

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



Faculté des Sciences
Département de Mathématiques
MÉMOIRE DE MASTER
Option : Biomathématiques & Modélisations
Présenté par
HADRI Mohammed-walid

Rôle des taux de reproduction nets dans l'évolution de la leucémie

Soutenu devant le jury composé de :

Mr.Tewfik MAHDJOUR	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr.Abdennasser CHEKROUN	M.C.A	Université de Tlemcen	Examineur
Mr.Mohammed BOUIZEM	M.C.A	Université de Tlemcen	Encadrant
Mme.Rachele ALLENA	M.C.F	Université Cote D'Azur	Co-encadrante
Mr.Abelkader LEKMACHE	Professeur	Université Sidi-bel-abbès	Invité

Année Universitaire : 2022-2023

Table des matières

Introduction	6
1 La leucémie myéloïde chronique	8
1.1 Division cellulaire	8
1.2 Les cellules souches	10
1.3 L'hématopoïèse	13
1.4 Les cellules sanguines	15
1.5 La leucémie myéloïde chronique	19
1.5.1 La leucémie	19
1.5.2 Définition de leucémie myéloïde chronique	19
1.5.3 Evolution	19
1.5.4 Mécanisme moléculaire	21
1.6 Traitements de la leucémie myéloïde chronique	24
1.6.1 Chimiothérapie	24
1.6.2 Interféron	24
1.6.3 Greffes	24
1.6.4 Imatinib	25
2 Préliminaire	27
2.1 Espace de Banach	27
2.2 Espace de Lesbegue	28
2.3 Théorème de point fixe de Banach-Picard	28
2.4 Théorème de Cauchy Lipschitz	29
2.5 Positivité de la solution	29

2.6	Linéarisation autour d'un point d'équilibre	29
2.7	Transformée de Laplace	31
2.8	Modèles mathématiques en dynamique des populations	32
2.8.1	Le modèle de Malthus	33
2.8.2	Modèle logistique (Verhulst)	33
2.8.3	Le modèle de Lotka-McKendrick	34
3	Etude du problème bien posé	36
3.1	Notation	37
3.2	Hypothèses	38
3.3	Résultats mathématiques	38
3.4	Existence de la solution	41
4	Rôle des taux de reproduction nets dans l'évolution de la leucémie	45
4.1	Introduction	45
4.2	Existence des états d'équilibre	47
4.3	Stabilité des états d'équilibre	53
4.4	Le cas dans lequel les taux $\phi_{i,0}$ et μ_i sont constants pour $i \in \{1, 2, 3\}$	68
4.4.1	Existence de la solution	69
4.4.2	Existence des états d'équilibres	70
4.4.3	Stabilité des états d'équilibre	71
5	Simulations numériques	82
	Conclusion	89
	Bibliographie	91

Remerciement

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers toutes les personnes qui ont contribué de manière significative à la réalisation de mon mémoire de master. Leur soutien inestimable, leur expertise et leur bienveillance ont été des éléments clés de ma réussite.

Tout d'abord, je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères à Monsieur **Mohammed Bouizem**, mon encadrant. Sa précieuse contribution, sa disponibilité constante et son accompagnement bienveillant ont joué un rôle essentiel dans la réalisation de ce travail. Son expertise dans le domaine et sa capacité à guider mes réflexions ont été d'une valeur inestimable.

Je tiens à exprimer mes remerciements spéciaux à la professeure **Rachelle Alena**, qui a apporté une contribution significative à mon travail en partageant ses connaissances. Sa générosité intellectuelle et son expertise ont été d'une grande valeur pour enrichir mon travail.

Un grand merci également au Professeur **Tewfik Mahdjoub** pour avoir accepté de présider le jury de ma soutenance.

Je tiens à exprimer ma gratitude envers Monsieur **Abdennasser Chekroun** pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer mon mémoire.

Je n'oublie pas de remercier tous mes professeurs qui ont contribué de manière précieuse à mon parcours académique. Leur dévouement, leur expertise et leur passion

pour l'enseignement ont joué un rôle fondamental dans ma formation et ma croissance intellectuelle.

Enfin, mes amis et collègues méritent une mention spéciale pour leur soutien indéfectible tout au long de la rédaction de mon mémoire. Leur encouragement, leur présence et leur engagement ont été des sources essentielles de motivation, me poussant à donner le meilleur de moi-même.

Dedicace

Je dédie ce mémoire :
A mon chère père,
A l'âme de ma chère mère,
A mon frère : Amine et sa petite fille Sofia,
A mes sœurs : Samiha et Wissem
A toute ma famille,
A mes amis et à mes collègues.

Introduction

Dans ce mémoire, on étudie un modèle mathématique structuré en âge, constitué par un système d'équations aux dérivées partielles décrivant la dynamique de la population des cellules souches hématopoïétiques.

Notre organisme génère naturellement des cellules sanguines grâce à l'hématopoïèse, cette dernière est un processus physiologique qui se produit chez les adultes en bonne santé. Ce phénomène a lieu dans la moelle osseuse et assure la régulation du nombre des cellules sanguines dans le corps (voir [1],[2],[3],[6],[16] et [35]). Toutefois, une dysfonction de l'hématopoïèse peut causer des troubles sanguins graves tels que la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui est caractérisée par une prolifération excessive de certaines cellules sanguines spécifiques (voir[39]), Il s'agit d'une pathologie hématologique causée par une anomalie chromosomique découverte en 1960 par Nowell et Hungerford [44]. Le chromosome Philadelphie est le résultat d'une translocation réciproque entre le chromosome 9 qui contient le gène ABL (Abelson) et le chromosome 22 qui contient le gène BCR (Breakpoint Cluster Region) (voir [15],[19],[20],[21],[33] et [51]). Cette translocation produit un gène de fusion, appelé BCR-ABL, qui produit une protéine à activité tyrosine kinase responsable de la prolifération cellulaire incontrôlée [26].

Le modèle mathématique de Mackey [34] a été le premier à décrire la dynamique des populations de cellules souches hématopoïétiques en s'inspirant des travaux antérieurs de Lajtha [29] et de Burns et Tannock [14]. Dans [35], Mackey a ultérieurement élaboré ce modèle mathématique qui est aujourd'hui considéré comme une référence dans ce domaine.

Inspirés par le travail d'Adimy [4] et Dyson [23], Ainseba et Benosman [7] ont développé

un système structuré qui prend en compte l'âge des cellules souches normales et leucémiques ainsi que la compétition interspécifique entre les cellules.

Plusieurs chercheurs ont considéré les cellules cancéreuses résistantes dans leurs modèles du cancer. Norton et Simon [43] proposent un modèle de résistance dans lequel la croissance tumorale suit une loi gompertzienne, Les auteurs Birkhead et Gregory dans leurs travaux [10] et [27], ainsi que Souhami dans [50], se penchent sur l'étude de la résistance induite dans le cancer par de faibles quantités de cellules. J.C. Panetta [45] a développé un modèle logistique de chimiothérapie périodique avec résistance aux médicaments, en plus de nombreux autres travaux on a contribué à l'étude de ces modèles (voir [28],[30],[46],[31] et [38]).

Dans ce travail, on a étudié un modèle structuré en âge décrivant l'évolution des cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et résistantes développé par les auteurs (voir [11]).

Ce mémoire est constitué de cinq chapitres.

Après l'introduction, le premier chapitre explore le côté biologique de la leucémie myéloïde chronique en étudiant la dynamique des cellules souches hématopoïétiques. Le deuxième chapitre rappelle certains résultats mathématiques importants pour la suite de ce mémoire.

Dans le troisième chapitre on démontre l'existence globale d'une solution unique positive de notre modèle.

Le quatrième chapitre est caractérisé par l'étude d'un modèle mathématique qui comprend trois équations aux dérivées partielles. Ce modèle décrit l'évolution de la population des cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et résistantes. On étudie les conditions d'existence et de stabilité des états d'équilibre. Afin de mieux comprendre notre modèle, on a considéré le cas où les taux de division ainsi que les taux de mortalité des cellules souches normales, leucémiques et résistantes sont constants.

Dans le chapitre cinq, des simulations numériques sont présentées afin d'illustrer les résultats obtenus.

Chapitre 1

La leucémie myéloïde chronique

1.1 Division cellulaire

La division cellulaire est le mécanisme par lequel une cellule se divise en deux ou plusieurs cellules filles distinctes. Cette procédure est constituée de deux étapes principales, l'interphase et la phase mitotique (voir [17], [37] et figure 1.1).

a) L'interphase :

L'interphase est une phase clé du cycle cellulaire, qui représente la période de croissance et de préparation à la division cellulaire. Elle est constituée de trois phases distinctes, la phase G1, la phase S et la phase G2.

— La phase G1 :

Cette phase est caractérisée par une croissance cellulaire active, au cours de laquelle la cellule synthétise des protéines et augmente en taille. Pendant cette phase, la cellule se prépare également pour la réplication de l'ADN qui se produira plus tard dans la phase S.

— La phase S :

C'est la deuxième phase de l'interphase où la cellule réplique son ADN, en doublant la quantité de matériel génétique présent dans le noyau.

— La phase G2 :

Au cours de cette phase, la cellule continue de croître et de se préparer à la

division cellulaire. Elle vérifie également que l'ADN a été correctement répliqué pendant la phase S et corrige les erreurs éventuelles.

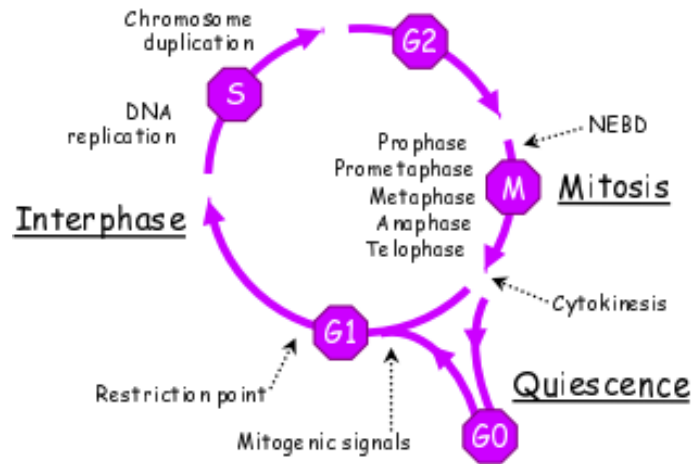


FIGURE 1.1 – Les phases du cycle cellulaire [37].

b) La mitose :

La mitose est un processus de division cellulaire qui se compose de cinq étapes principales : la prophase, la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

— La prophase :

Elle est caractérisée par la condensation des chromosomes, la disparition de l'enveloppe nucléaire, l'éloignement des centrosomes et la formation du fuseau mitotique.

— La prométaphase :

Les microtubules provenant des pôles opposés se fixent sur les kinétochores de chaque chromatide-sœur, permettant ainsi la capture de ces dernières.

— La métaphase :

Elle se produit lorsque les chromosomes sont alignés sur la plaque métaphasique au plan équatorial de la cellule, après que l'attachement bipolaire des chromosomes par leurs kinétochores est achevé.

— L'anaphase :

Elle est caractérisée par la séparation des deux chromatides-sœurs de chaque

chromosome, qui deviennent ainsi des chromosomes individuels qui migrent vers un pôle.

— **La télophase :**

Pendant cette phase, les deux groupes de chromosomes se sont déplacés vers les pôles opposés de la cellule et ont commencé à se décondenser. La membrane nucléaire commence à se reformer autour des deux groupes de chromosomes et les noyaux filles se forment. Ensuite, la cellule commence à se diviser en deux cellules filles distinctes, chacune contenant un noyau identique à celui de la cellule mère.

1.2 Les cellules souches

a) Définition

Les cellules souches sont caractérisées par la capacité d'auto-renouvellement et la capacité de différenciation (voir [36], [37] et figure 1.2).

- **La capacité d'auto-renouvellement** des cellules souches leur permet de se renouveler par division cellulaire et d'entretenir un nombre constant de ces cellules.
- **La capacité de différenciation** des cellules souches leur permet de se transformer en différentes cellules spécialisées dans certaines conditions physiologiques ou expérimentales.

Les divisions cellulaires peuvent être symétriques, produisant deux cellules souches ou deux cellules spécialisées, ou asymétriques, produisant une cellule souche et une cellule spécialisée.

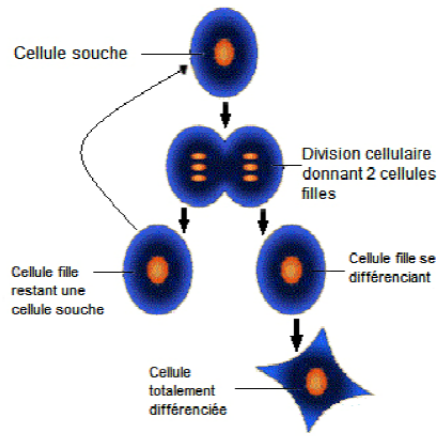


FIGURE 1.2 – Capacité d’une cellule souche [36].

b) Classification des cellules souches

Il existe différents types de cellules souches en fonction de leur capacité de différenciation (voir [36]).

- **Les cellules souches totipotentes** sont des cellules qui ont la capacité de donner naissance à tous les types de cellules et même à un organisme multicellulaire complet. Elles sont présentes dans les ovocytes fécondés jusqu’au stade morula de 2 à 8 cellules.
- **Les cellules souches pluripotentes** sont capables de se différencier en divers types de cellules constituant les tissus et les organes du corps essentiels au développement normal du fœtus. Bien qu’elles ne puissent pas donner naissance à un individu complet, ces cellules ont le potentiel de se transformer en différents types des cellules de l’embryon.
- **Les cellules souches multipotentes** ont une capacité de différenciation moins étendue que celle des cellules souches pluripotentes, elles peuvent se différencier en au moins quatre types cellulaires différents. Elles sont déjà engagées dans un programme spécifique de différenciation tissulaire, ce qui les distingue des cellules souches pluripotentes. Les cellules souches multipotentes sont présentes à la fois chez le fœtus dès la sixième semaine de développement, ainsi que chez

l'adulte.

- **Les cellules souches unipotentes** sont capable de se différencier en un seul type de cellules matures tout en maintenant leur capacité d'auto-renouvellement et de prolifération.

Il est possible d'identifier trois catégories majeures de cellules souches en se basant sur leur emplacement physiologique et le stade de développement de l'organisme. Cette classification constitue une approche différente pour catégoriser les cellules souches.

- **Les cellules souches embryonnaires (CSe)** sont des cellules pluripotentes qui se trouvent dans la masse cellulaire interne de l'embryon au stade de blastocyste, qui est caractérisé par la présence de 16 à 40 cellules. Ce stade se produit généralement entre 5 et 7 jours après la fécondation chez l'homme.
- **Les cellules souches foetales (CSf)** sont des cellules multipotentes présentes dans les tissus foetaux à des stades plus avancés, généralement entre 5 et 9 semaines de développement. Elles sont classées en deux types : les CSf somatiques et les CSf germinales.
 1. **Les CSf germinales** ont la capacité de se différencier en gamètes, c'est-à-dire les spermatozoïdes chez les hommes et les ovocytes chez les femmes. Ces cellules constituent le point de départ de tout embryon et jouent un rôle clé dans la transmission des mutations génétiques acquises lors de la reproduction sexuée.
 2. **Les CSf somatiques** se différencient en des cellules qui composent majoritairement un individu, à l'exception des gamètes. Elles ne participent pas à la transmission de l'information génétique et représentent ainsi tous les cellules qui constituent un organisme.
- **Les cellules souches adultes (CSa)** se trouvent dans les tissus des organismes adultes et sont impliquées dans le maintien d'un organe ou d'un tissu dans un état physiologique stable. Elles sont capables de se multiplier à l'identique afin de renouveler les cellules sans épuiser le réservoir de cellules souches, et de se différencier pour acquérir les caractéristiques du tissu à réparer. Les deux types de cellules souches adultes sont :

1. **Les cellules souches mésenchymateuses (CSM)** sont des cellules souche adultes qui sont capables de se différencier en divers types de cellules mésenchymateuses, tels que les cellules osseuses, cartilagineuses et adipeuses, ainsi que les cellules musculaires striées squelettiques et cardiaques. Elles ont également la capacité de donner naissance à des cellules d'origine non mésodermique, comme les hépatocytes ou les cellules neurales.
2. **Les cellules souches hématopoïétiques (CSH)** sont des cellules souches présentes dans la moelle osseuse et qui ont la capacité de se différencier en divers types de cellules sanguines, telles que les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

Les CSH sont donc indispensables pour la formation et la régénération du sang dans l'organisme.

1.3 L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est un terme d'origine grecque qui signifie "formation de sang". C'est le processus physiologique qui permet au corps humain de produire des cellules sanguines, telles que les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Ces cellules sont vitales pour assurer le bon fonctionnement des organes et des systèmes de l'organisme (voir [7],[12] et [25]).

L'hématopoïèse est un processus de production de cellules sanguines qui se produit en deux vagues successives durant le développement embryonnaire (voir [22]).

- La première étape de l'hématopoïèse, connue sous le nom de "**vague primitive**" commence entre le 16ème et le 19ème jour avant l'établissement du flux sanguin, qui se produit au 24ème jour. Elle permet la production de progéniteurs hématopoïétiques primitifs, qui ont une capacité limitée à générer des érythrocytes, des mégacaryocytes responsables de la production des plaquettes, ainsi que des macrophages.
- La deuxième étape de l'hématopoïèse, appelée "**vague définitive**" permet la

production de progéniteurs myéloïdes, lymphoïdes et érythrocytaires, ainsi que la génération de cellules souches hématopoïétiques. Elle se produit principalement dans la région intra-embryonnaire Aorte-Gonades-Mesonephros (AGM) entre le 24ème et le 28ème jour.

La production de cellules sanguines après la naissance se concentre uniquement dans la moelle osseuse jusqu'à l'âge de 5 ans, où tous les os sont impliqués dans ce processus. Par la suite, cette activité diminue progressivement et se limite principalement aux os courts et plats (voir figure 1.3).

