

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEURE DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM



Faculté des Sciences

Département de Mathématiques

MÉMOIRE DE MASTER

Option : Biomathématiques & Modélisations

Présenté par

BERHOUNE Amina Chahd

**Analyse mathématique d'un modèle
hybride de la leucémie myéloïde
chronique.**

Soutenu devant le jury composé de :

M.TOUAOULA Tarik	Pr.	Université de Tlemcen	Président
Mme.CHERRAF Amina	M.C.B	Université de Tlemcen	Examinatrice
M.BOUIZEM Mohammed	M.C.A	Université de Tlemcen	Encadrant

Année Universitaire : 2025-2026

Je dédie ce travail à

En premier lieu,

à mes chers parents **BERHOUNE Benamar** et **OUAHRANI Latifa** pour leur amour, leur soutien et leurs sacrifices.

À mes sœurs **Kamila, Zola** et **Hayat** en particulier, qui me sont une véritable source d'inspiration et de courage.

À mes beaux-frères **Amine** et **Ibrahim** pour votre bienveillance, vos conseils avisés et votre soutien.

À mes petites nièces adorables ♥ **Soudjoud, Hiba** et **Djenna** ♥ pour toute la joie, l'énergie et les sourires que vous m'apportez.

À ma tante **Assia** et mes cousines exceptionnelles ★**Mimi** et **Asma**★.

À ma source de joie à l'Université les informaticiennes : **Camellia, Fatima Zahra, Fatima Zahra, Marwa** et **Imen** pour leur amitié précieuse, leur bonne humeur et tous les moments partagés.

À ma **promotion**, pour tous les moments que nous avons passés ensemble.

À mes **enseignants**, qui ont accompagné tout le parcours de mes études.

Ce mémoire marque la fin d'une belle aventure, mais c'est avant tout l'ébauche de celle qui vient. Et je sais qu'aucune de ces aventures n'aurait eu lieu sans vous. Merci sincèrement, je vous aime.

Remerciements

Avant toute chose, je remercie **Allah**, le Tout-Puissant, qui m'a accordé la santé, la volonté et la patience nécessaires à la réalisation de ce présent travail.

Ce mémoire de Master est le fruit d'un travail exigeant et soutenu tout au long de ces années de formation. Il n'aurait pu aboutir sans le soutien de plusieurs personnes que je remercie sincèrement.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon encadrant, Mr. **Mohammed BOUIZEM**, pour son précieux accompagnement, ses conseils avisés, sa disponibilité et sa patience tout au long de la réalisation de ce mémoire. Ses orientations ont été déterminantes dans la qualité de ce travail.

Mes sincères remerciements vont également à Mr. **Tarik TOUAOULA**, pour l'honneur qu'il me fait en présidant ce jury. J'ai eu le privilège d'être l'une de ses étudiantes, et je lui suis particulièrement reconnaissante pour ses précieux conseils et ses remarques constructives.

Je remercie également Mme. **Amina CHERRAF**, pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer mon mémoire.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à l'ensemble des professeurs qui ont contribué à ma formation tout au long de mon parcours universitaire, et particulièrement à : Mr. **Ali MOUSSAOUI**, Mr. **Karim YADI**, Mr.

Mustafa YEBEDRI, Mme. Naima MERZAGUI, Mr. Ahmed ATTAR,
Mr. Abdellatif BENCHAIIB, et Mr. Ahmed BENSEDIK.

Table des matières

Introduction Générale	11
1 Étude biologique et modélisation de la leucémie myéloïde chronique	12
1.1 Introduction	12
1.2 Les cellules souches hématopoïétiques	12
1.2.1 Définition	12
1.2.2 La division cellulaire	14
1.2.3 Régulation de la division cellulaire	16
1.2.4 Caryotype	17
1.3 L'hématopoïèse	17
1.4 La leucémie myéloïde chronique	18
1.4.1 Définition	19
La leucémie	19
La leucémie myéloïde chronique	19
1.4.2 Mécanismes moléculaires de la LMC	20
1.4.3 Technique Fish	21
1.4.4 L'évolution	22
1.5 Traitements de la leucémie myéloïde chronique	23
1.5.1 Objectifs du traitements :	23
1.5.2 Quelques différents traitements :	23
2 Préliminaires	26
2.1 Présentation de quelques espaces fonctionnels	26

2.1.1	Espace de Banach	26
2.1.2	Espace de Lebesgue	26
2.1.3	Espace de Sobolev	27
2.2	Généralités sur les opérateurs spectraux	28
2.2.1	Opérateur linéaire	28
2.2.2	Opérateur linéaire borné	28
2.2.3	Norme d'un opérateur borné	28
2.2.4	Opérateur fermé	28
2.3	Notions générales sur la théorie des semi-groupes	29
2.3.1	C_0 -semi-groupe	29
2.3.2	Générateur infinitésimal	29
2.3.3	Semi-groupes intégrés	30
2.3.4	Théorème de point fixe de Banach-Picard	31
2.4	Transformation de Laplace	32
2.4.1	Propriétés de la transformée de Laplace	32
2.5	Équations aux dérivés partiel (EDP) d'ordre 1	33
2.6	Équations différentielles ordinaires (EDO)	33
2.7	Problème de Cauchy	33
2.8	Deux équations différentielles	34
2.9	Linearisation d'un système différentielle	34
2.10	Stabilité du point d'équilibre	35
2.11	Equation caractéristique :	35
2.12	Critère de Routh-Hurwitz	35
3	Etude du problème bien posé	37
3.1	Interprétation biologique du modèle	39
3.2	Existence et unicité de la solution	41
3.2.1	Reformulation en problème de Cauchy abstrait	42
3.2.2	Problème semi-linéaire	44
4	Étude qualitative du modèle	48
4.1	Existence des états stationnaires	48
4.2	Stabilité locale des états stationnaires	55

4.2.1	Stabilité de l'état stationnaire triviale E_0	62
4.2.2	Stabilité de l'état stationnaire blast E_1	62
4.2.3	Stabilité du deuxième état stationnaire blast E_2	64
4.2.4	Stabilité du troisième état stationnaire blast E_3	65
4.2.5	Stabilité de l'état stationnaire chronique E_4	66
4.2.6	Stabilité de l'état stationnaire chronique E_5	69
4.2.7	Stabilité de l'état stationnaire non pathologique E_6	72
4.2.8	Stabilité de l'état stationnaire chronique E_7	74
4.3	Différentes zones d'existence et de stabilité des états stationnaires	78
5	Simulation numérique	82
	Conclusion Générale	92
	Bibliographie	93

Liste des figures

1.1	Schéma illustratif des cellules sanguines.[30]	13
1.2	Mécanismes de différenciation cellulaire.[27]	14
1.3	Division cellulaire[28]	16
1.4	Le caryotype humain Normal[33].	17
1.5	Localisation de L'hématopoïèse.[9]	18
1.6	Translocation des chromosomes 9 et 22 [32].	19
1.7	Expansion de la lignée granulocytes dans la LMC [16].	20
1.8	La formation d'un Chromosome Philadelphie [12].	21
1.9	Translocation des chromosomes 9 et 22 (q34,q11) sous la technique de Fish [24].	22
1.10	Mécanismes d'action de l'Imatinib [36]	24
1.11	Synthèse des médians de survies avec différents traitements chez les patients atteints de LMC. [7]	25
4.1	Les zones d'existence et de stabilité de l'état stationnaire E_0 dépendent du paramètre m_0 : $m_0 < g_0$ (à gauche), $m_0 > g_0$ (à droite).	78
4.2	Les zones d'existence et de stabilité de l'état stationnaire E_1 dépendent du paramètre m_0 : $m_0 < g_0 A$ (à gauche), $m_0 > g_0 A$ (à droite). Où, $A = \frac{\alpha^n c_0}{\delta^n c_1} (\frac{m_1}{g_1} - 1) + 1$ et $B = \frac{\theta^n \delta^n c_1}{k_1^n} (R_1 - 1) + 1$.	78
4.3	Les zones d'existence et de stabilité de l'état stationnaire E_2 dépendent du paramètre m_1 : $m_1 < \frac{c_1 g_1}{c_0} (\frac{m_0}{g_0} - 1) + g_1$ (à gauche), $m_1 > \frac{c_1 g_1}{c_0} (\frac{m_0}{g_0} - 1) + g_1$ (à droite) Où, $B = \frac{\theta^n \alpha^n c_0}{k_1^n} (R_1 - 1) + 1$.	79

- 4.4 Les zones d'existence et de stabilité de l'état stationnaire E_3 le cas où : $\alpha > \delta$ et $m_1 < g_1 \frac{c_1}{c_0} (\frac{m_0}{g_0} - 1) + g_1 < g_1 \frac{\alpha^n}{\delta^n} (\frac{m_1}{g_1} - 1) + g_1$ (à gauche), le cas où : $\alpha < \delta$, et $m_1 > g_1 \frac{c_1}{c_0} (\frac{m_0}{g_0} - 1) + g_1 > g_1 \frac{\alpha^n}{\delta^n} (\frac{m_1}{g_1} - 1) + g_1$ (à droite). Où, $B = \frac{\theta^n \alpha^n c_0}{k_1^n} (R_1 - 1) + 1$ 79
- 4.5 Les zones d'existence et de stabilité de l'état stationnaire E_6 dépendent du paramètre m_1 : $m_1 < g_1$ (à gauche), $m_1 > g_1$ (à droite). 80
- 4.6 Zones d'existence et de stabilité des états stationnaires le cas où : $\frac{\alpha}{\delta} > 1$, $\frac{m_1}{g_1} < \frac{c_1}{c_0} (\frac{m_0}{g_0} - 1) + 1 < \frac{\alpha^n}{\delta^n} (\frac{m_1}{g_1} - 1) + 1$ (à gauche), et le cas : $\frac{\alpha}{\delta} < 1$, $\frac{m_1}{g_1} > \frac{c_1}{c_0} (\frac{m_0}{g_0} - 1) + 1 > \frac{\alpha^n}{\delta^n} (\frac{m_1}{g_1} - 1) + 1$ (à droite). 80
- 4.7 Les différentes zones d'existence et de stabilité des états stationnaires $m_1 > g_1$ (à gauche), $m_1 < g_1$ (à droite), avec : $B = \frac{c_0 \theta^n}{k_1^n} (R_1 - 1) + 1$ 81
- 4.8 Les différentes zones d'existence et de stabilité des états stationnaires $m_0 > g_0 A$ (à gauche), $m_0 < g_0 A$ (à droite). Où, $A = \frac{\alpha^n c_0}{\delta^n c_1} (\frac{m_1}{g_1} - 1) + 1$ et $B = \frac{\theta^n \delta^n c_1}{k_1^n} (R_1 - 1) + 1$ 81
- 5.1 Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.005, m_0 = 8, m_1 = 6, k_1 = 1, n = 2, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.9, \delta = 0.004, g_0 = 7, g_1 = 5, c_0 = 0.009, c_1 = 0.4$. Correspondant au E_6 stable. 83
- 5.2 Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.005, m_0 = 8, m_1 = 6, k_1 = 4.44 \times 10^8, n = 2, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.9, \delta = 0.004, g_0 = 7, g_1 = 5, c_0 = 0.009, c_1 = 0.4$. Correspondant au E_2 stable E_0, E_3 instable. 84
- 5.3 Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibre, pour les paramètres : $\mu = 20, m_0 = 8, m_1 = 80, k_1 = 1, n = 2, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.9, \delta = 0.000004, g_0 = 0.0007, g_1 = 50, c_0 = 0.9, c_1 = 0.9$. Correspondant au E_2 stable, E_0, E_3 instable (zone 3(zone à gauche), figure (4.6)). 85

- 5.4 Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.005, m_0 = 80000, m_1 = 60000, k_1 = 4.4 \times 10^8, n = 3, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.009, \delta = 0.04, g_0 = 7, g_1 = 5, c_0 = 9, c_1 = 0.4$. Correspondant au E_0, E_2 , instable, E_3 stable.(zone 2(zone à droite), figure (4.6)). 86
- 5.5 Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.005, m_0 = 80000, m_1 = 60000, k_1 = 4.4 \times 10^8, n = 3, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 0.10 \times e^{-a}, \alpha = 0.009, \delta = 0.04, g_0 = 7, g_1 = 5, c_0 = 9, c_1 = 0.4$.Correspondant au E_0, E_2 , instable, E_3 stable.(zone 2(zone à droite), figure (4.6)). 87
- 5.6 Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.005, m_0 = 80000, m_1 = 60000, k_1 = 44, n = 3, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.009, \delta = 0.04, g_0 = 7, g_1 = 5, c_0 = 9, c_1 = 0.4$. Ce qui signifie que E_6 est stable. 88
- 5.7 Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.2, m_0 = 0.8, m_1 = 0.6, k_1 = 4.4, n = 10, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.9, \delta = 0.004, g_0 = 7, g_1 = 50, c_0 = 9, c_1 = 0.4$. Ce qui signifie que E_6 est stable. (zone 1(zone à droite), figure (4.7)). 89
- 5.8 Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.2, m_0 = 80, m_1 = 60, k_1 = 44000, n = 2, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.9, \delta = 0.004, g_0 = 7, g_1 = 50, c_0 = 9, c_1 = 0.4$. (zone 1(zone à droite), figure (4.7)). 90
- 5.9 Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.2; m_0 = 40; g_0 = 60; m_1 = 30; g_1 = 50; c_1 = 0.00004; c_0 = 0.0009; \alpha = 0.01; \delta = 0.2; k_1 = 440000; \theta = 1.62 \times 10^8; n = 1; \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}$. (zone 1(zone à gauche), figure (4.7)). 91

Introduction Générale

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie hématologique maligne caractérisée par une prolifération anarchique des cellules souches dans la moelle osseuse associée à une anomalie chromosomique. Sa complexité biologique, rend son étude mathématique délicate et nécessaire en même temps.

L'objectif principal de ce mémoire est d'analyser la dynamique d'un système couplé décrivant l'évolution de trois populations cellulaires différentes : les cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et résistantes. Pour cela, nous avons considéré un modèle hybride, combinant une équation aux dérivées partielles structurée en âge pour les cellules normales (dont le comportement varie en fonction du temps et de leur âge biologique) et deux équations différentielles ordinaires pour les populations leucémiques et résistantes. Ce choix de modélisation représente la nature biologique différente de chacune de ces populations, tout en capturant leurs interactions et leurs compétitions dans la moelle osseuse.

Notre étude nous a conduit à répondre à une problématique biologique importante qui est la suivante :

Quels sont les paramètres biologiques responsables de la progression ou de la régression de la LMC ?

Autrement dit,

Sous quelles conditions la maladie peut-elle disparaître, persister dans un état chronique, ou évoluer vers une phase de résistance incontrôlable ?

Pour répondre à cette question, notre mémoire est constitué de cinq chapitres.

Le premier chapitre présente le côté biologique de la maladie, en décrivant les mécanismes cellulaires impliqués dans la LMC. Le deuxième chapitre rappelle certains résultats mathématiques nécessaires à l'analyse du modèle, notamment les outils de la théorie des équations différentielles. Le troisième chapitre traite de l'existence d'une solution unique positive de notre modèle. Le quatrième chapitre est dédié à l'étude de l'existence et de la stabilité des états stationnaires du système, en déterminant les différents états stationnaires possibles de l'état trivial E_0 jusqu'à l'état chronique E_7 en fonction des paramètres du modèle. Enfin, le cinquième chapitre consiste à présenter des simulations numériques pour illustrer et confirmer les résultats théoriques obtenus.

Étude biologique et modélisation de la leucémie myéloïde chronique

1.1 Introduction

La compréhension des maladies hématologiques, en particulier de la leucémie myéloïde chronique, fait appel à plusieurs disciplines, notamment la biologie et les mathématiques. En raison de la complexité des interactions entre les différentes populations cellulaires, l'analyse expérimentale seule ne permet pas toujours d'appréhender pleinement la problématique. Dans ce contexte, la modélisation mathématique apparaît comme un outil pertinent pour décrire, analyser et prévoir les dynamiques biologiques.

Ce chapitre vise ainsi à présenter les bases biologiques nécessaires, avant d'aborder les concepts clés de la modélisation appliquée aux dynamiques cellulaires.

1.2 Les cellules souches hématopoïétiques

1.2.1 Définition

Les cellules souches hématopoïétiques représentent le point de départ de toutes les cellules sanguines comme l'illustre la figure (1.1), localisées principalement dans la moelle osseuse. Elles occupent une place centrale dans le système hématopoïétique, puisqu'elles assurent à la fois la production continue des cel-

lules sanguines et le maintien de leur propre population. Elles jouent ainsi un rôle essentiel dans le renouvellement permanent des cellules du sang tout au long de la vie.

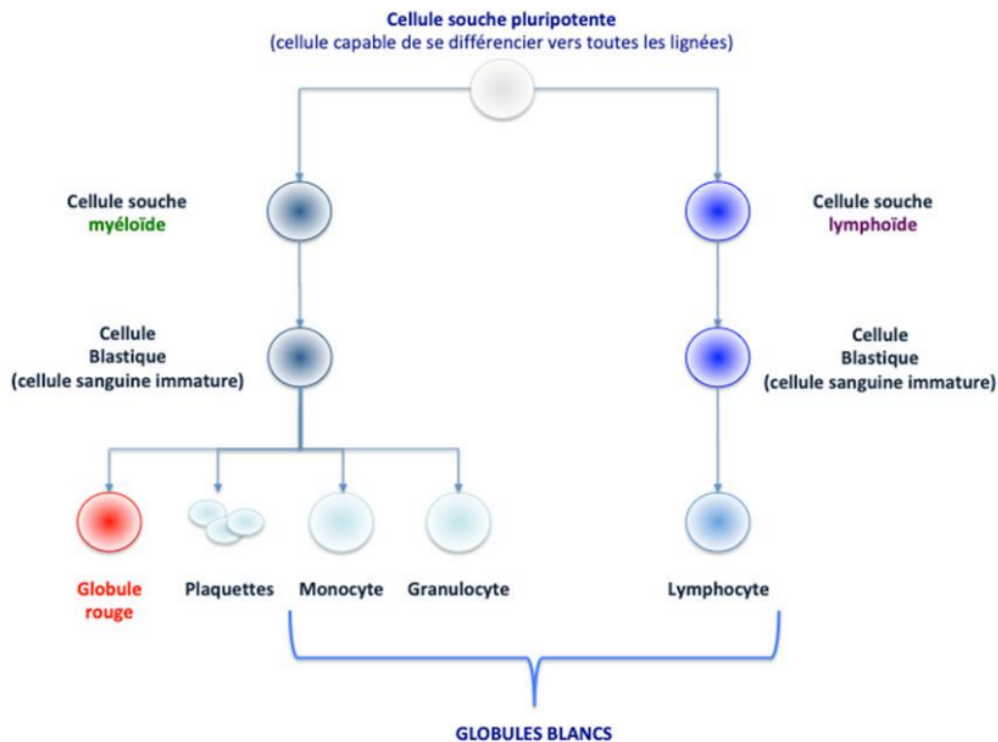


FIGURE 1.1 – Schéma illustratif des cellules sanguines.[30]

Propriétés fondamentales :

1. **Auto-renouvellement** : L'auto-renouvellement correspond à la capacité des cellules souches à se diviser tout en conservant leurs caractéristiques initiales. Ce mécanisme assure le maintien d'un stock stable de cellules souches au cours du temps.
2. **Différenciation** : La différenciation est le processus par lequel les cellules souches se transforment progressivement en cellules spécialisées. Ce phénomène s'effectue de manière graduelle à travers plusieurs étapes intermédiaires.

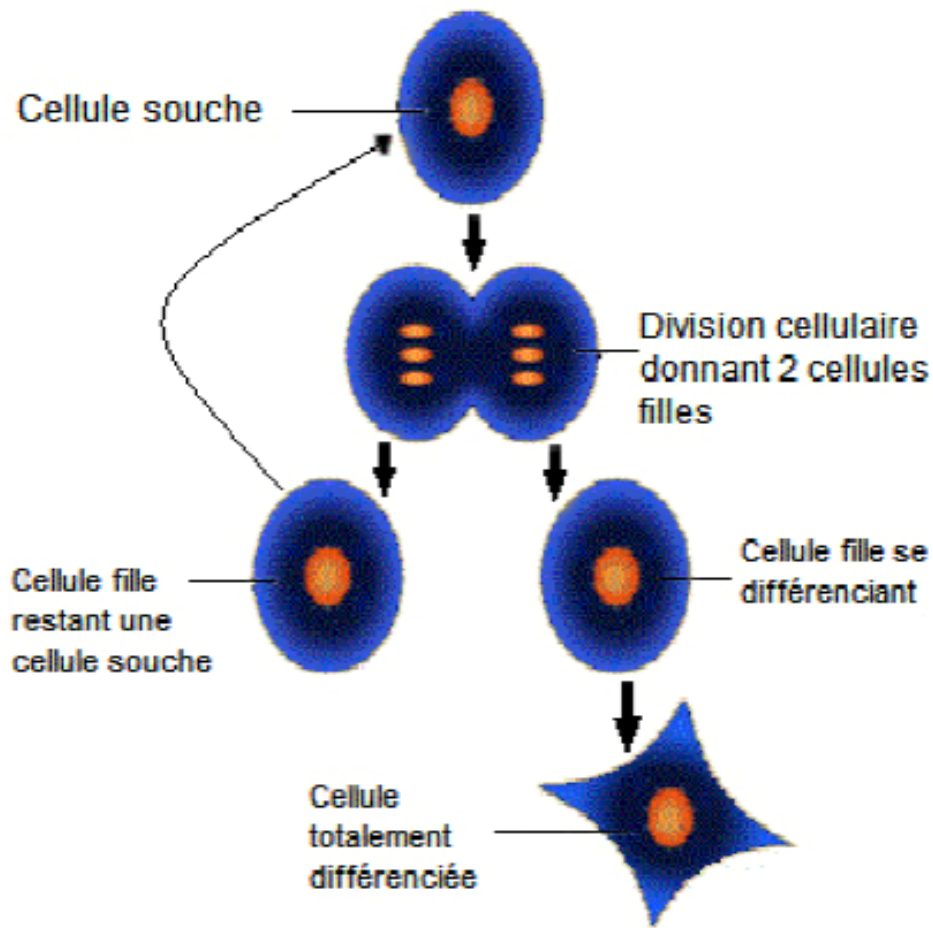


FIGURE 1.2 – Mécanismes de différenciation cellulaire.[27]

1.2.2 La division cellulaire

La division cellulaire désigne l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à une cellule mère de se diviser afin de donner naissance à deux cellules filles, possédant les mêmes caractéristiques génétiques. Ce processus s'inscrit dans le cadre du cycle cellulaire, lequel comprend principalement deux grandes phases : l'interphase et la phase mitotique (mitose).

L'interphase :

Phase G1 :

- Phase de croissance après la division cellulaire.
- La cellule contient $2n$ d'ADN (nombre normal de chromosomes).
- Point de restriction (Restriction Point) qui décide si la cellule continue le cycle ou entre en phase G0 (repos).

— Cdk4,6 et Cycline D régulent le passage à la phase S.

Phase S :

— Phase de synthèse de l'ADN, le contenu en ADN passe de $2n$ à $4n$.

— Cdk2 et Cycline E activent cette phase et assurent la réplication de l'ADN.

Phase G2 :

— Après la réplication, la cellule se prépare à la division.

— Le contenu en ADN est de $4n$.

— Cdk2 et Cycline A régulent la préparation à la mitose.

Cdk1 et Cyclin A préparent la cellule à la mitose.

Cdk1 et Cyclin B déclenchent réellement l'entrée en mitose.

Remarque : Les CDK sont des protéines qui sont activées par leurs associations avec des cyclines pour former des complexes cycline-CDK.

Mitose :

La division mitotique concerne la majorité des cellules somatiques, à l'exception de certaines cellules hautement différenciées qui ont perdu leur capacité à se diviser telles que, les neurones (cellules nerveuses), les cellules musculaires et les hématies (globules rouges anucléés). Elle comporte 5 phases, la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

Prophase : Les chromosomes se condensent, ils deviennent visibles. L'enveloppe nucléaire commence à se désorganiser. Tandis que les centrosomes migrent vers les pôles opposés de la cellule afin de préparer la division cellulaire.

Prométaphase : L'enveloppe nucléaire disparaît complètement. Les fibres du fuseau mitotique provenant des pôles opposés s'attachent aux chromosomes au niveau des kinétochores.

Métaphase : Les chromosomes s'alignent au centre de la cellule pour former la plaque équatoriale. Chaque chromatide est attachée aux fibres du fuseau mitotique issues des pôles opposés.

Anaphase : Les chromatides sœurs se séparent, qui deviennent ainsi des chromosomes indépendants qui migrent vers un pôle.

Télophase : Les chromosomes atteignent les pôles et commencent à se décondensser. Une nouvelle enveloppe nucléaire se reforme autour de chaque groupe de chromosomes, puis la cellule se divise en deux cellules filles génétiquement identiques (chacune contenant un noyau identique à celui de la cellule mère).

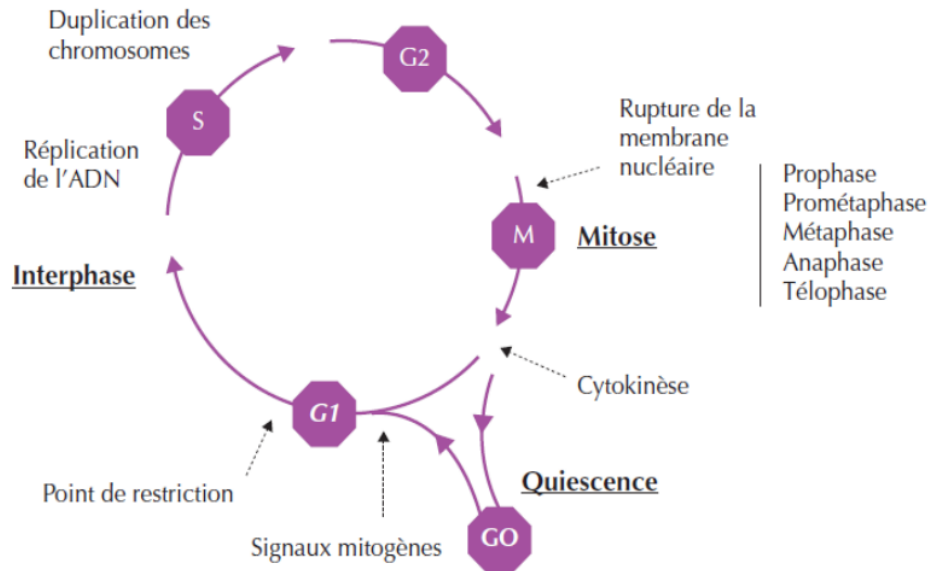


FIGURE 1.3 – Division cellulaire[28]

1.2.3 Régulation de la division cellulaire

La division cellulaire est contrôlée par plusieurs mécanismes de régulation.

Les points de contrôle :

Ils correspondent à des systèmes de surveillance qui permettent à la cellule de vérifier que chaque étape du cycle cellulaire se déroule correctement avant le passage à la phase suivante.

Les signaux internes et externes :

La division cellulaire est influencée par un ensemble de signaux internes et externes qui conditionnent la prolifération cellulaire en fonction de l'état de la cellule et de son environnement.

Les mécanismes de fidélité de la réplication :

Ces mécanismes assurent une duplication fidèle du matériel génétique en limitant les erreurs lors de la duplication de l'ADN.

1.2.4 Caryotype

Le caryotype est une représentation systématique et ordonnée de l'ensemble des chromosomes d'une cellule somatique, observés au stade de la métaphase de la division cellulaire.

Cette analyse peut être réalisée à partir d'un échantillon de sang périphérique lorsque la myélémie est marquée. Toutefois, le prélèvement de moelle osseuse constitue le matériel de référence, en raison de la présence plus élevée de cellules en division.

Le caryotype normal chez l'être humain est constitué de 46 chromosomes, organisée en 23 paires, dont 22 paires d'autosomes et une paire de chromosomes sexuels (XX chez la femme et XY chez l'homme).

