthier-Villars (1979).*
- [9] J. C. PANETTA, A MATHEMATICAL MODEL OF PERIODICALLY-PULSED CHEMOTHERAPY : TUMOR RECURRENCE AND METASTASIS IN A COMPETITIVE ENVIRONMENT. *Bull. Math. Biol.* (1996).
- [10] V LAKSHMIKANTHAM,D.D BAINOV,P.S.SIMEONOV, Theory of impulsive differential equations(1989)
- [11] K.GOPALSAMY, *Global Asymptotic Stability in an Almost Periodic Lotka-Volterra System*, J. Austral. Math. Soc. Ser, **27** (1986), 346-360.
- [12] K. GOPALSAMY, Stability and Oscillation in Delay Differential Equations of Population Dynamics, *Mathematicx and its Applications* , *Kluwer Academic, Dordrecht*, **74** (1992).
- [13] A.GROTHENDIECK, *Topological vector spaces, Gordon and Breach, (1973).*
- [14] J.M.GUSHING, An introduction to structured population dynamics, *Society for Industrial and Applied Mathematics. Philadelphia, (1998).*
- [15] J.HOFBAUER, K.SIGMUND, *Evolutionary Games and population Dynamics, Cambridge university Press, (1998).*
- [16] A.C. KING, J. BILLINGHAM ET S.R. OTTO, *Differential Equations Linear, Nonlinear, Ordinary, Partial, Cambridge University Press, (2003).*
- [17] J.D.LEBRETON, C.MILLIER, *Modèles dynamiques déterministes en biologie, Masson, Paris, (1982).*

- [18] N.PISKOUNOV, Calcul différentiel et intégral, *Moscou 9^e édition(1980)*.
- [19] CHARLES-MICHEL MARLE, Systèmes dynamiques une introduction ,*ellipses ,(2003)* .
- [20] X.LIAO, L.WANG, P.YU, Stability of Dynamical Systems, *Elsevier, première édition, (2007)*.
- [21] D.O'REGAN, Topological degree theory and applications. In Series in mathematical analysis and applications, *Chapman Hall/CRC, (2006)*.
- [22] RONALD W.SHONKWILER, JAMES HEROD, Mathematical Biology, An Introduction with maple and matlab, *Second Edition, Springer, (2009)*.
- [23] ROBERT SCHOEN, Dynamic Population Models. *Springer, (2006)*.
- [24] R.ROSEN ,mathematical modeling in protocol formulation in cancer chemotherapy (1986).
- [25] H.CARTAN ,cours de calcul Différentiel *Edition ,Herman,paris (1977)*.
- [26] S.N.CHOW,J.HALE, ,Methods of Bifurcation Theory *Springer,Berlin, (1982)*.
- [27] YVES SONNTAG, Topologie et Analyse Fonctionnelle, *Ellipse, (1997)*.
- [28] Y.TAKEUCHI, Global dynamical properties of Lotka-Volterra systems, *World Scientific Publishing (2006)*.
- [29] BRONDON , ALEX S , *numerical methods with matlab , new Jersey ,(2005)*

- [30] WALTER G. KELLEY, ALLAN C. PETERSON, The Theory of Differential Equations, Classical and Qualitative, *Second Edition*, Springer (2010).
- [31] ALLAIRE ET SIDI MAHMOUD KABER, Introduction à scilab .Exercices pratiques corrigés d'algèbre linéaire, *paris* (2009).
- [32] MARIE MADELEINE, JOSEPH HENNY, GÉRARD SIEST, Biologie prospective , *england*(1988).

Résumé :

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

Mots clé : Equations différentielles impulsives, existence de solutions périodiques positives, Stabilité, Bifurcation, simulation numérique.

Abstract :

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

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

ملخص :

نهتم في هذا العمل بالنماذج الرياضية التي تصف تطور ورم غير متجانس تحت العلاج الكيميائي الدوري باستخدام أدوية ذات مفعول فوري رياضياتياً ونس وجود الحلول الدورية الموجبة بجملة معادلات تفاضلية إنفعالية.

الكلمات المفتاحية: معادلات تفاضلية إنفعالية، وجود حلول دورية موجبة، استقرار، تشعب، محاكاة رقمية.