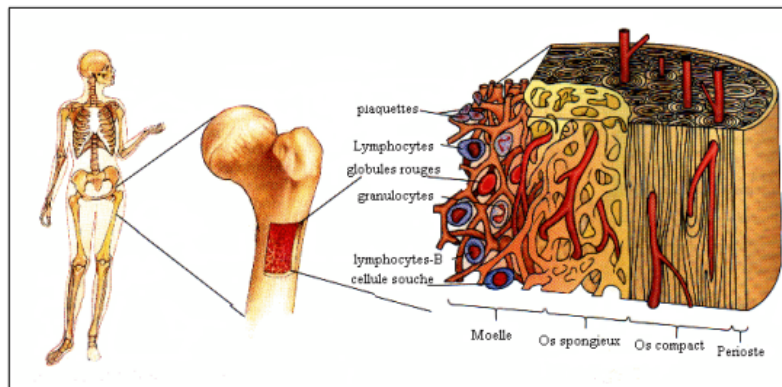


FIGURE 1.3 – La localisation de l'hématopoïèse [12].

Les facteurs de croissance hématopoïétiques

Il est possible d'identifier trois catégories de facteurs de croissance (voir [25] et figure 1.4) :

- **Les facteurs multipotents** : Les CSH sont capables de survivre et de se différencier grâce à l'interleukine 3 (l'IL 3) et au GM-CSF (facteur de stimulation de colonie), qui sont présents dans les différents stades de différenciation de la lignée myéloïde.
- **Les facteurs de promotion** : Principalement, l'IL 1, l'IL 4, l'IL 6 et le SCF (facteur de croissance des cellules souches) ont pour effet d'augmenter le nombre de CSH et de les rendre plus sensibles à l'action des autres facteurs de croissance.
- **Les facteurs restreints** : (le G-CSF, le M-CSF, l'IL 4, l'IL 5, l'IL 6, l'EPO et la TPO). Leur mode d'action consiste à favoriser la multiplication cellulaire et

la maturation des précurseurs en agissant sur les cellules souches qui ont déjà commencé leur processus de développement.

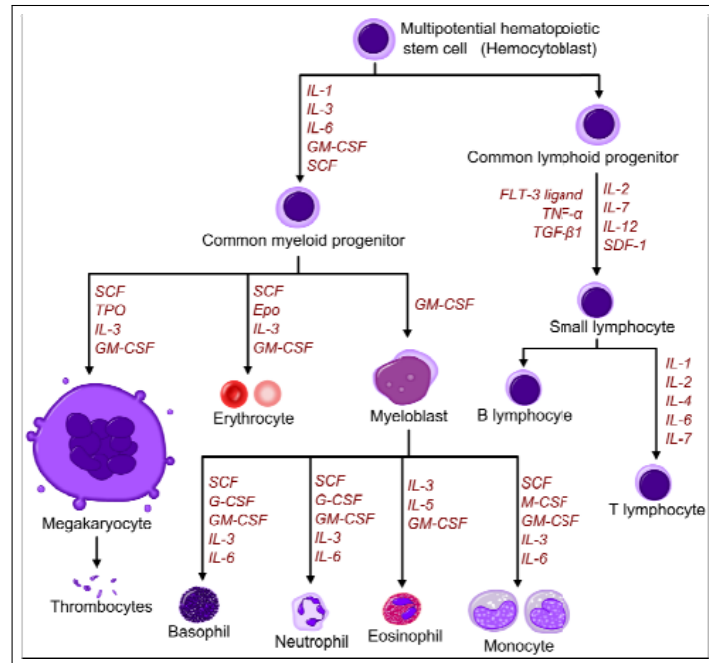


FIGURE 1.4 – Les facteurs de croissance hématopoïétiques [25].

1.4 Les cellules sanguines

Les cellules sanguines sont les composantes cellulaires du sang, qui est un tissu liquide vital dans le corps humain. Il existe trois types de cellules sanguines principales : les globules rouges (érythrocytes), les globules blancs (leucocytes) et les plaquettes (thrombocytes) (voir [17]).

a) Les globules rouges

Les globules rouges, également connus sous le nom d'hématies ou d'érythrocytes, sont des cellules riches en hémoglobine dans leur cytoplasme. Leur fonction principale est de transporter l'oxygène dans l'organisme et d'éliminer le dioxyde de carbone. La formation des érythrocytes dans la moelle osseuse est appelée érythropoïèse (voir figure 1.5).

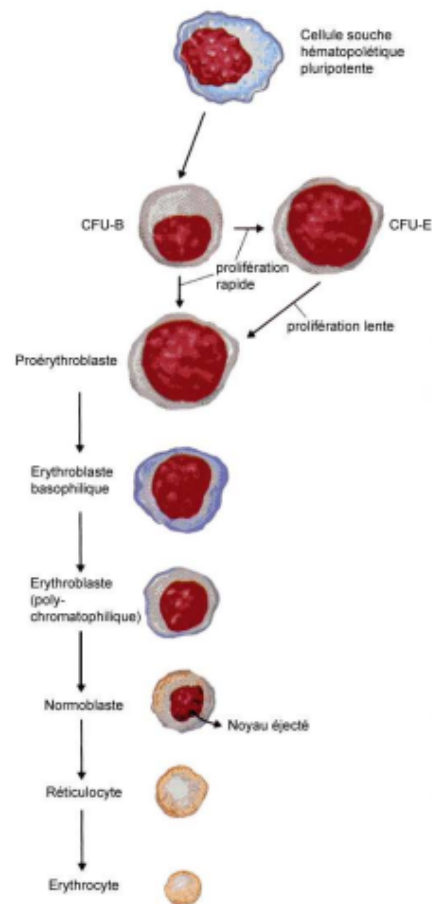


FIGURE 1.5 – Formation des globules rouges [17].

b) Les globules blancs

Les globules blancs, également appelés leucocytes, sont des cellules du système immunitaire qui sont présentes dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes et divers tissus de l'organisme. En réponse à une infection ou à une inflammation, leur nombre augmente. Dans certains cas de leucémie, les globules blancs se multiplient de manière excessive, entraînant un syndrome myéloprolifératif. Il existe généralement trois principales classes de leucocytes (voir figure 1.6).

1. Les granulocytes, également appelés polynucléaires, sont divisés en trois catégories en fonction de leur rôle dans la défense de l'organisme : les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles.

2. Les lymphocytes sont des cellules qui réagissent en présence de bactéries ou de cellules cancéreuses. Les types de lymphocytes incluent les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules NK (Natural Killers).

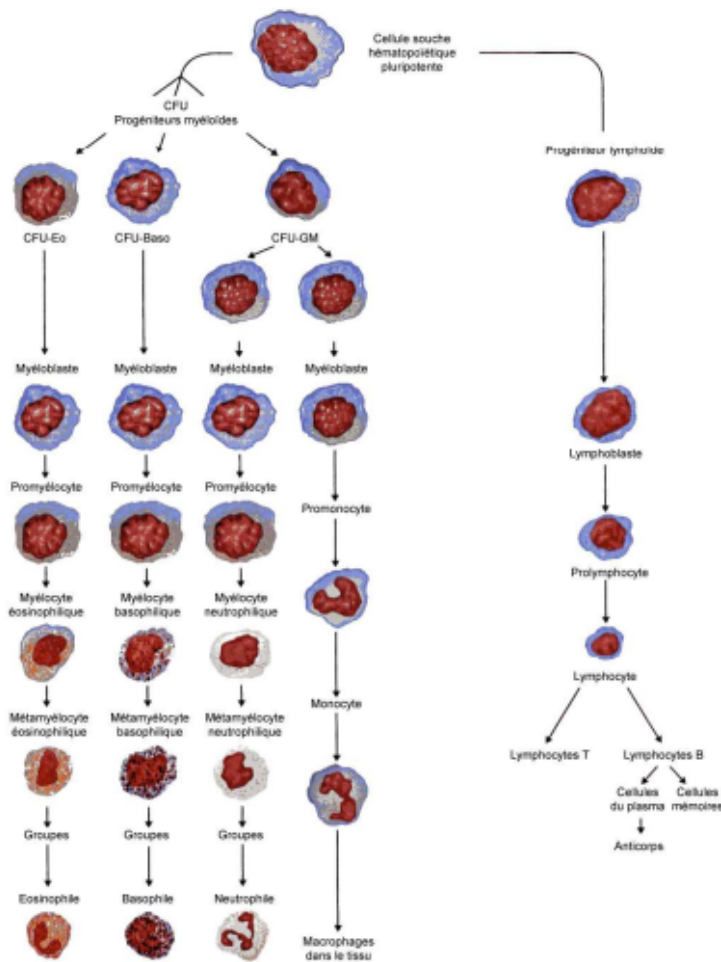


FIGURE 1.6 – formation des globules blancs [17].

3. Les monocytes ont la capacité de détruire et de digérer les corps étrangers tels que les virus, les parasites et les bactéries. En cas d'infection chronique, ils se multiplient pour combattre l'infection.

c) Les plaquettes

Les plaquettes, également appelées thrombocytes, sont des éléments qui proviennent

de la division du cytoplasme du mégacaryocyte, une cellule de la moelle osseuse. Elles sont des petits fragments dépourvus de noyau et ont un rôle crucial dans l'hémostase. En s'associant à la fibrine, les plaquettes forment un caillot qui adhère aux cellules endothéliales des vaisseaux sanguins pour les réparer (voir figure 1.7).

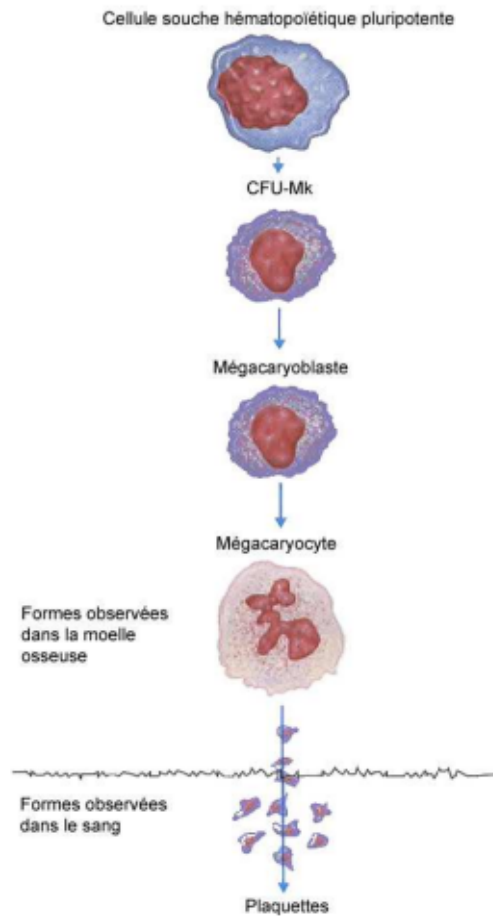


FIGURE 1.7 – formation des plaquettes [17]

1.5 La leucémie myéloïde chronique

1.5.1 La leucémie

La leucémie est un type de cancer qui se forme dans la moelle osseuse, entraînant une croissance incontrôlée des cellules qui perturbent la production normale des cellules sanguines. Il existe quatre types de leucémie qui sont classés en fonction de la vitesse de leur évolution (aiguë ou chronique) et des cellules souches qui se différencient vers la lignée myéloïde ou lymphoïde (voir [55]).

- la leucémie lymphoïde aiguë
- leucémie myéloïde aiguë
- la leucémie lymphoïde chronique
- leucémie myéloïde chronique

1.5.2 Définition de leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une prolifération des cellules de la lignée granuleuse due à une anomalie chromosomique appelée chromosome Philadelphie. Cette anomalie résulte d'une translocation réciproque équilibrée entre les bras longs des chromosomes 9 et 22, abrégée $t(9;22)(q34;q11)$, qui raccourcit le chromosome 22 (voir [18] , [33] et figures 1.9 , 1.8).

1.5.3 Evolution

La leucémie myéloïde chronique évolue en trois phases distinctes : une phase chronique, une phase accélérée, et une phase aiguë (voir [33]).

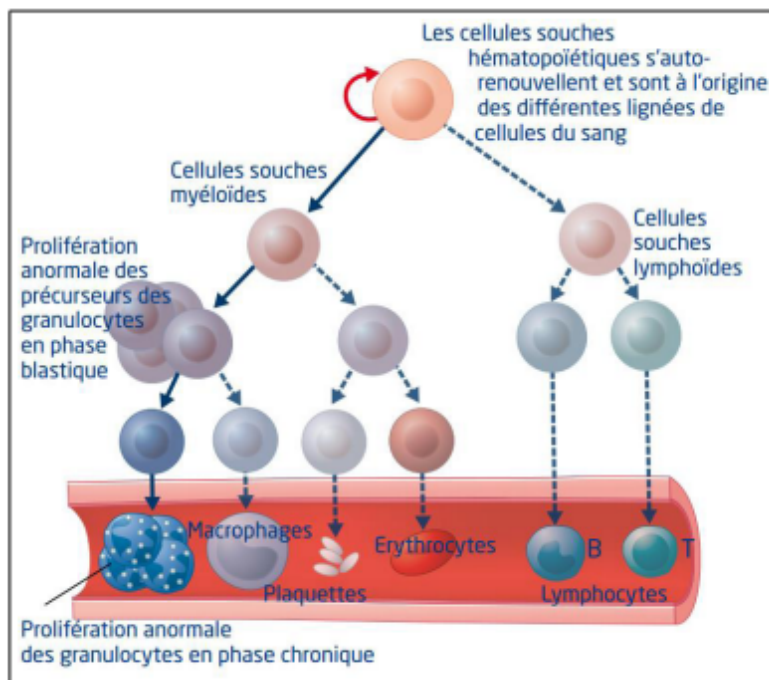


FIGURE 1.8 – Expansion clonale anormale de cellules de la lignée granuleuse dans la LMC [12].

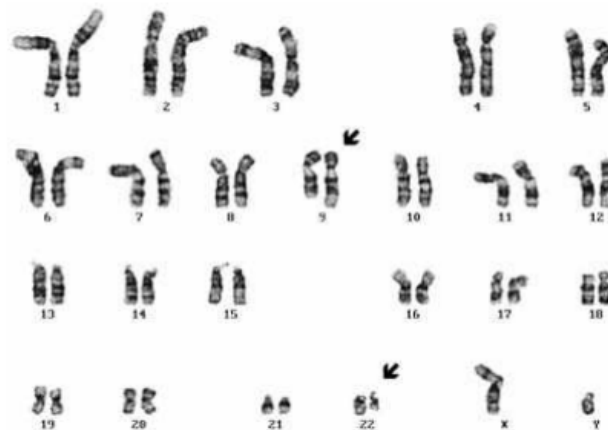


FIGURE 1.9 – Le caryotype médullaire révèle la présence d'un chromosome Philadelphie, correspondant à un raccourcissement du chromosome 22, ainsi qu'un allongement du chromosome 9 [28].

— **Phase chronique :**

La première phase de la leucémie myéloïde chronique se développe progressivement, avec une prédominance des cellules granulocytaires dans la moelle osseuse et le sang. On observe une augmentation des basophiles et des plaquettes, avec moins de 10 % de blastes dans le sang. Pendant cette phase, environ la moitié des patients ne présentent que peu de symptômes. La durée moyenne de cette phase est de 5 ans.

— **Phase d'accélération :**

La phase d'accélération correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique de la leucémie myéloïde chronique. Elle est caractérisée par la présence de 15 à 20 % de blastes dans le sang et dure en moyenne de 6 à 9 mois.

— **Phase blastique :**

Les symptômes cliniques observés pendant cette phase ressemblent à ceux de la leucémie aiguë : fièvre, amaigrissement, douleurs osseuses, anémie, thrombopénie et hyperleucocytose. À ce stade, les blastes représentent plus de 30 % des cellules de la moelle osseuse ou du sang et se répandent massivement via le système sanguin. L'espérance de vie après l'apparition des signes d'acutisation est inférieure à 6 mois.

1.5.4 Mécanisme moléculaire

Le chromosome Philadelphie est généré par une translocation réciproque acquise entre le chromosome 9 et le chromosome 22. Sur le bras long du chromosome 9, la région ABL (Abelson) est sectionnée et sa partie télomérique est fusionnée à celle du bras long du chromosome 22 située dans une région appelée BCR (Breakpoint Cluster Region). Cela conduit à la formation d'un chromosome 22 très court contenant le gène chimérique BCR/ABL (voir [7],[18] et figure 1.10) .

La traduction de l'ARN messager produit une protéine de fusion BCR/ABL qui a un rôle oncogénique et possède une activité tyrosine kinase constitutive (voir [28]). Les points de cassure au niveau du gène ABL sont regroupés entre les régions é 1a et b2 alors qu'il existe beaucoup plus de points de cassure au niveau du gène BCR (voir [9], [42] et [49]).

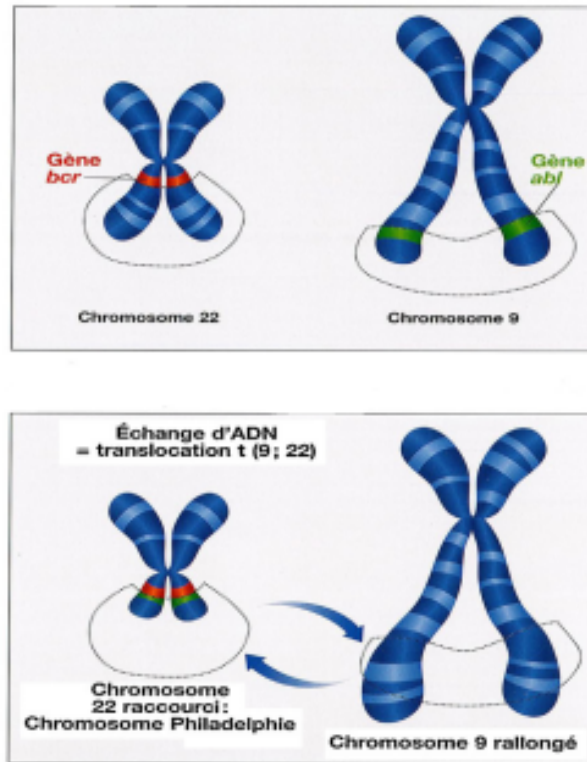


FIGURE 1.10 – La formation d'un Philadelphia résulte de la translocation réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22 [18].