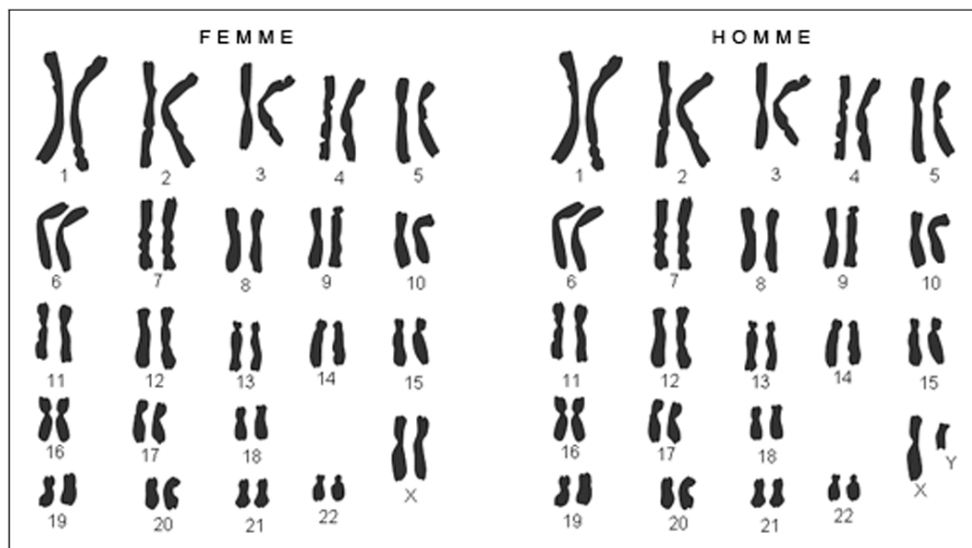


FIGURE 1.4 – Le caryotype humain Normal[33].

1.3 L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est le processus biologique par lequel l'organisme assure la production des cellules sanguines, les globules rouges, les globules blancs et les

plaquettes, à partir des cellules souches hématopoïétiques pour maintenir l'homéostasie sanguine.

Ce mécanisme est essentiel, car les cellules sanguines possèdent une durée de vie limitée et doivent être continuellement renouvelées. Elles remplissent des fonctions vitales notamment le transport de l'oxygène, la défense de l'organisme contre les infections ainsi que la coagulation du sang. Ce système est à la fois dynamique et complexe, reposant sur de nombreuses interactions entre différentes populations cellulaires. Une régulation précise est nécessaire pour préserver l'équilibre entre production et destruction des cellules sanguines.

L'homéostasie des cellules sanguines correspond au mécanisme par lequel l'organisme maintient un nombre stable et équilibré de cellules sanguines dans la circulation, malgré leur production et leur élimination continue.

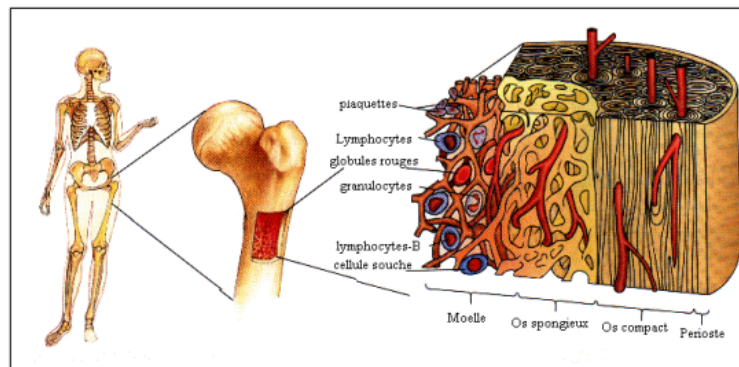


FIGURE 1.5 – Localisation de L'hématopoïèse.[9]

1.4 La leucémie myéloïde chronique

En 1827, Alfred Velpeau (un médecin français) a décrit le premier cas de la leucémie chez un patient âgé de 63 ans. Il observa une splénomégalie et une hépatomégalie associées à de la fièvre, d'une grande faiblesse générale, des calculs urinaires ainsi qu'un sang anormalement épais, qu'il comparait à de la bouillie. La leucémie fut décrite pour la première fois en 1845 par John Hughes Bennett à Édimbourg, marquant ainsi une étape importante dans la compréhension de cette pathologie.

La compréhension de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a progressé à partir de 1960, grâce à la découverte du chromosome de Philadelphie par Peter

Nowell et David Hungerford. En 1973, Janet Rowley a approfondi ces travaux en mettant en évidence une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, notée $t(9;22)(q34;q11)$. Cette anomalie chromosomique est à l'origine de la formation d'un chromosome 22 raccourci observé dans les cellules leucémiques.

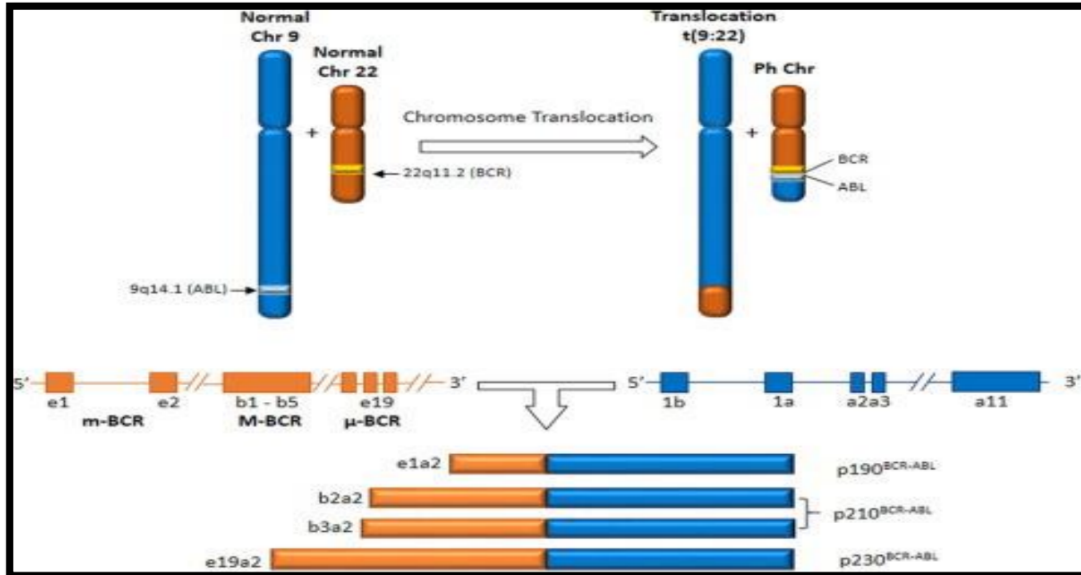


FIGURE 1.6 – Translocation des chromosomes 9 et 22 [32].

1.4.1 Définition

La leucémie

Les leucémies sont des cancers hématologiques caractérisés par une prolifération maligne des cellules sanguines ou de leurs précurseurs au niveau de la moelle osseuse (voir la figure (1.5))[6]. Cette maladie peut être classée en deux grandes catégories, la leucémie aiguë, caractérisées par la production de globules blancs immatures, et la leucémie chronique, où les globules blancs produits sont plus matures.

La leucémie myéloïde chronique

Une augmentation importante du nombre de globules blancs dans le sang du patient constitue l'un des principaux signes révélateurs de la transformation d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente. Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif, caractérisé par une prolifération excessive des cellules de la lignée myéloïde [6].

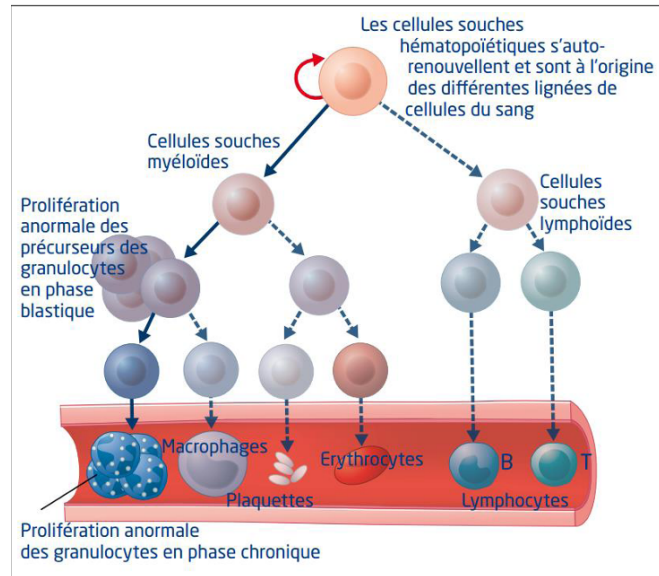


FIGURE 1.7 – Expansion de la lignée granulocytes dans la LMC [16].

Le terme « leucémie » provient du mot allemand « Leukämie », proposé par Rudolf Virchow. Ce terme est dérivé du grec « leukos », signifiant « blanc », et « haima », signifiant « sang », en référence à l’augmentation anormale des globules blancs observée dans cette pathologie.

1.4.2 Mécanismes moléculaires de la LMC

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est caractérisée par une anomalie chromosomique acquise appelée chromosome de Philadelphie (Ph1). Celui-ci correspond à un chromosome 22 anormalement raccourci, résultant d’une translocation réciproque équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22, notée $t(9;22)(q34;q11)$.

Cette translocation entraîne la fusion du gène ABL (Abelson), localisé sur le chromosome 9, avec le gène BCR (Breakpoint Cluster Region), situé sur le chromosome 22. Il en résulte la formation d’un gène de fusion BCR-ABL codant pour une protéine chimérique présentant une activité tyrosine kinase (TK) constitutivement activée.

Cette activité enzymatique dérégulée est responsable d’une prolifération incontrôlée des cellules de la lignée myéloïde, conduisant ainsi au développement d’une hématoïèse leucémique caractéristique de la LMC[21].

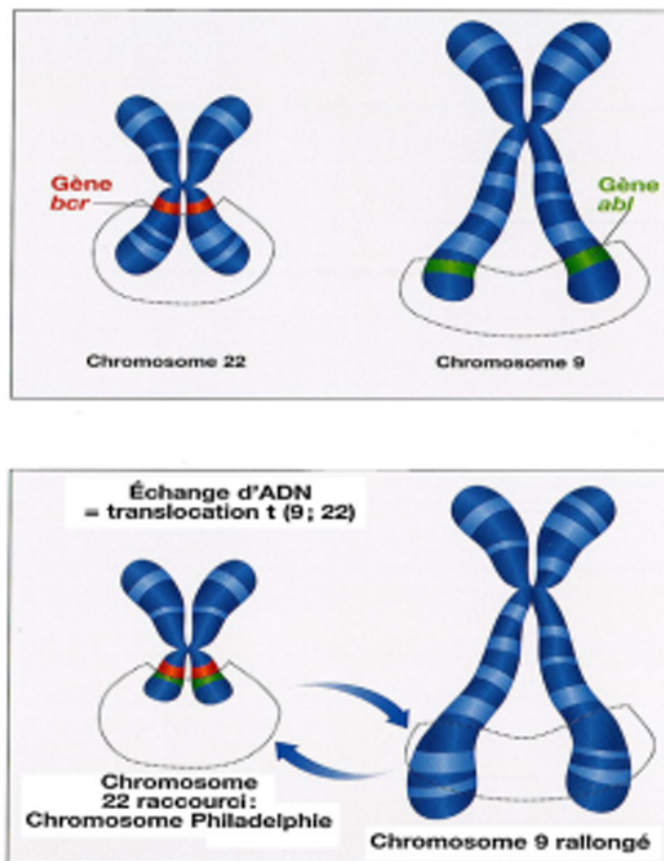


FIGURE 1.8 – La formation d'un Chromosome Philadelphie [12].

1.4.3 Technique Fish

Cette technique permet de confirmer la présence du gène de fusion BCR-ABL1, en particulier lorsque l'analyse cytogénétique conventionnelle ne permet pas de mettre en évidence le chromosome de Philadelphie. Elle contribue également à la détection des chromosomes de Philadelphie cryptiques ainsi que de certaines anomalies chromosomiques rares.

Par ailleurs, cette méthode peut fournir une indication sur le type de transcrit de fusion (M-, m- ou μ -BCR-ABL1). Toutefois, seule la biologie moléculaire permet de déterminer avec précision le type exact de transcrit BCR-ABL1.

La technique Fish n'est cependant pas recommandée pour l'évaluation de la réponse cytogénétique.

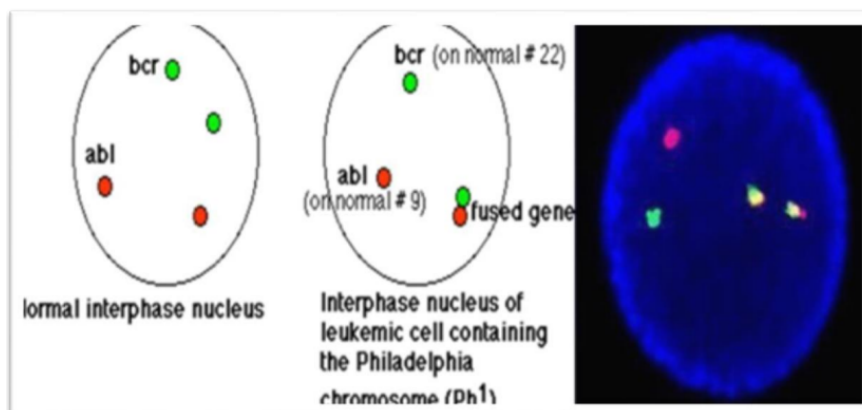


FIGURE 1.9 – Translocation des chromosomes 9 et 22 (q34,q11) sous la technique de Fish [24].

1.4.4 L'évolution

La LMC évolue en trois phases, une phase chronique, une phase d'accélération et une phase blastique.

1. La phase chronique :

- Durée de 5 ans.
- Elle peut être symptomatique ou non.
- Augmentation des Globules blanc.
- Un nombre de plaquettes $< 100000/\text{mm}^3$ indépendamment du traitement ou > 1 million/ mm^3 ne répondant pas au traitement.
- Quelques blastes dans le sang (moins de 10%).

2. La phase d'accélération :

- Durée de 6 à 9 mois.
- 15% à 20% des blastes dans le sang.

3. La phase blastique :

- Fièvre, amaigrissement, douleurs osseuses, anémie, thrombopénie et hyperleucocytose.
- Forte augmentation des blastes.
- L'espérance de vie après l'apparition des signes d'acutisation est inférieure à 6 mois.

1.5 Traitements de la leucémie myéloïde chronique

1.5.1 Objectifs du traitements :

- Augmenter la durée de vie en améliorant la qualité de vie des patients.
- Restaurer un équilibre cellulaire proche de la normale.
- Disparition des signes cliniques de la maladie, normaliser les nombre de globules blancs, le plaquettes, l'hémoglobine...etc.
- Permettre au patient de reprendre ses activités quotidiennes normales.
- Assurer une surveillance régulière des patients pour une meilleure observation.

1.5.2 Quelques différentes traitements :

1. Chimiothérapie : [29]

Dans les années 50, le busulfan fut la première molécule utilisée dans le traitement chimiothérapeutique de la leucémie myéloïde chronique, à une dose d'environ 0,1 mg/kg/jour.

En raison de ses effets secondaires importants, notamment les aplasies médullaires et les fibroses pulmonaires, le traitement par busulfan a progressivement été abandonné au cours des années 70 au profit de l'hydroxyurée, administrée à une dose d'environ 40 mg/kg/jour.

Ce traitement permet d'obtenir une rémission hématologique chez environ 70 % des patients. Cependant, les rémissions cytogénétiques restent persistantes (voir [20], [7]).

2. Inhibiteurs de tyrosine kinase :

En 2001, l'apparition de l'imatinib a constitué une révolution thérapeutique dans la prise en charge de première ligne en phase chronique de la LMC.

Ce traitement inhibe spécifiquement l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL. Pris par voie orale à la dose de 400 mg/jours (ajustable selon

la réponse du patient), il se caractérise par une bonne absorption et une demi-vie proche de 18 heures.

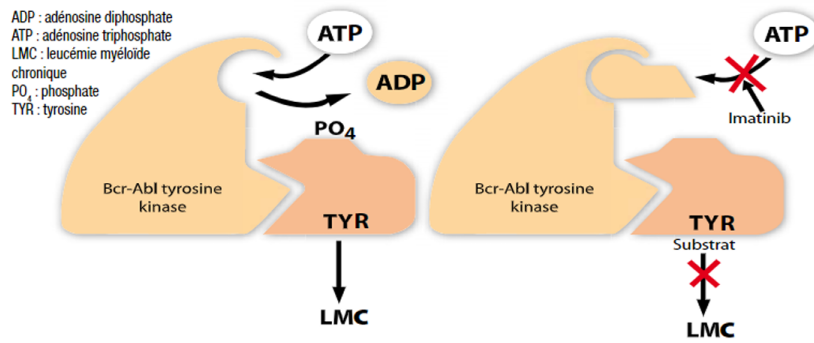


FIGURE 1.10 – Mécanismes d'action de l'Imatinib [36]

3. Interféron alpha :

L'interféron représente l'une des premières formes d'immunothérapie utilisées dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Il s'agit d'une protéine produite naturellement par les cellules du système immunitaire et utilisée comme agent thérapeutique à la fois immunomodulateur et antiprolifératif.

Ce traitement permet d'obtenir une normalisation des paramètres hématologiques chez environ 80 % des patients. Cependant, seules 10 à 20 % des personnes traitées atteignent une rémission cytogénétique (voir [6]).

4. Greffe :

L'allogreffe de moelle osseuse constitue actuellement le seul traitement curatif reconnu de la leucémie myéloïde chronique (LMC), puisqu'elle permet d'éliminer la source biologique de la maladie. Toutefois, cette option thérapeutique ne peut être proposée qu'à un nombre limité de patients, en raison de plusieurs contraintes, notamment la nécessité de disposer d'un donneur compatible, généralement au sein de la fratrie, ainsi que l'âge du patient, souvent inférieur à 45 ans. Ainsi, les conditions requises pour la réalisation de cette procédure ne sont réunies que chez environ 15 % des patients.

Afin de surmonter ces limitations, plusieurs approches thérapeutiques sont actuellement en cours de développement. Parmi elles, la mini-allogreffe re-

présente une avancée prometteuse, elle repose sur un conditionnement réduit et moins agressif que celui utilisé dans la greffe classique, elle permet d'élargir l'accès à la transplantation à des patients plus âgés. Cette stratégie associe une chimiothérapie allégée à un traitement immunosuppresseur afin de favoriser la tolérance de la moelle osseuse du donneur.

Par ailleurs, l'autogreffe fait également l'objet de recherches intensives. Cette approche présente l'avantage de ne pas nécessiter de donneur compatible. (voir [20], [7], [18])

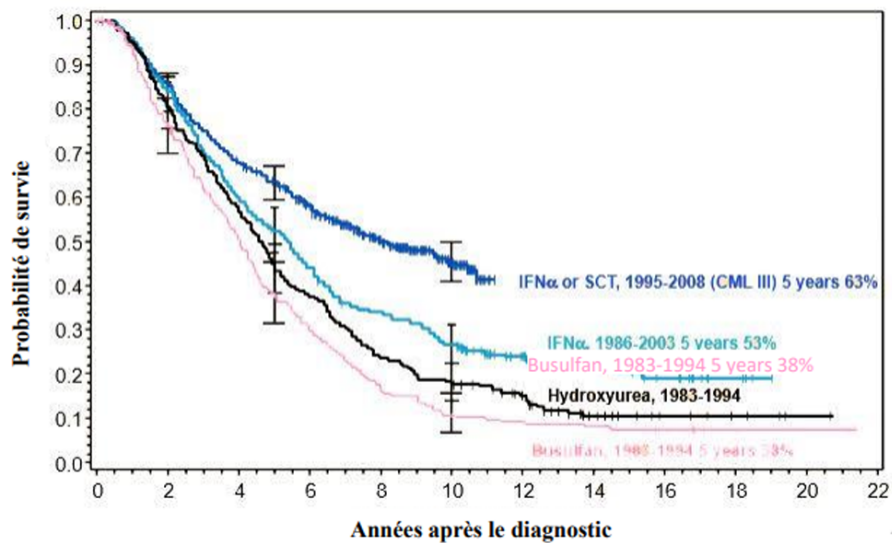


FIGURE 1.11 – Synthèse des médians de survies avec différents traitements chez les patients atteints de LMC. [7]

Préliminaires

2.1 Présentation de quelques espaces fonctionnels

2.1.1 Espace de Banach

Définition 1 [13]

Soit X un espace linéaire réel, $\| \cdot \| : X \rightarrow [0, +\infty)$ est appelée **une norme** si :

1. $\|u + v\| \leq \|u\| + \|v\|$ pour tous $u, v \in X$. (**Inégalité triangulaire**)
2. $\|\lambda u\| = |\lambda| \|u\|$ pour tous $u \in X, \lambda \in \mathbb{R}$.
3. $\|u\| = 0$ si et seulement si $u = 0$.

Définition 2 [13]

La suite $\{u_k\}_{k=1}^{\infty} \subset X$ est une **suite de Cauchy** si $\forall \epsilon > 0, \exists N > 0$ tel que

$$\|u_k - u_l\| < \epsilon \quad \forall k, l \geq N.$$

Définition 3 [13]

X est un **espace complet** si pour toutes suite de Cauchy dans X , elle converge, i.e si $\{u_k\}_{k=1}^{\infty}$ est une suite de Cauchy alors $\exists u \in X$ tel que $\{u_k\}_{k=1}^{\infty}$ converge vers u .

Si X est un espace vectoriel normé complet, alors X est un **espace de Banach**.

2.1.2 Espace de Lebesgue

Définition 4 [10] Soit Ω un ouvert de \mathbb{R}^n , $p \in \mathbb{R}$, avec $1 \leq p < \infty$, on pose

1. $L^p(\Omega) = \{f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}; f \text{ mesurable et } \int_{\Omega} |f(x)|^p dx < \infty\}$. Avec :

$$\|f\|_{L^p} = \left[\int_{\Omega} |f(x)|^p dx \right]^{\frac{1}{p}}.$$

2. $L^\infty(\Omega) = \{f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}; f \text{ mesurable et } \exists C \in \mathbb{R}^+ \text{ telle que } |f(x)| \leq C \text{ p.p sur } \Omega \}$.

Avec :

$$\|f\|_{L^\infty} = \inf\{C, |f(x)| \leq C \text{ p.p sur } \Omega\}.$$

Si $f \in L^\infty$ on a

$$|f(x)| \leq \|f\|_{L^\infty} \text{ p.p sur } \Omega.$$

Tout espace de Lebesgue est un espace de Banach, en particulier pour $p = 2$, $L^2(\Omega)$ est un espace de Hilbert.

2.1.3 Espace de Sobolev

Définition 5 [10]

$W^{1,p}$ est l'espace de Sobolev défini par :

$$W^{1,p}(\Omega) = \left\{ u \in L^p(\Omega) ; \forall i = 1, \dots, n, \frac{\partial u}{\partial x_i} \in L^p(\Omega) \right\},$$

où la dérivation est au sens des distributions. Il est muni de la norme

$$\|u\|_{W^{1,p}} = \|u\|_p + \sum_{i=1}^n \left\| \frac{\partial u}{\partial x_i} \right\|_p$$

cette norme est équivalente à la norme suivante :

$$\|u\|_{W^{1,p}} = \left(\|u\|_p^p + \sum_{i=1}^n \left\| \frac{\partial u}{\partial x_i} \right\|_p^p \right)^{1/p}$$

On pose

$$H^1(\Omega) = W^{1,2}(\Omega).$$

muni du produit scalaire

$$(u, v)_{H^1} = \langle u, v \rangle_{L^2} + \langle u', v' \rangle_{L^2},$$

est un espace de Hilbert.

2.2 Généralités sur les opérateurs spectraux

2.2.1 Opérateur linéaire

Définition 6 [13] Soient E et F deux espaces vectoriels normés. On appelle opérateur linéaire toute application linéaire $x \mapsto Ax \in F$ définie sur un sous-espace vectoriel $D(A) \subset E$, nommé domaine de A .

$$D(A) = \{x \in E, \quad A \text{ est défini en } x\}$$

2.2.2 Opérateur linéaire borné

Définition 7 [13] Un opérateur linéaire $A : E \rightarrow F$ est dit borné s'il existe une constante $c > 0$ telle que $\forall x \in E$

$$\|Ax\|_F \leq c \|x\|_E.$$

2.2.3 Norme d'un opérateur borné

Définition 8 [13] Soit $A : E \rightarrow F$ un opérateur linéaire borné. On appelle norme de A le nombre $\|A\|$ défini par :

$$\|A\| = \inf \{M \geq 0 ; \|Ax\|_E \leq M \|x\|_E\}, \quad \forall x \in E$$

Et on a :

$$\|A\| = \sup_{\|x\| \leq 1} \|Ax\| = \sup_{\|x\| \neq 0} \frac{\|Ax\|}{\|x\|} = \sup_{\|x\|=1} \|Ax\|$$

2.2.4 Opérateur fermé

Définition 9 [13] On dit que A est un opérateur linéaire fermé si pour toute suite $\{x_n\}_{n \in \mathbb{N}} \subset D(A)$, telle que

$$x_n \rightarrow x \quad \text{et} \quad Ax_n \rightarrow y$$

alors

$$x \in D(A) \quad \text{et} \quad Ax = y.$$

Ceci est équivalent à dire que le graphe de A ,

$$G(A) = \{(x, Ax) \in X \times X, \quad x \in D(A)\}$$

est fermé dans $X \times X$.

2.3 Notions générales sur la théorie des semi-groupes

2.3.1 C_0 -semi-groupe

Définition 10 [31] On appelle C_0 -semi-groupe d'opérateurs linéaires bornés sur X une famille $\{T(t)\}_{t \geq 0} \subset \mathcal{L}(X)$ vérifiant les propriétés suivantes :

1. $T(0) = I$, (I opérateur identité sur X).
2. $T(t_1 + t_2) = T(t_1)T(t_2)$, $\forall t_1, t_2 \geq 0$.
3. $\lim_{t \rightarrow 0} T(t)x = x$, $\forall x \in X$.

2.3.2 Générateur infinitésimal

Définition 11 [31] L'opérateur linéaire A défini par

$$D(A) = \left\{ x \in X, \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{T(t)x - x}{t} \text{ existe} \right\}$$

et

$$Ax = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{T(t)x - x}{t} = \left. \frac{d^+}{dt} T(t)x \right|_{t=0},$$

pour $x \in D(A)$ c'est le **générateur infinitésimal** du semi-groupe $\{T(t)\}_{t \geq 0}$, avec $D(A)$ le domaine de A .

Si A est le générateur infinitésimal d'un C_0 semi-groupe alors

1. A est un opérateur linéaire fermé.
2. $D(A)$ est dense, ($\overline{D(A)} = X$).

Théorème 1 [31] Soit $\{T(t)\}_{t \geq 0}$ un C_0 semi-groupe, alors il existe une constante $w \geq 0$ et $M \geq 1$,

$$\|T(t)\| \leq Me^{wt}, \quad \forall 0 \leq t < \infty,$$

Si $w = 0$ alors $\{T(t)\}_{t \geq 0}$ est dit **uniformément bornée** et si de plus $M = 1$ alors C_0 est un semi-groupe de contraction.

2.3.3 Semi-groupes intégrés

Dans cette section, nous rappelons quelques résultats relatifs aux semi-groupes intégrés. Pour des développements plus approfondis, le lecteur pourra consulter les références [26], [25], [34], [35] et [4].

Soit X un espace de Banach et $L(X)$ l'espace des opérateurs linéaires bornés de X dans lui-même.

Soit $A : D(A) \subset X \rightarrow X$ un opérateur linéaire. Si A est le générateur infinitésimal d'un semi-groupe fortement continu $\{T_A(t)\}_{t \geq 0}$ d'opérateurs linéaires bornés sur X , alors l'ensemble résolvant de A est défini par :

$$\rho(A) = \{\lambda \in \mathbb{C} : \lambda I - A \text{ est inversible}\}.$$

Définition 12 A est dit un **opérateur de Hille-Yosida** s'il existe deux constantes, $\omega \in \mathbb{R}$ et $M \geq 1$ telles que $(\omega, +\infty) \subset \rho(A)$ et

$$\|(\lambda I - A)^{-k}\|_{L(X)} \leq \frac{M}{(\lambda - \omega)^k}, \quad \forall \lambda > \omega, \forall k \geq 1.$$

Dans la suite, nous supposons que l'opérateur A vérifie les conditions suivantes.

Soit $A : D(A) \subset X \rightarrow X$ un opérateur linéaire défini sur un espace de Banach $(X, \|\cdot\|)$. On suppose que :

- a) A est un opérateur de Hille-Yosida ;
- b) $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} (\lambda I - A)^{-1}x = 0$, pour tout $x \in X$.

Nous introduisons maintenant la définition d'un semi-groupe intégré.