- **La région M-BCR (Major BCR)** produit deux transcrits b3a2 dans 60 % des cas et b2a2 dans 35 % des cas. La protéine de fusion résultant de cette cassure est p210.
- **La région m-BCR (minor BCR)** est impliquée dans 0.4 % des LMC seulement, elle produit le transcrit e1a2. La protéine de fusion résultant de cette cassure est p190.
- **La région μ -BCR (micro BCR)** est impliquée dans moins de 0.1 % des LMC, elle produit le transcrit e19a2 qui code la protéine p230.

a) La protéine ABL :

La protéine ABL est une enzyme tyrosine kinase non réceptrice de 145 kDa, qui

participe à diverses voies de signalisation cellulaire. Elle joue un rôle crucial dans la régulation de la croissance, de la division et de la survie cellulaire.

Dans les cellules souches normales, la protéine ABL s'assure que les cellules se développent et se divisent de manière contrôlée et régulée.

La tyrosine kinase est une enzyme qui catalyse l'ajout d'un groupe phosphate à une tyrosine, processus appelé phosphorylation. Ce mécanisme implique le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP vers l'amino-tyrosine, ce qui active la cascade de signalisation et altère la protéine kinase.

b) La protéine BCR :

La protéine BCR possède une activité kinase pour la serine et la thréonine, et possède un poids moléculaire de 160 kDa. Bien qu'elle soit principalement présente dans le cytoplasme, elle peut être détectée dans le noyau lors de certaines phases du cycle cellulaire.

c) Réarrangement BCR-ABL :

Les différentes cassures chromosomiques peuvent donner naissance à trois isoformes de BCR-ABL (p230, p210 et p190.) (voir [42] et figure 1.11).

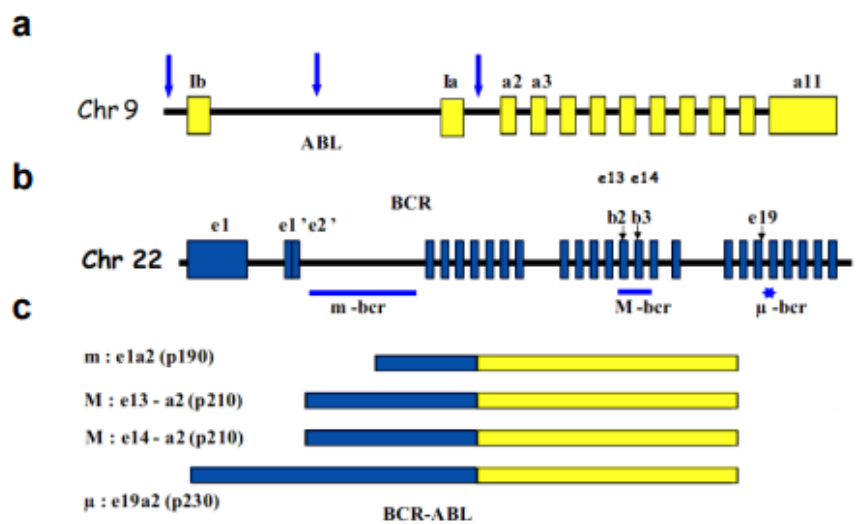


FIGURE 1.11 – (a) Le gène ABL situé sur le bras long du chromosome 9. (b) Le gène BCR situé sur le bras long du chromosome 22. (c) Les différentes fusions BCR-ABL [28].

1.6 Traitements de la leucémie myéloïde chronique

1.6.1 Chimiothérapie

La première molécule utilisée dans le traitement de la chimiothérapie est le **Bulfan(1950)** avec une dose de 0.1 mg/kg/jour, mais a cause de ces effets indésirables (aplasies médullaire, fibroses pulmonaires), cette molécule a été remplacé par L'Hydrea R (**Hydroxyurée**) (**1970**) avec une dose de 40mg/kg/jour. Ce traitement est moins néfaste et permet d'obtenir une rémission hématologique dans environ 70 % des cas.

1.6.2 Interféron

L'interféron est une protéine produite par les cellules du système immunitaire. Depuis 1980, l'interféron-alpha (interféron recombinant) est le traitement standard pour la leucémie myéloïde chronique (LMC), il permet de contrôler la prolifération des cellules cancéreuses. Environ 80 % des patients atteignent une rémission hématologique grâce à ce traitement, mais seulement 10 à 20 % obtiennent une rémission cytogénétique.

1.6.3 Greffes

L'allogreffe de la moelle osseuse est considérée comme le traitement privilégié, étant donné que c'est le seul traitement capable d'offrir une chance raisonnable de guérison pour le patient. Cependant, il est important de noter que les critères d'admissibilité sont limités, le patient doit être âgé de moins de 45 ans et avoir un donneur compatible dans la fratrie. Les patients plus âgés peuvent être traités avec une technique de greffe plus récente appelée mini-transplant. Cette méthode est actuellement en cours d'évaluation avec moins de toxicité. Elle consiste en une chimiothérapie à faibles doses et un traitement immunosuppresseur pour permettre au patient d'accepter la greffe de moelle osseuse du donneur.

Une autre option de greffe en cours d'étude est l'autogreffe de moelle osseuse, qui est moins toxique que l'allogreffe et peut être proposée à un plus grand nombre de patients car elle ne dépend pas de la disponibilité d'un donneur compatible. Le

but de ce traitement est d'éliminer complètement les cellules souches cancéreuses en administrant une chimiothérapie très intensive. Cependant, ce traitement puissant a pour effet secondaire la destruction également des cellules saines de la moelle osseuse (voir [28]).

-La figure 1.6.3 présentée ci-dessous illustre les traitements qui étaient utilisés avant l'introduction de l'Imatinib, ainsi que les médianes de survie correspondantes (voir [9]).

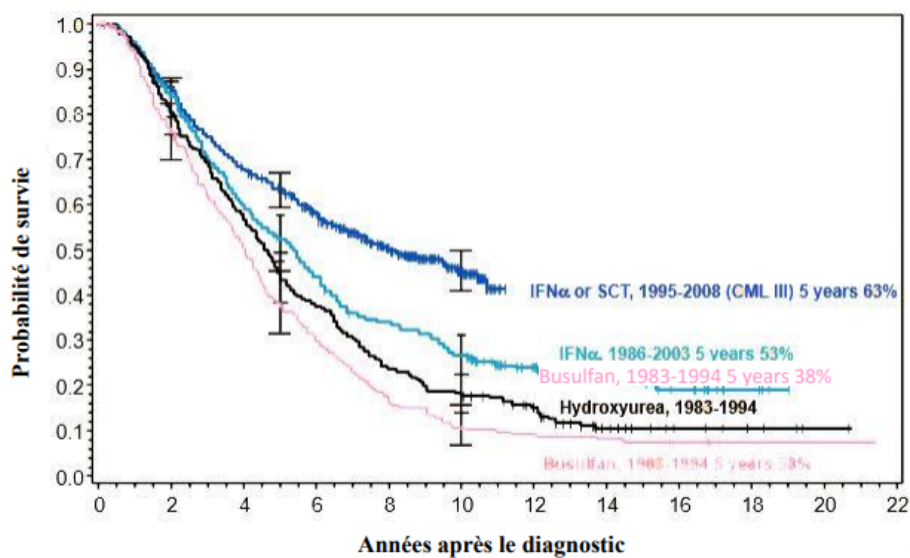


FIGURE 1.12 – Synthèse des médians de survie avec différents traitements chez les patients atteints de la LMC (voir [9]).

1.6.4 Imatinib

L'Imatinib, également connu sous le nom de Glivec ou STI571, est considéré comme le premier inhibiteur de tyrosine kinase. Ce médicament agit en inhibant de manière compétitive l'Adénosine Tri-Phosphate (ATP) et bloque l'activité de la tyrosine kinase de BCR-ABL en se liant à son domaine catalytique, ce qui maintient BCR-ABL inactif. Cependant, l'utilisation de l'Imatinib peut entraîner des effets secondaires modérés tels que des troubles gastro-intestinaux, des vomissements, des nausées et des diarrhées.

La dose recommandée de l'imatinib est ajustée en fonction de la phase de la LMC et de la réponse du patient. Pour la phase chronique, la dose standard recommandée est de 400 mg/j. Cependant, pour les phases plus avancées telles que la phase accélérée ou la phase blastique, la dose recommandée peut être augmentée jusqu'à 600mg/j ou 800mg/j (voir figure 1.13).

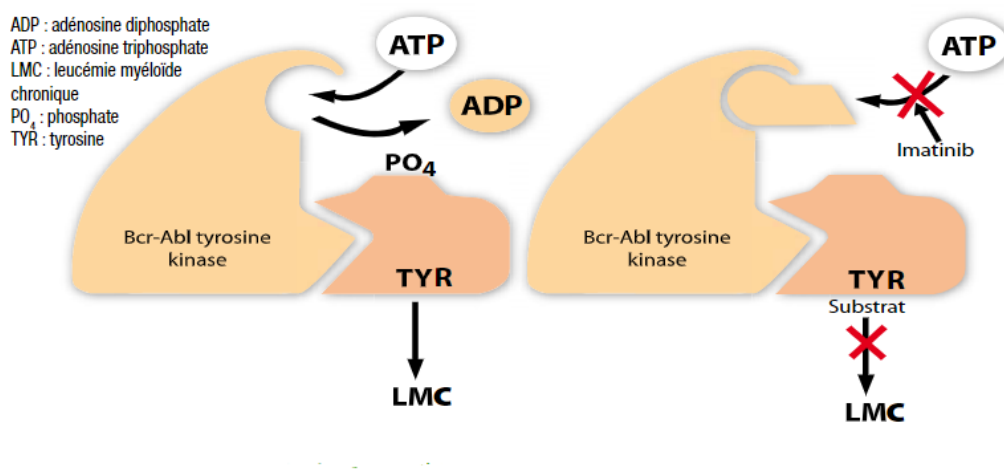


FIGURE 1.13 – Mécanismes d'action de l'Imatinib [52].

Chapitre 2

Préliminaire

2.1 Espace de Banach

Définition 2.1 [24]

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

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

Nous supposons dans la suite que X est un espace vectoriel normé.

Définition 2.2 [24]

On dit que la suite $\{u_k\}_{k=1}^{\infty} \subset X$ converge vers $u \in X$, i.e. $u_k \longrightarrow u$, si

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \|u_k - u\| = 0.$$

Définition 2.3 [24]

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

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

ii) X est un **espace complet** si pour chaque 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 .

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

2.2 Espace de Lebesgue

Définition 2.4 [13]

Soit X un ouvert de \mathbb{R}^n , $p \in \mathbb{R}$, avec $1 \leq p < \infty$, on pose

$$L^p(X) = \{f : X \longrightarrow \mathbb{R}; f \text{ mesurable et } \int_X |f(x)|^p dx < \infty\}.$$

On note :

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

Définition 2.5 [13]

On pose

$L^\infty(X) = \{f : X \longrightarrow \mathbb{R}; f \text{ mesurable et } \exists \text{ une constante } C \text{ telle que } |f(x)| \leq C \text{ p.p sur } X\}.$

On note

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

Remarque 2.1 [13]

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

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

ii) Tout espace de Lebesgue est un espace de Banach.

2.3 Théorème de point fixe de Banach-Picard

Définition 2.6 ([24])

Soit $(E, \|\cdot\|_E)$ un espace de Banach, alors l'application

$$T : E \rightarrow E$$

est une application **contractante** si et seulement si

$$\forall x, y \in E, \exists k < 1, \|T(x) - T(y)\|_E \leq k\|x - y\|_E.$$

Théorème 2.1 ([24]) Soit E un espace de Banach et $T : E \rightarrow E$ une application contractante, alors il existe un point fixe unique $x \in E$ tel que $T(x) = x$.

2.4 Théorème de Cauchy Lipschitz

Théorème 2.2 ([8])

Soient $f \in C(I \times U; X)$, où I est un intervalle ouvert de \mathbb{R} , U un ouvert d'un espace de Banach X et $(t_0, u_0) \in I \times U$. On suppose qu'il existe un voisinage de (t_0, u_0) dans $I \times U$ et $L > 0$ tel que pour tous (t, x) et (t, y) dans ce voisinage $\|f(t, x) - f(t, y)\| \leq L\|x - y\|$. Alors il existe un $\tau > 0$ tel que le problème de Cauchy suivant :

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = f(t, u) \\ u(t_0) = u_0. \end{cases} \quad (2.1)$$

admet une solution unique $u \in C^1([t_0 - \tau, t_0 + \tau]; U)$.

Remarque 2.2 ([8])

Si f est de classe C^1 alors elle est localement lipschitzienne.

2.5 Positivité de la solution

Soit le système suivant

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = f(t, u) \\ u(t_0) = u_0. \end{cases} \quad (2.2)$$

Où $f : \mathbb{R} \times U \rightarrow \mathbb{R}^n$, U un ouvert de \mathbb{R}^n .

Théorème 2.3 [48]

Le système (2.2) admet une solution $u(t) \geq 0, \forall t > t_0$ si f vérifie l'hypothèse de théorème 2.4, $u(0) \geq 0$ et

$$\forall i \in \{1, \dots, n\}, \forall u \in \mathbb{R}_+^n : u_i = 0 \implies f_i(u(t)) \geq 0.$$

2.6 Linéarisation autour d'un point d'équilibre

Soit le système différentiel suivant

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y) \end{cases} \quad (2.3)$$

La linéarisation d'un système d'équations différentielles ordinaires (EDO) autour d'un point d'équilibre est une méthode qui permet d'analyser le comportement local du système.

- Un point (x^*, y^*) est dit point d'équilibre du système (2.3) si'il vérifie

$$f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0.$$

Définition 2.7 (linéarisation [5])

Le linéarisé du système (2.3) au voisinage de l'équilibre (x^*, y^*) conduit au système linéaire suivant

$$\begin{aligned} u' &= \frac{df}{dx}(x^*, y^*) u + \frac{df}{dy}(x^*, y^*) v, \\ v' &= \frac{dg}{dx}(x^*, y^*) u + \frac{dg}{dy}(x^*, y^*) v. \end{aligned}$$

Où $(u(t), v(t))$ sont les coordonnées locales au voisinage du point d'équilibre

$$u(t) = x(t) - x^* \text{ et } v(t) = y(t) - y^*.$$

Ce système est équivalent à

$$\begin{pmatrix} u' \\ v' \end{pmatrix} = J \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix}. \tag{2.4}$$

La matrice des dérivées partielles s'appelle la matrice Jacobienne :

$$J = \begin{pmatrix} \frac{df}{dx} & \frac{df}{dy} \\ \frac{dg}{dx} & \frac{dg}{dy} \end{pmatrix}.$$

Stabilité des points d'équilibres

Soit le problème de Cauchy

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = f(u(t)), \\ u(0) = u_0. \end{cases} \tag{2.5}$$

Où $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, vérifie l'hypothèse du théorème 2.4.

Définition 2.8 $u^* \in \mathbb{R}^n$ est un point d'équilibre de (2.5) si $f(u^*) = 0$.

Soit $\Phi(t, u)$ est la solution de (2.5), avec $\Phi(0, u_0) = u_0$.

Définition 2.9 ([47])

1. On dit que u^* est un équilibre uniformément stable si

$$\forall \epsilon > 0 \exists \eta_\epsilon < 0, \|u_0 - u^*\| \leq \eta_\epsilon \Rightarrow \|\Phi(t, u_0) - u^*\| \leq \epsilon.$$

2. On dit que u^* est un équilibre uniformément asymptotiquement stable si u^* est un équilibre uniformément stable et si en plus

$$\exists p > 0 \|u_0 - u^*\| \leq p \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \Phi(t, u_0) = u^*.$$

3. Un équilibre qui n'est pas uniformément stable est dit instable.

2.7 Transformée de Laplace

Dans cette partie, nous exposons certaines définitions et propriétés relatives à la transformation de Laplace (voir [41]).

Définition 2.10 Soit f une fonction définie pour tout $t > 0$ et $\lambda \in \mathbb{C}$, la transformée de Laplace de f est la fonction \hat{f} définie par

$$\hat{f}(\lambda) = \int_0^\infty f(t)e^{-\lambda t} dt. \quad (2.6)$$

On note $\hat{f} = \mathcal{L}(f)$ et $f = \mathcal{L}^{-1}(\hat{f})$.

Définition 2.11 [41]

— Une fonction f est continue par morceau dans un intervalle $\alpha \leq t \leq \beta$, si elle est continue en chaque sous intervalle et a des limites finies à droite et à gauche.

— On dit qu'une fonction f est d'ordre γ -exponentiel quand $t \rightarrow \infty$ si

$$\exists M \geq 0 \text{ et } \gamma > 0 \text{ telle que pour } t > 0, |f(t)e^{-\gamma t}| \leq M.$$

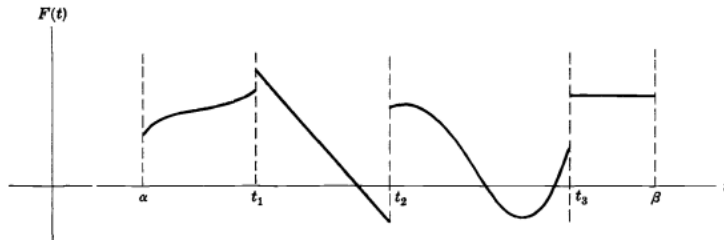


FIGURE 2.1 – Une fonction continue par morceau [41].

Théorème 2.4 ([41])

Si la fonction $f(t)$ est continue par morceaux dans $0 \leq t \leq N$ et d'ordre γ -exponentiel pour $t > N$, alors sa transformée de Laplace $\hat{f}(\lambda)$ existe pour tout $\Re(\lambda) > \gamma$.

Théorème 2.5 (*linéarité*)[41]

Soient $\hat{f}_1(\lambda)$ et $\hat{f}_2(\lambda)$ les transformées de Laplace des $f_1(t)$ et $f_2(t)$, alors

$$\mathcal{L}(k_1 f_1 + k_2 f_2) = k_1 \hat{f}_1 + k_2 \hat{f}_2, \quad \forall k_1, k_2.$$

Théorème 2.6 (*La transformation de Laplace d'une dérivée*[41])

Soit $\hat{f}(\lambda)$ les transformée de Laplace de la fonction $f(t)$.

Si $f(t)$ est continue pour $0 \leq t \leq N$ et d'ordre exponentiel pour $t > N$ tandis que $f'(t)$ est continue par morceaux dans $0 \leq t \leq N$. Nous avons

$$\mathcal{L}\left(\frac{df}{dt}\right) = \lambda \mathcal{L}(f) - f(0) = \lambda \hat{f}(\lambda) - f(0).$$

La résolution des équations différentielles est simplifiée grâce à cette propriété.

2.8 Modèles mathématiques en dynamique des populations

Dans cette section, on passe en revue les modèles les plus couramment utilisés pour décrire la dynamique d'une population. La variable d'état correspond à la densité de population N à un moment donné t , c'est-à-dire le nombre d'individus par unité de surface.

2.8.1 Le modèle de Malthus

Malthus a proposé en 1798 [40] un modèle d'évolution de la population caractérisé par un taux de croissance constant.

$$\frac{dN}{dt} = (n - m)N = rN. \quad (2.7)$$

Où $r = n - m$ est le taux de croissance de la population, $n > 0$ représente le taux de natalité et $m > 0$ le taux de mortalité .

Soit N_0 la population initiale, on obtient

$$N(t) = N(0)e^{rt}.$$

Ainsi, les résultats obtenus sont les suivants

1. Si $r > 0$. La densité de population augmente de manière exponentielle et tend vers l'infini.
2. Si $r = 0$. La population conserve une taille constante égale à sa valeur initiale.
3. Si $r < 0$. L'extinction de la population.

Ce modèle suppose cependant que les ressources disponibles pour la population restent constantes, ce qui n'est pas réaliste dans la plupart des cas réels.

2.8.2 Modèle logistique (Verhulst)

Le modèle de Verhulst 1838 [5] est basé sur l'hypothèse que les ressources sont limitées. Ce qui conduit à une diminution du taux de natalité lorsque le nombre d'individus dans une population augmente. En même temps, le taux de mortalité augmente également avec l'effectif de la population. Verhulst a donc supposé que le taux de natalité et le taux de mortalité sont des fonctions affines respectivement décroissante et croissante de la population :

$$\begin{aligned} n(N) &= a_1 - a_2N \\ &\text{et} \\ m(N) &= b_1 + b_2N. \end{aligned}$$

On obtient ainsi

$$\frac{dN}{dt} = (a_1 - a_2N - b_1 - b_2N)N = (a_1 - b_1)N \left(1 - \frac{N}{\frac{a_1 - b_1}{a_2 + b_2}}\right).$$

Soit $r = a_1 - b_1$ le taux de croissance intrinsèque de la population.

Si $r > 0$, alors $K = \frac{a_1 - b_1}{a_2 + b_2}$ s'appelle la capacité limite.

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right). \quad (2.8)$$

La solution de (2.8) donnée par

$$N(t) = \frac{KN(0)e^{rt}}{K + N(0)(e^{rt} - 1)}.$$

2.8.3 Le modèle de Lotka-McKendrick

Le modèle linéaire de Lotka-McKendrick [53] est un modèle mathématique qui décrit l'évolution d'une population en fonction de l'âge. Soit $n(a, t)$ la densité par rapport à l'âge a d'une population à l'instant t .

La population totale à l'instant t entre les âges a_1 et a_2 est

$$\int_{a_1}^{a_2} n(a, t) da.$$

Et la population totale est donnée par

$$N(t) = \int_0^{\infty} n(a, t) da.$$

La densité $n(a, t)$ satisfait la loi d'équilibre (ou processus de vieillissement de la population)

$$Dn(a, t) = -\mu(a)n(a, t).$$

Où μ est le taux de mortalité à l'âge a , et

$$Dn(a, t) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{n(a+h, t+h) - n(a, t)}{h} = \frac{\partial n}{\partial a}(a, t) + \frac{\partial n}{\partial t}(a, t).$$

Le taux de naissance à l'instant t donnée par

$$n(0, t) = \int_0^{\infty} \beta(a)n(a, t) da.$$

Où $\beta(a) \geq 0$ est le taux de fertilité.

La distribution initiale d'âge est représentée par

$$n(a, 0) = n_0(a).$$

Alors, Le modèle de Lotka-McKendrick est représenté par le système suivant

$$\begin{cases} \frac{\partial n}{\partial a}(a, t) + \frac{\partial n}{\partial t}(a, t) = -\mu(a)n(a, t), & a \geq 0, t \geq 0, \\ n(0, t) = \int_0^\infty \beta(a)n(a, t)da, & t \geq 0, \\ n(a, 0) = n_0(a), & a \geq 0. \end{cases}$$

Chapitre 3

Etude du problème bien posé

Dans ce chapitre, nous allons étudier l'existence et l'unicité d'une solution globale positive de notre modèle, qui décrit la dynamique des cellules souches normales, leucémiques et résistantes (voir [11]).

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u_1}{\partial t} + \frac{\partial u_1}{\partial a} = -\mu_1(a)u_1(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial u_2}{\partial t} + \frac{\partial u_2}{\partial a} = -\mu_2(a)u_2(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial u_3}{\partial t} + \frac{\partial u_3}{\partial a} = -\mu_3(a)u_3(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_1(t, 0) = \int_0^A \phi_1(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a))da)u_1(t, a)da, \quad t \in [0, T], \\ u_2(t, 0) = \int_0^A \phi_2(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \alpha u_3(t, a))da)u_2(t, a)da, \quad t \in [0, T], \\ u_3(t, 0) = \int_0^A \phi_3(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \delta u_3(t, a))da)u_3(t, a)da, \quad t \in [0, T], \\ u_1(0, a) = \varphi_1(0, a), \quad a \in [0, A], \\ u_2(0, a) = \varphi_2(0, a), \quad a \in [0, A], \\ u_3(0, a) = \varphi_3(0, a), \quad a \in [0, A]. \end{array} \right. \quad (3.1)$$

Où $u_1(t, a)$, $u_2(t, a)$ et $u_3(t, a)$ désignent respectivement les densités des cellules souches normales, leucémiques et résistantes à l'instant $t \in (0, T)$ et l'âge $a \in (0, A)$. Les interactions entre les différents types de cellules souches hématopoïétiques CSH sont

considérées dans les conditions aux bords. La régénération des CSH est dirigée par l'homéostasie qui contrôle le processus de division cellulaire et permet l'équilibre physiologique.

En utilisant la fonctionnelle de Hill, nous avons

$$\phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a)) da \right) = \frac{\phi_{1,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a)) da \right)^n},$$

$$\phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \alpha u_3(t, a)) da \right) = \frac{\phi_{2,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \alpha u_3(t, a)) da \right)^n}$$

et

$$\phi_3 \left(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \delta u_3(t, a)) da \right) = \frac{\phi_{3,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_3(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \delta u_3(t, a)) da \right)^n}.$$

Les fonctions $\phi_i (i = 1, 2, 3)$ décrivent les interactions entre les compartiments de cellules souches et permettent d'assurer l'homéostasie des cellules souches normales, leucémiques et résistantes respectivement. $\phi_{i,0} (i = 1, 2, 3)$ désignent, respectivement les taux de division des cellules souches normales, leucémiques et résistantes, les $k_i (i = 1, 2, 3)$ désignent les coefficients d'interaction. La compétition entre les cellules souches normales, leucémiques et résistantes peut être différente, elle est exprimée par les paramètres α et δ avec des valeurs dans $(0, 1)$. Le paramètre θ simule l'effet d'encombrement. Les taux de mortalité des cellules souches normales, leucémiques et résistantes sont, respectivement, notés par $\mu_i (i = 1, 2, 3)$.

3.1 Notation

Pour $T > 0$, soit l'espace de Banach

$$H_T = L^\infty((0, T); L^1(0, A)).$$

On définit la norme de (u_1, u_2, u_3) dans cette espace par

$$\begin{aligned} \|(u_1, u_2, u_3)\|_{(H_T)^3} &= \|u_1\|_{H_T} + \|u_2\|_{H_T} + \|u_3\|_{H_T}, \\ &= \sup_{0 \leq t \leq T} \|u_1(t, \cdot)\|_{L^1(0, A)} + \sup_{0 \leq t \leq T} \|u_2(t, \cdot)\|_{L^1(0, A)} + \sup_{0 \leq t \leq T} \|u_3(t, \cdot)\|_{L^1(0, A)}. \end{aligned}$$

3.2 Hypothèses

1. Les fonctions $\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3$ sont positives ou nulles sur $L^1(0, A)$.
2. Les taux de mortalité μ_1, μ_2, μ_3 sont positives sur $L^1(0, A)$.
3. Les coefficients k_1, k_2, k_3 sont des constantes réelles positives ou nulles.
4. Les fonctions $\phi_i (i = 1, 2, 3)$ sont positives et bornées dans $L^\infty(\mathbb{R}^+ \times [0, A])$.

Notons par

$$\phi_\infty^i = \|\phi_i\|_{L^\infty(\mathbb{R}^+ \times [0, A])}, \quad (i = 1, 2, 3).$$

De plus, les fonctions $\phi_i (i = 1, 2, 3)$ sont p_i localement lipschitzienne dans $L^\infty(\mathbb{R}^+ \times [0, A])$.

3.3 Résultats mathématiques

Proposition 3.1 *Soit le modèle suivant*

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial a} = -g(a)u(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u(t, 0) = B(t), & t \in [0, T], \\ u(0, a) = u_0(a), & a \in [0, A]. \end{cases} \quad (3.2)$$

La solution de (3.2) est donnée par

$$u(t, a) = \begin{cases} B(t - a) \exp[-\int_0^a g(s)ds], & \text{si } a < t \leq T, \\ u_0(a - t) \exp[-\int_0^t g(s + a - t)ds], & \text{si } t \leq a \leq A. \end{cases} \quad (3.3)$$

Preuve :

La solution de système (3.2) est donnée par la méthode des caractéristiques, on transformé le modèle (3.2) en une équation intégrale linéaire dépend de la variable t seulement. Les lignes $h=a-t$, où h est un constante, définissent les courbes caractéristiques de l'équation de u.

Nous introduisons ensuite la fonction

$$w(t) = u(t, t + h),$$

qui est solution de l'équation différentielle

$$\frac{d}{dt}w(t) = -g(t+h)w(t).$$

On intègre cette équation entre t_0 et t , on obtient

$$w(t) = w(t_0) \exp\left(-\int_{t_0}^t g(s+h)ds\right), \text{ pour } s \geq t_0 := \max(0, -h).$$

Alors, on peut écrire u sous la forme

$$u(t, a) = u(t_0, t_0 + a - t) \exp\left(-\int_{t_0}^t g(s + a - t)ds\right).$$

1) si $a < t$, dans ce cas $t_0 = t - a$, alors la solution donnée dans (3.2) est

$$u(t, a) = u(t - a, 0) \exp\left(-\int_{t-a}^t g(s + a - t)ds\right).$$

Comme $u(t - a, 0) = B(t - a)$ et avec un changement de variable nous avons

$$u(t, a) = B(t - a) \exp\left[-\int_0^a g(s)ds\right].$$

2) si $a > t$, dans ce cas $t_0 = 0$, alors la solution donnée dans (3.2) est

$$u(t, a) = u(0, a - t) \exp\left(-\int_0^t g(s + a - t)ds\right).$$

Où $u(0, a - t) = u_0(a - t)$.

Proposition 3.2 *Les densités globales des cellules souches sont majorées, et nous avons :*

$$U_i(t) = \int_0^A u_i(t, a)da \leq e^{\phi_\infty^i t} \int_0^A \varphi_i(a)da, \quad (i = 1, 2, 3).$$

Preuve :

D'après le système (3.1), on a

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

Nous integrons l'équation sur $[0, A]$, nous obtenons

$$\frac{dU_1}{dt} = u_1(t, 0) - u_1(t, A) - \int_0^A \mu_1(a)u_1(t, a)da.$$

D'où la positivité de la solution (voir théorème 1 et 2 de [54] et théorème 4.1 de [32]) et les $\mu_i (i = 1, 2, 3)$,

$$\begin{aligned} \frac{dU_1}{dt} &\leq u_1(t, 0), \\ &\leq \int_0^A \phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a))da \right) u_1(t, a)da, \\ &\leq \phi_\infty^1 \int_0^A u_1(t, a)da, \\ &\leq \phi_\infty^1 U_1. \end{aligned}$$

Par conséquent, $U_1(t) \leq U_1(0)e^{\phi_\infty^1 t}$, $\forall t \in [0, T]$.

De la même manière, nous avons $\forall t \in [0, T]$, $U_i(t) \leq U_i(0)e^{\phi_\infty^i t}$, $(i = 1, 2, 3)$.

Remarque 3.1 *Le système (3.1) est équivalent aux trois systèmes*

$$\begin{cases} \frac{\partial u_1}{\partial t} + \frac{\partial u_1}{\partial a} = -\mu_1(a)u_1(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_1(t, 0) = \int_0^A \phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a))da \right) u_1(t, a)da, & t \in [0, T], \\ u_1(t, 0) = \varphi_1(0, a), & a \in [0, A], \end{cases} \quad (3.4)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial u_2}{\partial t} + \frac{\partial u_2}{\partial a} = -\mu_2(a)u_2(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_2(t, 0) = \int_0^A \phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \alpha u_3(t, a))da \right) u_2(t, a)da, & t \in [0, T], \\ u_2(t, 0) = \varphi_2(0, a), & a \in [0, A] \end{cases} \quad (3.5)$$

et

$$\begin{cases} \frac{\partial u_3}{\partial t} + \frac{\partial u_3}{\partial a} = -\mu_3(a)u_3(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_3(t, 0) = \int_0^A \phi_3 \left(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \delta u_3(t, a)) da \right) u_3(t, a) da, & t \in [0, T], \\ u_3(t, 0) = \varphi_3(0, a), & a \in [0, A]. \end{cases} \quad (3.6)$$

3.4 Existence de la solution

Théorème 3.1 *Il existe un $T > 0$, pour lequel le problème (3.4)-(3.6) possède une solution unique positive $u = (u_1, u_2, u_3) \in (H_T)^3$.*

Démonstration

D'après la proposition 3.1 la solution des systèmes (3.4)-(3.6) est donnée par

$$u_1(t, a) = \begin{cases} u_1(t - a, 0) \exp \left(- \int_0^a \mu_1(s) ds \right) & \text{si } t > a \\ \varphi_1(a - t) \exp \left(- \int_0^t \mu_1(s + a - t) ds \right) & \text{si } a > t \end{cases} = f_1(u(t, a)), \quad (3.7)$$

$$u_2(t, a) = \begin{cases} u_2(t - a, 0) \exp \left(- \int_0^a \mu_2(s) ds \right) & \text{si } t > a \\ \varphi_2(a - t) \exp \left(- \int_0^t \mu_2(s + a - t) ds \right) & \text{si } a > t \end{cases} = f_2(u(t, a)) \quad (3.8)$$

et

$$u_3(t, a) = \begin{cases} u_3(t - a, 0) \exp \left(- \int_0^a \mu_3(s) ds \right) & \text{si } t > a \\ \varphi_3(a - t) \exp \left(- \int_0^t \mu_3(s + a - t) ds \right) & \text{si } a > t \end{cases} = f_3(u(t, a)). \quad (3.9)$$

La solution de (3.4) -(3.6) est la solution de point fixe de $f(u) = u$ avec $f = (f_1, f_2, f_3)$.

Soit l'application

$$I : u = (u_1, u_2, u_3) \in (H_T)^3 \mapsto f = (f_1, f_2, f_3).$$

Lemme 3.1 *La fonction $f = (f_1, f_2, f_3) \in (H_T)^3$.*

Preuve

Nous démontrons que $f(u) = (f_1(u), f_2(u), f_3(u)) \in (H_T)^3$ c-à-d

$$\sup_{0 \leq t \leq T} \left(\int_0^A f_i(u(t, a)) da \right) \leq \infty \quad (i=1,2,3).$$

$$\begin{aligned} \int_0^A f_1(u(t, a)) da &= \int_0^t f_1(u(t, a)) da + \int_t^A f_1(u(t, a)) da \\ &= \int_0^t u_1(t - a, 0) \exp\left(-\int_0^a \mu_1(s) ds\right) da \\ &\quad + \int_t^A \varphi_1(a - t) \exp\left(-\int_0^t \mu_1(s + a - t) ds\right) da \\ &\leq \int_0^t u_1(t - a, 0) da + \int_t^A \varphi_1(a - t) da \\ &\leq \int_0^t u_1(r, 0) dr + \int_0^A \varphi_1(r) dr \\ &\leq \int_0^t \phi_\infty^1 \left(\int_0^A u_1(r, a) da \right) dr + \int_0^A \varphi_1(r) dr \\ &\leq \phi_\infty^1 \int_0^t \|u_1(r, \cdot)\|_{L^1(0, A)} dr + \|\varphi_1\|_{L^1(0, A)}. \end{aligned}$$

Par conséquent

$$\|f_1(u)\|_{H_T} = \sup_{0 \leq t \leq T} \left(\int_0^A f_1(u(t, a)) da \right) \leq \phi_\infty^1 T \|u_1\|_{H_T} + \|\varphi_1\|_{L^1(0, A)}.$$

De la même manière pour (i=2,3), nous démontrons que

$$\|f_2(u)\|_{H_T} = \sup_{0 \leq t \leq T} \left(\int_0^A f_2(u(t, a)) da \right) \leq \phi_\infty^2 T \|u_2\|_{H_T} + \|\varphi_2\|_{L^1(0, A)}$$

et

$$\|f_3(u)\|_{H_T} = \sup_{0 \leq t \leq T} \left(\int_0^A f_3(u(t, a)) da \right) \leq \phi_\infty^3 T \|u_3\|_{H_T} + \|\varphi_3\|_{L^1(0, A)}.$$

Lemme 3.2 *Il existe un $T^* > 0$, pour lequel l'application I est strictement contractante pour $0 < T \leq T^*$.*

Preuve

Posons $I(u)=f$ et $I(v)=g$, tel que

$$u = (u_1, u_2, u_3), v = (v_1, v_2, v_3),$$

$$f = (f_1(u), f_2(u), f_3(u)) \text{ et } g = (f_1(v), f_2(v), f_3(v)).$$

Alors, nous avons

$$\begin{aligned} &\|f_1(u(t, \cdot)) - f_1(v(t, \cdot))\|_{L^1(0, A)} \\ &= \int_0^t |f_1(u(t, a)) - f_1(v(t, a))| da + \int_t^A |f_1(u(t, a)) - f_1(v(t, a))| da. \end{aligned}$$

Pour $a > t$, nous avons $|f_1(u(t, a)) - f_1(v(t, a))| = 0$.