Définition 13 Soit $(X, \|\cdot\|)$ un espace de Banach. Une famille d'opérateurs linéaires bornés $\{S(t)\}_{t \geq 0}$ sur X est appelée **un semi-groupe intégré** si :

1. $S(0) = 0$.
2. L'application $t \mapsto S(t)x$ est continue sur $[0, +\infty)$ pour chaque $x \in X$.
3. $S(t)$ satisfait

$$S(s)S(t) = \int_0^s (S(r+t) - S(r)) dr, \quad \forall t, s \geq 0.$$

Remarque

Le semi-groupe intégré $\{S(t)\}_{t \geq 0}$ est dit non dégénéré si, pour tout $t \geq 0$,

$$S(t)x = 0 \Rightarrow x = 0.$$

Proposition 1 [34]

Un opérateur linéaire $A : D(A) \subset X \rightarrow X$ est le générateur d'un semi-groupe intégré non dégénéré $\{S(t)\}_{t \geq 0}$ sur X si et seulement si, pour tout $x \in D(A)$ et $y = Ax$, on a :

$$S(t)x - tx = \int_0^t S(s)y ds, \quad \forall t \geq 0.$$

Remarque

Si l'opérateur A engendre un semi-groupe intégré $\{S_A(t)\}_{t \geq 0}$, alors, pour tout $x \in X$ et tout $t \geq 0$, on a :

$$\int_0^t S_A(s)x ds \in D(A)$$

et

$$S_A(t)x = A \int_0^t S_A(s)x ds + tx.$$

Définition 14 Un semi-groupe intégré $\{S(t)\}_{t \geq 0}$ est dit exponentiellement borné s'il existe deux constantes $\tilde{M} > 0$ et $\omega > 0$ telles que :

$$\|S(t)\|_{L(X)} \leq \tilde{M}e^{\omega t}, \quad \forall t \geq 0.$$

2.3.4 Théorème de point fixe de Banach-Picard

Théorème 2 [13] Soit $(E, \|\cdot\|)$ un espace de Banach et $f : E \rightarrow E$ une application **contractante** i.e :

$$\exists k \in [0, 1], \forall (x, y) \in E \times E, \quad \|f(x) - f(y)\| \leq k\|x - y\|$$

alors f admet un unique point fixe dans E , c'est-à-dire

$$\exists! x_0 \in E ; \quad f(x_0) = x_0.$$

Si $k > 1$, f est dite lipschitzienne.

2.4 Transformation de Laplace

Définition 15 [19]

Soit $f \in L^1_{loc}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ et $\lambda \in \mathbb{C}$. Alors f admet une transformée de Laplace en λ , si l'intégrale impropre

$$\hat{f}(\lambda) = \int_0^{\infty} e^{-\lambda t} f(t) dt \quad (2.4.1)$$

existe.

Remarque :

Par ailleurs, f admet une transformée de Laplace absolument en λ , si l'intégrale (2.4.1) est absolument convergente.

Si f admet une transformée de Laplace (respectivement une transformée de Laplace absolument) en λ_0 , alors elle admet une transformée de Laplace (respectivement une transformée de Laplace absolument) en tout λ tel que $\Re \lambda > \Re \lambda_0$.

2.4.1 Propriétés de la transformée de Laplace

1. Linéarité : soient $\alpha, \beta \in \mathbb{R}$ ou \mathbb{C} ,

$$L(\alpha f + \beta g) = \alpha L(f) + \beta L(g)$$

2. La transformation de Laplace d'une dérivée :

$$L(f')(\lambda) = \lambda \hat{f}(\lambda) - f(0)$$

3. Transformée de Laplace d'une primitive :

$$L\left(\int_0^t f(s) ds\right)(\lambda) = \frac{1}{\lambda} L(f)(\lambda)$$

4. translation de la variable :

$$L(e^{at} f(t))(\lambda) = L(f(t))(\lambda - a)$$

2.5 Équations aux dérivés partiel (EDP) d'ordre

1

Une EDP d'ordre 1 est une équation reliant la fonction inconnue U et ses dérivées d'ordre 1 ($\frac{\partial U}{\partial x_i}$), si pour $n \geq 2$

$$\begin{aligned} U : \Omega \subset \mathbb{R}^n &\rightarrow \mathbb{R} \\ (x_1, \dots, x_n) &\rightarrow U(x_1, \dots, x_n) \end{aligned}$$

de classe $C^1(\Omega)$, une EDP d'ordre 1 est de la forme :

$$F(x_1, \dots, x_n, U, \frac{\partial U}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial U}{\partial x_n}) = 0 \quad (2.5.1)$$

Une solution de(2.5.1) est une fonction U de classe $C^1(\Omega)$ vérifiant (2.5.1)

2.6 Équations différentielles ordinaires (EDO)

On appelle équation différentiel ordinaire une relation entre une fonction inconnue et ses dérivées.

$$\begin{aligned} y : \Omega \subset \mathbb{R} &\rightarrow \mathbb{R} \\ x &\rightarrow y(x) \end{aligned}$$

de classe $C^n(\Omega)$, une EDP d'ordre n est de la forme :

$$F(y, y', y'', \dots, y^{(n)}) = 0$$

La fonction inconnue y , ne dépend que d'une seule variable. L'ordre de l'EDO est l'ordre le plus élevée.

Si la fonction F dépend explicitement de la variable temporelle t , alors on parle d'une équation différentiel non-autonome, si non on l'appelle d'une EDO autonome.

2.7 Problème de Cauchy

Soit $f : \mathbb{I} \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction continue, avec $\mathbb{I} \subset \mathbb{R}$ intervalle ouvert. et l'équation différentiel :

$$\frac{dx}{dt} = f(t, x) \quad (2.7.1)$$

Le problème de Cauchy associé à f et à la donnée initiale $(t_0, x_0) \in \mathbb{I} \times \mathbb{R}$ consiste à trouver une solution $x \in \mathcal{C}^1(J, \mathbb{R})$, où $J \subseteq \mathbb{I}$ est un intervalle ouvert contenant t_0 , telle que :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(t, x) \\ x(t_0) = x_0 \end{cases} \quad (2.7.2)$$

2.8 Deux équations différentielles

Soit le système :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y) \end{cases} \quad (2.8.1)$$

Un point d'équilibre est une solution constante par rapport à t d'une équation différentielle.

Soit (x^*, y^*) un point d'équilibre pour le système (2.8.1), alors

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

2.9 Linearisation d'un système différentielle

Soit le système (2.8.1). Autour d'un point d'équilibre, un système d'EDO peut être approximé par un système linéaire, cette méthode est appelée la linéarisation d'un système différentielle, c'est une méthode qui permet d'analyser le comportement local du système.

Soit : $((x_1(t), y_1(t)))$ des coordonnées locales au voisinage du point d'équilibre (x^*, y^*) , on pose :

$$x_1(t) = x(t) - x^*, y_1(t) = y(t) - y^*$$

donc notre système (2.8.1) est approximé localement par :

$$\begin{pmatrix} x_1' \\ y_1' \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} x_1 \\ y_1 \end{pmatrix}.$$

Avec J est une matrice jacobienne définie par :

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*) & \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*) \\ \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*) & \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*) \end{pmatrix}.$$

2.10 Stabilité du point d'équilibre

Définition 16 [14]

Soit le système différentiel suivant :

$$\frac{dy}{dt} = g(y, t) \quad (2.10.1)$$

Une solution $y(t) = (y_1(t), \dots, y_m(t))$ de (2.10.1) est dite stable si, pour tout $\varepsilon > 0$, il existe $\delta > 0$ tel que pour toute autre solution $x(t) = (x_1(t), \dots, x_m(t))$ vérifiant

$$\|(y - x)(t_0)\| \leq \delta,$$

on ait

$$\|(y - x)(t)\| \leq \varepsilon, \quad \text{pour tout } t \geq t_0.$$

De plus, la solution est dite asymptotiquement stable si

$$\|x(t) - y(t)\| \rightarrow 0 \quad \text{lorsque } t \rightarrow +\infty.$$

2.11 Equation caractéristique :

L'équation caractéristique du (2.8.1) est donnée par :

$$\det(J - \lambda I) = 0$$

On appelle λ une valeur propre, Soient λ_1, λ_2 deux valeurs propres de J , on peut déduire que :

- Si $\operatorname{Re}(\lambda_i) < 0, \forall i \in \{1, 2\}$, alors le point d'équilibre est asymptotiquement stable.
- Si $\exists \lambda_i$, telle que $\operatorname{Re}(\lambda_i) > 0$, alors le point d'équilibre est instable.
- Si $\operatorname{Re}(\lambda_i) \leq 0$, on ne peut pas conclure directement la stabilité.

2.12 Critère de Routh-Hurwitz

Définition 17 [37] Le critère de Routh-Hurwitz est une méthode pratique qui permet de vérifier si un point d'équilibre est stable, sans avoir besoin de calculer directement toutes les valeurs propres.

Théorème 3 [5]

Soit le système linéaire de dimension n suivant :

$$y'_i = \sum_{j=1}^n b_{ij} y_j$$

pour $i \in [1, n]$, où $B = [b_{ij}]$ est une matrice carrée de dimension n à coefficients constants avec un déterminant différent de zéro.

La matrice B admet n valeurs propres qui sont solutions de l'équation

$$\det(B - \lambda I_d) = 0,$$

donnée par le polynôme suivant

$$\lambda^n + b_1 \lambda^{n-1} + \dots + b_{n-1} \lambda + b_n = 0$$

Considérons les n déterminants suivants :

$$H_1 = b_1$$

$$H_2 = \det \begin{pmatrix} b_1 & b_3 \\ 1 & b_2 \end{pmatrix}$$

$$H_k = \det \begin{pmatrix} b_1 & b_3 & b_5 & \dots & \dots & \dots \\ 1 & b_2 & b_4 & \dots & \dots & \dots \\ 0 & b_1 & b_3 & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & b_k \end{pmatrix}, \quad \text{avec } k \in [1, n]$$

Alors l'équilibre est asymptotiquement stable si et seulement si

$$\forall k \in [1, n], \quad H_k > 0$$

Etude du problème bien posé

Dans ce chapitre, nous étudions l'existence et l'unicité de la solution positive du modèle, décrivant l'évolution des cellules souches normales, leucémiques et leucémiques résistantes. Nous considérons le modèle hybride de la leucémie myéloïde chronique, intégrant les mécanismes de résistance. Il combine des équations différentielles ordinaires et des équations structurées en âge afin de mieux représenter la dynamique cellulaire (voir [29]). Le système s'écrit comme suit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u_1(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial u_1(t, a)}{\partial a} = -\mu_1(a) u_1(t, a), \quad t \in [0, T], \quad a \in (0, A), \\ \frac{du_2(t)}{dt} = [m_0\psi_0(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \alpha u_3(t)) - g_0]u_2(t), \quad t \in [0, T], \\ \frac{du_3(t)}{dt} = [m_1\psi_1(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \delta u_3(t)) - g_1]u_3(t), \quad t \in [0, T], \\ u_1(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, k_1 \left[\int_0^A u_1(t, a) da + u_2(t) + u_3(t) \right]) u_1(t, a) \quad t \in [0, T], \\ u_1(0, a) = \phi_1(a), \quad a \in [0, A], \\ u_2(0) = \phi_2 \\ u_3(0) = \phi_3. \end{array} \right. \quad (1)$$

En utilisant la fonctionnelle de Hill, la phase de l'homéostasie des cellules souches normales, leucémiques et leucémiques résistantes sont données par les équations suivantes (voir [1], [11] et [22])

$$\tilde{\varphi}_1(a, \left[\int_0^A u_1(t, a) da + u_2(t) + u_3(t) \right]) = \frac{\theta^n \varphi_1(a)}{\theta^n + \left(k_1 \left[\int_0^A u_1(t, a) da + u_2(t) + u_3(t) \right]^n \right)},$$

$$\psi_0(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \alpha u_3(t)) = \frac{1}{1 + c_0(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \alpha u_3(t))^n},$$

et :

$$\psi_1(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \delta u_3(t)) = \frac{1}{1 + c_0(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \delta u_3(t))^n}.$$

$u_1(t, a)$	Densité des cellules souches normales structurées en âge à l'instant $t \in (0, T)$ et d'âge $a \in (0, A)$.
$u_2(t)$	La taille de la population totale des cellules souches leucémiques à l'instant $t \in (0, T)$.
$u_3(t)$	La taille de la population des cellules souches leucémiques résistantes à l'instant $t \in (0, T)$.
$U_1(t) = \int_0^A u_1(t, a) da$	Population totale des cellules souches normales à l'instant $t \in (0, T)$.
$\phi_1(a)$	La condition initiale des cellules souches normales.
ϕ_2	La condition initiale des cellules souches leucémiques.
ϕ_3	La condition initiale des cellules souches leucémiques résistantes.
$\mu_1(a)$	Taux de mortalité des cellules souches normales dépendant de l'âge.
g_0	Taux de mortalité des cellules souches leucémiques.
g_1	Taux de mortalité des cellules souches leucémiques résistantes.
m_0	Taux de division des cellules souches leucémiques.
m_1	Taux de division des cellules souches leucémiques résistantes.
$\varphi_1(a)$	Taux de division des cellules souches normales.
k_1	Coefficient d'interaction.

α, δ	Paramètres de compétitions entre les cellules souches normales, leucémiques et cellules souches leucémiques résistantes ont des valeurs comprises dans l'intervalle $]0, 1[$. ([2], [3], [15] et [17])
θ	L'effet d'encombrement. ([22] et [23])
c_0, c_1	Des paramètres de dimension.

3.1 Interprétation biologique du modèle

Le système (1) décrit l'évolution dynamique des populations de cellules souches dans le contexte de la leucémie myéloïde chronique avec apparition de résistance. Il s'agit d'un modèle hybride, combinant une équation aux dérivées partielles structurée en âge et deux équations différentielles ordinaires.

Trois populations cellulaires sont considérées :

$(u_1(t, a))$: Densité des cellules souches hématopoïétiques normales d'âge (a) au temps (t).

$(u_2(t))$: Densité des cellules souches leucémiques au temps $t \in (0, T)$.

$(u_3(t))$: Densité des cellules souches leucémiques résistantes au temps $t \in (0, T)$.

Avec

$$U_1(t) = \int_0^A u_1(t, a) da.$$

1. Dynamique des cellules souches normales :

La première équation

$$\frac{\partial u_1}{\partial t} + \frac{\partial u_1}{\partial a} - \mu_1(a)u_1$$

décrit l'évolution des cellules souches normales structurées en âge.

Deux phénomènes biologiques sont représentés :

Variation temporelle :

Le terme $\frac{\partial u_1}{\partial t}$ modélise la variation de la densité des cellules souches normales au cours du temps.

Vieillessement cellulaire :

Le terme $\frac{\partial u_1}{\partial a}$ modélise le processus de vieillissement des cellules. Lorsque le temps augmente, l'âge biologique des cellules augmente également.

Mort cellulaire :

Le terme $-\mu_1(a)u_1(t, a)$ représente la mortalité des cellules normales, dépendant de leur âge. La fonction $(\mu_1(a))$ est le taux de mortalité spécifique à l'âge.

Ainsi, cette équation décrit la disparition progressive des cellules normales due à leur vieillissement et à leur mort naturelle.

2. Production de nouvelles cellules normales :

Les nouvelles cellules normales apparaissent à l'âge ($a=0$). La condition au bord est donnée par

$$u_1(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, k_1(U_1(t) + u_2(t) + u_3(t))) u_1(t, a) da$$

qui représente le processus de division cellulaire des cellules souches normales.

Biologiquement :

Les cellules normales matures peuvent se diviser, cette division produit de nouvelles cellules jeunes d'âge $a = 0$.

Le taux de division dépend de $U_1(t) + u_2(t) + u_3(t)$ qui représente la densité totale de cellules souches dans la moelle osseuse. Lorsque cette densité devient élevée, la division cellulaire diminue à cause du phénomène de compétition pour les ressources biologiques.

3. Dynamique des cellules leucémiques :

La deuxième équation

$$\frac{du_2}{dt} = (m_0\psi_0(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \alpha u_3(t)) - g_0) u_2(t)$$

décrit l'évolution des cellules souches leucémiques. Deux mécanismes biologiques interviennent :

Prolifération des cellules leucémiques :

Le terme $m_0\psi_0(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \alpha u_3(t))u_2(t)$, correspond au taux de division des cellules leucémiques.

Mort des cellules leucémiques :

Elle est représentée par le terme $-g_0u_2(t)$.

4. Dynamique des cellules leucémiques résistantes :

La troisième équation

$$\frac{du_3}{dt} = (m_1\psi_1(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \delta u_3(t)) - g_1) u_3(t)$$

décrit l'évolution des cellules leucémiques résistantes. Deux phénomènes biologiques sont modélisés.

Prolifération des cellules leucémiques résistantes :

Le terme $(m_1\psi_1(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \delta u_3(t)) u_3(t)$ représente la division des cellules leucémiques résistantes.

Mort des cellules leucémiques résistantes :

Elle est représentée par le terme $-g_1 u_3(t)$.

5. Interaction entre les populations cellulaires :

Les paramètres $(\alpha, \delta \in (0, 1))$ modélisent la compétition entre les cellules normales, leucémiques et leucémiques résistantes dans la moelle osseuse. Les cellules leucémiques perturbent l'équilibre physiologique du système hématopoïétique. Lorsque leur nombre augmente, la production de cellules normales et leucémiques résistantes diminue, l'homéostasie du système est perturbée, la maladie progresse.

6. Signification biologique globale du modèle :

Ce modèle mathématique permet de représenter plusieurs phénomènes biologiques importants :

la production des cellules souches normales, la croissance des cellules leucémiques, la compétition entre cellules normales et leucémiques et l'apparition de cellules résistantes leucémiques.

L'objectif principal de ce modèle est d'étudier les équilibres biologiques possibles, la stabilité de ces états, et les conditions dans lesquelles la leucémie peut disparaître, persister ou devenir chronique.

3.2 Existence et unicité de la solution

L'idée générale c'est de reformuler notre modèle hybride (1) en un problème de Cauchy semi-linéaire abstrait dans un espace de Banach (en utilisant la théorie de semi-groupes)

$$\frac{dx}{dt} = B_1x + B_2(x)$$

Où B_1 engendre un semi-groupe intégré et B_2 est localement lipschitzien. L'existence et l'unicité de la solution résultent du théorème du point fixe de Banach.

3.2.1 Reformulation en problème de Cauchy abstrait

Dans ce contexte, nous considérons un ensemble d'équations d'évolution décrivant les densités cellulaires en fonction de l'âge a et du temps t , pour les trois types des cellules :

$$\begin{cases} \frac{\partial u_1(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial u_1(t, a)}{\partial a} = -\mu_1(a)u_1(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial l(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial l(t, a)}{\partial a} = -g_0 l(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, \infty), \\ \frac{\partial r(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial r(t, a)}{\partial a} = -g_1 r(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, \infty). \end{cases} \quad (3.2.1)$$

Les populations totales à l'instant t sont alors définies par :

$$\begin{cases} U_1(t) &= \int_0^A u_1(t, a) da, \\ u_2(t) &= \int_0^\infty l(t, a) da, \\ u_3(t) &= \int_0^\infty r(t, a) da. \end{cases}$$

Intégrant la deuxième équation de (3.2.1) sur $(0, +\infty)$ on trouve :

$$\int_0^\infty \left[\frac{\partial l(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial l(t, a)}{\partial a} \right] da = -g_0 u_2(t)$$

Alors,

$$u_2'(t) - l(t, 0) = -g_0 u_2(t)$$

Donc,

$$l(t, 0) = \frac{m_0 u_2(t)}{1 + c_0(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \alpha u_3(t))^n}$$

De la même manière on trouve :

$$r(t, 0) = \frac{m_1 u_3(t)}{1 + c_1(U_1(t) + \alpha u_2(t) + \delta u_3(t))^n}$$

Le renouvellement des cellules souches est modélisé par une condition aux bords non locale dépendant des populations totales :

$$u_1(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, k_1(U_1(t) + u_2(t) + u_3(t))) u_1(t, a) da.$$

A partir de ce qui précède, nous obtenons le système suivant :

$$\begin{cases} \frac{\partial u(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial u(t, a)}{\partial a} = -\mathcal{M}(a)u(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, \infty), \\ u(t, 0) = G(u(t, \cdot)), \\ u(0, \cdot) = u_0 \in L^1_+((0, \infty), \mathbb{R}^3). \end{cases} \quad (3.2.2)$$

Avec :

$$u(t, a) = \begin{pmatrix} u_1(t, a) \\ l(t, a) \\ r(t, a) \end{pmatrix}, \quad \mathcal{M}(a) = \begin{pmatrix} \mu_1(a) & 0 & 0 \\ 0 & g_0 & 0 \\ 0 & 0 & g_1 \end{pmatrix}.$$

et les conditions aux bords,

$$G(u) = \begin{pmatrix} \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, k_1(U_1 + u_2 + u_3))u_1(a) da \\ \frac{m_0 u_2}{1 + c_0(U_1 + \alpha u_2 + \alpha u_3)^n} \\ \frac{m_1 u_3}{1 + c_1(U_1 + \alpha u_2 + \delta u_3)^n} \end{pmatrix}.$$

On considère l'espace de Banach :

$$X = \mathbb{R}^2 \times L^1((0, A), \mathbb{R}^2)$$

muni de la norme :

$$\left\| \begin{pmatrix} \alpha \\ \varphi \end{pmatrix} \right\| = \|\alpha\|_{\mathbb{R}^2} + \|\varphi\|_{L^1}.$$

Nous introduisons alors, l'opérateur non linéaire A , décrivant l'évolution en âge ainsi que la perte due à la mortalité :

$$Au(a) = \frac{du}{da}(a) + \mathcal{M}(a)u(a) \quad a \in (0, A)$$

sur le domaine :

$$D(A) = \{u \in W^{1,1}((0, A), \mathbb{R}^3) \mid u(0) = G(u)\}$$

Due à ce choix du domaine, la condition au bord n'est plus traitée séparément de l'équation, mais qu'elle est directement incorporée dans la définition de l'opérateur. On peut alors écrire le problème de Cauchy abstrait suivant :

$$\begin{cases} \frac{du}{dt}(t) + Au(t) = 0, & t > 0 \\ u(0) = u_0 \in X_+ \end{cases} \quad (3.2.3)$$

Puisque le domaine de A dépend de la fonction non linéaire G , alors l'opérateur A devient lui-même non linéaire. Or, la théorie de C_0 semi-groupe et le théorème de Hille-Yosida ne s'appliquent qu'aux opérateurs linéaire, donc on ne peut pas directement montrer que A engendre un semi-groupe. Pour contourner cet obstacle on considère le :

3.2.2 Problème semi-linéaire

Soit $B_1 : D(B_1) \rightarrow X$ opérateur définie par :

$$B_1 \begin{pmatrix} 0 \\ \tilde{p} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -p(\tilde{0}) \\ -\tilde{p}' - M\tilde{p} \end{pmatrix}$$

du domaine

$$D(B_1) = \{0\} \times W^{1,1}((0, A), \mathbb{R}^2)$$

qui n'est pas dense dans X , en effet :

$$X_0 = \overline{D(B_1)} = \{0\} \times L^1((0, A), \mathbb{R}^2) \neq X$$

et $B_2 : \overline{D(B_1)} \rightarrow X$ opérateur définie par :

$$B_2 \begin{pmatrix} 0 \\ p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G(p) \\ 0 \end{pmatrix}$$

On pose

$$x(t) = \begin{pmatrix} 0 \\ u(t, \cdot) \end{pmatrix}$$

La première composante de l'application B_2 est associée à la condition au bord non linéaire, ce qui permet de prendre en compte ce type de condition. En posant $x(t) = \begin{pmatrix} 0_{\mathbb{R}^2} \\ u(t, \cdot) \end{pmatrix}$, le système (3.2.3) peut alors être reformulé sous la forme d'un problème de Cauchy abstrait non dense :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = B_1(x(t)) + B_2(x(t)), & t \geq 0, \\ x(0) = x_0. \end{cases} \quad (3.2.4)$$

Ainsi, l'étude de l'existence et de l'unicité des solutions du problème (3.2.3) se ramène à celle du problème abstrait (3.2.4), qui constitue un cas particulier du système (3.2.1). Nous supposons que les hypothèses suivantes sont vérifiées :

(H1) L'opérateur linéaire $B_1 : D(B_1) \subset X \rightarrow X$ satisfait la condition de Hille-Yosida. Comme $\overline{D(B_1)} \neq X$, le reste du travail est effectué sur

$$X_0 = \overline{D(B_1)}.$$

(H2) La fonction non linéaire $B_2 : X_0 \rightarrow X$ est localement lipschitzienne, c'est-à-dire :

$$\|B_2(x) - B_2(y)\|_X \leq K(C)\|x - y\|_{X_0}, \quad \forall x, y \in C,$$

pour tout sous-ensemble compact $C \subset X_0$, où $K(C) > 0$ est une constante dépendant de C .

(H3) Le semi-groupe dérivé $S(t) = \frac{d}{dt}S_{B_1}(t)$ est exponentiellement borné, i.e., il existe $M \geq 1$ et $\omega \geq 0$ tels que

$$\|S(t)\| \leq Me^{\omega t}, \quad \forall t \geq 0.$$

Afin de garantir la positivité des solutions, nous revenons au système concret (3.2.3), qui est un cas particulier du système abstrait (3.2.4). Pour toute donnée initiale positive dans $L^1((0, +\infty), \mathbb{R}^3)$, la solution reste positive. Ceci nous permet d'énoncer le théorème suivant :

Théorème 4 *Le problème (3.2.4) admet au moins une solution intégrale positive dans X_0 , et elle est donnée par :*

$$x(t) = S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s))ds, \quad t \in [0, T]$$

Où $S_{B_1}(t)$ est le semi-groupe intégré engendré par l'opérateur B_1 .

Preuve On considère le problème de point fixe suivant

$$\xi(x)(t) = x(t)$$

avec

$$\xi : C([0, T], X_0) \rightarrow C([0, T], X_0),$$

tel que pour tout $x \in C([0, T], X_0)$,

$$\xi(x)(t) = S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s)) ds, \quad \forall t \geq 0.$$

Pour trouver une solution de (3.2.4), il suffit de montrer que ξ admet un point fixe dans l'espace suivant.

Soit

$$R = \left\{ x \in C([0, T], X_0) : \sup_{t \in [0, T]} \|x(t)\|_{X_0} < \infty \right\}.$$

1. Nous montrons que $\xi(x)(t) \in R$, c'est-à-dire $\sup_{t \in [0, T]} \|\xi(x)(t)\| < \infty$.

Nous avons

$$\begin{aligned} \|\xi(x)(t)\| &= \left\| S'_{B_1}(t)x_0 + \int_0^t S'_{B_1}(t-s)B_2(x(s)) ds \right\| \\ &= \|S'_{B_1}(t)x_0\| + \int_0^t \|S'_{B_1}(t-s)\| \cdot \|B_2(x(s))\| ds \end{aligned}$$

Sous les hypothèses du théorème, on a :

$$\begin{aligned} &\leq Me^{\omega t} \|x_0\| + Me^{\omega t} \int_0^t e^{-\omega s} \|B_2(x(s)) - B_2(0)\| ds + \|B_2(0)\| \\ &\leq Me^{\omega t} \|x_0\| + Me^{\omega t} K(C) \int_0^t e^{-\omega s} \|x(s)\| ds + \|B_2(0)\|. \end{aligned}$$

Ainsi,

$$\sup_{t \in (0, T)} \|\xi(x)(t)\| \leq Me^{\omega T} \|x_0\| + Me^{\omega T} K(C) \int_0^T e^{-\omega s} \|x(s)\| ds + \|B_2(0)\| < +\infty.$$

Donc $\xi(x)(t) \in R$ pour tout $x \in C([0, T], X_0)$.

2. Nous montrons maintenant la contraction de l'application ξ .

Supposons que $x, y \in R$, alors :

$$\begin{aligned} \xi(x)(t) &= S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s)) ds, \\ \xi(y)(t) &= S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(y(s)) ds. \end{aligned}$$

Par conséquent,

$$\|\xi(x)(t) - \xi(y)(t)\| \leq Me^{\omega T} TK(C) \|x - y\|_{\infty}.$$

Si $Me^{\omega T} TK(C) < 1$ (ce qui est possible pour T suffisamment petit), alors l'application ξ est contractante. D'où l'existence et l'unicité de la solution positive pour le système (3.2.4), d'où le résultat.