Par conséquent

$$\begin{aligned}
\|f_1(u(t, \cdot)) - f_1(v(t, \cdot))\|_{L^1(0,A)} &= \int_0^t |f_1(u(t, a)) - f_1(v(t, a))| da \\
&= \int_0^t |u_1(t - a, 0) - v_1(t - a, 0)| \exp(-\int_0^a \mu_1(s) ds) da \\
&\leq \int_0^t |u_1(t - a, 0) - v_1(t - a, 0)| da.
\end{aligned}$$

D'autre part

$$\begin{aligned}
&|u_1(t - a, 0) - v_1(t - a, 0)| \\
&= \left| \int_0^A \phi_1(a, \int_0^A k_1(u_1(t - a, a) + u_2(t - a, a) + u_3(t - a, a)) da) u_1(t - a, s) ds \right. \\
&\quad - \int_0^A \phi_1(a, \int_0^A k_1(v_1(t - a, a) + v_2(t - a, a) + v_3(t - a, a)) da) v_1(t - a, s) ds \\
&\quad + \int_0^A \phi_1(a, \int_0^A k_1(v_1(t - a, a) + v_2(t - a, a) + v_3(t - a, a)) da) u_1(t - a, s) ds \\
&\quad \left. - \int_0^A \phi_1(a, \int_0^A k_1(v_1(t - a, a) + v_2(t - a, a) + v_3(t - a, a)) da) u_1(t - a, s) ds \right| \\
&= \left| \int_0^A [\phi_1(a, \int_0^A k_1(u_1(t - a, a) + u_2(t - a, a) + u_3(t - a, a)) da) \right. \\
&\quad \left. - \phi_1(a, \int_0^A k_1(v_1(t - a, a) + v_2(t - a, a) + v_3(t - a, a)) da)] (u_1(t - a, s) ds) \right. \\
&\quad \left. + \int_0^A \phi_1(a, \int_0^A k_1(v_1(t - a, a) + v_2(t - a, a) + v_3(t - a, a)) da) [u_1(t - a, s) - v_1(t - a, s)] ds \right|.
\end{aligned}$$

Nous avons supposé que ϕ_1 est p_1 localement lipschitzienne

$$\begin{aligned}
&|u_1(t - a, 0) - v_1(t - a, 0)| \\
&\leq \left| \int_0^A p_1 [\int_0^A (k_1((u_1 - v_1)(t - a, a) + (u_2 - v_2)(t - a, a) + (u_3 - v_3)(t - a, a)) da)] u_1(t - a, s) ds \right. \\
&\quad \left. + \int_0^A \phi_1(a, \int_0^A k_1(v_1(t - a, a) + v_2(t - a, a) + v_3(t - a, a)) da) [u_1(t - a, s) - v_1(t - a, s)] ds \right|.
\end{aligned}$$

De plus, en utilisant la proposition 3.2, nous avons

$$\begin{aligned}
&\int_0^t |u_1(t - a, 0) - v_1(t - a, 0)| \leq \\
&p_1 k_1 \|\varphi_1\|_{L^1(0,A)} \int_0^t \|(u - v)(s, \cdot)\|_{(L^1(0,A))^3} e^{s\phi_\infty^1} ds + \phi_\infty^1 \int_0^t \|(u_1 - v_1)(s, \cdot)\|_{L^1(0,A)} ds.
\end{aligned}$$

Alors,

$$\begin{aligned}
\|f_1(u(t, \cdot)) - f_1(v(t, \cdot))\|_{H_T} &\leq \frac{p_1}{\phi_\infty^1} k_1 \|\varphi_1\|_{L^1(0,A)} \|(v - u)\|_{(H_T)^3} (e^{\phi_\infty^1 T} - 1) \\
&\quad + \phi_\infty^1 T \|(u_1 - v_1)(s, \cdot)\|_{H_T}.
\end{aligned}$$

De la même manière

$$\begin{aligned}
\|f_2(u(t, \cdot)) - f_2(v(t, \cdot))\|_{H_T} &\leq \frac{p_2}{\phi_\infty^2} k_2 \|\varphi_2\|_{L^1(0,A)} \|(v - u)\|_{(H_T)^3} (e^{\phi_\infty^2 T} - 1) \\
&\quad + \phi_\infty^2 T \|(u_2 - v_2)(s, \cdot)\|_{H_T}, \\
\|f_3(u(t, \cdot)) - f_3(v(t, \cdot))\|_{H_T} &\leq \frac{p_3}{\phi_\infty^3} k_3 \|\varphi_3\|_{L^1(0,A)} \|(v - u)\|_{(H_T)^3} (e^{\phi_\infty^3 T} - 1) \\
&\quad + \phi_\infty^3 T \|(u_3 - v_3)(s, \cdot)\|_{H_T}.
\end{aligned}$$

Ensuite, nous définissons les paramètres

$$p = \max_{0 \leq i \leq 3} p_i, \quad k = \max_{0 \leq i \leq 3} k_i, \quad M = \max_{0 \leq i \leq 3} (\phi_\infty^i), \quad \text{et } m = \min_{0 \leq i \leq 3} (\phi_\infty^i).$$

Nous obtenons

$$\begin{aligned}
\|f(u) - g(v)\|_{H_T} &= \|f_1(u) - f_1(v)\|_{H_T} + \|f_2(u) - f_2(v)\|_{H_T} + \|f_3(u) - f_3(v)\|_{H_T} \\
&\leq \left(\frac{p}{m} k [\|\varphi_1\|_{L^1(0,A)} + \|\varphi_2\|_{L^1(0,A)} + \|\varphi_3\|_{L^1(0,A)}] (e^{MT} - 1) + MT \right) \|u - v\|_{(H_T)^3} \\
&\leq h(T) \|u - v\|_{(H_T)^3}.
\end{aligned}$$

Alors, nous avons

$$\|I(u) - I(v)\|_{(H_T)^3} \leq h(T) \|u - v\|_{(H_T)^3}.$$

Alors il existe $T^* > 0$, $0 < T < T^*$ tel que $h(T) < h(T^*) = 1$, pour lequel l'application $I : u \in (H_T)^3 \mapsto f \in (H_T)^3$ est strictement contractante.

Conclusion

D'après le Théorème de point fixe de Banach (2.3) le problème (3.4)-(3.6) possède une solution unique positive $\forall t < T^*$.

D'après la proposition 3.2, il est possible de prolonger les résultats pour tout $t \geq 0$.

Chapitre 4

Rôle des taux de reproduction nets dans l'évolution de la leucémie

4.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous étudions un modèle mathématique contenant trois équations différentielles partielles décrivant la dynamique de la population de cellules souches hématopoïétiques de la leucémie myéloïde chronique. Le modèle décrit l'évolution des cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et leucémiques résistantes. Dans ce modèle, nous allons souligner l'importance des taux de reproduction nets $R_i (i = 1, 2, 3)$ des cellules souches normales, leucémiques et résistantes dans l'étude de la stabilité et de l'existence des états d'équilibre.

Soient $u_1(t, a)$, $u_2(t, a)$ et $u_3(t, a)$ désignent respectivement les densités des cellules souches normales, leucémiques et résistantes à l'instant $t \in (0, T)$ et l'âge $a \in (0, A)$. Les interactions entre les différents types de cellules souches hématopoïétiques sont considérées dans les conditions aux bords. La régénération des CSH est dirigée par l'homéostasie qui contrôle le processus de division cellulaire et permet l'équilibre physiologique (voir [11]).

$$\left\{ \begin{array}{l}
\frac{\partial u_1}{\partial t} + \frac{\partial u_1}{\partial a} = -\mu_1(a)u_1(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\
\frac{\partial u_2}{\partial t} + \frac{\partial u_2}{\partial a} = -\mu_2(a)u_2(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\
\frac{\partial u_3}{\partial t} + \frac{\partial u_3}{\partial a} = -\mu_3(a)u_3(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\
u_1(t, 0) = \int_0^A \phi_1(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a))da)u_1(t, a)da, \quad t \in [0, T], \\
u_2(t, 0) = \int_0^A \phi_2(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \alpha u_3(t, a))da)u_2(t, a)da, \quad t \in [0, T], \\
u_3(t, 0) = \int_0^A \phi_3(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \delta u_3(t, a))da)u_3(t, a)da, \quad t \in [0, T], \\
u_1(0, a) = \varphi_1(0, a), \quad a \in [0, A], \\
u_2(0, a) = \varphi_2(0, a), \quad a \in [0, A], \\
u_3(0, a) = \varphi_3(0, a), \quad a \in [0, A].
\end{array} \right. \quad (4.1)$$

En utilisant la fonctionnelle de Hill, nous avons

$$\phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a))da \right) = \frac{\phi_{1,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a))da \right)^n},$$

$$\phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \alpha u_3(t, a))da \right) = \frac{\phi_{2,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \alpha u_3(t, a))da \right)^n}$$

et

$$\phi_3 \left(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \delta u_3(t, a))da \right) = \frac{\phi_{3,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_3(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \delta u_3(t, a))da \right)^n}.$$

Les fonctions ϕ_i ($i = 1, 2, 3$) décrivent les interactions entre les compartiments de cellules souches et permettent d'assurer l'homéostasie des cellules souches normales, leucémiques et résistantes respectivement. $\phi_{i,0}$ ($i = 1, 2, 3$) désignent, respectivement les taux de division des cellules souches normales, leucémiques et résistantes, les k_i ($i = 1, 2, 3$) désignent les coefficients d'interaction. La compétition entre les cellules souches normales, leucémiques et résistantes peut être différente, elle est exprimée par les paramètres α et δ avec des valeurs dans $(0, 1)$. Le paramètre θ simule l'effet d'encombrement. Les taux de mortalité des cellules souches normales, leucémiques et

résistantes sont, respectivement, notés par μ_i ($i = 1, 2, 3$).

- Dans le chapitre 3 nous avons prouvé l'existence d'une solution globale unique positive de (4.1).

- Un état d'équilibre de (4.1) est une solution $u(a)$ ne dépendant que de l'âge a .

Les états d'équilibre sont

- L'état d'équilibre trivial $u^0 = (0, 0, 0)$.
- L'état d'équilibre chronique $u^{ch1}(a) = (u_1^{ch1}(a), u_2^{ch1}(a), u_3^{ch1}(a))$ avec $u_i^{ch1} > 0$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.
- L'état d'équilibre chronique $u^{ch2}(a) = (u_1^{ch2}(a), u_2^{ch2}(a), 0)$ avec $u_i^{ch2} > 0$ pour $i \in \{1, 2\}$.
- L'état d'équilibre chronique $u^{ch3}(a) = (u_1^{ch3}(a), 0, u_3^{ch3}(a))$ avec $u_i^{ch3} > 0$ pour $i \in \{1, 3\}$.
- L'état d'équilibre blaste $u^{bl1} = (0, u_2^{bl1}(a), u_3^{bl1}(a))$ avec $u_i^{bl1} > 0$ pour $i \in \{2, 3\}$.
- L'état d'équilibre blaste $u^{bl2} = (0, u_2^{bl2}(a), 0)$ avec $u_2^{bl2}(a) > 0$.
- L'état d'équilibre blaste $u^{bl3} = (0, 0, u_3^{bl3}(a))$ avec $u_3^{bl3} > 0$.
- L'état d'équilibre non pathologique $u^p = (u_1^p(a), 0, 0)$ avec $u_1^p > 0$.

Ce chapitre portera sur l'analyse des états d'équilibre de (4.1). Nous aborderons ensuite la question de la stabilité des états d'équilibre triviaux, chroniques, blasts et non pathologiques.

4.2 Existence des états d'équilibre

Dans cette section, nous allons étudier l'existence des états d'équilibre de (4.1). L'état d'équilibre non triviale $u(a) = (u_1(a), u_2(a), u_3(a))$ satisfait

$$\begin{cases} \frac{du_1}{da} = -\mu_1(a)u_1(a), & a \in [0, A], \\ \frac{du_2}{da} = -\mu_2(a)u_2(a), & a \in [0, A], \\ \frac{du_3}{da} = -\mu_3(a)u_3(a), & a \in [0, A], \end{cases} \quad (4.2)$$

et

$$\begin{cases} u_1(0) = \int_0^A \phi_1(a, \int_0^A k_1(u_1(a) + u_2(a) + u_3(a))da)u_1(a)da, \\ u_2(0) = \int_0^A \phi_2(a, \int_0^A k_2(u_1(a) + \alpha u_2(a) + \alpha u_3(a))da)u_2(a)da, \\ u_3(0) = \int_0^A \phi_3(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \alpha u_2(a) + \delta u_3(a))da)u_3(a)da. \end{cases} \quad (4.3)$$

En utilisant la fonctionnelle de Hill, nous avons

$$\begin{cases} u_1(0) = \int_0^A \frac{\phi_{1,0}(a)\theta^n u_1(a)}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1(u_1(a) + u_2(a) + u_3(a))da\right)^n} da, \\ u_2(0) = \int_0^A \frac{\phi_{2,0}(a)\theta^n u_2(a)}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2(u_1(a) + \alpha u_2(a) + \alpha u_3(a))da\right)^n} da, \\ u_3(0) = \int_0^A \frac{\phi_{3,0}(a)\theta^n u_3(a)}{\theta^n + \left(\int_0^A k_3(u_1(a) + \alpha u_2(a) + \delta u_3(a))da\right)^n} da. \end{cases} \quad (4.4)$$

Alors, la solution de (4.2) est

$$\begin{cases} u_1(a) = u_1(0) \exp\left(-\int_0^a \mu_1(s)ds\right), \\ u_2(a) = u_2(0) \exp\left(-\int_0^a \mu_2(s)ds\right), \\ u_3(a) = u_3(0) \exp\left(-\int_0^a \mu_3(s)ds\right). \end{cases} \quad (4.5)$$

A partir de (4.4) et (4.5)

$$\left\{ \begin{array}{l} 1 = \int_0^A \frac{\phi_{1,0}(a)\theta^n e^{-\int_0^a \mu_1(s)ds}}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1(u_1(0)e^{-\int_0^a \mu_1(s)ds} + u_2(0)e^{-\int_0^a \mu_2(s)ds} + u_3(0)e^{-\int_0^a \mu_3(s)ds} \right) da} da, \\ 1 = \int_0^A \frac{\phi_{2,0}(a)\theta^n e^{-\int_0^a \mu_2(s)ds}}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2(u_1(0)e^{-\int_0^a \mu_1(s)ds} + \alpha u_2(0)e^{-\int_0^a \mu_2(s)ds} + \alpha u_3(0)e^{-\int_0^a \mu_3(s)ds} \right) da} da, \\ 1 = \int_0^A \frac{\phi_{3,0}(a)\theta^n e^{-\int_0^a \mu_3(s)ds}}{\theta^n + \left(\int_0^A k_3(u_1(0)e^{-\int_0^a \mu_1(s)ds} + \alpha u_2(0)e^{-\int_0^a \mu_2(s)ds} + \delta u_3(0)e^{-\int_0^a \mu_3(s)ds} \right) da} da. \end{array} \right. \quad (4.6)$$

Soient

$\Pi_i(a) = \exp(-\int_0^a \mu_i(s)ds)$: les probabilités de survie,

$L_i = \int_0^A \Pi_i(a)da$: les durées de vie estimées.

On pose $\theta_i = \frac{\theta}{k_i}$ ($i = 1, 2, 3$).

A partir de (4.6), nous obtenons

$$\left\{ \begin{array}{l} 1 = \int_0^A \frac{\phi_{1,0}(a)\theta_1^n \Pi_1(a)}{\theta_1^n + [L_1 u_1(0) + L_2 u_2(0) + L_3 u_3(0)]^n} da, \\ 1 = \int_0^A \frac{\phi_{2,0}(a)\theta_2^n \Pi_2(a)}{\theta_2^n + [L_1 u_1(0) + \alpha L_2 u_2(0) + \alpha L_3 u_3(0)]^n} da, \\ 1 = \int_0^A \frac{\phi_{3,0}(a)\theta_3^n \Pi_3(a)}{\theta_3^n + [L_1 u_1(0) + \alpha L_2 u_2(0) + \delta L_3 u_3(0)]^n} da. \end{array} \right. \quad (4.7)$$

Alors

$$\left\{ \begin{array}{l} (L_1 u_1(0) + L_2 u_2(0) + L_3 u_3(0))^n = \theta_1^n \left(\int_0^A \phi_{1,0}(a)\Pi_1(a)da - 1 \right), \\ (L_1 u_1(0) + \alpha L_2 u_2(0) + \alpha L_3 u_3(0))^n = \theta_2^n \left(\int_0^A \phi_{2,0}(a)\Pi_2(a)da - 1 \right), \\ (L_1 u_1(0) + \alpha L_2 u_2(0) + \delta L_3 u_3(0))^n = \theta_3^n \left(\int_0^A \phi_{3,0}(a)\Pi_3(a)da - 1 \right). \end{array} \right. \quad (4.8)$$

A partir de (4.8), nous avons

$$\begin{cases} (L_1u_1(0) + L_2u_2(0) + L_3u_3(0))^n = \theta_1^n(R_1 - 1), \\ (L_1u_1(0) + \alpha L_2u_2(0) + \alpha L_3u_3(0))^n = \theta_2^n(R_2 - 1), \\ (L_1u_1(0) + \alpha L_2u_2(0) + \delta L_3u_3(0))^n = \theta_3^n(R_3 - 1). \end{cases} \quad (4.9)$$

Où $R_i = \int_0^A \phi_{i,0}(a)\Pi_i(a)da$, ($i = 1, 2, 3$).

Il est important de souligner que pour résoudre l'équation (4.9), il est nécessaire que les taux de reproduction nets R_i soient supérieurs à 1.

A partir de (4.9), nous avons

$$\begin{cases} L_1u_1(0) + L_2u_2(0) + L_3u_3(0) = \theta_1 \sqrt[n]{R_1 - 1}, \\ L_1u_1(0) + \alpha L_2u_2(0) + \alpha L_3u_3(0) = \theta_2 \sqrt[n]{R_2 - 1}, \\ L_1u_1(0) + \alpha L_2u_2(0) + \delta L_3u_3(0) = \theta_3 \sqrt[n]{R_3 - 1}. \end{cases} \quad (4.10)$$

On pose : $b_i = \theta_i \sqrt[n]{R_i - 1}$ pour $R_i > 1$ et $U_i = L_i u_i(0)$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

A partir de (4.10)

$$\begin{cases} U_1 + U_2 + U_3 = b_1, \\ U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3 = b_2, \\ U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3 = b_3. \end{cases} \quad (4.11)$$

Le système (4.11) est équivalent à $AU = B$.

Où

$$A = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & \alpha & \alpha \\ 1 & \alpha & \delta \end{pmatrix}, \quad U = \begin{pmatrix} U_1 \\ U_2 \\ U_3 \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad B = \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{pmatrix}.$$

Nous avons $\det(A) = (\delta - \alpha)(\alpha - 1)$, alors le système (4.11) a une solution unique si et seulement si $\det(A) \neq 0$, donc $\alpha \neq \delta$.

- Dans un contexte biologique, et en particulier pour la leucémie myéloïde chronique, les paramètres du modèle doivent satisfaire les hypothèses suivantes

(H_1) Les taux de mortalité satisfont $\mu_1(a) \geq \mu_2(a) \geq \mu_3(a) \geq 0, \forall a \in (0, A)$.

(H_2) Les taux de prolifération satisfont $0 \leq \phi_{1,0}(a) \leq \phi_{2,0}(a) \leq \phi_{3,0}(a), \forall a \in (0, A)$.

(H_3) Les coefficients d'interaction $k_1 > k_2 > k_3 > 0$.

Remarque 4.1 A partir (H_1) - (H_3) , nous avons $\phi_{1,0}(a) \neq \phi_{2,0}(a) \neq \phi_{3,0}(a)$ et $\mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3$, alors $0 < R_1 < R_2 < R_3$ et $0 < b_1 < b_2 < b_3$.

Théorème 4.1 L'état d'équilibre non pathologique $u^p(a)$ existe si $R_1 > 1$.

L'état d'équilibre blaste $u^{bl2}(a)$ existe si $R_2 > 1$.

L'état d'équilibre blaste $u^{bl3}(a)$ existe si $R_3 > 1$.

Preuve

- Pour l'état d'équilibre non pathologique $u^p(a) = (u_1^p(a), 0, 0)$ et a partir (4.11), nous avons $U_1 = b_1$ donc $u^p(a) = (\frac{b_1}{L_1}\Pi_1(a), 0, 0) = (\frac{\theta_1}{L_1}\sqrt[3]{R_1 - 1}\Pi_1(a), 0, 0)$, alors $u^p(a)$ existe si $R_1 > 1$.

- Pour l'état d'équilibre blaste $u^{bl2}(a) = (0, u_2^{bl2}(a), 0)$ et a partir (4.11), nous avons $U_2 = \frac{b_2}{\alpha}$ donc $u^{bl2}(a) = (0, \frac{b_2}{\alpha L_2}\Pi_2(a), 0) = (0, \frac{\theta_2}{\alpha L_2}\sqrt[3]{R_2 - 1}\Pi_2(a), 0)$, alors $u^{bl2}(a)$ existe si $R_2 > 1$.

- Pour l'état d'équilibre blaste $u^{bl3}(a) = (0, 0, u_3^{bl3}(a))$ et a partir (4.11), nous avons $U_3 = \frac{b_3}{\delta}$ donc $u^{bl3}(a) = (0, 0, \frac{b_3}{\delta L_3}\Pi_3(a)) = (0, 0, \frac{\theta_3}{\delta L_3}\sqrt[3]{R_3 - 1}\Pi_3(a))$, alors $u^{bl3}(a)$ existe si $R_3 > 1$.

Théorème 4.2 Soit $R_2 > 1$, alors l'état d'équilibre blaste $u^{bl1}(a) = (0, u_2^{bl1}(a), u_3^{bl1}(a))$ existe si $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$ et $R_3 < 1 + (\frac{\delta k_3}{\alpha k_2})^n(R_2 - 1)$.

Preuve

Pour l'état d'équilibre blaste $u^{bl1}(a) = (0, u_2^{bl1}(a), u_3^{bl1}(a))$ et a partir (4.11), nous obtenons le système suivant

$$\begin{cases} \alpha U_2 + \alpha U_3 = b_2, \\ \alpha U_2 + \delta U_3 = b_3. \end{cases} \quad (4.12)$$

Alors, nous avons

$$U_2 = \frac{-\delta b_2 + \alpha b_3}{\alpha(\alpha - \delta)} \text{ et } U_3 = \frac{b_2 - b_3}{\alpha - \delta}.$$

Pour obtenir une solution positive, nous devons avoir le système suivant

$$\begin{cases} i) -\delta b_2 + \alpha b_3 < 0, \\ ii) \alpha - \delta < 0. \end{cases} \quad (4.13)$$

Alors

$$\begin{cases} i) & b_3 < \frac{\delta}{\alpha} b_2, \\ ii) & \alpha < \delta. \end{cases} \quad (4.14)$$

$b_3 < \frac{\delta}{\alpha} b_2$ équivalent à $\theta_3^n(R_3 - 1) < (\frac{\delta}{\alpha} \theta_2)^n(R_2 - 1)$, c'est-à-dire

$$R_3 < 1 + (\frac{\delta k_3}{\alpha k_2})^n(R_2 - 1) =: R_3^*.$$

Nous concluons que (4.14) est équivalent à $\alpha < \delta$ et $R_2 < R_3 < R_3^*$.

A partir de cela, nous devons vérifier l'inégalité suivante $R_2 < R_3^*$. Alors, $R_2 < R_3^*$ si et seulement si $R_2 < 1 + (\frac{\delta k_3}{\alpha k_2})^n(R_2 - 1)$, donc nous avons $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$.

Conclusion : Pour $R_2 > 1$, l'état d'équilibre blaste $u^{bl1}(a) = (0, u_2^{bl1}(a), u_3^{bl1}(a))$ existe si et seulement si $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$ et $R_3 < 1 + (\frac{\delta k_3}{\alpha k_2})^n(R_2 - 1)$.

Théorème 4.3 *A partir de $(H_1) - (H_3)$, nous déduisons que les états d'équilibre chroniques n'existent pas.*

Preuve

Pour l'état d'équilibre chronique $u^{ch1}(a) = (u_1^{ch1}(a), u_2^{ch1}(a), u_3^{ch1}(a))$ et a partir (4.11), $AU = b \Rightarrow U = A^{-1}b$, nous obtenons

$$\begin{cases} U_1 = \frac{-b_1\alpha + b_2}{1 - \alpha}, \\ U_2 = \frac{\delta(b_2 - b_1) + \alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{(1 - \alpha)(\alpha - \delta)}, \\ U_3 = \frac{b_2 - b_3}{(\alpha - \delta)}. \end{cases} \quad (4.15)$$

D'après la remarque 4.1 et $\alpha, \delta \in (0, 1)$, nous avons $U_1 > 0$,

$U_3 > 0$ si $\alpha - \delta < 0$ et $U_2 > 0$ si $\delta(b_2 - b_1) + \alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2 < 0$.

Pour obtenir une solution positive $U = (U_1, U_2, U_3)$, nous devons avoir le système suivant

$$\begin{cases} \delta(b_2 - b_1) + \alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2 < 0, \\ \alpha - \delta < 0. \end{cases} \quad (4.16)$$

Équivalent à

$$\begin{cases} b_3 < \frac{b_1(\delta - \alpha) + b_2(1 - \delta)}{1 - \alpha}, \\ \alpha < \delta. \end{cases} \quad (4.17)$$

Depuis que $b_2 < b_3$, il est nécessaire que

$$b_2 < \frac{b_1(\delta - \alpha) + b_2(1 - \delta)}{1 - \alpha}.$$

Ce qui donne $b_2 < b_1$, ce qui est impossible. Alors l'état d'équilibre chronique $u^{ch1}(a) = (u_1^{ch1}(a), u_2^{ch1}(a), u_3^{ch1}(a))$ n'existe pas.

Pour l'état d'équilibre chronique $u^{ch2}(a) = (u_1^{ch2}(a), u_2^{ch2}(a), 0)$ et a partir (4.11), nous obtenons

$$\begin{cases} U_1 + U_2 = b_1, \\ U_1 + \alpha U_2 = b_2. \end{cases} \quad (4.18)$$

Alors, nous avons

$$\begin{cases} U_1 = \frac{-\alpha b_1 + b_2}{1 - \alpha}, \\ U_2 = \frac{b_1 - b_2}{1 - \alpha}. \end{cases} \quad (4.19)$$

Puisque $b_1 < b_2$, alors l'état d'équilibre chronique $u^{ch2}(a) = (u_1^{ch2}(a), u_2^{ch2}(a), 0)$ n'existe pas.

Pour l'état d'équilibre chronique $u^{ch3}(a) = (u_1^{ch3}(a), 0, u_3^{ch3}(a))$ et a partir (4.11), nous obtenons

$$\begin{cases} U_1 + U_3 = b_1, \\ U_1 + \delta U_3 = b_3. \end{cases} \quad (4.20)$$

Alors, nous avons

$$\begin{cases} U_1 = \frac{-\delta b_1 + b_3}{1 - \delta}, \\ U_3 = \frac{b_1 - b_3}{1 - \delta}. \end{cases} \quad (4.21)$$

Puisque $b_1 < b_3$, alors l'état d'équilibre chronique $u^{ch3}(a) = (u_1^{ch3}(a), 0, u_3^{ch3}(a))$ n'existe pas.

4.3 Stabilité des états d'équilibre

Dans cette section, nous analysons la stabilité des états d'équilibres de (4.1), notre méthode se base sur la linéarisation de (4.1).

Si $u(a) = (u_1(a), u_2(a), u_3(a))$ est un état d'équilibre de (4.1), pour $(i=1,2,3)$, nous avons

$$\frac{du_i}{da} = -\mu_i(a)u_i(a), \quad a \in (0, A), \quad (4.22)$$

$$B_i := u_i(0) = \int_0^A \phi_i(a, U(t))u_i(a)da \quad (4.23)$$

et

$$u_i(a) = u_i(0) \exp\left(-\int_0^a \mu_i(s)ds\right). \quad (4.24)$$

Les tailles totales de population sont données par

$$U_i = u_i(0) \int_0^A \exp\left(-\int_0^a \mu_i(s)ds\right) da = B_i L_i. \quad (4.25)$$

Soit $u_i(a, t) = u_i(a) + y_i(t, a)$, alors $\int_0^A u(a, t)da = U_i + Y_i(t)$ où $Y_i(t) = \int_0^A y_i(t, a)da$.

A partir de (4.1), nous obtenons

$$\begin{cases} \frac{\partial(u_i(a) + y_i(t, a))}{\partial t} + \frac{\partial(u_i(a) + y_i(t, a))}{\partial a} = -\mu_i(a)(u_i(a) + y_i(t, a)), & i = 1, 2, 3, (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_i(0) + y_i(t, 0) = B_i(t) = \int_0^A \phi_i(a, U_i + Y_i(t))(u_i(a) + y_i(t, a))da, & i = 1, 2, 3, t \in [0, T], \\ U_i + Y_i = \int_0^A (u_i(a) + y_i(t, a))da, & i = 1, 2, 3, t \in [0, T]. \end{cases} \quad (4.26)$$

Nous avons

$$\begin{aligned} \phi_i(a, U_j + Y_j(t))(u_i(a) + y_i(t, a)) &= [\phi_i(a, U_j) + \sum_{j=1}^3 \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U_j)Y_j \\ &+ \circ(Y_j(t))](u_i(a) + y_i(t, a)) \\ &= \phi_i(a, U_j)u_i(a) + \phi_i(a, U_j)y_i(a, t) \\ &+ \sum_{j=1}^3 \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U_j)Y_j(t)u_i(a) \\ &+ \sum_{j=1}^3 \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U_j)Y_j(t)y_i(a, t) + \circ(Y_j(t)). \end{aligned}$$

Alors, le système linéarisé de (4.1) est

$$\begin{cases} \frac{\partial y_i(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial y_i(t, a)}{\partial a} = -\mu_i(a)y_i(t, a), \quad i = 1, 2, 3, \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ y_i(t, 0) = \int_0^A \phi_i(a, U)y_i(a, t)da + \sum_{j=1}^3 Y_j(t) \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U)u_i(a)da, \quad i = 1, 2, 3, \quad t \in [0, T], \\ Y_i = \int_0^A y_i(t, a)da, \quad i = 1, 2, 3, \quad t \in [0, T]. \end{cases} \quad (4.27)$$

On pose $y_i(t, a) = g_i(a) \exp(\lambda t)$, pour $i \in \{1, 2, 3\}$ et $\lambda \in \mathbb{C}$.

A partir de (4.27) nous obtenons

$$\begin{cases} \frac{dg_i}{da} + [\lambda + \mu_i(a)]g_i(a) = 0, \\ G_i = \int_0^A g_i(a)da, \\ g_i(0) = \int_0^A \phi_i(a, U)g_i(a)da + \sum_{j=1}^3 G_j \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U)u_i(a)da, \\ g_i(a) = g_i(0) \exp\left(-\int_0^a (\lambda + \mu_i(s))ds\right). \end{cases} \quad (4.28)$$

Avec

$$\phi_i(a, U) = \frac{\phi_{i,0}(a)\theta^n}{\theta^n + (K_{i1}U_1 + K_{i2}U_2 + K_{i3}U_3)^n}$$

et

$$\frac{\partial \phi_i(a, U)}{\partial U_j} = \frac{-n\phi_{i,0}(a)\theta^n K_{ij}(K_{i1}U_1 + K_{i2}U_2 + K_{i3}U_3)^{n-1}}{[\theta^n + (K_{i1}U_1 + K_{i2}U_2 + K_{i3}U_3)^n]^2}.$$

Où

$$(K_{ij})_{1 \leq i, j \leq 3} = \begin{pmatrix} k_1 & k_1 & k_1 \\ k_2 & \alpha k_2 & \alpha k_2 \\ k_3 & \alpha k_3 & \delta k_3 \end{pmatrix}.$$

A partir de l'équation (4.28) nous avons

$$g_i(0) = \int_0^A \phi_i(a, U)g_i(a)da + \sum_{j=1}^3 G_j \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U)u_i(a)da.$$

Alors

$$\begin{aligned}
g_i(0) &= \int_0^A \phi_i(a, U) g_i(0) \exp\left(-\int_0^a (\lambda + \mu_i(s)) ds\right) da \\
&\quad + \sum_{j=1}^3 \int_0^A g_j(0) \exp\left(-\int_0^a (\lambda + \mu_j(s)) ds\right) da \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U) u_i(a) da. \\
g_i(0) &= g_i(0) \int_0^A \phi_i(a, U) \exp\left(-\int_0^a (\lambda + \mu_i(s)) ds\right) da \\
&\quad + \sum_{j=1}^3 g_j(0) \int_0^A \exp\left(-\int_0^a (\lambda + \mu_i(s)) ds\right) da \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U) u_i(a) da. \\
g_i(0) &= g_i(0) \int_0^A \phi_i(a, U) \exp(-\lambda a) \Pi_i(a) da \\
&\quad + \sum_{j=1}^3 g_j(0) \int_0^A \exp(-\lambda a) \Pi_j(a) da \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U) u_i(a) da.
\end{aligned}$$

On pose $H_{ij} := \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U) u_i(a) da$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$, nous avons

$$g_i(0) = g_i(0) \int_0^A \phi_i(a, U) \exp(-\lambda a) \Pi_i(a) da + \sum_{j=1}^3 g_j(0) H_{ij} \int_0^A \exp(-\lambda a) \Pi_j(a) da.$$

Par conséquent

$$g_i(0) = g_i(0) \int_0^A [\phi_i(a, U) + H_{ii}] \exp(-\lambda a) \Pi_i(a) da + \sum_{i \neq j=1}^3 g_j(0) H_{ij} \int_0^A \exp(-\lambda a) \Pi_j(a) da.$$

On pose $\mathbb{k}_i(a) := [\phi_i(a, U) + H_{ii}] \Pi_i(a)$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

Alors,

$$\mathbb{k}_i(a) = N_i \mathbb{k}_i^*(a) + H_{ii} \Pi_i(a), \text{ où } \mathbb{k}_i^*(a) = \phi_{i,0}(a) \Pi_i(a) \text{ et } N_i = \frac{\theta^n}{\theta^n + \left(\sum_{j=1}^3 K_{ij} U_j\right)^n},$$

$i = (1, 2, 3)$

Par conséquent

$$g_i(0) = g_i(0) \int_0^A \mathbb{k}_i(a) \exp(-\lambda a) da + \sum_{i \neq j=1}^3 g_j(0) H_{ij} \int_0^A \exp(-\lambda a) \Pi_j(a) da. \quad (4.29)$$

L'intégrale dans l'équation (4.29) peut être prolonger de zéro à l'infini.

L'équation (4.29) devient

$$g_i(0) = g_i(0) \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) + \sum_{i \neq j=1}^3 g_j(0) H_{ij} \widehat{\Pi}_j(\lambda).$$

Où $\widehat{\mathbb{k}}_i$ et $\widehat{\Pi}_j$ désignent respectivement la transformée de Laplace de \mathbb{k}_i et Π_j .