Solution globale :

Raisonnant par absurde qu'il existe un temps maximal $T^* < \infty$ tel que

$$\lim_{t \rightarrow T^*} |x(t)| = +\infty.$$

On a :

$$\begin{aligned} |x(t)| &= \left| S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s)) ds \right| \\ &= \left| S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)B_2(x(s)) + B_2(0) - B_2(0) ds \right| \\ &= \left| S'_{B_1}(t)x_0 + \frac{d}{dt} \int_0^t S_{B_1}(t-s)(B_2(x(s)) - B_2(0)) ds \right| + |B_2(0)| \\ &\leq Me^{\omega t}|x_0| + Me^{\omega t}K(C) \int_0^t e^{-\omega s}|x(s)| ds + |B_2(0)| \\ &\leq C_T < \infty, \quad \forall t \in [0, T^*). \end{aligned}$$

Par le lemme de Gronwall, nous obtenons

$$|x(t)| \leq (Me^{\omega t}|x_0| + |B_2(0)|) + \int_0^t (Me^{\omega s}|x_0| + |B_2(0)|)(MK(C)e^{\omega(t-s)})e^{MK(C)\int_0^t e^{\omega(t-r)} dr} ds.$$

Faisons tendre t vers T^* nous obtenons :

$$+\infty < (Me^{\omega T^*}|x_0| + |B_2(0)|) + \int_0^{T^*} (Me^{\omega s}|x_0| + |B_2(0)|)(MK(C)e^{\omega(T^*-s)})e^{MK(C)\int_0^{T^*} e^{\omega(T^*-r)} dr} ds.$$

ce qui contredit l'hypothèse. Par conséquent, la solution peut être prolongée pour tout $t > 0$; elle est donc globale.

Étude qualitative du modèle

4.1 Existence des états stationnaires

Dans cette section, nous étudions l'existence des états stationnaires, c'est-à-dire des solutions constantes par rapport au temps (t). Nous cherchons à déterminer les états stationnaires $E_j = u(a) = (u_1(a), u_2, u_3)$, où j prend les valeurs de $j = 0, \dots, 7$, qui vérifient les conditions d'équilibre du modèle, en fonction des paramètres décrivant les processus biologiques impliqués. Ils sont les solution de :

$$\begin{cases} \frac{du_1^*}{da} = -\mu_1(a) u_1(t, a), \\ 0 = [m_0 \psi_0(U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^* - g_0)] u_2^* \\ 0 = [m_1 \psi_1(U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^* - g_1)] u_3^* \end{cases} \quad (1.1)$$

De la deuxième équation on a deux solution possibles :

$$u_2^* = 0 \quad \text{ou} \quad u_2^* = \frac{1}{\alpha} \sqrt[n]{\frac{m_0 - g_0}{c_0 g_0} - U_1^* - \alpha u_3^*},$$

En effet,

$$\left[\frac{m_0}{1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n} - g_0 \right] u_2^* = 0.$$

donc,

$$\begin{aligned} u_2^* = 0 \quad \text{ou,} \quad & \left[\frac{m_0}{1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n} - g_0 \right] = 0 \\ & \frac{m_0}{1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n} = g_0 \\ & m_0 = g_0 + g_0 c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n \\ & \frac{m_0 - g_0}{c_0 g_0} = (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n \end{aligned}$$

Pour $m_0 > g_0$ on a :

$$u_2^* = \frac{1}{\alpha} \left(\sqrt[n]{\frac{m_0 - g_0}{c_0 g_0}} - (U_1^* + \alpha u_3^*) \right)$$

La solution doit être positive alors,

$$\frac{1}{\alpha} \left(\sqrt[n]{\frac{m_0 - g_0}{c_0 g_0}} - (U_1^* + \alpha u_2^*) \right) > 0$$

$$U_1^* < \sqrt[n]{\frac{m_0 - g_0}{c_0 g_0}} - \alpha u_3^*$$

Par ailleurs, la condition suivante doit être satisfaite afin de garantir la validité de cette solution

$$0 \leq U_1^* < \sqrt[n]{\frac{m_0 - g_0}{c_0 g_0}} - \alpha u_3^*$$

De même de la troisième équation du système (1.1), on a :

$$u_3^* = 0 \quad \text{ou bien} \quad u_3^* = \frac{1}{\delta} \sqrt[n]{\frac{m_1 - g_1}{c_1 g_1}} - U_1^* - \alpha u_2^*,$$

i.e :

$$\left[\frac{m_1}{1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n} - g_1 \right] u_3^* = 0.$$

donc,

$$\begin{aligned} u_3^* = 0 \quad \text{ou,} \quad & \left[\frac{m_1}{1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n} - g_1 \right] = 0 \\ & \frac{m_1}{1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n} = g_1 \\ & m_1 = g_1 + g_1 c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n \\ & \frac{m_1 - g_1}{c_1 g_1} = (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n \end{aligned}$$

Pour $m_1 > g_1$ on a :

$$u_3^* = \frac{1}{\alpha} \left(\sqrt[n]{\frac{m_0 - g_0}{c_0 g_0}} - (U_1^* + \alpha u_2^*) \right)$$

Où,

$$0 \leq U_1^* < \sqrt[n]{\frac{m_1 - g_1}{c_1 g_1}} - \alpha u_2^*$$

Finalement, à partir de la première équation du système (1.1), on a :

$$\frac{du_1^*}{da} = -\mu_1(a) u_1^*(a) \tag{4.1.1}$$

À partir de (4.1.1), on utilisant la méthode de séparation des variables, on obtient :

$$u_1^*(a) = u_1^*(0) \pi_1(a),$$

où,

$$\pi_1(a) = \exp\left(-\int_0^a \mu_1(s) ds\right)$$

représente la probabilité de survie. pour qu'un individu survive jusqu'à l'âge a .

avec la condition initiale des cellules souches normales est donnée par :

$$u_1(0) = \int_0^A \frac{\theta^n \varphi_1(a) u_1(a)}{\theta^n + \left[k_1 \left(\int_0^A u_1(a) da + u_3^* + u_2^* \right) \right]^n} da \quad (2)$$

qui décrit les effets de compétition entre les populations de cellules normales, leucémiques et leucémiques résistantes.

Soit,

$$b_0 = \sqrt[n]{\frac{m_0 - g_0}{c_0 g_0}}, \quad b_1 = \sqrt[n]{\frac{m_1 - g_1}{c_1 g_1}} \quad \text{et} \quad L_1 = \int_0^A \pi_1(a) da.$$

On trouve alors les états stationnaires suivants :

— 1^{er} cas : Si $u_1(0) = 0$, on distingue 4 états stationnaires

1. $E_0(0, 0, 0)$, l'état stationnaire trivial existe toujours.
2. Si $u_2^* = 0$ et $u_3^* \neq 0$, alors $E_1(0, 0, b_1/\delta)$ l'état stationnaire blast existe lorsque $m_1 > g_1$.
3. Si $u_2^* \neq 0$ et $u_3^* = 0$, alors $E_2(0, b_0/\alpha, 0)$ l'état stationnaire blast existe lorsque $m_0 > g_0$.
4. Si $u_2^* \neq 0$ et $u_3^* \neq 0$,

alors

$$\begin{aligned} u_2^* &= \frac{1}{\alpha} (b_0 - \alpha u_3^*) \\ &= \frac{b_0}{\alpha} - \frac{1}{\delta} (b_1 - \alpha u_2^*) \\ &= \frac{b_0}{\alpha} - \frac{b_1}{\delta} + \frac{\alpha}{\delta} u_2^* \end{aligned}$$

alors

$$u_2^* = \frac{\delta b_0 - \alpha b_1}{(\delta - \alpha)\alpha}$$

donc

$$\begin{aligned} u_3 &= \frac{1}{\delta} \left(b_1 - \alpha \frac{\delta b_0 - \alpha b_1}{(\delta - \alpha)\alpha} \right) \\ &= \frac{\delta b_1 - \alpha b_1 - \delta b_0 + \alpha b_1}{(\delta - \alpha)\alpha} \end{aligned}$$

alors

$$u_3^* = \frac{b_1 - b_0}{\delta - \alpha}$$

$E_3 \left(0, \frac{\delta b_0 - \alpha b_1}{\alpha(\delta - \alpha)}, \frac{b_1 - b_0}{\delta - \alpha} \right)$ l'état stationnaire blast existe lorsque $m_1 > g_1$.

et :

$$\left(\frac{c_0}{\delta^n} \min(\alpha^n, \delta^n) b_1^n + 1 \right) g_0 < m_0 < \left(\frac{c_0}{\delta^n} \max(\alpha^n, \delta^n) b_1^n + 1 \right) g_0,$$

— 2^{ème} cas : Si $u_1^*(0) \neq 0$

1. $u_2^* = 0$ et $u_3^* \neq 0$, de (2) on a :

$$\begin{aligned} u_1(0) &= \left[\int_0^A \left(\frac{\theta^n \varphi_1(a) \pi(a)}{\theta^n + \left[k_1 \left(\int_0^A u_1(a) da + u_3^* + u_2^* \right) \right]^n} da \right) \right] u_1(0) \\ 1 &= \int_0^A \left(\frac{\theta^n \varphi_1(a) \pi(a)}{\theta^n + \left[k_1 \left(\int_0^A u_1(a) da + u_3^* + u_2^* \right) \right]^n} da \right) \\ &= \int_0^A \left(\frac{\theta^n \varphi_1(a) \pi(a)}{\theta^n + \left[k_1 \left(U_1(0) L_1 + \frac{b_1}{\delta} - \frac{U_1(0) L_1}{\delta} \right) \right]^n} da \right) \end{aligned}$$

On pose, $R_1 = \int_0^A \varphi_1(a) \pi_1(a) da$, le taux de reproduction net

donc

$$\theta^n + \left[k_1 \left(U_1(0) L_1 + \frac{b_1}{\delta} - \frac{U_1(0) L_1}{\delta} \right) \right]^n = \theta^n R_1$$

donc, pour $R_1 > 1$

$$k_1 \left(U_1(0) L_1 + \frac{b_1}{\delta} - \frac{U_1(0) L_1}{\delta} \right) = \theta \sqrt[n]{R_1 - 1}$$

on pose $\theta_1 = \frac{\theta}{k_1}$

alors

$$U_1(0) \left(L_1 - \frac{L_1}{\delta} \right) = \frac{1}{\delta} \left[\delta \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_1 \right]$$

$$U_1(0) L_1 (\delta - 1) = \frac{1}{\delta} \left[\delta \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_1 \right]$$

donc

$$U_1^*(0) = \frac{\delta \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_1}{L_1 (\delta - 1)}$$

alors

$$u_1^*(0) = U_1^*(0) \pi(a)$$

donc

$$\begin{aligned}
u_3^* &= \frac{1}{\delta} (b_1 - U_1(0)L_1) \\
&= \frac{1}{\delta} \left(b_1 - \frac{\delta\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1} - b_1}{L_1(\delta-1)} L_1 \right) \\
&= \frac{1}{\delta} \left(\frac{\delta b_1 - b_1 - \delta\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1} + b_1}{\delta-1} \right) \\
&= \frac{1}{\delta} \left(\frac{\delta (b_1 - \theta_1 \sqrt[n]{R_1-1})}{\delta-1} \right) \\
&= \frac{b_1 - \theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}}{\delta-1}
\end{aligned}$$

On obtient $E_4 \left(\frac{\delta\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1} - b_1}{L_1(\delta-1)} \pi_1(a), 0, \frac{b_1 - \theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}}{\delta-1} \right)$, l'état stationnaire chronique, existe si :

$$m_1 > g_1 \text{ et } \delta\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1} - b_1 < 0 \text{ et } b_1 - \theta_1 \sqrt[n]{R_1-1} < 0$$

$$R_1 - 1 < \left(\frac{b_1}{\delta\theta_1} \right)^n \text{ et } \left(\frac{b_1}{\theta_1} \right)^n < R_1 - 1$$

donc :

$$1 + \left(\frac{b_1}{\theta_1} \right)^n < R_1 < 1 + \left(\frac{b_1}{\delta\theta_1} \right)^n$$

2. Si $u_3^* = 0$ et $u_2^* \neq 0$:

De la même façon de (2) on a :

$$\begin{aligned}
u_1(0) &= \left[\int_0^A \left(\frac{\theta^n \varphi_1(a) \pi(a)}{\theta^n + \left[k_1 \left(\int_0^A u_1(a) da + u_2^* \right) \right]^n} da \right) \right] u_1(0) \\
1 &= \int_0^A \left(\frac{\theta^n \varphi_1(a) \pi(a)}{\theta^n + \left[k_1 \left(U_1(0)L_1 + \frac{1}{\alpha}(b_0 - U_1(0)L_1) \right) \right]^n} da \right) \\
&= \frac{\theta^n R_1}{\theta^n + \left[k_1 \left(U_1(0)L_1 \left(1 - \frac{1}{\alpha} \right) \right) - \frac{k_1 b_0}{\alpha} \right]^n}
\end{aligned}$$

donc

$$\theta^n + k_1 \left[\frac{U_1(0)L_1}{\alpha} (\alpha - 1) - \frac{b_0}{\alpha} \right]^n = \theta^n R_1$$

pour $R_1 > 1$

$$U_1(0)L_1(\alpha - 1) = \alpha\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} + b_0$$

donc

$$U_1(0) = \frac{\alpha\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} + b_0}{L_1(\alpha - 1)}$$

alors, $E_5 \left(\frac{\alpha\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}-b_0}{L_1(\alpha-1)} \pi_1(a), \frac{b_0-\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}}{\alpha-1}, 0 \right)$ est l'état stationnaire chronique, en effet :

$$\begin{aligned} u_2^* &= \frac{1}{\alpha} (b_2 - U_1(0)) \\ &= \frac{b_2}{\alpha} - \frac{\alpha\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1} - b_0}{\alpha(\alpha-1)} \\ &= \frac{\alpha b_2 - b_2 - \alpha\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1} + b_0}{\alpha(\alpha-1)} \\ u_2^* &= \frac{b_2 - \theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}}{\alpha-1} \end{aligned}$$

E_5 existe si : $m_0 > g_0$ et $\alpha\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1} - b_0 < 0$ et $b_2 - \theta_1 \sqrt[n]{R_1-1} < 0$ donc

$$R_1 - 1 < \left(\frac{b_0}{\alpha\theta_1} \right)^n \text{ et } \left(\frac{b_0}{\theta_1} \right)^n < R_1 - 1$$

alors

$$1 + \left(\frac{b_0}{\theta_1} \right)^n < R_1 < 1 + \left(\frac{b_0}{\alpha\theta_1} \right)^n$$

3. Si $u_2^* = 0$ et $u_3^* = 0$.

L'équation (2) nous donne :

$$\begin{aligned} 1 &= \int_0^A \left(\frac{\theta^n \varphi_1(a) \pi(a)}{\theta^n + [k_1 U_1(0) L_1]^n} da \right) \\ \theta + (k_1 U_1(0) L_1)^n &= \theta^n R_1 \\ \theta^n (R_1 - 1) &= (k_1 U_1(0) L_1)^n \\ U_1(0) &= \frac{\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}}{L_1} \end{aligned}$$

$E_6 = \left(\frac{\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}}{L_1} \pi_1(a), 0, 0 \right)$ est l'état stationnaire chronique qui existe si :

$$m_0 > g_0 \text{ et } R_1 > 1$$

4. Si $u_2^* \neq 0$ et $u_3^* \neq 0$

On a :

$$\begin{aligned} u_2^* &= \frac{1}{\alpha} (b_0 - U_1(0) L_1) - u_3^* \\ u_3^* &= \frac{1}{\delta} (b_1 - U_1(0) L_1 - \alpha u_2^*) \end{aligned}$$

Alors

$$u_2^* + u_3^* = \frac{1}{\alpha} (b_0 - U_1(0) L_1). \quad (4.1.2)$$

$$\alpha u_2^* + \delta u_3^* = b_1 - U_1(0) L_1. \quad (4.1.3)$$

Multiplions (4.1.2) par α puis ajoutant (4.1.3), on obtient :

$$\begin{aligned}(\delta - \alpha)u_3^* &= b_1 - b_0 \\ u_3^* &= \frac{b_1 - b_0}{\delta - \alpha}.\end{aligned}\tag{4.1.4}$$

A partir de (4.1.2) on a :

$$u_2^* = \frac{1}{\alpha}(b_0 - U_1^*(0)L_1) - u_3^*,\tag{4.1.5}$$

d'après la formule (2) on a :

$$U_1(0) = \frac{\theta^n U_1(0)R_1}{\theta^n + (k_1(U_1(0)L_1 + u_2^* + u_3^*))^n}.\tag{4.1.6}$$

Remplaçant u_2^* par ça formule on trouve,

$$U_1(0) = \frac{\theta^n U_1(0)R_1}{\theta^n(k_1(U_1(0)L_1 + \frac{1}{\alpha}(b_0 - U_1^*(0)L_1) - u_3^* + u_3^*))^n}\tag{4.1.7}$$

$$= \frac{\theta^n U_1(0)R_1}{\theta^n(k_1(U_1(0)L_1 + \frac{1}{\alpha}(b_0 - U_1^*(0)L_1)))^n}.\tag{4.1.8}$$

On simplifie par $U_1(0)$

$$\begin{aligned}1 &= \frac{\theta^n R_1}{\theta^n(k_1(U_1(0)L_1 + \frac{1}{\alpha}(b_0 - U_1^*(0)L_1)))^n} \\ \theta^n(k_1(U_1(0)L_1 + \frac{1}{\alpha}(b_0 - U_1^*(0)L_1)))^n &= \theta^n R_1.\end{aligned}$$

Alors, on obtient pour $R_1 > 1$

$$\begin{aligned}k_1(U_1(0)L_1 + \frac{1}{\alpha}(b_0 - U_1^*(0)L_1)) &= \theta \sqrt[n]{R_1 - 1} \\ k_1 U_1(0)L_1(1 - \frac{1}{\alpha}) + \frac{k_1}{\alpha}b_0 &= \theta \sqrt[n]{R_1 - 1} \\ k_1 U_1(0)L_1(\alpha - 1) + k_1 b_0 &= \alpha \theta \sqrt[n]{R_1 - 1} \\ U_1(0)L_1(\alpha - 1) + b_0 &= \alpha \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}\end{aligned}$$

avec, $\theta_1 = \frac{\theta}{k_1}$.

Donc,

$$U_1(0) = \frac{\alpha \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_0}{L_1(\alpha - 1)}.\tag{4.1.9}$$

On remplace $U_1(0)$ et u_3^* dans la formule de u_2^* , on trouve :

$$\begin{aligned}u_2^* &= \frac{1}{\alpha} \left(b_0 - \frac{\alpha \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_0}{\alpha - 1} \right) - \frac{b_1 - b_0}{\delta - \alpha} \\ &= \frac{1}{\alpha} \left(\frac{b_0(1 - \alpha) + \alpha \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_0}{1 - \alpha} \right) - \frac{b_1 - b_0}{\delta - \alpha} \\ &= \frac{\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_0}{1 - \alpha} - \frac{b_1 - b_0}{\delta - \alpha} \\ &= \frac{(\delta - \alpha)\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_0(\delta - \alpha) - b_1(1 - \alpha) + b_0(1 - \alpha)}{(1 - \alpha)(\delta - \alpha)}\end{aligned}$$

$$u_2^* = \frac{(\delta - \alpha)\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_1(1 - \alpha) + b_0(1 - \delta)}{(1 - \alpha)(\delta - \alpha)}. \quad (4.1.10)$$

Donc $E_7 = \left(\frac{\alpha\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_0}{L_1(\alpha - 1)} \pi(a), u_2^*, \frac{b_1 - b_0}{\delta - \alpha} \right)$ existe si :

- $m_1 > g_1$,
- $\left(\frac{c_0}{\delta^n} \min(\alpha^n, \delta^n) b_1^n + 1 \right) g_0 < m_0 < \left(\frac{c_0}{\delta^n} \max(\alpha^n, \delta^n) b_1^n + 1 \right) g_0$ et,
- $\left(\frac{(1 - \alpha)b_1 - (1 - \delta)b_0}{(\delta - \alpha)\theta_1} \right)^n + 1 < R_1 < \left(\frac{b_0}{\alpha\theta_1} \right)^n + 1$.

Théorème 5 *Le système (1) admet les états stationnaires suivants.*

1. *L'état stationnaire trivial E_0 existe toujours.*
2. *Si $m_1 > g_1$, alors l'état stationnaire blast E_1 existe.*
3. *Si $m_0 > g_0$, alors l'état stationnaire blast E_2 existe.*
4. *Si $m_1 > g_1$ et $\left(\frac{c_0}{\delta^n} \min(\alpha^n, \delta^n) b_1^n + 1 \right) g_0 < m_0 < \left(\frac{c_0}{\delta^n} \max(\alpha^n, \delta^n) b_1^n + 1 \right) g_0$, alors l'état stationnaire blast E_3 existe.*
5. *Si $m_1 > g_1$ et $\left(\frac{b_1}{\theta_1} \right)^n + 1 < R_1 < \left(\frac{b_1}{\delta\theta_1} \right)^n + 1$, alors l'état stationnaire chronique E_4 existe.*
6. *Si $m_0 > g_0$ et $\left(\frac{b_0}{\theta_1} \right)^n + 1 < R_1 < \left(\frac{b_0}{\alpha\theta_1} \right)^n + 1$, alors l'état stationnaire chronique E_5 existe.*
7. *Si $R_1 > 1$, alors l'état stationnaire non pathologique E_6 existe.*
8. *Si $m_1 > g_1$, $\left(\frac{c_0}{\delta^n} \min(\alpha^n, \delta^n) b_1^n + 1 \right) g_0 < m_0 < \left(\frac{c_0}{\delta^n} \max(\alpha^n, \delta^n) b_1^n + 1 \right) g_0$, et $\left(\frac{(1 - \alpha)b_1 - (1 - \delta)b_0}{(\delta - \alpha)\theta_1} \right)^n + 1 < R_1 < \left(\frac{b_0}{\alpha\theta_1} \right)^n + 1$, alors l'état stationnaire chronique E_7 existe.*

4.2 Stabilité locale des états stationnaires

Dans cette section, nous étudions la stabilité locale des états stationnaires en utilisant la linéarisation du système (1). (voir [8],[19] et [35])

Soit, $u^*(a) = (u_1^*(a), u_2^*, u_3^*)$ un état stationnaire.

On pose

$$\begin{cases} x_1(t, a) = u_1(t, a) - u_1^*(a), \\ x_2(t) = u_2(t) - u_2^*, \\ x_3(t) = u_3(t) - u_3^*, \end{cases} \quad (3)$$

donc

$$\begin{cases} u_1(t, a) = x_1(t, a) + u_1^*(a), \\ u_2(t) = x_2(t) + u_2^*, \\ u_3(t) = x_3(t) + u_3^*. \end{cases}$$

Nous obtenons alors l'équation suivante

$$\frac{\partial x_1}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial x_1}{\partial a}(t, a) = -\mu_1(a)x_1(t, a)$$

avec la condition au bord

$$x_1(t, 0) = u_1(t, 0) - u_1^*(0). \quad (4.2.1)$$

D'après (1) on a :

$$\begin{aligned} u_1(t, 0) &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \left[\int_0^A u_1(t, a) da + u_2(t) + u_3(t) \right] \right) u_1(t, a) da \\ &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, k_1[X_1(t) + U_1^* + x_2(t) + u_2^* + x_3(t) + u_3^*]) (x_1(t, a) + u_1(a)) da \\ &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, X(t) + \tilde{U}) (x_1(t, a) + u_1(a)) da, \end{aligned}$$

avec,

$$X(t) = k_1(X_1(t) + x_2(t) + x_3(t)), \tilde{U} = k_1(U_1^* + u_2^* + u_3^*) \text{ et } X_1(t) = \int_0^A x_1(t, a) da$$

$$\begin{aligned} u_1(t, 0) &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1 \left(a, k_1 \left[\int_0^A u_1(t, a) da + u_2(t) + u_3(t) \right] \right) u_1(t, a) da \\ &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, k_1[X_1(t) + U_1^* + x_2(t) + u_2^* + x_3(t) + u_3^*]) (x_1(t, a) + u_1(a)) da \\ &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, X(t) + \tilde{U}) (x_1(t, a) + u_1(a)) da, \end{aligned}$$

où

$$X(t) = k_1(X_1(t) + x_2(t) + x_3(t)), \tilde{U} = k_1(U_1^* + u_2^* + u_3^*) \text{ et } X_1(t) = \int_0^A x_1(t, a) da.$$

De plus, après un développement limite d'ordre 1 de $\tilde{\varphi}_1$ au voisinage de \tilde{U}

$$\begin{aligned} \tilde{\varphi}_1(a, X(t) + \tilde{U}) (x_1(t, a) + u_1(a)) &= \left[\tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) + \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} X(t) + o(X(t)) \right] (x_1(t, a) + u_1(a)) \\ &= \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) x_1(t, a) + \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) u_1(a) + \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} X(t) x_1(t, a) \\ &\quad + \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} X(t) u_1(a) + o(X(t)). \end{aligned}$$

D'autre part, nous avons

$$u_1(0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) u_1(a) da. \quad (4.2.2)$$

En effet :

d'après la condition initiale on a :

$$\begin{aligned}
u_1(0) &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, k_1 \left[\int_0^1 u_1(0) da + u_2^* + u_3^* \right]) u_1(a) da \\
&= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, k_1 [U_1^* + u_2^* + u_3^*]) u_1(a) da \\
&= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) u_1(a) da,
\end{aligned}$$

ce qui nous amène à confirmer notre résultat.

Ainsi, l'équation linéarisée de (4.2.1) au voisinage du point (0,0,0) est :

$$x_1(t, a) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, X(t) + \tilde{U})(x_1(t, a) + u_1(a)) da, \quad (4.2.3)$$

à partir de la deuxième équation du (3)

$$x_2(t) = u_2(t) - u_2^*$$

on dérive :

$$\begin{aligned}
\frac{dx_2}{dt} &= \frac{du_2}{dt} \\
&= \left[\frac{m_0}{1 + c_0 (X_1(t) + U_1^* + \alpha x_2(t) + \alpha u_2^* + \alpha x_3(t) + \alpha u_3^*)^n} - g_0 \right] u_2^*(t) \\
&= \left[\frac{m_0}{1 + c_0 (X_1(t) + U_1^* + \alpha x_2(t) + \alpha u_2^* + \alpha x_3(t) + \alpha u_3^*)^n} - g_0 \right] (x_2(t) + u_2^*) \\
&= \frac{m_0 x_2(t)}{1 + c_0 (X_1(t) + U_1^* + \alpha x_2(t) + \alpha u_2^* + \alpha x_3(t) + \alpha u_3^*)^n} - g_0 x_2(t) \\
&\quad + \frac{m_0 u_2^*}{1 + c_0 (X_1(t) + U_1^* + \alpha x_2(t) + \alpha u_2^* + \alpha x_3(t) + \alpha u_3^*)^n} - g_0 u_2^*
\end{aligned}$$

On pose :

$$\frac{dx_2}{dt} = f_1(X_1(t), x_2(t), x_3(t))$$

En fait un développement de Taylor au voisinage de (0,0,0), nous donne :

$$\frac{dx_2}{dt} = f_1(0, 0, 0) + \frac{\partial f_1}{\partial X_1}(0, 0, 0)X_1(t) + \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(0, 0, 0)x_2(t) + \frac{\partial f_1}{\partial x_3}(0, 0, 0)x_3(t) + o(\|X\|)$$

ou,

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_1}{\partial X_1}(0, 0, 0)X_1(t) &= \frac{-u_2^* c_0 m_0 n (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n]^2} \\
\frac{\partial f_1}{\partial x_3}(0, 0, 0)x_3(t) &= \frac{-\alpha u_2^* c_0 m_0 n (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n]^2} \\
\frac{\partial f_1}{\partial x_2}(0, 0, 0)x_2(t) &= \frac{m_0}{1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n} - g_0 - \frac{m_0 n u_2^* c_0 \alpha (u_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n]^2}
\end{aligned}$$

donc,

$$\begin{aligned} \frac{dx_2}{dt} &= \frac{-u_2^* c_0 m_0 n (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n]^2} (X_1(t) + \alpha x_3(t)) \\ &+ \left[\frac{m_0}{1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n} - g_0 - \frac{m_0 n u_2^* c_0 \alpha (u_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n]^2} \right] x_2(t) \end{aligned}$$

On pose :

$$A_1 = \frac{-u_2^* c_0 m_0 n (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n]^2}$$

et :

$$A_2 = \frac{m_0}{1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n} - g_0 - \frac{m_0 n u_2^* c_0 \alpha (u_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_0 (U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n]^2}$$

On a alors :

$$\frac{dx_2}{dt} = A_1 (X_1(t) + \alpha x_3(t)) + A_2 x_2(t)$$

En dérivant à présent la troisième équation de (3), on obtient :

$$\frac{dx_3}{dt} = \left[\frac{m_1}{1 + c_1 (U_1^* + X_1^*(t) + \alpha u_2^* + \alpha x_2(t) + \delta u_3^* + \delta x_3(t))^n} \right] (u_3^* + x_3(t))$$

on pose :

$$\frac{dx_3}{dt} = f_2(X_1(t), x_2(t), x_3(t))$$

En fait encore un développement en série de Taylor au voisinage de (0,0,0), en trouve :

$$\begin{aligned} \frac{dx_3}{dt} &= -\frac{nm_1 u_3^* c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n]^2} (X_1(t) + \alpha x_2(t)) \\ &+ \left[\frac{m_1}{1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n} - g_1 - \frac{m_1 n u_2^* c_1 \delta (u_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n]^2} \right] x_3(t) \end{aligned}$$

on pose :

$$\begin{aligned} A_3 &= -\frac{nm_1 u_3^* c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n]^2} \\ A_4 &= \frac{m_1}{1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n} - g_1 - \frac{m_1 n u_2^* c_1 \delta (u_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n]^2} \end{aligned}$$

On obtient alors,

$$\frac{dx_3}{dt} = A_3 (X_1(t) + \alpha x_2(t)) + A_4 x_3(t)$$

Le système linéarisé de (3) autour du $u(a)$ est :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial x_1}{\partial t}(t, a) + \frac{\partial x_1}{\partial a}(t, a) = -\mu(a)x_1(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ X(t) = k_1(X_1(t) + x_2(t) + x_3(t)), \quad t \in [0, T], \\ x_1(t, 0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})x_1(t, a) da + X(t) \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}} u_1(a) da, \quad t \in [0, T], \\ \frac{dx_2}{dt} = A_1 X_1(t) + A_2 x_2(t) + \alpha A_2 x_3(t), \quad t \in [0, T], \\ \frac{dx_3}{dt} = A_3 X_1(t) + \alpha A_3 x_2(t) + A_4 x_3(t), \quad t \in [0, T]. \end{array} \right.$$

Nous cherchons des solutions du système linéarisé sous la forme :

$$x_1(t, a) = f_1(a)e^{\lambda t}, \quad x_2(t) = f_2 e^{\lambda t}, \quad x_3(t) = f_3 e^{\lambda t}.$$

où, $\lambda \in \mathbb{C}$, $f_1(a) > 0$, $f_2 > 0$ et $f_3 > 0$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{df_1}{da} + (\lambda + \mu(a))f_1(a) = 0, \\ f_1(a) = f_1(0)e^{-\int_0^a (\lambda + \mu(s)) ds}, \\ F_1 = \int_0^A f_1(a) da, \\ f_1(0) = \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})f_1(a) da + k_1[F_1 + f_2 + f_3] \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U})u_1(a) da, \\ (\lambda - A_2)f_2 - A_1 F_1 - \alpha A_1 f_3 = 0, \\ (\lambda - A_4)f_3 - A_3 F_1 - \alpha A_3 f_2 = 0. \end{array} \right. \quad (4)$$

De la quatrième équation on a :

$$\begin{aligned} f_1(0) &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})f_1(a)da + k_1 \left[\int_0^A f_1(a)da + f_2 + f_3 \right] \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U})u_1(a)da \\ &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})f_1(0)e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s))ds} da \\ &\quad + k_1 \left[f_1(0)e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s))ds} da + f_2 + f_3 \right] \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U})u_1(a)da \\ &= f_1(0) \int_0^A \hat{\Delta} \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s))da} da \\ &\quad + \left[k_1 f_1(0)e^{-\int_0^a (\lambda + \mu_1(s))ds} da + k_1 f_2 + k_1 f_3 \right] \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}_1}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U})u_1(a)da \end{aligned}$$

Soit :

$$H_1 = \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial U}(a, \tilde{U}) u_1(a) da \text{ et } K_1(a) = \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U}) \pi_1(a)$$

K_1 : est le noyau de naissance.