Donc nous avons

$$g_i(0)(1 - \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda)) - \sum_{i \neq j=1}^3 g_j(0)H_{ij}\widehat{\Pi}_j(\lambda) = 0. \quad (4.30)$$

Alors,

$$\widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\mathbb{k}_i(a)da = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)(N_i\mathbb{k}_i^*(a) + H_{ii}\Pi_i(a))da.$$

Par conséquent,

$$\widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = N_i\widehat{\mathbb{k}}_i^*(\lambda) + H_{ii}\widehat{\Pi}_i(\lambda).$$

Où

$$\widehat{\Pi}_i(\lambda) = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\Pi_i(a)da \quad \text{et} \quad \widehat{\mathbb{k}}_i^*(\lambda) = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\mathbb{k}_i^*(a)da. \quad (4.31)$$

A partir (4.30), nous obtenons le determinant $\Delta(\lambda)$.

$$\Delta(\lambda) = \det \begin{pmatrix} 1 - \widehat{\mathbb{k}}_1(\lambda) & -H_{12}\widehat{\Pi}_2(\lambda) & -H_{13}\widehat{\Pi}_3(\lambda) \\ -H_{21}\widehat{\Pi}_1(\lambda) & 1 - \widehat{\mathbb{k}}_2(\lambda) & -H_{23}\widehat{\Pi}_3(\lambda) \\ -H_{31}\widehat{\Pi}_1(\lambda) & -H_{32}\widehat{\Pi}_2(\lambda) & 1 - \widehat{\mathbb{k}}_3(\lambda) \end{pmatrix}. \quad (4.32)$$

$$\begin{aligned} \Delta(\lambda) &= (1 - \widehat{\mathbb{k}}_1(\lambda))[(1 - \widehat{\mathbb{k}}_2(\lambda))(1 - \widehat{\mathbb{k}}_3(\lambda)) - H_{22}H_{32}\widehat{\Pi}_2(\lambda)\widehat{\Pi}_3(\lambda)] \\ &+ H_{12}\widehat{\Pi}_2(\lambda)[-H_{21}\widehat{\Pi}_1(\lambda)(1 - \widehat{\mathbb{k}}_3(\lambda)) - H_{23}H_{31}\widehat{\Pi}_1(\lambda)\widehat{\Pi}_3(\lambda)] \\ &- H_{13}\widehat{\Pi}_3(\lambda)[H_{31}\widehat{\Pi}_1(\lambda)(1 - \widehat{\mathbb{k}}_2(\lambda)) - H_{21}H_{32}\widehat{\Pi}_1(\lambda)\widehat{\Pi}_2(\lambda)]. \end{aligned}$$

De plus, $H_{11} = H_{12} = H_{13}$, $H_{21} = \frac{1}{\alpha}H_{22} = \frac{1}{\alpha}H_{23}$ et $H_{31} = \frac{1}{\alpha}H_{32} = \frac{1}{\delta}H_{33}$.

Alors,

$$\begin{aligned} \Delta(\lambda) &= (1 - \widehat{\mathbb{k}}_1(\lambda))[(1 - \widehat{\mathbb{k}}_2(\lambda))(1 - \widehat{\mathbb{k}}_3(\lambda)) - \alpha^2 H_{21}H_{31}\widehat{\Pi}_2(\lambda)\widehat{\Pi}_3(\lambda)] \\ &+ H_{12}H_{21}\widehat{\Pi}_1(\lambda)\widehat{\Pi}_2(\lambda)[-(1 - \widehat{\mathbb{k}}_3(\lambda)) - \alpha H_{31}\widehat{\Pi}_3(\lambda)] \\ &- H_{13}H_{31}\widehat{\Pi}_1(\lambda)\widehat{\Pi}_3(\lambda)[(1 - \widehat{\mathbb{k}}_2(\lambda)) + \alpha H_{21}\widehat{\Pi}_2(\lambda)] \\ &= (1 - \widehat{\mathbb{k}}_1(\lambda))[(1 - \widehat{\mathbb{k}}_2(\lambda))(1 - \widehat{\mathbb{k}}_3(\lambda)) - \alpha^2 H_{21}H_{31}\widehat{\Pi}_2(\lambda)\widehat{\Pi}_3(\lambda)] \\ &- H_{12}\widehat{\Pi}_1(\lambda) \left[H_{21}\widehat{\Pi}_2(\lambda) \left((1 - \widehat{\mathbb{k}}_3(\lambda)) + \alpha H_{31}\widehat{\Pi}_3(\lambda) \right) + H_{31}\widehat{\Pi}_3(\lambda) \left((1 - \widehat{\mathbb{k}}_2(\lambda)) + \alpha H_{21}\widehat{\Pi}_2(\lambda) \right) \right]. \end{aligned}$$

Finalement

$$\begin{aligned} \Delta(\lambda) &= (1 - \widehat{\mathbb{k}}_1(\lambda))[(1 - \widehat{\mathbb{k}}_2(\lambda))(1 - \widehat{\mathbb{k}}_3(\lambda)) - \alpha^2 H_{21}H_{31}\widehat{\Pi}_2(\lambda)\widehat{\Pi}_3(\lambda)] \\ &- H_{12}\widehat{\Pi}_1(\lambda) \left[H_{21}\widehat{\Pi}_2(\lambda)(1 - \widehat{\mathbb{k}}_3(\lambda)) + H_{31}\widehat{\Pi}_3(\lambda)(1 - \widehat{\mathbb{k}}_2(\lambda)) + (2\alpha)H_{21}H_{31}\widehat{\Pi}_2(\lambda)\widehat{\Pi}_3(\lambda) \right]. \end{aligned}$$

L'équation caractéristique correspondant à l'état d'équilibre $u(a)$ est

$$\Delta(\lambda) = 0. \quad (4.33)$$

Dans cette section, nous avons besoin de la proposition suivante

Proposition 4.1 *Soit $\mathbb{k}_i(t) \geq 0$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$. L'équation $1 - \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = 0$ admet une et une seule solution réelle positive qui est une racine simple si $\int_0^\infty \mathbb{k}_i(t)dt > 1$. Si $\int_0^\infty \mathbb{k}_i(t)dt < 1$, alors l'équation $1 - \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = 0$ n'a pas de solution complexe λ avec $\Re(\lambda) > 0$.*

Preuve

Pour $i = (1, 2, 3)$, soient les fonctions suivantes

$$\lambda \longrightarrow \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = \int_0^\infty e^{-\lambda t} \mathbb{k}_i(t) dt, \quad \lambda \in \mathbb{R}^+. \quad (4.34)$$

Puisque $\frac{d}{d\lambda} \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = -\int_0^\infty t e^{-\lambda t} \mathbb{k}_i(t) dt < 0$, alors les fonctions $\widehat{\mathbb{k}}_i$ sont strictement décroissantes.

De plus, $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = 0$ et $\widehat{\mathbb{k}}_i(0) = \int_0^\infty \mathbb{k}_i(t) dt$.

Alors, l'équation $1 - \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = 0$ admet une et une seule solution réelle positive si $\int_0^\infty \mathbb{k}_i(t) dt > 1$.

Si $\int_0^\infty \mathbb{k}_i(t) dt < 1$. Nous posons $\widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = \Re(\widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda)) + \Im(\widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda))$. Alors

$$\begin{aligned} \Re(\widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda)) &= \Re\left(\int_0^\infty e^{-\lambda t} \mathbb{k}_i(t) dt\right) = \Re\left(\int_0^\infty e^{-(\Re(\lambda) + i\Im(\lambda)t)} \mathbb{k}_i(t) dt\right) \\ &= \Re\left(\int_0^\infty e^{-\Re(\lambda)t} \mathbb{k}_i(t) (\cos(\Im(\lambda)t) + i \sin(\Im(\lambda)t)) dt\right) \\ &= \int_0^\infty e^{-\Re(\lambda)t} \cos(\Im(\lambda)t) \mathbb{k}_i(t) dt \\ &< \int_0^\infty \mathbb{k}_i(t) dt \\ &< 1. \end{aligned}$$

Alors, si $\int_0^\infty \mathbb{k}_i(t) dt < 1$, l'équation $1 - \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = 0$ n'a pas de solution complexe λ avec $\Re(\lambda) > 0$.

Pour l'état d'équilibre $u^0 = (0, 0, 0)$, nous avons $H_{ij} = 0$ et $N_i = 1, \forall i, j \in \{1, 2, 3\}$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état d'équilibre trivial u_0 est

$$\Delta^0(\lambda) = (1 - \widehat{\mathbb{k}}_1^*(\lambda))(1 - \widehat{\mathbb{k}}_2^*(\lambda))(1 - \widehat{\mathbb{k}}_3^*(\lambda)) = 0. \quad (4.35)$$

A partir de la proposition 4.1, nous déduisons les résultats suivants

Proposition 4.2 *Pour $i \in \{1, 2, 3\}$. Si $R_i > 1$, alors $1 - \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = 0$ admet une et une seule solution positive. Si $R_i > 1$, alors $1 - \widehat{\mathbb{k}}_i(\lambda) = 0$ n'as pas de solution complexe λ avec $\Re(\lambda) > 0$.*

Preuve

Pour $i = (1, 2, 3)$,

$$\begin{aligned} \widehat{\mathbb{k}}_i(0) &= \int_0^\infty \mathbb{k}_i(a) da \\ &= \int_0^\infty \mathbb{k}_i^*(a) da \\ &= \int_0^\infty \phi_{i,0}(a) \Pi_i(a) da \\ &= R_i. \end{aligned}$$

À partir de la Proposition (4.2), nous avons

Théorème 4.4 *Si $R_3 < 1$ alors l'équilibre trivial est stable.*

Si $R_3 > 1$ alors l'équilibre trivial est instable.

L'état d'équilibre non pathologique $u^p(a) = (\frac{\theta_1}{L_1} \sqrt[n]{R_1 - 1} \Pi_1(a), 0, 0)$ existe si $R_1 > 1$, dans ce cas nous avons $H_{ij} = 0$, pour $i \in \{2, 3\}$ et $j \in \{1, 2, 3\}$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état d'équilibre non pathologique $u^p(a)$ est

$$\Delta^p(\lambda) = (1 - \widehat{\mathbb{k}}_1(\lambda))(1 - N_2 \widehat{\mathbb{k}}_2^*(\lambda))(1 - N_3 \widehat{\mathbb{k}}_3^*(\lambda)) = 0. \quad (4.36)$$

Oú

$$\begin{aligned} N_1 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_1 U_1)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n B_1^n L_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n b_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{\theta}{k_1} \sqrt[n]{R_1 - 1} \right)^n} \\ &= \frac{1}{R_1}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} N_2 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_2 U_1)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_2^n B_1^n L_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_2^n b_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_2^n \left(\frac{\theta}{k_1} \sqrt[n]{R_1 - 1} \right)^n} \\ &= \frac{k_1^n}{k_1^n + k_2^n (R_1 - 1)} \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} N_3 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_3 U_1)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_3^n B_1^n L_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_3^n b_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_3^n \left(\frac{\theta}{k_1} \sqrt[n]{R_1 - 1} \right)^n} \\ &= \frac{k_1^n}{k_1^n + k_3^n (R_1 - 1)}. \end{aligned}$$

Théorème 4.5 *Si $R_1 > 1$, alors l'état d'équilibre non pathologique $u^p(a)$ est instable.*

Preuve

Puisque $k_1 > k_3$, alors nous avons $R_3 > R_1 > 1 + \left(\frac{k_3}{k_1}\right)^n (R_1 - 1)$.

Par conséquent, $\int_0^\infty \mathbb{k}_3(t) dt = \widehat{\mathbb{k}}_3(0) = N_3 \widehat{\mathbb{k}}_3^*(0) = N_3 R_3 = \frac{R_3 k_1^n}{k_1^n + k_3^n (R_1 - 1)} > 1$.

Alors, à partir de la proposition 4.1, nous déduisons l'instabilité de $u^p(a)$.

L'état d'équilibre blaste $u^{bl2}(a) = (0, \frac{\theta_2}{\alpha L_2} \sqrt[n]{R_2 - 1} \Pi_2(a), 0)$ exist si $R_2 > 1$, dans ce cas nous avons $H_{ij} = 0$, pour $i \in \{1, 3\}$ et $j \in \{1, 2, 3\}$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état d'équilibre blaste $u^{bl2}(a)$ est

$$\Delta^{bl2}(\lambda) = (1 - N_1 \widehat{\mathbb{k}}_1^*(\lambda))(1 - \widehat{\mathbb{k}}_2(\lambda))(1 - N_3 \widehat{\mathbb{k}}_3^*(\lambda)) = 0. \quad (4.37)$$

Où

$$N_1 = \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_1 U_2)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n B_2^n L_2^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{b_2}{\alpha}\right)^n} = \frac{\alpha^n k_2^n}{\alpha^n k_2^n + k_1^n (R_2 - 1)}.$$

$$\begin{aligned} N_2 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (\alpha k_2 U_2)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \alpha^n k_2^n B_2^n L_2^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \alpha^n k_2^n \left(\frac{b_2}{\alpha}\right)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \alpha^n k_2^n \left(\frac{\theta}{\alpha k_2} \sqrt[n]{R_2 - 1}\right)^n} \\ &= \frac{1}{R_2} \end{aligned}$$

et

$$N_3 = \frac{\theta^n}{\theta^n + (\alpha k_3 U_2)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \alpha^n k_3^n B_2^n L_2^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \alpha^n k_3^n \left(\frac{b_2}{\alpha}\right)^n} = \frac{\alpha^n k_2^n}{\alpha^n k_2^n + \alpha^n k_3^n (R_2 - 1)}.$$

Théorème 4.6 *Si $R_2 > 1$, alors l'état d'équilibre blaste $u^{bl2}(a)$ est instable.*

Preuve

Puisque $k_2 > k_3$, alors nous avons $R_3 > R_2 > 1 + \left(\frac{k_3}{k_2}\right)^n (R_2 - 1)$.

Par conséquent $\int_0^\infty \mathbb{k}_3(t) dt = \widehat{\mathbb{k}}_3(0) = N_3 \widehat{\mathbb{k}}_3^*(0) = N_3 R_3 = \frac{\alpha^n k_2^n R_3}{\alpha^n k_2^n + \alpha^n k_3^n (R_2 - 1)} > 1$.

Alors, a partir de la proposition 4.1, nous déduisons l'instabilité de $u^{bl_2}(a)$.

L'état d'équilibre blaste $u^{bl_3}(a) = (0, 0, \frac{\theta_3}{\delta L_3} \sqrt[n]{R_3 - 1} \Pi_3(a))$ exist si $R_3 > 1$ dans ce cas nous avons $H_{ij} = 0$, pour $i \in \{1, 2\}$ et $j \in \{1, 2, 3\}$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état d'équilibre blaste $u^{bl_3}(a)$ est

$$\Delta^{bl_3}(\lambda) = (1 - N_1 \widehat{\mathbb{k}}_1^*(\lambda))(1 - N_2 \widehat{\mathbb{k}}_2^*(\lambda))(1 - \widehat{\mathbb{k}}_3(\lambda)) = 0. \quad (4.38)$$

Où

$$N_1 = \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_1 U_3)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n B_3^n L_3^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{b_3}{\delta}\right)^n} = \frac{\delta^n k_3^n}{\delta^n k_3^n + k_1^n (R_3 - 1)},$$

$$N_2 = \frac{\theta^n}{\theta^n + (\alpha k_2 U_3)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \alpha^n k_2^n B_3^n L_3^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \alpha^n k_2^n \left(\frac{b_3}{\delta}\right)^n} = \frac{\delta^n k_3^n}{\delta^n k_3^n + \alpha^n k_2^n (R_3 - 1)}$$

et

$$\begin{aligned} N_3 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (\delta k_3 U_3)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \delta^n k_3^n B_3^n L_3^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \delta^n k_3^n \left(\frac{b_3}{\delta}\right)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \delta^n k_3^n \left(\frac{\theta}{\delta k_2} \sqrt[n]{R_3 - 1}\right)^n} \\ &= \frac{1}{R_3}. \end{aligned}$$

On pose $m_3 := \min_{a \in (0, A)} \phi_{3,0}(a)$ et $n_3 := \frac{m_3 L_3}{R_3 - 1}$.

Théorème 4.7 *Pour $R_3 > 1$.*

1. Si $\alpha \geq \frac{k_3}{k_2} \delta$ et $n \leq n_3$, alors l'état d'équilibre blaste $u^{bl_3}(a)$ est localement asymptotiquement stable.
2. Si $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$, $n \leq n_3$ et $R_3 > 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\alpha k_2}\right)^n (R_2 - 1) := R_3^*$, alors l'état d'équilibre blaste $u^{bl_3}(a)$ est localement asymptotiquement stable.
3. Si $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$, $R_2 > 1$ et $R_3 < 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\alpha k_2}\right)^n (R_2 - 1) := R_3^*$, alors l'état d'équilibre blaste $u^{bl_3}(a)$ instable.

Preuve

Posons $b_3^0 = \sqrt[n]{R_3 - 1}$, $b_3^* = \frac{b_3^0}{k_3}$ et $U_3^* = \frac{U_3}{\theta}$.

Alors $b_3 = \theta b_3^0 = \theta \frac{b_3^0}{k_3} = \theta b_3^*$.

A partir (4.11), nous avons

$$U_1 = U_2 = 0,$$

$$U_3 = \frac{b_3}{\delta} = \theta \frac{b_3^*}{\delta} = \theta U_3^*.$$

Posons $S_3 := K_{33}U_3 = k_3\theta\delta U_3^* = k_3\theta b_3^* = \theta b_3^0$.

Montrons que $\mathbb{k}_3(a) \geq 0$ si et seulement si $n \leq n_3$.

Nous avons

$$\mathbb{k}_3(a) = N_3\mathbb{k}_3^*(a) + H_{33}\Pi_3(a) = N_3\phi_{3,0}(a)\Pi_3(a) + H_{33}\Pi_3(a) = (N_3\phi_{3,0}(a) + H_{33})\Pi_3(a) \geq 0$$

si et seulement si $\phi_{3,0}(a) \geq \frac{-H_{33}}{N_3}$.

D'autre part,

$$\begin{aligned} H_{33} &= \int_0^A \frac{\partial \phi_3}{\partial U_3}(a, U) u_3(a) da = \int_0^A \frac{-n\phi_{3,0}(a)\theta^n K_{33}(K_{33}U_3)^{n-1}}{[\theta^n + (K_{33}U_3)^n]^2} u_3(a) da, \\ &= \frac{-n\theta^n K_{33}S_3^{n-1}}{(\theta^n + S_3^n)^2} \int_0^A \phi_{3,0}(a) u_3(a) da = \frac{-n\theta^n K_{33}S_3^{n-1}}{(\theta^n + S_3^n)^2} \int_0^A \phi_{3,0}(a) u_3(0) \Pi_3(a) da, \\ &= \frac{-n\theta^n K_{33}S_3^{n-1} u_3(0)}{(\theta^n + S_3^n)^2} \int_0^A \phi_{3,0}(a) \Pi_3(a) da = \frac{-n\theta^n K_{33}S_3^{n-1} B_3 R_3}{(\theta^n + S_3^n)^2}. \end{aligned}$$

De plus,

$$\begin{aligned} \frac{-H_{33}}{N_3} &= \frac{n\theta^n K_{33}S_3^{n-1} B_3 R_3^2}{(\theta^n + S_3^n)^2} = \frac{n\theta^n K_{33}(\theta b_3^0)^{n-1} B_3 R_3^2}{(\theta^n + (\theta b_3^0)^n)^2} = \frac{nK_{33}(\theta b_3^0)^{n-1} B_3 R_3^2}{\theta(1 + (b_3^0)^n)^2} \\ &= \frac{nK_{33}(\theta b_3^0)^{n-1} B_3 R_3^2}{\theta(1 + (R_3 - 1)^n)^2} = \frac{nK_{33}(\theta b_3^0)^{n-1} B_3}{\theta} = \frac{nK_{33}(\theta b_3^0)^{n-1} \frac{\theta b_3^0}{K_{33}L_3}}{\theta} = \frac{n(R_3 - 1)}{L_3}. \end{aligned}$$

Par conséquent $\phi_{3,0} \geq \frac{-H_{33}}{N_3} = \frac{n(R_3 - 1)}{L_3}$ qui est équivalent à $n \leq \frac{\phi_{3,0}L_3}{(R_3 - 1)}$

C'est-à-dire $n \leq n_3$.