Alors :

$$f_1(0) = f_1(0) \int_0^A K_1(a) e^{-\lambda a} da + k_1 f_1(0) H_1 \int_0^A e^{-\lambda a} \pi_1(a) da + k_1 f_2 H_1 + k_1 f_3 H_1 \quad (5)$$

cette dernière peut être prolongée par zéro à l'infini,

$$\widehat{K}_1(\lambda) = \int_0^\infty K_1(a) e^{-\lambda a} da \text{ et } \widehat{\pi}_1(\lambda) = \int_0^\infty \pi_1(a) e^{-\lambda a} da$$

c'est la transformation de Laplace de $K_1(a)$ et $\pi_1(a)$.

Donc l'équation (5) devient :

$$f_1(0)[1 - (\widehat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda))] - k_1 H_1 f_2 - k_1 H_1 f_3 = 0 \quad (5.1)$$

A partir de (5.1) et du système (4), on obtient :

$$\begin{cases} f_1(0) \left[1 - (\widehat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda)) \right] - k_1 H_1 f_2 - k_1 H_1 f_3 = 0, \\ (\lambda - A_2) f_2 - A_1 f_1(0) \widehat{\pi}_1(\lambda) - \alpha A_1 f_3 = 0, \\ (\lambda - A_4) f_3 - A_3 f_1(0) \widehat{\pi}_1(\lambda) - \alpha A_3 f_2 = 0. \end{cases}$$

Ce système peut être écrit sous la forme matriciel suivante :

$$A(\lambda) \begin{pmatrix} f_1(0) \\ f_2 \\ f_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$

où

$$A(\lambda) = \begin{pmatrix} 1 - (\widehat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda)) & -k_1 H_1 & -k_1 H_1 \\ -A_1 \widehat{\pi}_1(\lambda) & \lambda - A_2 & -\alpha A_1 \\ -A_3 \widehat{\pi}_1(\lambda) & -\alpha A_3 & \lambda - A_4 \end{pmatrix}.$$

ce qui donne l'équation caractéristique correspondante à l'état stationnaire $u(a)$

suiivante :

$$\begin{aligned} \det(A(\lambda)) &= [1 - (\widehat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda))] [(\lambda - A_2)(\lambda - A_4) - \alpha^2 A_1 A_3] + k_1 H_1 [-A_1 \widehat{\pi}_1(\lambda)(\lambda - A_4) \\ &\quad - \alpha A_1 A_3 \widehat{\pi}_1(\lambda) - \alpha A_1 A_3 \widehat{\pi}_1(\lambda) - A_3 \widehat{\pi}_1(\lambda)(\lambda - A_2)] = 0. \end{aligned}$$

Dans cette section nous avons besoin de la proposition suivante :

Proposition 2 Soit $K_1(a) \geq 0$. L'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ admet une et une seule solution réelle positive qui est une racine simple si $\int_0^\infty K_1(a)da > 1$. Si $\int_0^\infty K_1(a)da < 1$, alors l'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ n'a pas de solution complexe λ avec $\Re(\lambda) > 0$.

Preuve Soit la fonction suivante

$$\lambda \longrightarrow \widehat{K}_1(\lambda) = \int_0^\infty e^{-\lambda a} K_1(a)da, \quad \lambda \in \mathbb{R}^+.$$

Puisque

$$\frac{d}{d\lambda} \widehat{K}_1(\lambda) = - \int_0^\infty a e^{-\lambda a} K_1(a)da < 0$$

Alors la fonction \widehat{K}_1 est strictement décroissante.

De plus, $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ et $\widehat{K}_1(0) = \int_0^\infty K_1(a)da$.

Donc, l'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ admet une unique solution réelle strictement positive si $\int_0^\infty K_1(a)da > 1$.

Si $\int_0^\infty K_1(a)da < 1$.

Supposons par absurde qu'il existe une solution complexe λ telle que :

$$\Re(\lambda) > 0 \text{ et } 1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0 \implies \widehat{K}_1(\lambda) = 1$$

Si $\widehat{K}_1(\lambda) = 1$ cela forcément implique que : $\Re(\widehat{K}_1(\lambda)) = \Re(1) = 1$

On pose

$$\begin{aligned} \widehat{K}_1(\lambda) &= \Re(\widehat{K}_1(\lambda)) + \Im(\widehat{K}_1(\lambda)) \\ \Re(\widehat{K}_1(\lambda)) &= \Re\left(\int_0^\infty e^{-\lambda a} K_1(a)da\right) \\ &= \Re\left(\int_0^\infty e^{-(\Re(\lambda) + i\Im(\lambda)a)} K_1(a)da\right) \\ &= \Re\left(\int_0^\infty e^{-\Re(\lambda)a} K_1(a) e^{-i\Im(\lambda)a} da\right) \\ &= \Re\left(\int_0^\infty e^{-\Re(\lambda)a} K_1(a) (\cos(\Im(\lambda)a) + i\sin(\Im(\lambda)a)da\right) \\ &= \int_0^\infty e^{-\Re(\lambda)a} \cos(\Im(\lambda)a) K_1(a)da \\ &< \int_0^\infty K_1(a)da \\ &< 1. \end{aligned}$$

contradiction.

Alors, si $\int_0^\infty K_1(a)da < 1$, l'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ n'a pas de solution complexe λ avec $\Re(\lambda) > 0$.

4.2.1 Stabilité de l'état stationnaire triviale E_0

Pour l'état stationnaire $E_0 = (0, 0, 0)$, on a $H_1 = 0$ et $A_1 = A_3 = 0, A_2 = m_0 - g_0$ et $A_4 = m_1 - g_1$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état stationnaire trivial E_0 est

$$(1 - \widehat{K}_1(\lambda))(\lambda - (m_0 - g_0))(\lambda - (m_1 - g_1)) = 0$$

se qui implique soit $1 = \widehat{K}_1(\lambda)$, $\lambda = m_0 - g_0$ ou $\lambda = m_1 - g_1$, à partir de la proposition (2), et puisque $R_1 = \widehat{K}_1(0)$, on déduit les résultats suivants :

Proposition 3 — Si $R_1 > 1$, alors l'équation $1 - \widehat{K}_1 = 0$ admet une seule solution positive.

— Si $R_1 < 1$, alors $1 - \widehat{K}_1 = 0$ n'a pas de solution complexe λ où $Re(\lambda) > 0$.

Apartir de cette proposition, nous avons :

Théorème 6 1. Si $m_0 < g_0, m_1 < g_1$ et $R_1 < 1$, alors l'état stationnaire trivial E_0 est localement asymptotiquement stable.

2. Si $m_0 > g_0, m_1 > g_1$ ou $R_1 > 1$, l'état stationnaire trivial E_0 est instable.

4.2.2 Stabilité de l'état stationnaire blast E_1

Pour l'état stationnaire $E_1 = (0, 0, \frac{b_1}{\delta})$, on a $H_1 = 0$ et $A_1 = A_3 = 0$, $A_2 = \frac{\delta^n(m_0 - g_0) - \alpha^n c_0 g_0 b_1^n}{\delta^n + \alpha^n c_0 b_1^n}$ et $A_4 = \frac{-ng_1(m_1 - g_1)}{m_1}$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état stationnaire blast E_1 est

$$(1 - \widehat{K}_1(\lambda))(\lambda - A_2)(\lambda - A_4) = 0$$

nous obtenons les valeurs propres suivantes :

$1 = \widehat{K}_1(\lambda)$, $\lambda = A_2$ ou $\lambda = A_4$, D'après la condition d'existence de E_1 on a :

$A_4 < 0$ car $m_1 > g_1$

dans se cas nous avons :

$$\widehat{K}_1(0) = \frac{R_1}{\frac{k_1^n b_1^n}{\delta^n \theta^n} + 1}$$

en effet, on a :

$$\begin{aligned} R_1 &= \int_0^A \varphi_1(a) \pi_1(a) da \\ \widehat{K}_1(\lambda) &= \int_0^A K_1(a) e^{-\lambda a} da \\ K_1(a) &= \widehat{\varphi}_1(a) \pi_1(a) \end{aligned}$$

dans ce cas on a :

$$\tilde{U} = \frac{k_1 b_1}{\delta} = k_1 (U_1^* + u_2^* + u_3^*)$$

donc :

$$\begin{aligned} K_1(a) &= \tilde{\varphi}_1\left(a, \frac{k_1 b_1}{\delta}\right) \pi_1(a), \text{ où } \tilde{\varphi}_1\left(a, \frac{k_1 b_1}{\delta}\right) = \frac{\theta^n \varphi_1(a)}{\theta^n + \frac{k_1^n b_1^n}{\delta^n}} \\ &= \frac{\theta^n}{\theta^n + \frac{k_1^n b_1^n}{\delta^n}} \varphi_1(a) \pi_1(a) \\ &= \frac{1}{1 + \frac{k_1^n b_1^n}{\theta^n \delta^n}} \varphi_1(a) \pi_1(a) \end{aligned}$$

alors,

$$\begin{aligned} \widehat{K}_1(a) &= \frac{1}{1 + \frac{k_1^n b_1^n}{\theta^n \delta^n}} \int_0^A \varphi_1(a) \pi_1(a) da \\ &= \frac{R_1}{1 + \frac{k_1^n b_1^n}{\theta^n \delta^n}} \end{aligned}$$

d'où le resultat.

Alors, on donne la proposition suivante :

Proposition 4 *Soit $m_1 > g_1$*

1. *Si $R_1 > \frac{k_1^n b_1^n}{\theta^n \delta^n} + 1$ alors l'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ admet une solution réel positive λ .*
2. *Si $R_1 < \frac{k_1^n b_1^n}{\theta^n \delta^n} + 1$ alors l'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ n'admet aucune solution complexe λ tel que $Re(\lambda) > 0$.*

En effet :

de la meme façon pour (3), on a : $\widehat{K}_1(0) = \frac{R_1}{1 + \frac{k_1^n b_1^n}{\theta^n \delta^n}}$ la fonction $\widehat{K}_1(0)$ est une fonction décroissante, de plus

$$1 - \widehat{K}_1(0) = 0 \implies 1 - \frac{R_1}{1 + \frac{k_1^n b_1^n}{\theta^n \delta^n}}$$

alors,

$$R_1 = 1 + \frac{k_1^n b_1^n}{\theta^n \delta^n}$$

En déduire le théorème de la stabilité de l'état stationnaire blast E_1

Théorème 7 1. Si $m_1 > g_1$, $m_0 < g_0(1 + \frac{c_0 \alpha^n b_1^n}{\delta^n})$ et $R_1 < 1 + \frac{k_1^n b_1^n}{\theta^n \delta^n}$, alors l'état stationnaire blast E_1 est localement asymptotiquement stable.

2. Si $m_1 > g_1$ et que l'une des conditions suivantes est satisfaite :

$$m_0 > g_0(1 + \frac{c_0 \alpha^n b_1^n}{\delta^n}) \text{ ou } R_1 > 1 + \frac{k_1^n b_1^n}{\theta^n \delta^n},$$

alors, l'état stationnaire blast E_1 est instable.

4.2.3 Stabilité du deuxième état stationnaire blast E_2

Pour l'état stationnaire $E_2 = (0, \frac{b_0}{\alpha}, 0)$, on a $H_1 = 0$ et $A_3 = 0$,
 $A_2 = \frac{-ng_0(m_0 - g_0)}{m_0}$ et $A_4 = \frac{(m_1 - g_1) - c_1 g_1 b_0^n}{1 + c_1 b_0^n}$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état stationnaire blast E_2 est

$$(1 - \widehat{K}_1(\lambda))(\lambda - A_2)(\lambda - A_4) = 0$$

nous obtenons les valeurs propres suivantes :

$1 = \widehat{K}_1(\lambda)$, $\lambda = A_2$ ou $\lambda = A_4$, passant par les mêmes étapes du cas E_1 on trouve :

$$\widehat{K}_1(0) = \frac{R_1}{\frac{k_1^n b_0^n}{\theta^n \alpha^n} + 1}$$

Alors, on donne la proposition suivante :

Proposition 5 Soit $m_0 > g_0$

1. Si $R_1 > \frac{k_1^n b_0^n}{\alpha^n \theta^n} + 1$ alors l'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ admet une solution réelle positive λ .
2. Si $R_1 < \frac{k_1^n b_0^n}{\alpha^n \theta^n} + 1$ alors l'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ n'admet aucune solution complexe λ tel que $Re(\lambda) > 0$.

En déduire le théorème de la stabilité de l'état stationnaire blast E_2

Théorème 8 soit $m_0 > g_0$

1. Si $m_1 < g_1(c_1 b_0^n + 1)$ et $R_1 < 1 + \frac{k_1^n b_0^n}{\theta^n \alpha^n}$, l'état stationnaire blast E_2 est localement asymptotiquement stable.
2. Si $m_1 > g_1(c_1 b_0^n + 1)$ ou $R_1 > 1 + \frac{k_1^n b_0^n}{\theta^n \alpha^n}$, l'état stationnaire blast E_2 est instable.

4.2.4 Stabilité du troisième état stationnaire blast E_3

Pour $E_3 = (0, \frac{\delta b_0 - \alpha b_1}{\alpha(\delta - \alpha)}, \frac{b_1 - b_0}{\delta - \alpha})$ existe si $m_1 > g_1$ et :

$$\left(\frac{c_0}{\delta^n} \min(\alpha^n, \delta^n) b_1 + 1\right) g_0 < m_0 < \left(\frac{c_0}{\delta^n} \max(\alpha^n, \delta^n) b_1 + 1\right) g_0$$

on a :

$$H_1 = 0, A_1 = \frac{-\alpha n c_0 g_0^2 b_0^{n-1} (\delta b_0 - \alpha b_1)}{\delta - \alpha}; A_2 = \frac{1}{\alpha} A_3; A_3 = \frac{-n c_1 g_1^2 b_1^{n-1} (b_1 - b_0)}{m_1 (\delta - \alpha)};$$

$$A_4 = \frac{-n \delta c_1 g_1^2 b_1^{n-1} (b_1 - b_0)}{m_1 (\delta - \alpha)}$$

L'équation caractéristique de l'état stationnaire blast E3 devient :

$$(1 - \widehat{K}_1(\lambda)) [(\lambda - A_2)(\lambda - A_4) - \alpha^2 A_1 A_3] = 0$$

nous obtenons les valeurs propres suivantes :

$\widehat{K}_1(\lambda) = 1$, ou : $\lambda^2 - \lambda(A_2 + A_4) + A_2 A_4 - \alpha^2 A_1 A_3 = 0$ dans ce cas, on a :

$$\widehat{K}_1(0) = \frac{R_1}{\frac{k_1^n b_0^n}{\theta^n \alpha^n} + 1}$$

donc, l'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ et d'après la proposition (3) on peut déduire la proposition suivante :

Proposition 6 Soit $m_1 > g_1$ et $\left(\frac{c_0}{\delta^n} \min(\alpha^n, \delta^n) b_1 + 1\right) g_0 < m_0 < \left(\frac{c_0}{\delta^n} \max(\alpha^n, \delta^n) b_1 + 1\right) g_0$,

1. Si $R_1 > \frac{k_1^n b_0^n}{\theta^n \alpha^n} + 1$, alors l'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ admet une solution réel positive λ .
2. Si $R_1 < \frac{k_1^n b_0^n}{\theta^n \alpha^n} + 1$, alors l'équation $1 - \widehat{K}_1(\lambda) = 0$ n'a pas de solution complexe λ où le $Re(\lambda) > 0$

D'autre part,

$$\lambda^2 - \lambda(A_2 + A_4) + A_2(A_4 - \alpha A_3) = 0 \quad (4.2.4)$$

En utilisant le théorème de Routh-Hurwitz, pour que les valeurs propres d'un polynôme de degré 2 sont négatives, il faut que :

$$-(A_2 + A_4) > 0 \text{ et } : A_2(A_4 - \alpha A_3) > 0$$

Si $m_1 > g_1$ et $\left(\frac{\alpha^n}{\delta^n} c_0 b_1^n + 1\right) g_0 < m_0 < (c_0 b_1^n + 1) g_0$, alors, on a $A_2 < 0$, $A_4 < 0$

et :

$$A_4 - \alpha A_3 = \frac{-n c_1 b_1^{n-1} g_1^2 (b_1 - b_0) (\delta + \alpha)}{m_1 (\delta - \alpha)} < 0$$

Ce qui implique que l'équation (4.2.4) admet deux valeurs propres dont les parties réelles sont négatives.

En déduire le théorème de la stabilité de l'état stationnaire blast E_3

Théorème 9 Soit $m_1 > g_1$:

1. L'état stationnaire blast E_3 est localement asymptotiquement stable si :

$$\left(\frac{\alpha^n}{\delta^n}c_0b_1^n + 1\right)g_0 < m_0 < (c_0b_1^n + 1)g_0 \text{ et } : R_1 < \frac{k_1^n b_0^n}{\theta^n \alpha^n} + 1,$$

2. L'état stationnaire blast E_3 est instable si :

$$\left(\frac{\alpha^n}{\delta^n}c_0b_1^n + 1\right)g_0 > m_0 > (c_0b_1^n + 1)g_0 \text{ et } : R_1 < \frac{k_1^n b_0^n}{\theta^n \alpha^n} + 1,$$

3. L'état stationnaire blast E_3 est instable si :

$$\left(\frac{\alpha^n}{\delta^n}c_0b_1^n + 1\right)g_0 < m_0 < (c_0b_1^n + 1)g_0 \text{ et } : R_1 > \frac{k_1^n b_0^n}{\theta^n \alpha^n} + 1,$$

4. L'état stationnaire blast E_3 est instable si :

$$\left(\frac{\alpha^n}{\delta^n}c_0b_1^n + 1\right)g_0 > m_0 > (c_0b_1^n + 1)g_0 \text{ et } : R_1 > \frac{k_1^n b_0^n}{\theta^n \alpha^n} + 1.$$

4.2.5 Stabilité de l'état stationnaire chronique E_4

Pour l'état stationnaire chronique $E_4 = \left(\frac{\delta\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}-b_1}{L_1(\delta-1)}\pi_1(a), 0, \frac{b_1-\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}}{\delta-1}\right)$ on a :

$$H_1 = \frac{-n(R_1 - 1)(\delta\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_1)}{k_1\theta_1 L_1(\delta - 1)R_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}},$$

en effet :

$$H_1 = \int_0^A \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U})u_1(a)da,$$

$$\tilde{U} = k_1(U_1^* + u_2^* + u_3^*)$$

$$\tilde{U} = \theta \sqrt[n]{R_1 - 1}$$

$$\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{U}} = \frac{-n\theta^n \varphi_1(a)\tilde{U}^{n-1}}{(\theta^n + \tilde{U}^n)^2} \quad (4.2.5)$$

donc,

$$\begin{aligned} \frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{U}} &= \frac{-n\theta_1^n \varphi_1(a)\tilde{U}^{n-1}}{(\theta^n + (\theta \sqrt[n]{R_1 - 1})^n)^2} \\ &= \frac{-n\varphi_1(a)(R_1 - 1)}{\theta R_1^2 \sqrt[n]{R_1 - 1}} \end{aligned}$$

Alors,

$$\begin{aligned}
H_1 &= \int_0^A \frac{-n\varphi_1(a)(R_1 - 1)}{\theta R_1^2 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}} u_1(0)\pi_1(a) da, \\
&= \frac{-n(R_1 - 1)}{\theta R_1^2 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}} \cdot \frac{\delta\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1} - b_1}{L_1(\delta - 1)} R_1 \\
&= \frac{-n(R_1 - 1)\delta\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1} - b_1}{k_1\theta_1 R_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1} L_1(\delta - 1)},
\end{aligned}$$

D'où le résultat.

$$\begin{aligned}
A_1 &= 0 \\
A_2 &= g_0 \left[\frac{b_0^n - \left(\frac{(\delta - \alpha)\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1} - (1 - \alpha)b_1}{\delta - 1} \right)^n}{\frac{1}{c_0} + \left(\frac{(\delta - \alpha)\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1} - (1 - \alpha)b_1}{\delta - 1} \right)^n} \right]
\end{aligned}$$

en effet :

$$\begin{aligned}
A_2 &= \frac{m_0}{1 + c_0(U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^*)^n} - g_0 \\
&= \frac{m_0}{1 + c_0 \left(\frac{\delta\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1} - b_1}{\delta - 1} + \alpha \frac{b_1 - \theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}}{\delta - 1} \right)^n} - g_0 \\
&= \frac{m_0 - g_0 - g_0 c_0 \left(\frac{\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}(\delta - \alpha) - (1 - \alpha)b_1}{\delta - 1} \right)^n}{1 + c_0 \left(\frac{\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}(\delta - \alpha) - (1 - \alpha)b_1}{\delta - 1} \right)^n}
\end{aligned}$$

factorisons le $\frac{1}{c_0}$

$$\begin{aligned}
A_2 &= \frac{g_0 \left(\frac{m_0 - g_0}{g_0 c_0} \right) - g_0 \left(\frac{\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}(\delta - \alpha) - (1 - \alpha)b_1}{\delta - 1} \right)^n \delta - 1}{\frac{1}{c_0} + \left(\frac{\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}(\delta - \alpha) - (1 - \alpha)b_1}{\delta - 1} \right)^n} \\
&= g_0 \left[\frac{b_0^n - \left(\frac{(\delta - \alpha)\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1} - (1 - \alpha)b_1}{\delta - 1} \right)^n}{\frac{1}{c_0} + \left(\frac{(\delta - \alpha)\theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1} - (1 - \alpha)b_1}{\delta - 1} \right)^n} \right]
\end{aligned}$$

d'où le résultat,

de plus ;

$$A_3 = -\frac{nc_1 g_1^2 b_1^{n-1}}{m_1} \left(\frac{b_1 - \theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}}{\delta - 1} \right)$$

en effet,

$$\begin{aligned}
A_3 &= \frac{-nm_1 u_3^* c_1 (U_1^* + \delta u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_1 (U_1^* + \delta u_3^*)^n]^2} \\
&= \frac{-nm_1 \frac{b_1 - \theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}}{\delta - 1} c_1 \left(\frac{\delta b_1 - b_1}{\delta - 1} \right)^{n-1}}{\left[1 + c_1 \left(\frac{(\delta - 1)b_1}{\delta - 1} \right)^n \right]^2} \\
&= \frac{-nm_1 (b_1 - \theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}) c_1 b_1^{n-1}}{(1 + c_1 b_1^n)^2 (\delta - 1)} \\
&= \frac{-nc_1 b_1^{n-1} m_1 \frac{b_1 - \theta_1 \sqrt[\nu]{R_1 - 1}}{\delta - 1}}{(1 + c_1 b_1^n)^2}
\end{aligned}$$

on a :

$$\frac{m_1}{(1 + c_1 b_1^n)^2} = \frac{m_1}{(1 + c_1 \frac{m_1 - g_1}{c_1 g_1})^2} = \frac{g_1^2 m_1}{(g_1 + m_1 g_1)^2} = \frac{g_1^2}{m_1}$$

donc,

$$A_3 = -\frac{nc_1 g_1^2 b_1^{n-1}}{m_1} \left(\frac{b_1 - \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}}{\delta - 1} \right)$$

d'où le résultat.

d'autre part on a :

$$A_4 = \delta A_3$$

car :

$$A_4 = \frac{m_1}{1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n} - \frac{nm_1 u_3^* \delta c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n]^2} - g_1$$

on a :

$$\frac{m_1}{1 + c_1 (U_1^* + \delta u_3^*)^n} - g_1 = \frac{m_1 - g_1 (1 + c_1 (U_1^* + \delta u_3^*)^n)}{1 + c_1 (U_1^* + \delta u_3^*)^n} = \frac{m_1 - g_1 - g_1 c_1 b_1^n}{1 + c_1 (U_1^* + \delta u_3^*)^n} = 0$$

donc,

$$A_4 = -\frac{nm_1 u_3^* \delta c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n]^2} = \delta A_3$$

L'équation caractéristique devient :

$$[(1 - \widehat{K}_1(\lambda) - k_1 H_1 \widehat{\pi}(\lambda))(\lambda - A_4) - A_3 k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda)](\lambda - A_2) = 0$$

On pose :

$$S_1(\lambda) = \widehat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \widehat{\pi}(\lambda)$$

Nous obtenons alors, les valeurs propres suivantes :

$\lambda = A_2$ où $(1 - S_1(\lambda))(\lambda - A_4) - A_3 k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda)](\lambda - A_2) = 0$ On pose

$$T_0(\lambda) = (1 - S_1(\lambda))(\lambda - A_4) - A_3 k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda)$$

Proposition 7 Soit $m_1 > g_1$ et

$$\left(\frac{b_1}{\theta_1} \right)^n + 1 < R_1 < \left(\frac{b_1}{\delta \theta_1} \right)^n + 1$$

Alors, l'équation $T_0(\lambda) = 0$ admet une solution réelle positive.

Preuve On a,

$$\begin{aligned}
T_0(0) &= -(1 - S_1(0))A_4 - A_3k_1H_1\hat{\pi}_1(0) \\
&= -A_4 \left(1 - \int_0^A K_1(a)da - k_1H_1 \int_0^A \pi(a)da \right) - A_3k_1H_1 \int_0^A \pi_1(a)da \\
&= -\delta A_3 \left(1 - \int_0^A K_1(a)da - k_1H_1L_1 \right) - A_3k_1H_1L_1 \\
&= -A_3 \left(\delta - \delta \int_0^A K_1(a)da + (1 - \delta)L_1k_1H_1 \right) \\
&= -A_3 \left(\delta \left(1 - \int_0^A K_1(a)da \right) + (1 - \delta)L_1k_1H_1 \right).
\end{aligned}$$

D'autre part, d'après (4.2.2) on a :

$$\begin{aligned}
u_1(0) &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})u_1(0)\pi_1(a)da \\
1 &= \int_0^A \tilde{\varphi}_1(a, \tilde{U})\pi_1(a)da \\
1 &= \int_0^A K_1(a)da
\end{aligned}$$

Donc,

$$T_0(0) = -A_3(1 - \delta)k_1H_1L_1 < 0.$$

De plus,

$$\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} T_0(\lambda) = +\infty$$

Puisque $T_0(0) < 0$ et $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} T_0(\lambda) = +\infty$.

Alors, il existe au moins une valeur propre telle que $R(\lambda) > 0$.

De la proposition (7) on peut conclure :

Théorème 10 Si $m_1 > g_1$ et

$$\left(\frac{b_1}{\theta_1} \right)^n + 1 < R_1 < \left(\frac{b_1}{\delta\theta_1} \right)^n + 1.$$

Alors l'état stationnaire chronique E_4 est instable.

4.2.6 Stabilité de l'état stationnaire chronique E_5

Pour l'état stationnaire chronique $E_5 = \left(\frac{\alpha\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}-b_0}{L_1(\alpha-1)} \pi_1(a), \frac{b_0-\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}}{\alpha-1}, 0 \right)$

nous avons :

$$A_1 = -\frac{ng_0u_2^*c_0b_0^{n-1}}{m_0}$$

en effet

$$\begin{aligned}
A_1 &= \frac{-nm_0u_2^*c_0(U_1^* + \alpha u_2^*)^{n-1}}{[1 + c_0(U_1^* + \alpha u_2^*)^n]^2} \\
&= \frac{-nm_0u_2^*c_0 \left(\frac{\alpha\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}-b_0}{L_1(\alpha-1)} L_1 + \alpha \frac{b_0-\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}}{\alpha-1} \right)^{n-1}}{\left[1 + c_0 \left(\frac{\alpha\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}-b_0}{L_1(\alpha-1)} L_1 + \alpha \frac{b_0-\theta_1 \sqrt[n]{R_1-1}}{\alpha-1} \right)^n \right]^2} \\
&= \frac{-nm_0u_2^*c_0b_0^{n-1}}{[1 + c_0b_0^n]^2} \\
&= \frac{-nm_0u_2^*c_0b_0^n}{b_0 [1 + c_0b_0^n]^2} \\
A_1 &= -\frac{ng_0u_2^*c_0b_0^{n-1}}{m_0}
\end{aligned}$$

D'où le résultat, de plus, $A_2 = \alpha A_1$, car

$$A_2 = \frac{m_0}{1 + c_0(U_1^* + \alpha u_2^*)^n} - \frac{nm_0u_2^*\alpha c_0(U_1^* + \alpha u_2^*)^{n-1}}{[1 + c_0(U_1^* + \alpha u_2^*)^n]^2} - g_0$$

On a :

$$\begin{aligned}
\frac{m_0}{1 + c_0(U_1^* + \alpha u_2^*)^n} - g_0 &= \frac{m_0 - g_0 - c_0g_0(U_1^* + \alpha u_2^*)^n}{1 + c_0(U_1^* + \alpha u_2^*)^n} \\
&= \frac{m_0 - g_0 - c_0g_0 \frac{m_0-g_0}{c_0g_0}}{1 + c_0(U_1^* + \alpha u_2^*)^n} \\
&= 0
\end{aligned}$$

D'où le résultat.

$$A_3 = 0$$

$$A_4 = g_1 \left[\frac{b_1^n - b_0^n}{\frac{1}{c_0} + b_0^n} \right],$$

en effet,

$$\begin{aligned}
A_4 &= \frac{m_1}{(1 + c_1(U_1 + \alpha u_2^*))^n} - g_1 \\
&= \frac{m_1}{1 + c_1b_0^n} - g_1 \\
&= \frac{m_1 - g_1 + c_1g_1b_0^n}{1 + c_0b_0^n} \\
&= \frac{g_1c_1[b_1^n - b_0^n]}{c_1 \left[\frac{1}{c_1} + b_0^n \right]} \\
&= g_1 \left[\frac{b_1^n - b_0^n}{\frac{1}{c_1} + b_0^n} \right]
\end{aligned}$$

D'où le résultat.

$$H_1 = \frac{-n(R_1 - 1)}{k_1\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}} u_1(0),$$

En effet,

$$\tilde{U} = \theta \sqrt[n]{R_1 - 1}$$

et,

$$\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) = \frac{-n\varphi_1(a)(R_1 - 1)}{\theta R_1^2 \sqrt[n]{R_1 - 1}}$$

Donc,

$$H_1 = \frac{-n(R_1 - 1)}{\theta_1 k_1 R_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}} u_1(0)$$

D'où le résultat.

L'équation caractéristique devient :

$$\left[(1 - S_1(\lambda))(\lambda - A_2) - A_1 k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda) \right] (\lambda - A_4) = 0,$$

où

$$S_1(\lambda) = \widehat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda).$$

Soit : $\lambda = A_4$.

Où :

$$T_1(\lambda) := (1 - S_1(\lambda))(\lambda - A_2) - A_1 k_1 H_1 \hat{\pi}_1(\lambda) = 0.$$

Nous avons alors, la proposition suivante :

Proposition 8 Soient $m_0 > g_0$ et

$$\frac{b_0}{\theta_1^n} + 1 < R_1 < \frac{b_0}{\alpha \theta_1^n} + 1.$$

Alors l'équation $T_1(\lambda) = 0$ admet une solution réelle

Preuve On a :

$$\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} T_1(\lambda) = +\infty$$

et

$$\begin{aligned} T_1(0) &= -A_2 \left(1 - \int_0^A K_1(a) da \right) - k_1 H_1 \int_0^A A_1 \pi_1(a) da \\ &= -(1 - \alpha) A_1 k_1 H_1 L_1 < 0, \end{aligned}$$

Donc on peut conclure que $\exists \lambda > 0$ tel que $T_1(\lambda) = 0$

D'où le résultat.

À partir de la proposition (8), nous déduisons le théorème suivant.

Théorème 11 Si $m_0 > g_0$ et

$$\left(\frac{b_0}{\theta_1} \right)^n + 1 < R_1 < \left(\frac{b_0}{\alpha \theta_1} \right)^n + 1,$$

alors l'état stationnaire chronique E_5 est instable.

4.2.7 Stabilité de l'état stationnaire non pathologique E_6

Pour l'état stationnaire $E_6 = \left(\frac{\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}}{L_1} \pi_1(a), 0, 0 \right)$, on a :

$$A_1 = A_3 = 0$$

$$\begin{aligned} A_2 &= \frac{m_0}{1 + c_0(U_1^*)^n} - g_0 \\ &= \frac{m_0}{1 + c_0 \theta_1^n (R_1 - 1)} - g_0 \\ &= \frac{m_0 - g_0 - g_0 c_0 (R_1 - 1)}{1 + c_0 \theta_1^n (R_1 - 1)} \end{aligned}$$

et,

$$\begin{aligned} A_4 &= \frac{m_1}{1 + c_1(U_1^*)^n} - g_1 \\ &= \frac{m_1 - g_1 - g_1 c_1 \theta_1^n (R_1 - 1)}{1 + c_1 \theta_1^n (R_1 - 1)} \\ K_1(a) &= \frac{\varphi(a) \pi_1(a)}{R_1} \\ H_1 &= \frac{-n(R_1 - 1)}{k_1 L_1 R_1} \end{aligned}$$

En effet,

$$\tilde{U} = \theta \sqrt[n]{R_1 - 1}$$

et,

$$\frac{\partial \tilde{\varphi}}{\partial \tilde{U}}(a, \tilde{U}) = \frac{-n \varphi_1(a) (R_1 - 1)}{\theta R_1^2 \sqrt[n]{R_1 - 1}}$$

Donc,

$$\begin{aligned} H_1 &= \frac{-n(R_1 - 1)}{\theta_1 k_1 R_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}} \frac{\theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}}{L_1} \\ &= \frac{-n(R_1 - 1)}{k_1 L_1 R_1} \end{aligned}$$

D'où le résultat.

L'équation caractéristique devient :

$$(1 - S_1(\lambda))(\lambda - A_2)(\lambda - A_4) = 0,$$

où,

$$S_1(\lambda) = \widehat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda).$$

On obtient :

$$\lambda = A_2, \lambda = A_4 \text{ où } 1 = S_1(\lambda)$$

On est besoin du lemme suivant :

Lemme 1 Soit $\mu_1 = \min_{[0,A]} \varphi_1(a)$ et $\mu_2 = \max_{[0,A]} \varphi_1(a)$.

— Si $1 < R_1 < \frac{\mu_1}{n}L_1 + 1$, alors $0 < S_1(\lambda) < 1$.

— Si $R_1 > \frac{\mu_2}{n}L_1 + 1$, alors $S_1(\lambda) < 0$.

Preuve On a :

$$\begin{aligned}
S_1(\lambda) &= \int_0^A e^{-\lambda a} (K_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a)) da \\
&= \int_0^A e^{-\lambda a} \left(\frac{\varphi_1(a)}{R_1} \pi_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a) \right) da \\
&= \int_0^A e^{-\lambda a} \pi_1(a) \left(\frac{\varphi_1(a)}{R_1} + k_1 H_1 \right) da \\
&= \int_0^A \frac{e^{-\lambda a} \pi_1(a)}{L_1 R_1} (L_1 \varphi_1(a) - n(R_1 - 1)) da.
\end{aligned}$$

D'autre part,

$\varphi_1(a)L_1 - n(R_1 - 1) > 0; \forall \lambda > 0$ si :

$$\begin{aligned}
\varphi_1(a)L_1 &> n(R_1 - 1) \\
\varphi_1(a)L_1 + n &> nR_1 \\
\varphi_1(a)\frac{L_1}{n} + 1 &> R_1 \\
\min_{[0,A]} \varphi_1(a)\frac{L_1}{n} + 1 &> R_1 \\
\frac{\mu_1}{n}L_1 + 1 &> R_1.
\end{aligned}$$

En plus, pour que E_6 existe il faut que : $R_1 > 1$ donc,

$$1 < R_1 < \frac{\mu_1}{n}L_1 + 1$$

Et on a, pour $1 < R_1 < \frac{\mu_1}{n}L_1 + 1$, la fonction $S_1(\lambda)$ est décroissante, car :

$$S_1'(\lambda) = -a \int_0^A e^{-\lambda a} (\pi_1(a) + k_1 H_1 K_1(a)) da < 0$$

de plus,

$$\lim_{\lambda \rightarrow \infty} S_1(\lambda) = 0$$

et,

$$\begin{aligned}
S_1(0) &= \int_0^A (K_1(a) + k_1 H_1 \pi_1(a)) da \\
&= 1 + \int_0^A \pi_1(a) \frac{-n_1(R_1 - 1)}{L_1 R_1} \\
&= 1 - \frac{n(R_1 - 1)}{R_1} < 1
\end{aligned}$$

On peut conclure que :

$$\text{Si } 1 < R_1 < \frac{\mu_1}{n}L_1 + 1 \text{ alors, } S_1(0) > S_1(\lambda) > 0$$

De même on a, $S_1(\lambda) < 0; \forall \lambda > 0$ si,

$$\begin{aligned} \varphi_1(a)L_1 &< n(R_1 - 1) \\ nR_1 &> \varphi_1(a)L_1 + n \\ R_1 &> \frac{\varphi_1(a)}{n}L_1 + 1 \\ R_1 &> \frac{\mu_2}{n}L_1 + 1 \end{aligned}$$

La fonction $S_1(\lambda)$ est une fonction croissante, car :

$$S_1'(\lambda) = -\lambda S_1(\lambda) > 0$$

d'autre part, $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} S(\lambda) = 0$ donc,

$$S_1(0) < 0, S_1(0) < S_1(\lambda) < 0, \forall \lambda > 0$$

Proposition 9 Si $1 < R_1 < \frac{\mu_1}{n}L_1 + 1$ où $R_1 > \frac{\mu_2}{n}L_1 + 1$, alors l'équation $S_1(\lambda) = 1$ n'admet aucune solution complexe λ telle que $Re(\lambda) > 0$.

À partir de la proposition (9), nous déduisons le théorème suivant.

Théorème 12 1. Si $R_1 > \max\left(\frac{\mu_2}{n}L_1 + 1, \frac{b_0^n}{\theta_1^n}, \frac{b_1^n}{\theta_1^n}\right)$, où $\max\left(1, \frac{b_0^n}{\theta_1^n}, \frac{b_1^n}{\theta_1^n}\right) < R_1 < \frac{\mu_1}{n}L_1 + 1$, alors l'équilibre non pathologique E_6 est localement asymptotiquement stable .

2. Si $\frac{\mu_2}{n}L_1 + 1 < R_1 < \min\left(\frac{b_0^n}{\theta_1^n}, \frac{b_1^n}{\theta_1^n}\right)$, où $1 < R_1 < \min\left(\frac{\mu_1}{n}L_1 + 1, \frac{b_0^n}{\theta_1^n}, \frac{b_1^n}{\theta_1^n}\right)$ alors l'équilibre non pathologique E_6 est instable

4.2.8 Stabilité de l'état stationnaire chronique E_7

Pour l'état stationnaire $E_7 = \left(\frac{\alpha\theta_1 \sqrt[3]{R_1-1}-b_0}{L_1(\alpha-1)}\pi(a), \frac{(\delta-\alpha)\theta_1 \sqrt[3]{R_1-1}-b_1(1-\alpha)+b_0(1-\delta)}{(1-\alpha)(\delta-\alpha)}, \frac{b_1-b_0}{\delta-\alpha}\right)$

On a :

$$\begin{aligned} U_1^* + \alpha u_2^* + \alpha u_3^* &= \frac{\alpha\theta_1 \sqrt[3]{R_1-1}-b_0}{\alpha-1} + \alpha \frac{(\delta-\alpha)\theta_1 \sqrt[3]{R_1-1}-b_1(1-\alpha)+b_0(1-\delta)}{(1-\alpha)(\delta-\alpha)} + \alpha \frac{b_1-b_0}{\delta-\alpha}, \\ &= \frac{b_0}{-\alpha+1} + \alpha \frac{(1-\delta)b_0}{(1-\alpha)(\delta-\alpha)} - \alpha \frac{b_0}{\delta-\alpha} \\ &= \frac{b_0(\delta-\alpha) + \alpha(1-\delta)b_0 - \alpha b_0(1-\alpha)}{(1-\alpha)(\delta-\alpha)} \\ &= \frac{b_0(\delta-\alpha) + \alpha b_0(\alpha-\delta)}{(1-\alpha)(\delta-\alpha)} \\ &= b_0 \end{aligned}$$

Donc,

$$\begin{aligned}
A_1 &= \frac{-nm_0 u_2^* c_0 b_0^{n-1}}{(1 + c_0 b_0^n)^2} \\
&= -\frac{nm_0 u_2^* c_0 b_0^{n-1}}{(1 + c_0 \frac{m_0 - g_0}{c_0 g_0})^2} \\
&= \frac{-ng_0^2 u_2^* c_0 b_0^{n-1}}{m_0}.
\end{aligned}$$

Et :

$$A_2 = \frac{m_0}{1 + c_0 b_0^n} - \frac{nm_0 u_2^* \alpha c_0 b_0^{n-1}}{[1 + c_0 b_0^n]^2} - g_0$$

On a :

$$\begin{aligned}
\frac{m_0}{1 + c_0 b_0^n} - g_0 &= \frac{m_0 - g_0 - c_0 g_0 b_0^n}{1 + c_0 b_0^n} \\
&= \frac{m_0 - g_0 - c_0 g_0 \frac{m_0 - g_0}{c_0 g_0}}{1 + c_0 b_0^n} \\
&= 0
\end{aligned}$$

Donc, $A_2 = \alpha A_1$

D'autre part,

$$A_3 = \frac{-nm_1 u_3^* c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^{n-1}}{[1 + c_1 (U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^*)^n]^2}$$

On a,

$$\begin{aligned}
U_1^* + \alpha u_2^* + \delta u_3^* &= \frac{\alpha \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_0}{\alpha - 1} + \alpha \frac{(\delta - \alpha) \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1} - b_1(1 - \alpha) + b_0(1 - \delta)}{(1 - \alpha)(\delta - \alpha)} + \delta \frac{b_1 - b_0}{\delta - \alpha} \\
&= \frac{-b_0}{\alpha - 1} + \frac{\alpha(1 - \delta)b_0}{(1 - \alpha)(\delta - \alpha)} - \alpha \frac{b_1}{(\delta - \alpha)} + \frac{\delta b_1 - \delta b_0}{(\delta - \alpha)} \\
&= \frac{b_0(\delta - \alpha) + \alpha(1 - \alpha)b_0 - \delta b_0(1 - \alpha) + b_1(\delta - \alpha)(1 - \alpha)}{(1 - \alpha)(\delta - \alpha)} \\
&= b_1
\end{aligned}$$

Donc,

$$\begin{aligned}
A_3 &= \frac{-nm_1 u_3^* c_1 b_1^{n-1}}{[1 + c_1 b_1^n]^2} \\
&= \frac{-nm_1 u_3^* c_1 b_1^{n-1}}{[1 + c_1 \frac{m_1 - g_1}{c_1 g_1}]^2} \\
&= \frac{-nm_1 u_3^* c_1 b_1^{n-1}}{[1 + c_1 b_1^n]^2} \\
&= \frac{-ng_1^2 u_3^* c_1 b_1^{n-1}}{m_1}.
\end{aligned}$$

De même,

$$\begin{aligned}\frac{m_1}{1 + c_1 b_1^n} - g_1 &= \frac{m_1 - g_1 - c_1 g_1 b_1^n}{1 + c_1 b_1^n} \\ &= \frac{m_1 - g_1 - c_1 g_1 \frac{m_1 - g_1}{c_1 g_1}}{1 + c_1 b_1^n} \\ &= 0\end{aligned}$$

Donc, $A_4 = \alpha A_3$

$$H_1 = \frac{-n\theta^n(R_1 - 1)}{k_1 \frac{1}{\alpha}(b_0 - (1 - \alpha)u_1(0)L_1)\theta^n R_1} u_1(0)$$

On pose :

$$\begin{aligned}T_1(\lambda) &= (1 - S_1(\lambda))(\lambda - A_2) - A_1 k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda) \\ T_2(\lambda) &= -A_3 \left[\alpha^2 A_1 (1 - S_1(\lambda) + k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda)(\lambda + \alpha A_1)) \right] \\ T_3(\lambda) &= T_1(\lambda)(\lambda - \delta A_3) + T_2(\lambda)\end{aligned}$$

Avec,

$$S_1(\lambda) = \widehat{K}_1(\lambda) + k_1 H_1 \widehat{\pi}_1(\lambda)$$

Alors, l'équation caractéristique devient :

$$T_3(\lambda) = 0$$

Proposition 10 pour tout $\delta < \alpha$, $m_1 > g_1$,

$$(c_0 b_1^n + 1)g_0 < m_0 < \left(\frac{c_0 \alpha^n}{\delta^n} b_1^n + 1 \right) g_0,$$

et,

$$\left(\frac{(1 - \alpha)b_1 - (1 - \delta)b_0}{(\delta - \alpha)\theta_1} \right)^n + 1 < R_1 < \left(\frac{b_0}{\alpha\theta_1} \right)^n + 1,$$

l'équation $T_3(\lambda) = 0$ admet une solution réelle positive $\lambda > 0$.

Preuve :

$$\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} T_3(\lambda) = \lim_{\lambda \rightarrow +\infty} [T_1(\lambda)(\lambda - \delta A_3) + T_2(\lambda)]$$

On a :

$$\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \lambda - \delta A_3 = +\infty$$

Donc,

$$\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} T_1(\lambda) = \lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \lambda - A_2 = +\infty$$

$$\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} T_2(\lambda) = -A_3\alpha^2 A_1$$

Alors,

$$\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} T_3(\lambda) = +\infty$$

D'autre part,

$$\begin{aligned} T_3(0) &= T_1(0)(-\delta A_3) + T_2(0) \\ S_1(0) &= \int_0^A K_1(a) da + k_1 H_1 L_1 \\ T_1(0) &= -A_2(1 - S_1(0)) - A_1 k_1 H_1 L_1 \\ T_2(0) &= -A_3[\alpha^2 A_1(1 - S_1(0)) + k_1 H_1 L_1 \alpha A_1] \end{aligned}$$

Donc,

$$\begin{aligned} T_3(0) &= \delta A_3[A_2(1 - S_1(0)) + A_1 k_1 H_1 L_1] - A_3[\alpha^2 A_1(1 - S_1(0)) + k_1 H_1 L_1 \alpha A_1] \\ &= \delta A_3 A_1[\alpha(1 - S_1(0)) + k_1 H_1 L_1] - \alpha A_1 A_3[\alpha(1 - S_1(0)) + k_1 H_1 L_1] \\ &= A_1 A_3[\alpha(1 - S_1(0)) + k_1 H_1 L_1](\delta - \alpha) \\ &= k_1 H_1 L_1(1 - \alpha) A_1 A_3(\delta - \alpha) < 0 \end{aligned}$$

Donc si $\delta < \alpha$, alors il existe $\lambda_1 > 0$ tel que $T_3(\lambda_1) = 0$.

D'où le résultat.

Théorème 13 Si $\delta < \alpha$, $m_1 > g_1$,

$$(c_0 b_1^n + 1)g_0 < m_0 < \left(\frac{c_0 \alpha^n}{\delta^n} b_1^n + 1\right) g_0,$$

et,

$$\left(\frac{(1 - \alpha)b_1 - (1 - \delta)b_0}{(\delta - \alpha)\theta_1}\right)^n + 1 < R_1 < \left(\frac{b_0}{\alpha\theta_1}\right)^n + 1,$$

alors l'état d'équilibre chronique E_7 est instable.

4.3 Différentes zones d'existence et de stabilité des états stationnaires

Dans cette section, nous représentons les différentes régions d'existence et de stabilité des états stationnaires et évoluent en fonction des paramètres m_0, m_1 et R_1 .

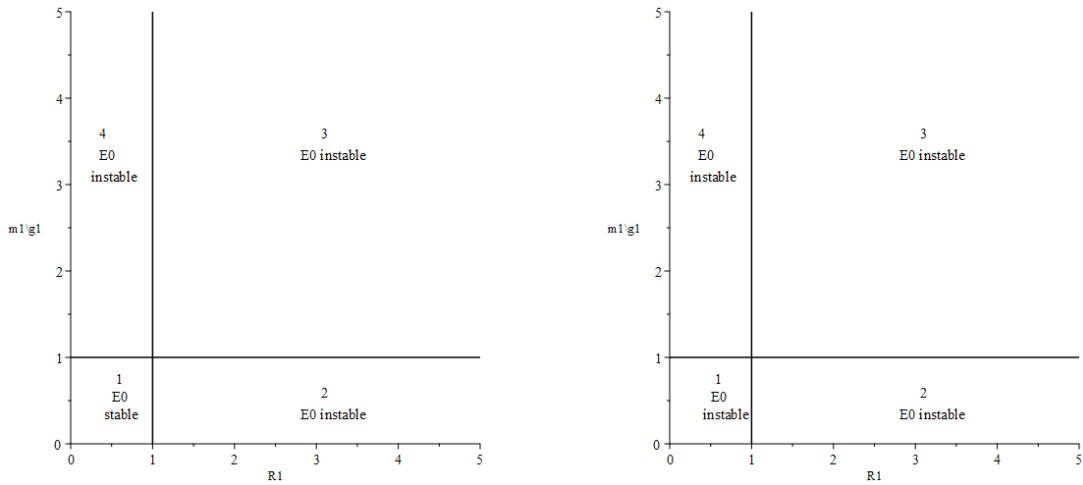


FIGURE 4.1 – Les zones d'existence et de stabilité de l'état stationnaire E_0 dépendent du paramètre m_0 : $m_0 < g_0$ (à gauche), $m_0 > g_0$ (à droite).

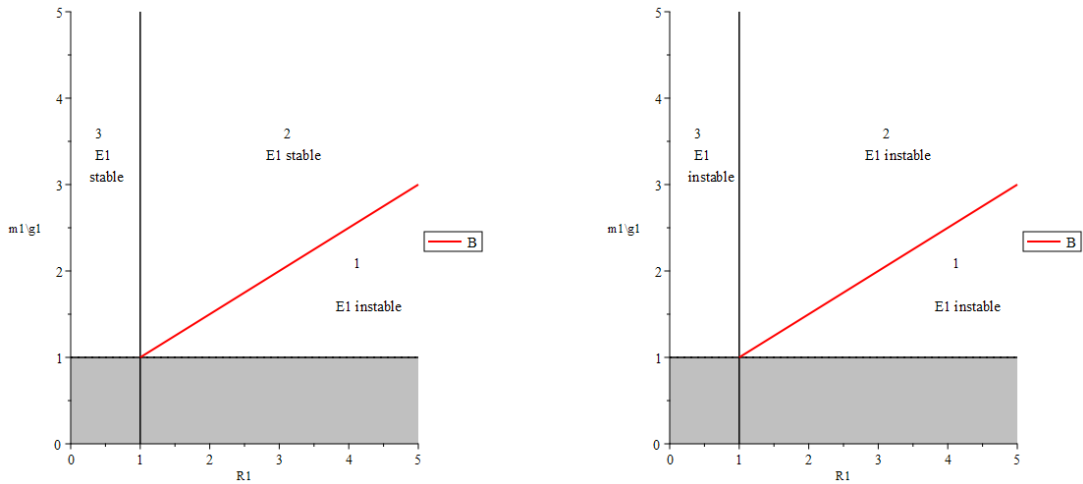


FIGURE 4.2 – Les zones d'existence et de stabilité de l'état stationnaire E_1 dépendent du paramètre m_0 : $m_0 < g_0A$ (à gauche), $m_0 > g_0A$ (à droite). Où, $A = \frac{\alpha^n c_0}{\delta^n c_1} \left(\frac{m_1}{g_1} - 1 \right) + 1$ et $B = \frac{\theta^n \delta^n c_1}{k_1^n} (R_1 - 1) + 1$.

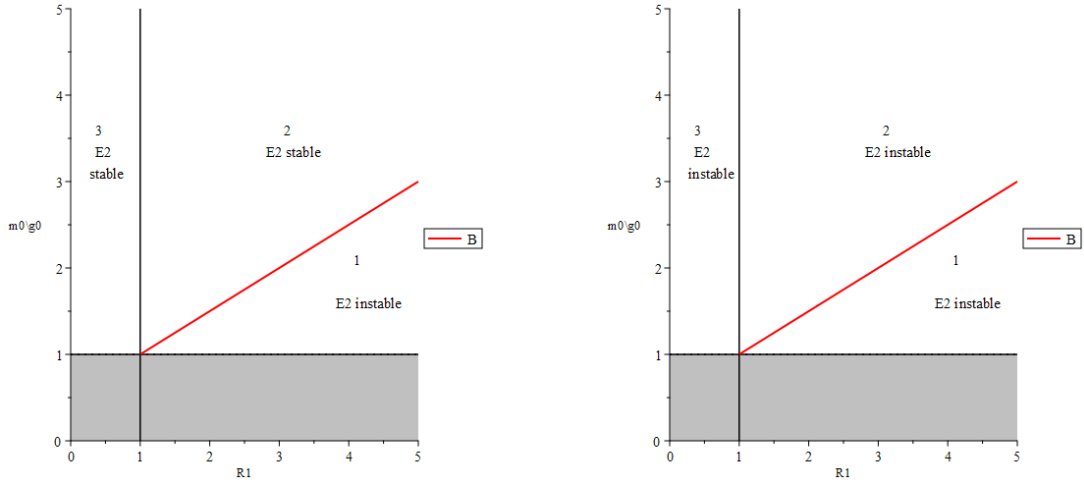


FIGURE 4.3 – Les zones d'existence et de stabilité de l'état stationnaire E_2 dépendent du paramètre m_1 : $m_1 < \frac{c_1 g_1}{c_0} (\frac{m_0}{g_0} - 1) + g_1$ (à gauche), $m_1 > \frac{c_1 g_1}{c_0} (\frac{m_0}{g_0} - 1) + g_1$ (à droite) Où, $B = \frac{\theta^n \alpha^n c_0}{k_1^n} (R_1 - 1) + 1$.

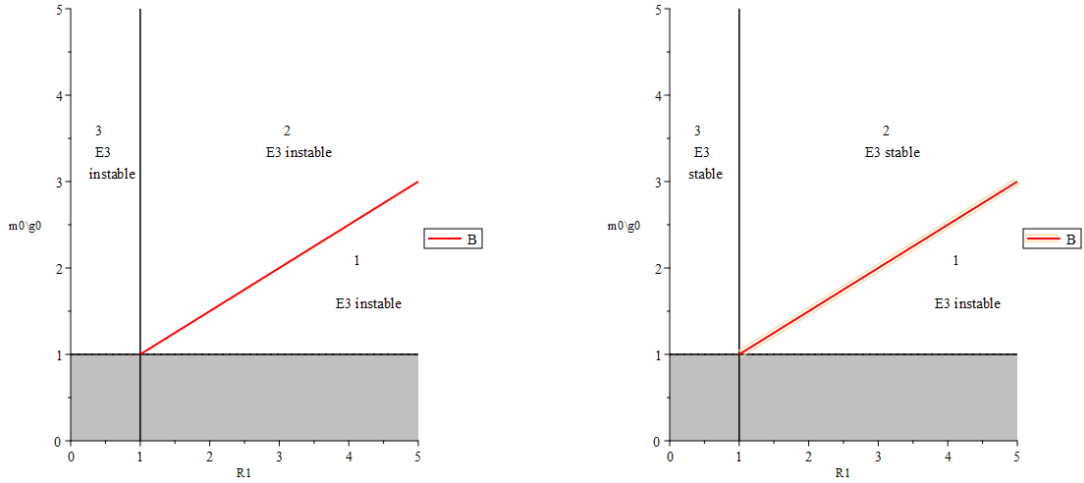


FIGURE 4.4 – Les zones d'existence et de stabilité de l'état stationnaire E_3 le cas où : $\alpha > \delta$ et $m_1 < g_1 \frac{c_1}{c_0} (\frac{m_0}{g_0} - 1) + g_1 < g_1 \frac{\alpha^n}{\delta^n} (\frac{m_1}{g_1} - 1) + g_1$ (à gauche), le cas où : $\alpha < \delta$, et $m_1 > g_1 \frac{c_1}{c_0} (\frac{m_0}{g_0} - 1) + g_1 > g_1 \frac{\alpha^n}{\delta^n} (\frac{m_1}{g_1} - 1) + g_1$ (à droite). Où, $B = \frac{\theta^n \alpha^n c_0}{k_1^n} (R_1 - 1) + 1$.

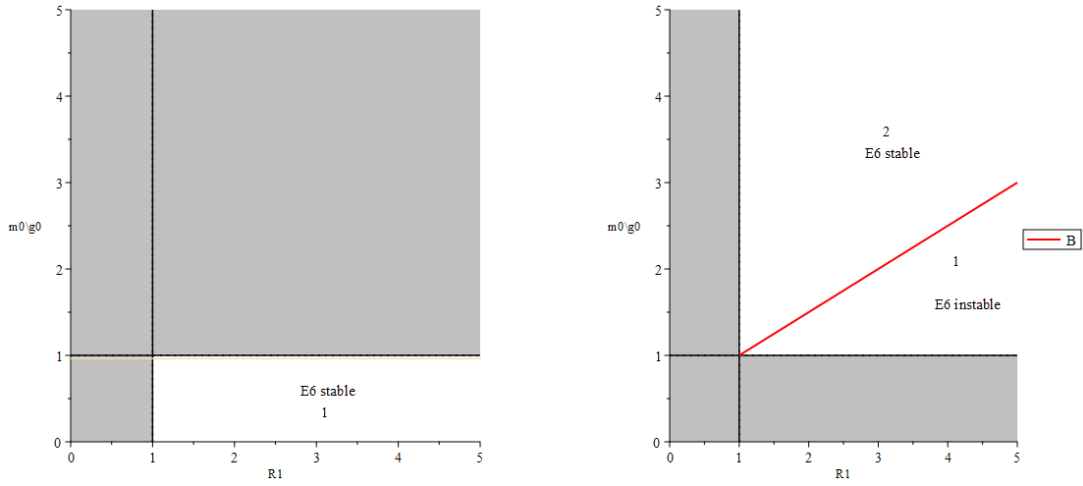


FIGURE 4.5 – Les zones d’existence et de stabilité de l’état stationnaire E_6 dépendent du paramètre m_1 : $m_1 < g_1$ (à gauche), $m_1 > g_1$ (à droite).

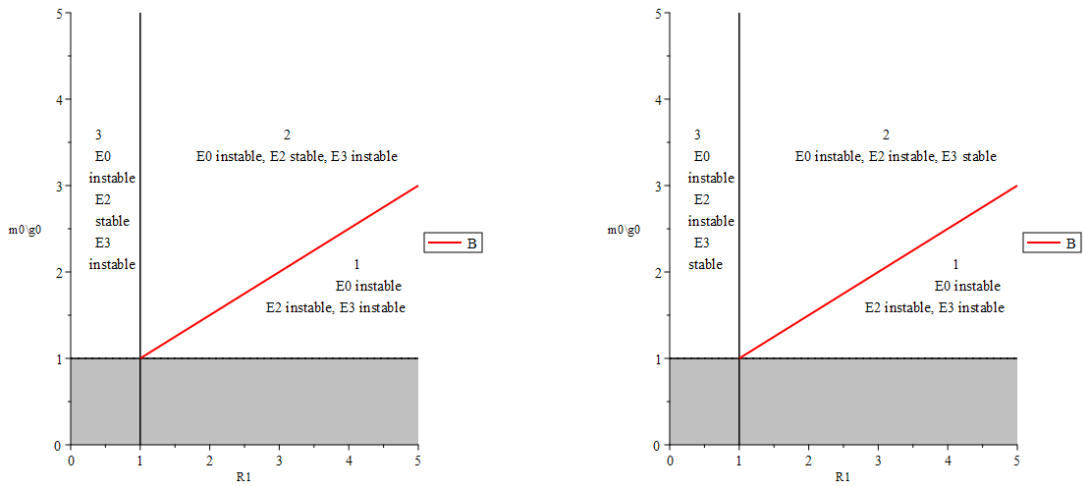


FIGURE 4.6 – Zones d’existence et de stabilité des états stationnaires le cas où : $\frac{\alpha}{\delta} > 1$, $\frac{m_1}{g_1} < \frac{c_1}{c_0} \left(\frac{m_0}{g_0} - 1 \right) + 1 < \frac{\alpha^n}{\delta^n} \left(\frac{m_1}{g_1} - 1 \right) + 1$ (à gauche), et le cas : $\frac{\alpha}{\delta} < 1$, $\frac{m_1}{g_1} > \frac{c_1}{c_0} \left(\frac{m_0}{g_0} - 1 \right) + 1 > \frac{\alpha^n}{\delta^n} \left(\frac{m_1}{g_1} - 1 \right) + 1$ (à droite).

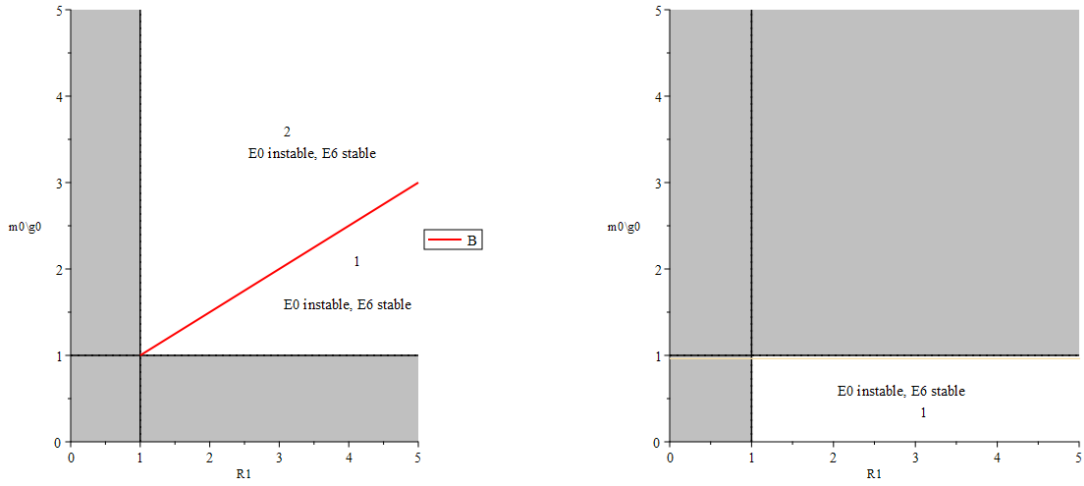


FIGURE 4.7 – Les différentes zones d’existence et de stabilité des l’états stationnaires $m_1 > g_1$ (à gauche), $m_1 < g_1$ (à droite), avec : $B = \frac{c_0 \theta^n}{k_1^n} (R_1 - 1) + 1$.

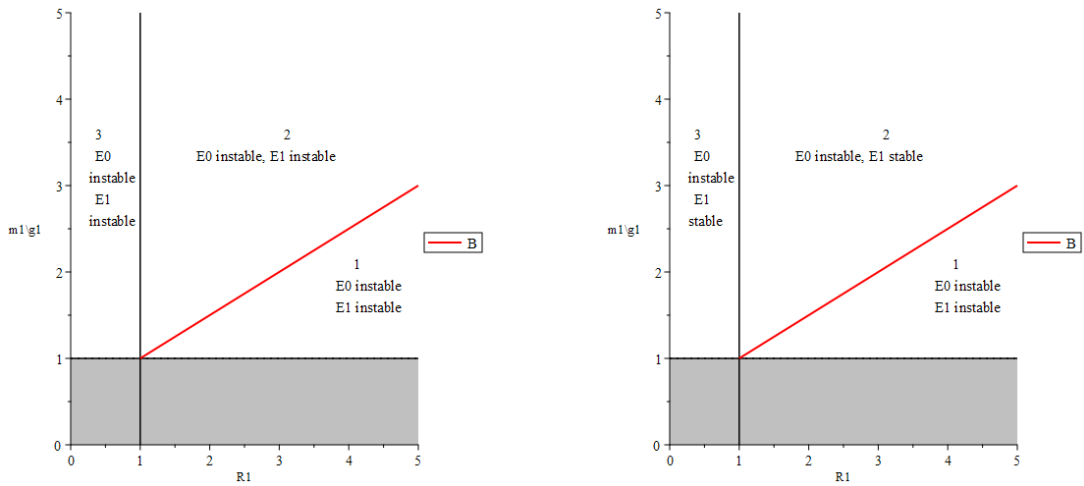


FIGURE 4.8 – Les différentes zones d’existence et de stabilité des l’états stationnaires $m_0 > g_0 A$ (à gauche), $m_0 < g_0 A$ (à droite). Où, $A = \frac{\alpha^n c_0}{\delta^n c_1} (\frac{m_1}{g_1} - 1) + 1$ et $B = \frac{\theta^n \delta^n c_1}{k_1^n} (R_1 - 1) + 1$.

Chapitre 5

Simulation numérique

Afin d'analyser le comportement du modèle, les résultats des simulations numériques permettent de visualiser l'évolution du système et d'analyser l'influence des paramètres sur la stabilité des états d'équilibre, obtenus à partir de sa résolution à l'aide d'un schéma explicite de différences finies couplé à la méthode de Runge-Kutta. Les résultats sont illustrés par les figures ci-dessous.

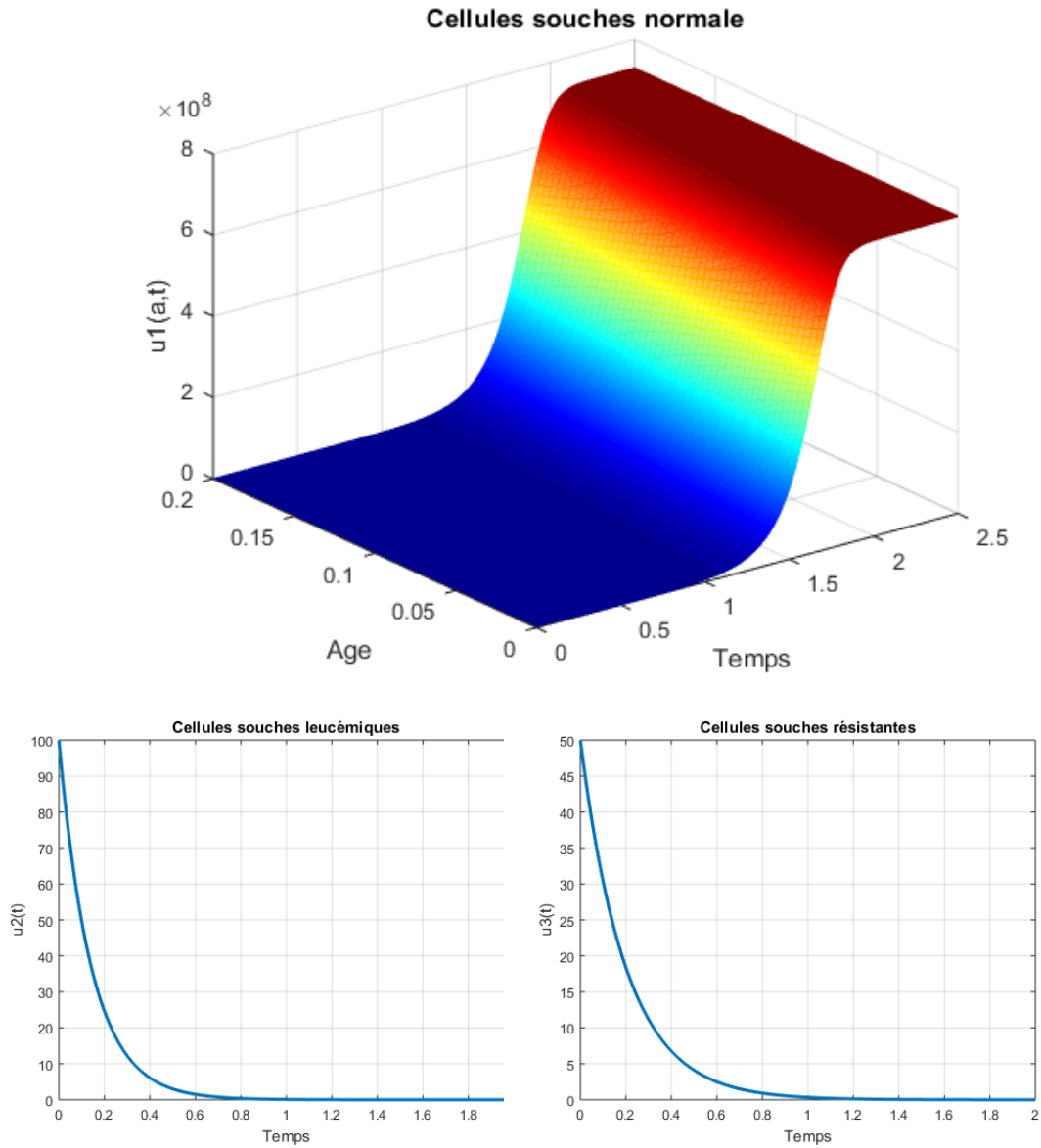


FIGURE 5.1 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.005, m_0 = 8, m_1 = 6, k_1 = 1, n = 2, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.9, \delta = 0.004, g_0 = 7, g_1 = 5, c_0 = 0.009, c_1 = 0.4$. Correspondant au E_6 stable.

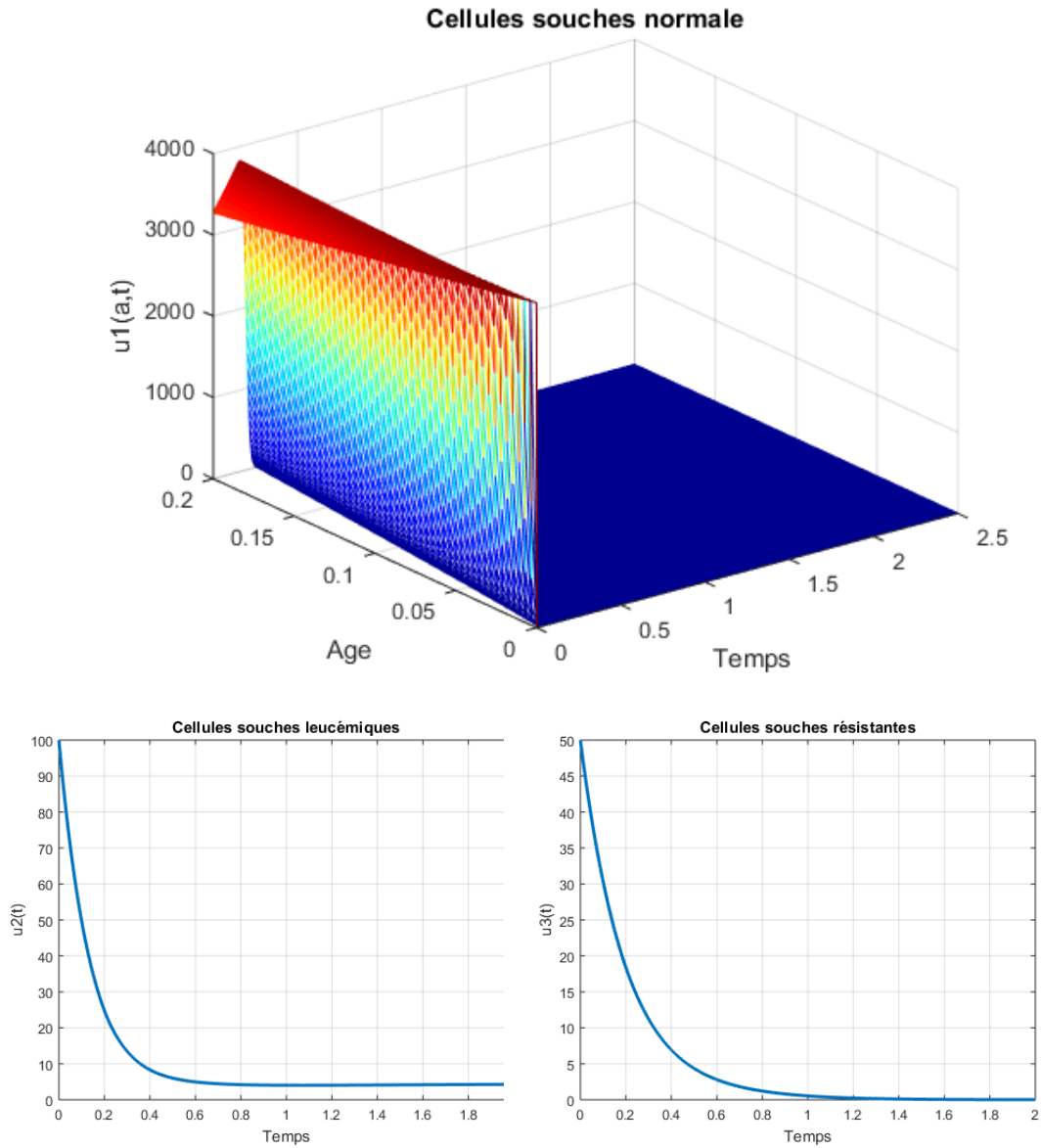


FIGURE 5.2 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.005$, $m_0 = 8$, $m_1 = 6$, $k_1 = 4.44 \times 10^8$, $n = 2$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $\varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}$, $\alpha = 0.9$, $\delta = 0.004$, $g_0 = 7$, $g_1 = 5$, $c_0 = 0.009$, $c_1 = 0.4$. Correspondant au E_2 stable E_0 , E_3 instable.

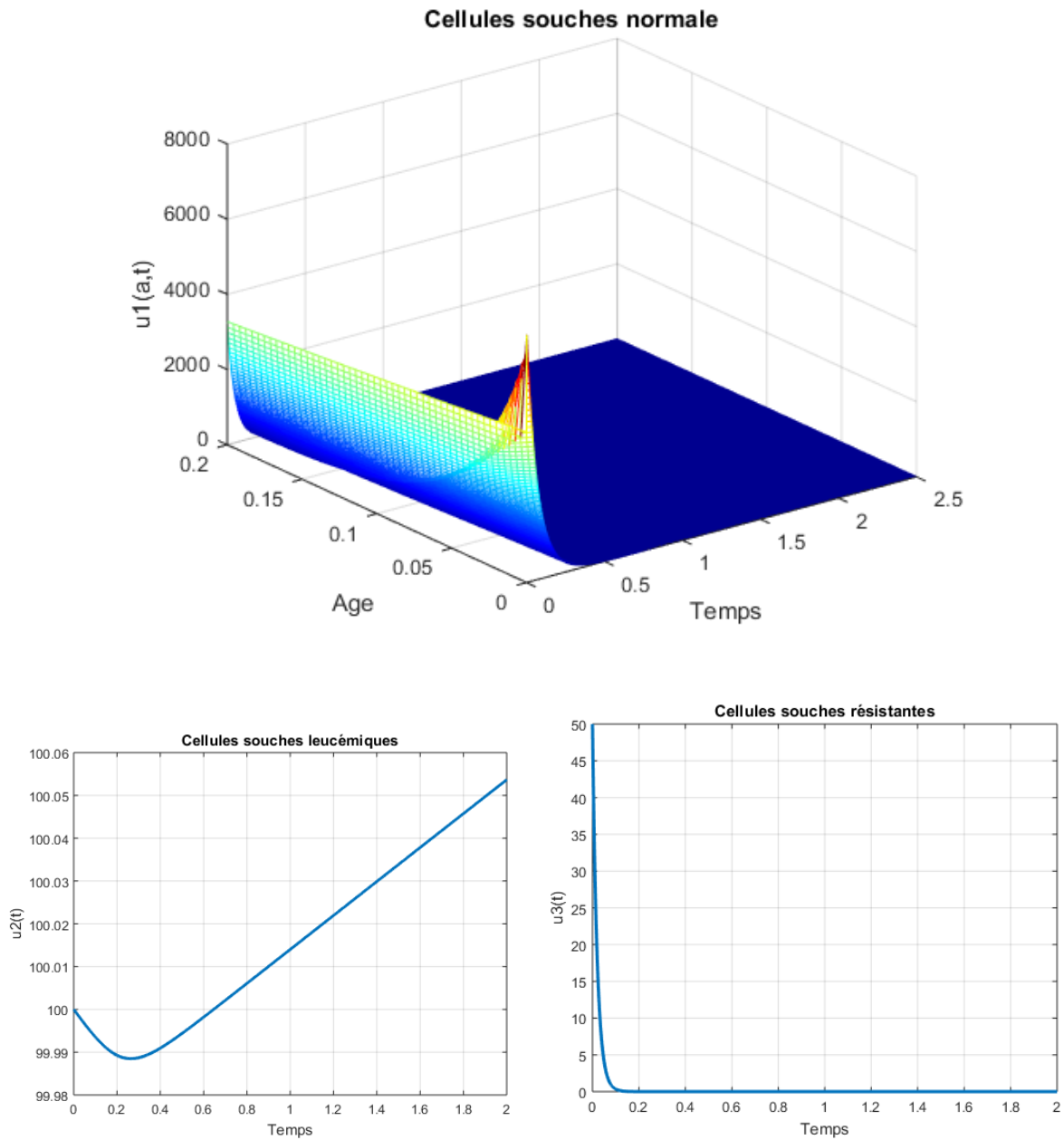


FIGURE 5.3 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibre, pour les paramètres : $\mu = 20, m_0 = 8, m_1 = 80, k_1 = 1, n = 2, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.9, \delta = 0.000004, g_0 = 0.0007, g_1 = 50, c_0 = 0.9, c_1 = 0.9$. Correspondant au E_2 stable, E_0, E_3 instable (zone 3(zone à gauche), figure (4.6)).

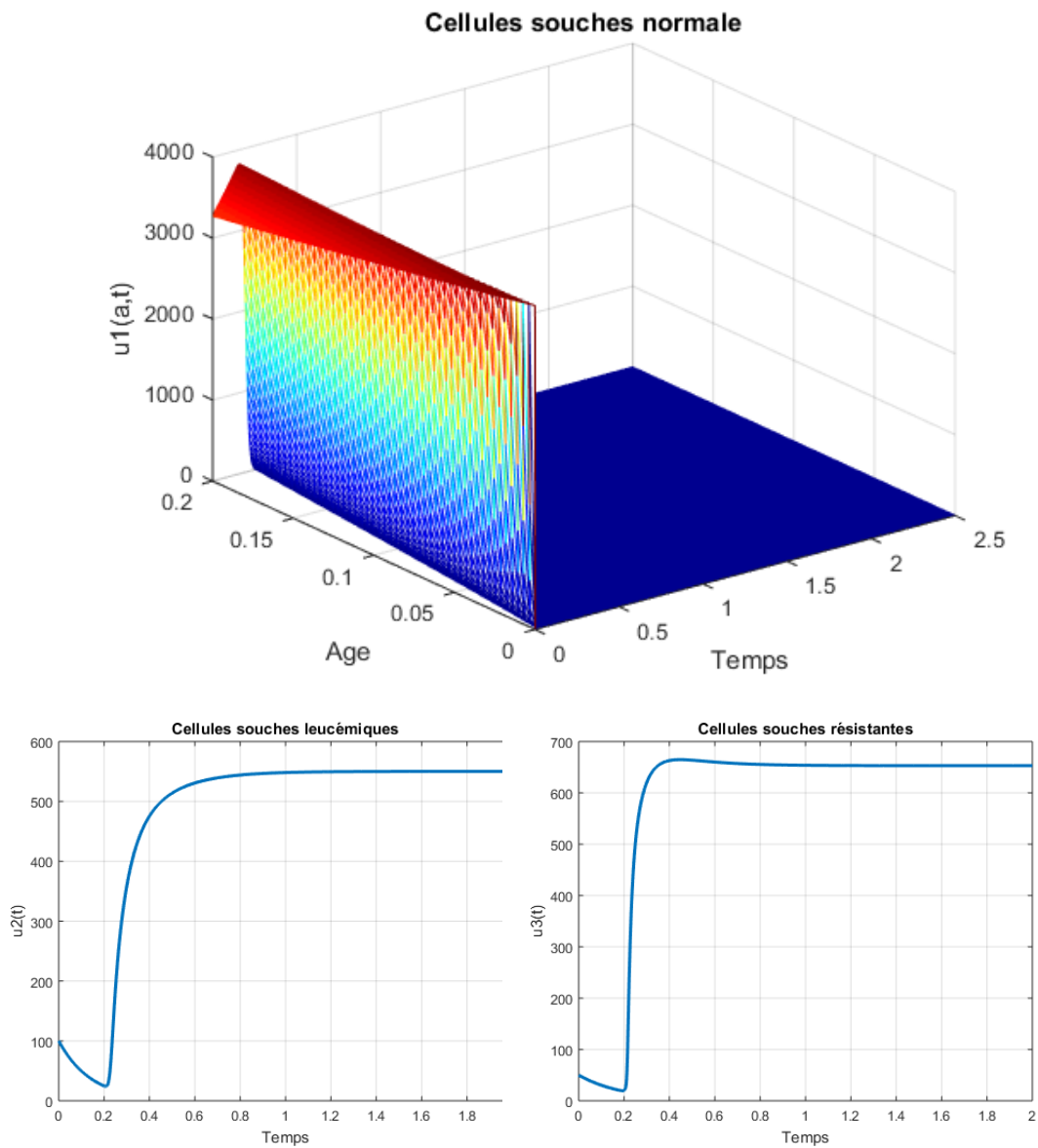


FIGURE 5.4 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.005$, $m_0 = 80000$, $m_1 = 60000$, $k_1 = 4.4 \times 10^8$, $n = 3$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $\varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}$, $\alpha = 0.009$, $\delta = 0.04$, $g_0 = 7$, $g_1 = 5$, $c_0 = 9$, $c_1 = 0.4$. Correspondant au E_0, E_2 , instable, E_3 stable.(zone 2(zone à droite), figure (4.6)).

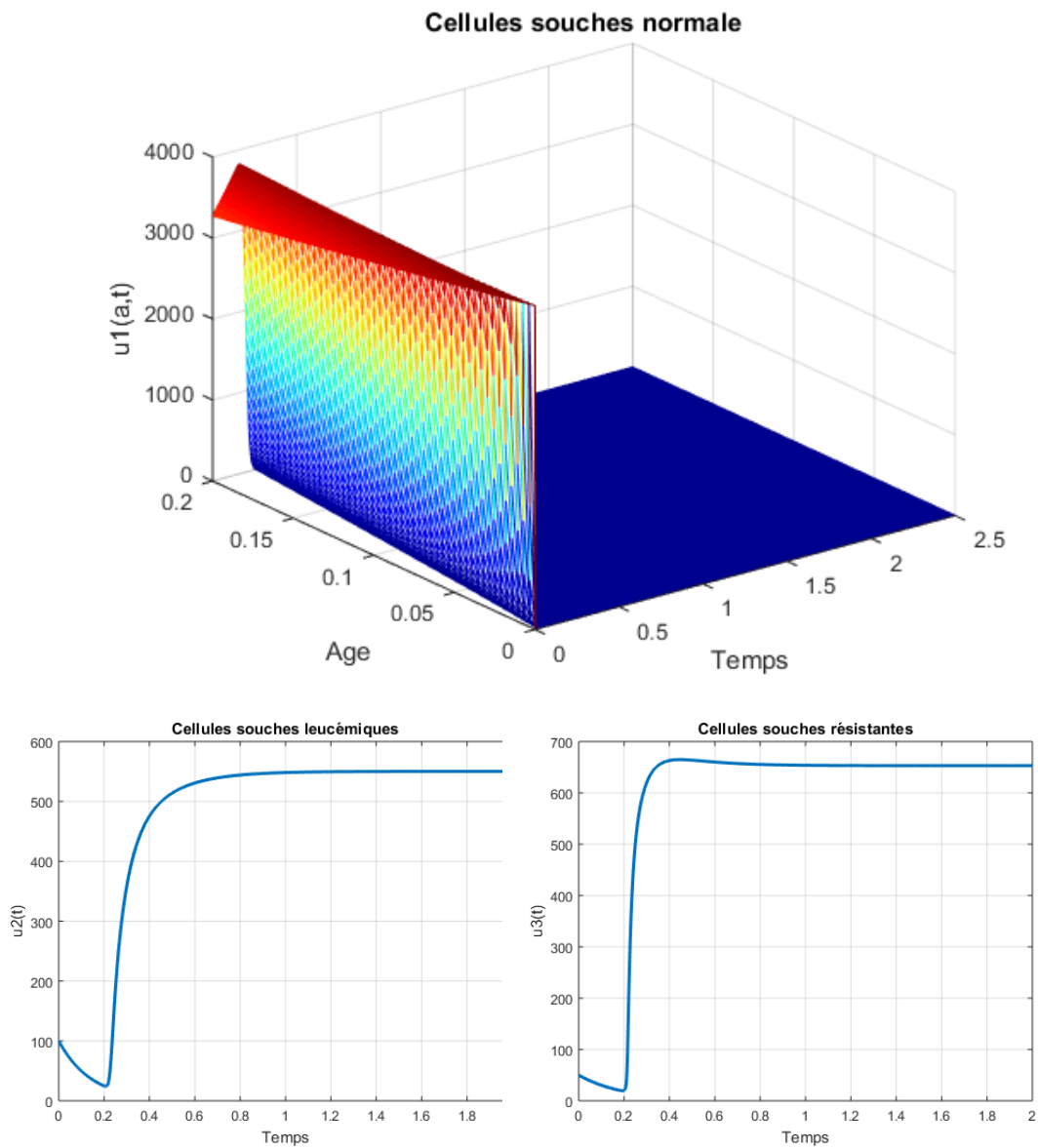


FIGURE 5.5 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.005$, $m_0 = 80000$, $m_1 = 60000$, $k_1 = 4.4 \times 10^8$, $n = 3$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $\varphi_1(a) = 0.10 \times e^{-a}$, $\alpha = 0.009$, $\delta = 0.04$, $g_0 = 7$, $g_1 = 5$, $c_0 = 9$, $c_1 = 0.4$. Correspondant au E_0, E_2 , instable, E_3 stable. (zone 2 (zone à droite), figure (4.6)).

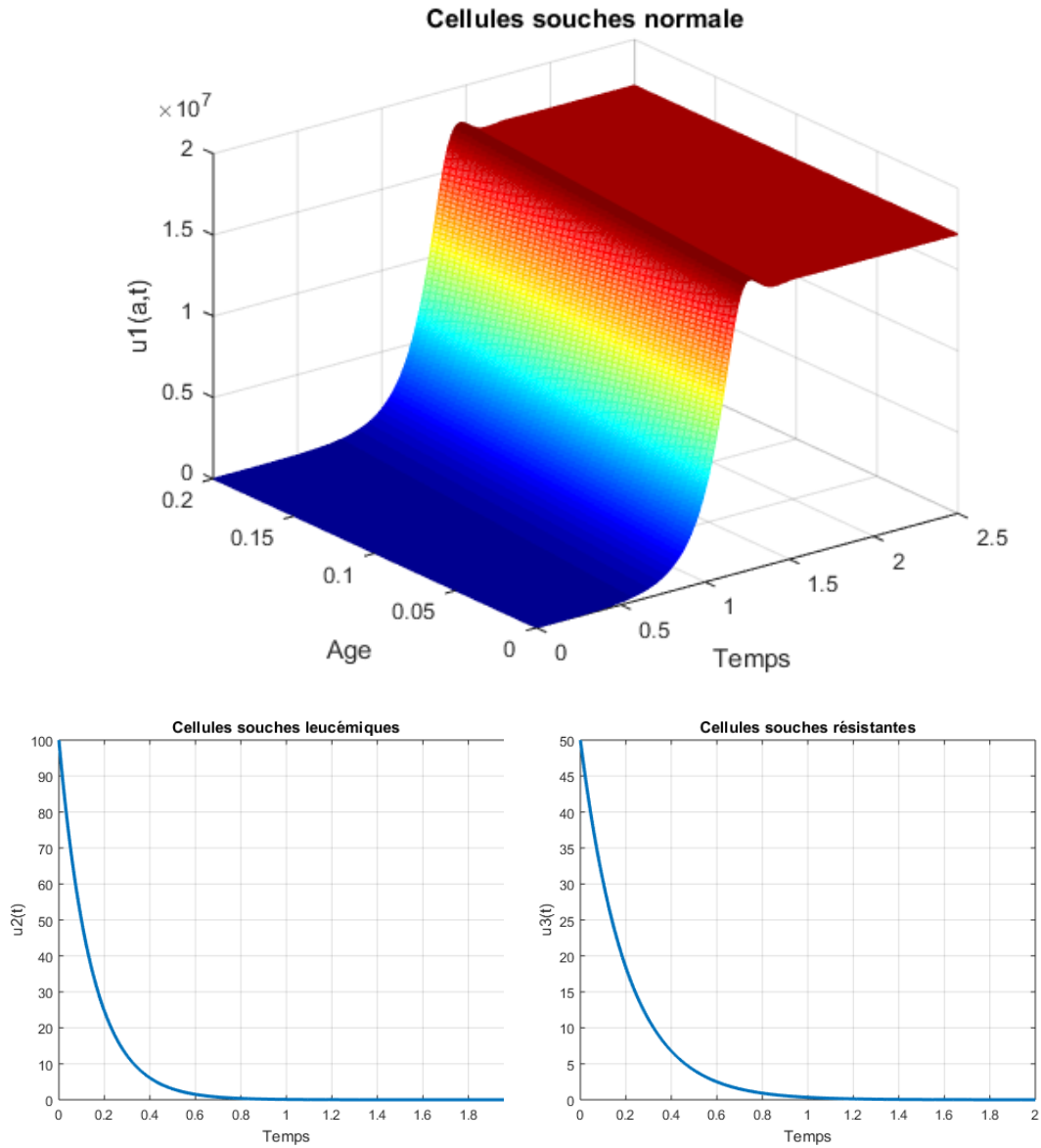


FIGURE 5.6 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.005$, $m_0 = 80000$, $m_1 = 60000$, $k_1 = 44$, $n = 3$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $\varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}$, $\alpha = 0.009$, $\delta = 0.04$, $g_0 = 7$, $g_1 = 5$, $c_0 = 9$, $c_1 = 0.4$. Ce qui signifie que E_6 est stable.

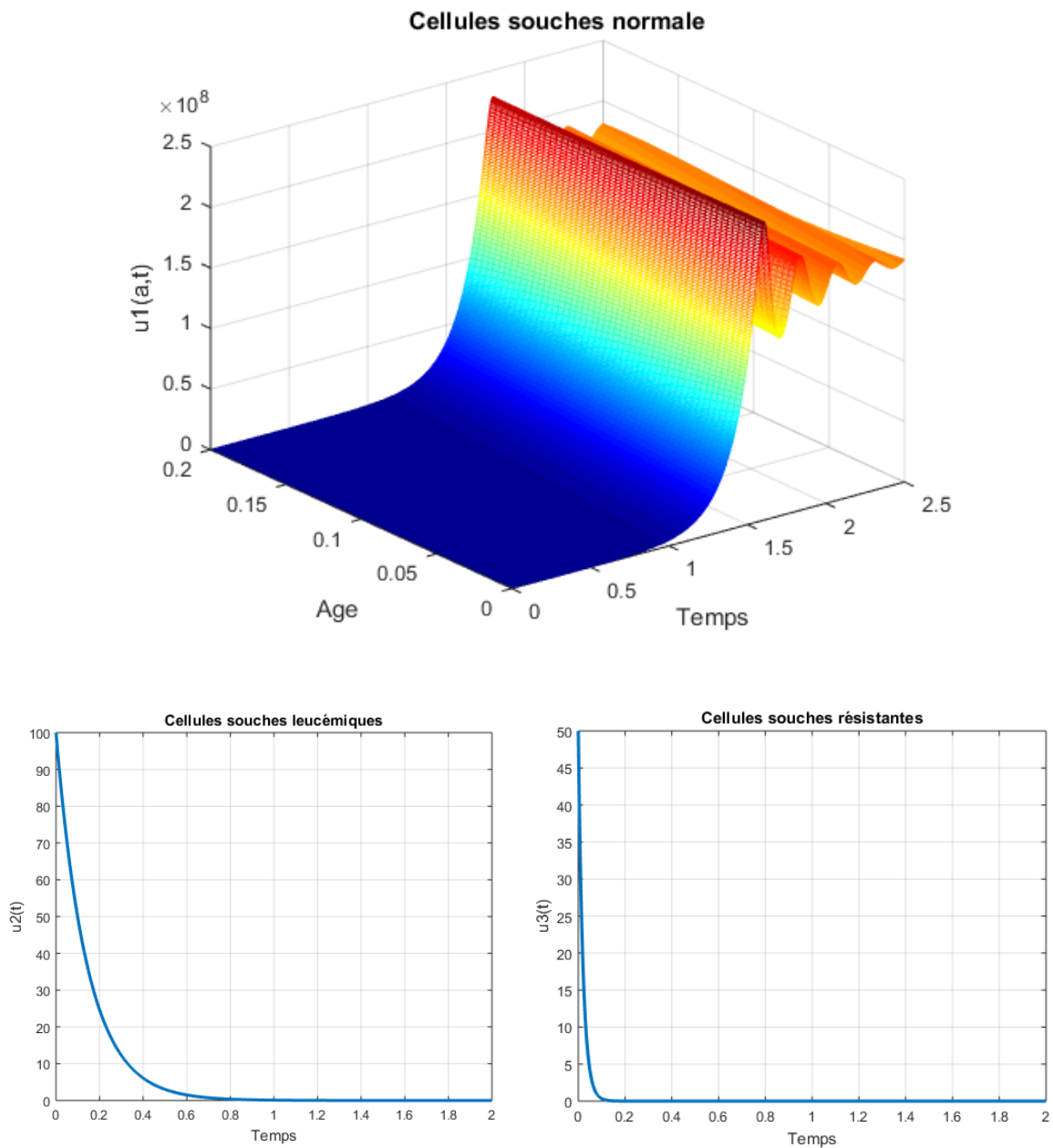


FIGURE 5.7 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.2, m_0 = 0.8, m_1 = 0.6, k_1 = 4.4, n = 10, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.9, \delta = 0.004, g_0 = 7, g_1 = 50, c_0 = 9, c_1 = 0.4$. Ce qui signifie que E_6 est stable. (zone 1(zone à droite), figure (4.7)).

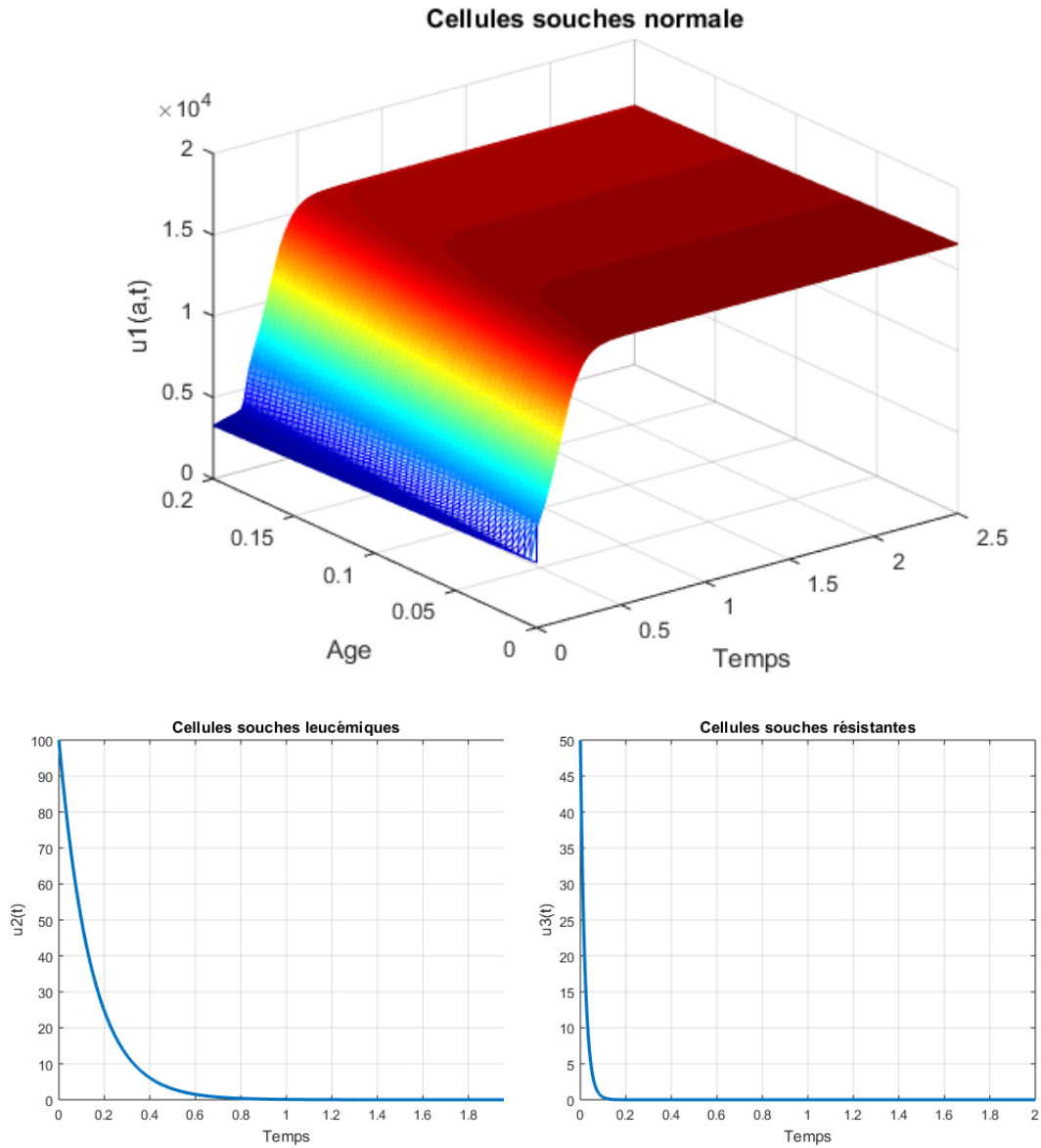


FIGURE 5.8 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.2, m_0 = 80, m_1 = 60, k_1 = 44000, n = 2, \theta = 1.62 \times 10^8, \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}, \alpha = 0.9, \delta = 0.004, g_0 = 7, g_1 = 50, c_0 = 9, c_1 = 0.4$. (zone 1(zone à droite), figure (4.7)).

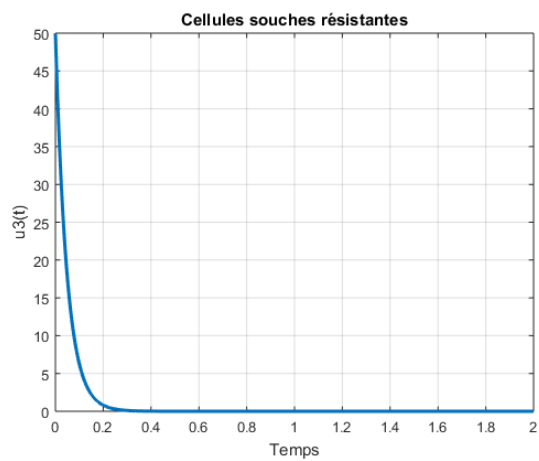
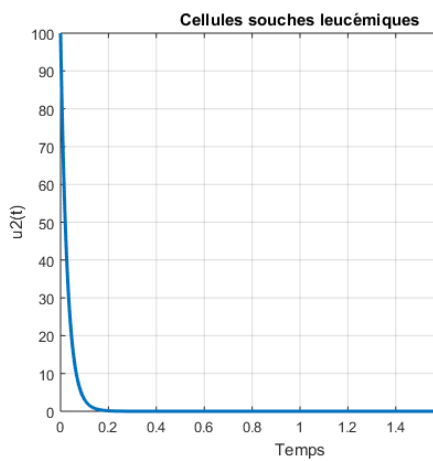
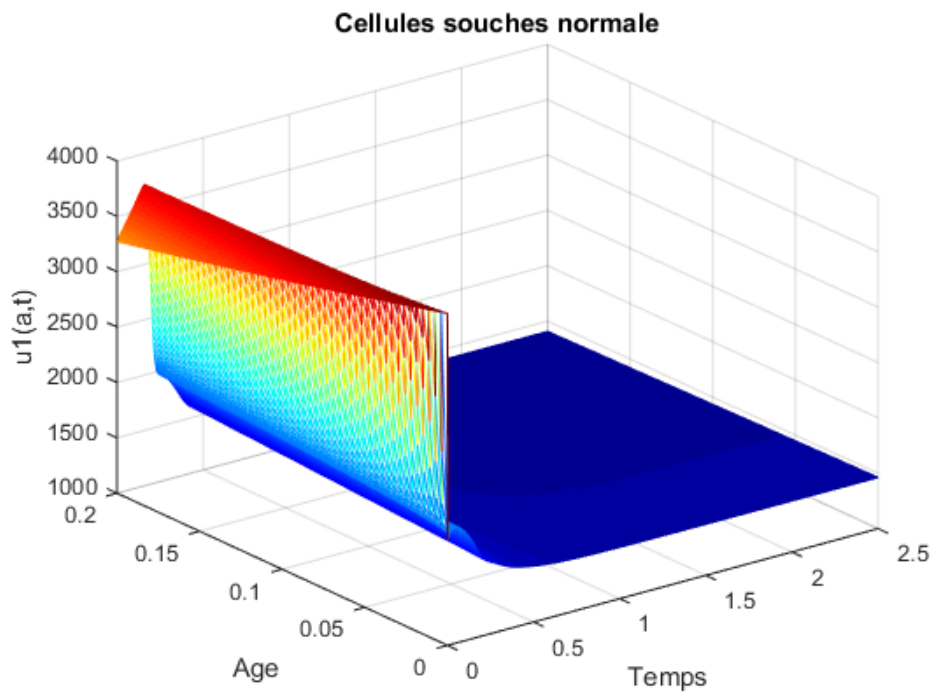


FIGURE 5.9 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibre, pour les paramètres : $\mu = 0.2; m_0 = 40; g_0 = 60; m_1 = 30; g_1 = 50; c_1 = 0.00004; c_0 = 0.0009; \alpha = 0.01; \delta = 0.2; k_1 = 440000; \theta = 1.62 \times 10^8; n = 1; \varphi_1(a) = 10 \times e^{-a}$. (zone 1(zone à gauche), figure (4.7)).

Conclusion Générale

Dans ce travail, nous avons proposé un modèle mathématique hybride décrivant la dynamique de la leucémie myéloïde chronique, en prenant en compte la présence de cellules résistantes et les interactions complexes entre les différentes populations cellulaires. Ce modèle combine une approche structurée et des équations différentielles ordinaires, permettant de représenter de manière plus fidèle les mécanismes biologiques liés à la prolifération, à la compétition cellulaire et à l'évolution de la maladie.

L'analyse mathématique développée dans ce mémoire s'est principalement concentrée sur l'étude qualitative du système, notamment à travers l'existence, l'unicité et la positivité des solutions, ainsi que l'analyse des états stationnaires et de leur stabilité locale à travers la comparaison entre le taux de reproduction net R_1 des cellules souches normales et les valeurs $\frac{m_0}{g_0}$ et $\frac{m_1}{g_1}$ qui représentent respectivement le rapport entre le taux de division et le taux de mortalité des cellules souches leucémiques et celui des cellules souches leucémiques résistantes. Ces résultats ont permis de mieux comprendre le comportement asymptotique du système et d'identifier les différents régimes possibles de la maladie.

L'étude des états d'équilibre a permis de mettre en évidence plusieurs comportements possibles du système, qui correspondent aux différentes évolutions de la maladie. Plus précisément :

1. Lorsque l'état trivial E_0 est stable, toutes les populations cellulaires s'annulent, ce qui correspond à une situation biologiquement dégénérée.
2. Lorsque l'état non pathologique E_6 existe et est stable, les cellules normales persistent tandis que les cellules leucémiques et résistantes disparaissent,

ce qui correspond à un état sain sans maladie.

3. Lorsque certains états chroniques E_5 , E_4 ou E_7 existent et sont stables, les cellules normales coexistent avec les cellules leucémiques, ce qui traduit une persistance de la maladie sous une forme chronique.
4. Enfin, lorsque les états blasts E_1 , E_2 , E_3 sont stables, les populations pathologiques deviennent prédominantes, ce qui correspond à une évolution vers une phase agressive ou résistante de la maladie.

Les simulations numériques réalisées ont confirmé les résultats théoriques et ont permis d'illustrer l'influence des paramètres sur la dynamique des populations cellulaires. Elles mettent en évidence des comportements variés, allant vers des états d'équilibre stables ou, dans certains cas, vers des oscillations, suggérant une dynamique plus complexe du système.

Ainsi, ce travail montre que la modélisation mathématique constitue un outil pertinent pour comprendre les mécanismes de progression, de persistance et de résistance dans la leucémie myéloïde chronique. L'analyse du modèle permet d'identifier les conditions sous lesquelles la maladie peut disparaître, se stabiliser ou évoluer vers des formes plus agressives.

Bibliographie

- [1] M. Adimy, O. Angulo, F. Crauste, and J. C. López-Marcos. Numerical integration of a mathematical model of hematopoietic stem cell dynamics. *Computers and Mathematics with Applications.*, 56 (3), 594-606, 2008.
- [2] B. Ainseba and C. Benosman. Cml dynamics : optimal control of age structured stem cell population. *Mathematics and Computers in Simulation*, 81(10), 1962-1977, 2011.
- [3] B. Ainseba and C. Benosman. Global dynamics of hematopoietic stem cells and differentiated cells in a chronic myeloid leukemia model. *J. Math. Biol.*, 62(6), 975-997, 2011.
- [4] W. Arendt, C. J. K. Batty, M. Hieber, and F. Neubrander. *Vector-valued laplace transforms and cauchy problems.* Birkh auser, Basel, 2001.
- [5] P. Auger, C. Lett, and J. C. Poggiale. *Modélisation mathématique en Écologie, cours et exercices corrigés.* Dunod, Paris, 2010.
- [6] C. Benosman, *Contrôle de la Dynamique de la Leucémie Myéloïde Chronique par Imatinib, Thèse de doctorat, Université de Bordeaux 1, 2010.*
- [7] M. BICHET. *Stratégie thérapeutique dans la lmc : Arrêt du traitement : Mythe ou réalité. Thèse de doctorat. Université de Lorraine, 2016.*
- [8] M. Bouizem, M. Helal, B. Ainseba, and A. Lakmeche. The role of the net reproduction rates on the persistence of leukemia. *Nonlinear Studies*, 2020.
- [9] M. Bouizem, *Modèles mathématiques structurés en age, Thèse de doctorat, Université de Sidi Bel Abbes, 2019.*
- [10] H. Brezis, *Analyse fonctionnelle, Th´eorie et applications,* Dunod, Paris, 1999.

- [11] D. Dingli and F. Michor. Successful therapy must eradicate cancer stem cells. *Stem cells.*, 24(12), 2603-2610, 2006.
- [12] G. Dine, Y. Rehn, S. Brahimi, N. Ali Ammar, B. Gaillard, Y. Bocq, G. Fumagalli, Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique, *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 28, 201-206, 2013.
- [13] L.C.Evans, *Partial Differential Equations* second edition, American Mathematical Society volume 19, 1997.
- [14] J. P. Francoise. *Oscillations en biologie, analyse qualitative des modèles.* Springer, Verlag, Berlin Heidelberg New york, 2005.
- [15] L. Q. Gao and H. W. Hethcote. Disease transmission models with density dependent demographics. *J. Math. Biol.*, 30(7), 717-731, 1992.
- [16] M. Govaert, *Imatinib : les débuts de la thérapie ciblée en oncologie Bataille juridique autour de son brevet en Inde, Thèse de doctorat, Université de Lille 2*, 2017.
- [17] L. Han and A. Pugliese. Epidemics in two competing species. *Nonlinear Analysis*, 10(2), 723-744, 2009.
- [18] R. Hehlmann, H. Heimpel, HJ. Kolb HJ, and al. The german cml study, comparison of busulfan vs. hydroxyurea vs. interferon alpha and establishment of prognostic score 1. *Leuk Lymphoma*, 11 suppl 1, 159-68, 1993.
- [19] M. Iannelli and F.A. Milner, *The basic approach to age-structured population dynamics, Lecture Notes on Mathematical Modelling in the Life Sciences*, Springer, 2017.
- [20] M. S. Joha. *Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myeloïde chronique. Thèse de doctorat. Université du droit et de la santé Lille 2*, 2009.
- [21] Djafer LAMARA, *arrêt de l'IMATINIB et suivi moléculaire dans la leucémie myéloïde chronique, thèse de Doctorat en Sciences Médicales en Hématologie.*
- [22] M. C. Mackey. Unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis. *Blood.*, 51(5), 941-956, 1978.

- [23] M. C. Mackey. Mathematical models of hematopoietic cell replication and control, case studies in mathematical modeling-ecology, physiology and cell biology (h. g. othmer, f. r. adler, m. a. lewis and j. c. dallon eds.). Prentice Hall, Inc, 151-181, 1997.
- [24] Ma, G., Lu, D., Wu, Y., Liu, J., & Arlinghaus, R. B. (1997). Bcr phosphorylated on tyrosine 177 binds Grb2. *Oncogene*, 14(19), 2367–2372.
- [25] P. Magal and S. Ruan. Center manifolds for semilinear equations with non dense domain and applications on hopf bifurcation in age structured models. *Mem. Amer. Math. Soc.* (in press), 2009
- [26] P. Magal and S. Ruan. On integrated semigroups and age structured models in lp spaces. *Differential Integral Equations*, 197-139, 20 (2007).
- [27] M. Mauzon, Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques, Thèse de doctorat, Université Henry Poincaré.
- [28] Meijer L. Le cycle cellulaire et sa régulation. *Bull Cancer* 2006 ;93 :41-53.
- [29] S. Moulay, A.Oumansour, M.Y.Zettam, N.Helal, G. Djellouli, A.Lakmeche, M.Helal. Hybrid mathematical model of Leukemic diseases with resistance.
- [30] MC France « Qu'est-ce que la leucémie myéloïde chronique ? ». *PactOnco*. En ligne : <https://www.pactonco.fr/qu-est-ce-que-la-leucemie-myeloide-chronique>.
- [31] A. Pazy. Semigroup of linear operators and applications to partial differential equations. *Applied Mathematical sciences* Springer-Verlag New York, 44, 1983.
- [32] Sillaber C, Gesbert F, Franck DA, Sattler M, Griffin JD. 2000 : Stat 5 activation contributes to growth and viability in BCR et ABL transformed cells. *Blood* ; 95 : 2118 à 2125.
- [33] V.B. Teif and K. Bohinc, Condensed DNA : Condensing the concepts, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 105 (2011) 208-222. Nancy 1, 2011.
- [34] H. R. Thieme. Integrated semigroups and integrated solutions to abstract cauchy problems. *J. Math. Anal. Appl*, 416–447, 152 (1990).

- [35] H. R. Thieme. Differentiability of convolutions, integrated semigroups of bounded semivariation, and the inhomogeneous cauchy problem. *J. Evol. Equ*, 283–305, 8 (2008).
- [36] P.Treuil, La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib, *Actualités pharmaceutiques* 473,25-30,2008.
- [37] M.Y. Zettam, Sur certains modèles mathématiques en biologie et médecine, Thèse de doctorat, Université Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen, 2021.