Nous avons

$$\int_0^{+\infty} \mathbb{k}_3(t) dt = \widehat{\mathbb{k}}_3(0) = N_3\widehat{\mathbb{k}}_3^*(0) + H_{33}\widehat{\Pi}_3(0) = N_3R_3 + H_{33}L_3 = 1 + H_{33}L_3 < 1, \text{ car}$$

$H_{33} < 0$, et

$$\int_0^{+\infty} \mathbb{k}_1(t) dt = \widehat{\mathbb{k}}_1(0) = N_1\widehat{\mathbb{k}}_1^*(0) = N_1R_1 = \frac{\delta^n k_3^n R_1}{\delta^n k_3^n + k_1^n (R_3 - 1)} < 1, \text{ car}$$

$$R_3 > 1 + \left(\frac{\delta k_3}{k_1}\right)^n (R_1 - 1).$$

Pour avoir la stabilité de u^{bl3} , nous avons besoin que $N_2 \mathbb{k}_2^*(0) < 1$.

1. Si $\alpha \geq \frac{k_3}{k_2} \delta$, nous avons $R_3 > 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\alpha k_2}\right)^n (R_2 - 1) := R_3^*$, alors

$$\int_0^{+\infty} \mathbb{k}_2(t) dt = \widehat{\mathbb{k}}_2(0) = N_2 \mathbb{k}_2^*(0) = N_2 R_2 = \frac{\delta^n k_3^n R_2}{\delta^n k_3^n + \alpha^n k_2^n (R_3 - 1)} < 1.$$
 A partir de la proposition 4.1, on conclut que l'état d'équilibre blaste $u^{bl3}(a)$ est localement asymptotiquement stable.

2. Si $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$ et $R_3 > 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\alpha k_2}\right)^n (R_2 - 1) := R_3^*$, alors

$$\int_0^{+\infty} \mathbb{k}_2(t) dt = \widehat{\mathbb{k}}_2(0) = N_2 \mathbb{k}_2^*(0) = N_2 R_2 = \frac{\delta^n k_3^n R_2}{\delta^n k_3^n + \alpha^n k_2^n (R_3 - 1)} < 1.$$
 A partir de la proposition 4.1, on conclut que l'état d'équilibre blaste $u^{bl3}(a)$ est localement asymptotiquement stable.

3. Pour $R_2 > 1$. Si $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$ et $R_3 < R_3^*$.

Tout d'abord, nous avons besoin de vérifier que $R_2 < R_3^*$.

Nous avons $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$, alors $1 < \frac{k_3 \delta}{k_2 \alpha}$. Donc, pour $R_2 > 1$ nous avons $R_2 < R_3^*$.

Par conséquent,

$$\int_0^{+\infty} \mathbb{k}_2(t) dt = \widehat{\mathbb{k}}_2(0) = N_2 \mathbb{k}_2^*(0) = N_2 R_2 = \frac{\delta^n k_3^n R_2}{\delta^n k_3^n + \alpha^n k_2^n (R_3 - 1)} > 1.$$
 A partir de la proposition 4.1, on conclut que l'état d'équilibre blaste $u^{bl3}(a)$ est instable.

Les résultats d'existence et de la stabilité des états d'équilibre sont présentés dans le tableau suivant.

Etats d'équilibre	Condition d'existence	Stabilité ou instabilité
$u^0 = (0, 0, 0)$	Toujours	Stable si $R_3 < 1$ Instable si $R_3 > 1$
$u^{bl1}(a) = (0, u_2^{bl1}(a), u_3^{bl1}(a))$	$\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta,$ $R_2 > 1$ et $R_3 < R_3^*$	
$u^{bl2}(a) = (0, u_2^{bl2}(a), 0)$	$R_2 > 1$	Instable
$u^{bl3}(a) = (0, 0, u_3^{bl3}(a))$	$R_3 > 1$	Stable si $\alpha \geq \frac{k_3}{k_2}\delta$ et $n \leq n_3$. Stable si $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta,$ $R_3 > R_3^*$ et $n \leq n_3$. Instable si $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta,$ $R_2 > 1$ et $R_3 < R_3^*$.
$u^p(a) = (u_1^p(a), 0, 0)$	$R_1 > 1$	Instable

TABLE 4.1 – Les résultats d'existence et de la stabilité des états d'équilibre de (4.1). Nous notons que pour $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$, nous n'avons aucune idée de la stabilité de $u^{bl1}(a)$.

En se basant sur les résultats antérieurs, nous pouvons déduire les figures suivantes.

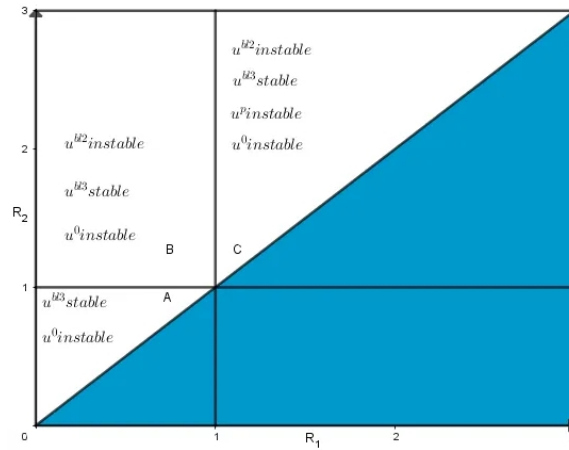


FIGURE 4.1 – Différentes zones d'existence et de la stabilité des états d'équilibres pour $\alpha \geq \frac{k_3}{k_2}\delta$, $1 < R_3 < R_3^*$ et $n \leq n_3$.

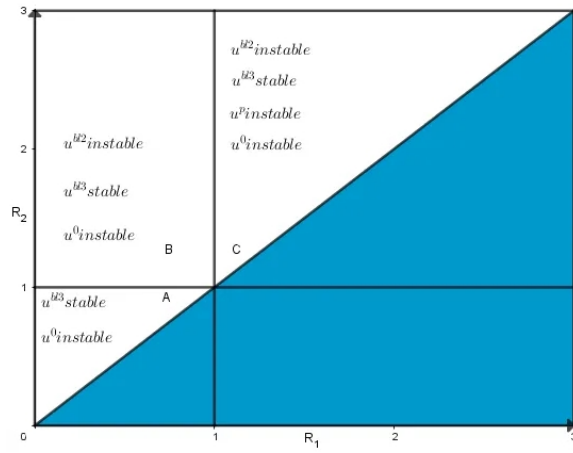


FIGURE 4.2 – Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibres pour $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$, $R_3 > R_3^* > 1$ et $n \leq n_3$.

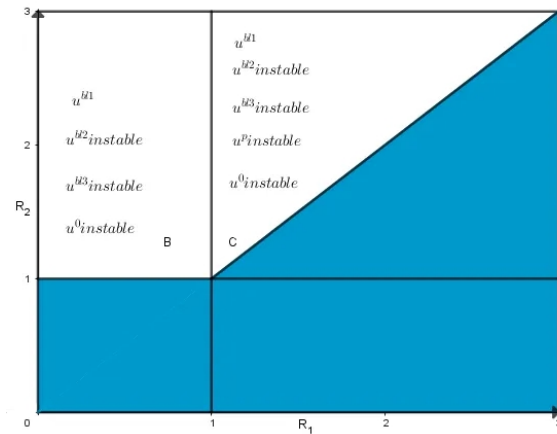


FIGURE 4.3 – Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibres pour $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$, $R_3 > 1$ et $n \leq n_3$.

Remarque 4.2 La zone **A** disparaît sachant que $R_2 > 1$ pour avoir $R_3^* > R_3 > R_2$.

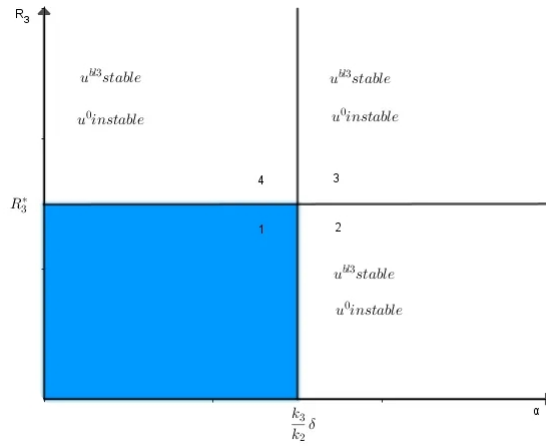


FIGURE 4.4 – Dans cette figure, nous remarquons la disparition de la zone **A** pour $R_2 < 1$ et $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$. Nous remarquons également que l'existence et la stabilité des états d'équilibres dans la zone **A** dépendent des valeurs de α , R_3 et $n \leq n_3$. Dans les quadrants 2, 3 et 4, l'état d'équilibre trivial u^0 instable tandis que l'état d'équilibre blaste $u^{bl3}(a)$ est toujours stable.

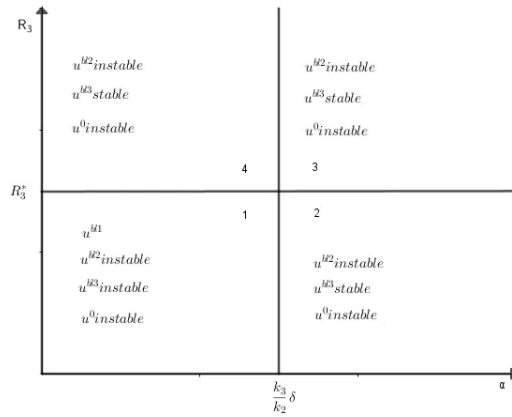


FIGURE 4.5 – Dans cette figure, nous remarquons le changement d'existence et de stabilité des états d'équilibres dans la zone **B**, en fonction des valeurs de α et R_3 , pour $R_1 < 1 < R_2$ et $n \leq n_3$. Nous remarquons également que l'état d'équilibre blaste u^{bl1} disparaît dans les quadrants 2, 3 et 4, et que l'état d'équilibre blaste u^{bl3} devient stable.

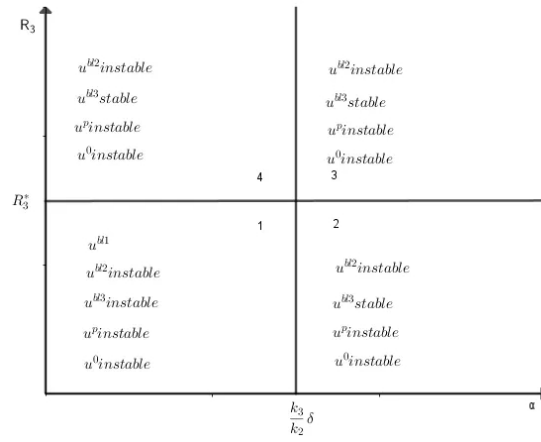


FIGURE 4.6 – Dans cette figure, nous remarquons le changement d’existence et de stabilité des états d’équilibres dans la zone **C**, en fonction des valeurs de α et R_3 . Pour $R_1 > 1$ et $n \leq n_3$, l’état d’équilibre non pathologique u^p apparaît et il est instable.

Remarque 4.3 Pour l’état d’équilibre blaste $u^{bl1}(\alpha)$, nous n’avons aucune idée de sa stabilité pour $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$.

Afin d'étudier le comportement asymptotique de l'état d'équilibre blaste $u^{bl1}(a)$, nous avons considéré le cas où les taux de division ϕ_i et de mortalité μ_i pour $i \in \{1, 2, 3\}$ sont constants. Nous avons obtenu un modèle EDO.

4.4 Le cas dans lequel les taux $\phi_{i,0}$ et μ_i sont constants pour $i \in \{1, 2, 3\}$

A partir de (4.1) et après intégration, nous obtenons le système suivant

$$\begin{cases} \dot{U}_1(t) = \frac{\phi_{1,0}\theta^n U_1(t)}{\theta^n + k_1^n (U_1(t) + U_2(t) + U_3(t))^n} - \mu_1 U_1(t), \\ \dot{U}_2(t) = \frac{\phi_{2,0}\theta^n U_2(t)}{\theta^n + k_2^n (U_1(t) + \alpha U_2(t) + \alpha U_3(t))^n} - \mu_2 U_2(t), \\ \dot{U}_3(t) = \frac{\phi_{3,0}\theta^n U_3(t)}{\theta^n + k_3^n (U_1(t) + \alpha U_2(t) + \delta U_3(t))^n} - \mu_3 U_3(t). \end{cases} \quad (4.39)$$

Avec les conditions initiales suivantes :

$$U_1(0) = \psi_1 \geq 0, U_2(0) = \psi_2 \geq 0 \text{ et } U_3(0) = \psi_3 \geq 0. \quad (4.40)$$

Les états d'équilibre de l'équation (4.39) sont l'état d'équilibre trivial $U^0 = (0, 0, 0)$ et les états d'équilibre non triviaux suivants

- L'état d'équilibre chronique $U^{ch1}(a) = (U_1^{ch1}(a), U_2^{ch1}(a), U_3^{ch1}(a))$, avec $U_i^{ch1} > 0$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.
- L'état d'équilibre chronique $U^{ch2}(a) = (U_1^{ch2}(a), U_2^{ch2}(a), 0)$, avec $U_i^{ch2} > 0$ pour $i \in \{1, 2\}$.
- L'état d'équilibre chronique $U^{ch3}(a) = (U_1^{ch3}(a), 0, U_3^{ch3}(a))$, avec $U_i^{ch3} > 0$ pour $i \in \{1, 3\}$.
- L'état d'équilibre blaste $U^{bl1} = (0, U_2^{bl1}(a), U_3^{bl1}(a))$, avec $U_i^{bl1} > 0$ pour $i \in \{2, 3\}$.
- L'état d'équilibre blaste $U^{bl2} = (0, U_2^{bl2}(a), 0)$, avec $U_2^{bl2}(a) > 0$.
- L'état d'équilibre blaste $U^{bl3} = (0, 0, U_3^{bl3}(a))$, avec $U_3^{bl3} > 0$.
- L'état d'équilibre non pathologique $U^p = (U_1^p(a), 0, 0)$, avec $U_1^p > 0$.

Cette section portera tout d'abord sur l'analyse de l'existence et de l'unicité de la solution globale positive. Nous étudierons ensuite l'existence d'états d'équilibre. Enfin, nous examinerons la stabilité des différents types d'états d'équilibre, les états triviaux, chroniques, blasts et non pathologiques.

4.4.1 Existence de la solution

Tout d'abord, nous allons étudier l'existence et l'unicité de la solution globale positive. Soit $F : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ donné par $F(U_1, U_2, U_3) = (F_1, F_2, F_3)(U_1, U_2, U_3)$. Où

$$\begin{cases} F_1(U_1, U_2, U_3) = \frac{\phi_{1,0}\theta^n U_1(t)}{\theta^n + k_1^n (U_1(t) + U_2(t) + U_3(t))^n} - \mu_1 U_1(t), \\ F_2(U_1, U_2, U_3) = \frac{\phi_{2,0}\theta^n U_2(t)}{\theta^n + k_2^n (U_1(t) + \alpha U_2(t) + \alpha U_3(t))^n} - \mu_2 U_2(t), \\ F_3(U_1, U_2, U_3) = \frac{\phi_{3,0}\theta^n U_3(t)}{\theta^n + k_3^n (U_1(t) + \alpha U_2(t) + \delta U_3(t))^n} - \mu_3 U_3(t). \end{cases}$$

Théorème 4.8 *Le système (4.39) avec les conditions initiales (4.40) admet une solution unique dans \mathbb{R}^3 .*

Preuve

F est une fonction de classe C^1 alors elle est localement lipschitzienne dans \mathbb{R}^3 . Selon le théorème de Cauchy-Lipschitz, le système (4.39) admet une solution unique dans \mathbb{R}^3 .

Théorème 4.9 *Le système (4.39) admet une solution unique positive dans \mathbb{R}_+^3*

Preuve

Considérons le système suivant

$$\begin{cases} \dot{U}_1 = F_1(U_1, U_2, U_3), \\ \dot{U}_2 = F_2(U_1, U_2, U_3), \\ \dot{U}_3 = F_3(U_1, U_2, U_3). \end{cases}$$

Nous avons

$$F_1(0, U_2, U_3) = 0 \geq 0 \text{ pour tous } (U_2, U_3) \in \mathbb{R}_+^2.$$

$F_2(U_1, 0, U_3) = 0 \geq 0$ pour tous $(U_1, U_3) \in \mathbb{R}_+^2$.

$F_3(U_1, U_2, 0) = 0 \geq 0$ pour tous $(U_1, U_2) \in \mathbb{R}_+^2$.

Alors le système (4.39) admet une solution unique positive dans \mathbb{R}_+^3 .

Théorème 4.10 *Le système (4.39) admet une solution unique positive globale dans \mathbb{R}_+^3 .*

Preuve

La solution du système (4.39) est bornée, alors Le système (4.39) admet une solution unique positive globale dans \mathbb{R}_+^3 .

4.4.2 Existence des états d'équilibres

Dans cette partie, nous allons étudier l'existence des états d'équilibre de (4.39).

Le système (4.39) admet un état d'équilibre (U_1^*, U_2^*, U_3^*) , si

$$\begin{cases} F_1(U_1^*, U_2^*, U_3^*) = 0, \\ F_2(U_1^*, U_2^*, U_3^*) = 0, \\ F_3(U_1^*, U_2^*, U_3^*) = 0. \end{cases}$$

Alors, nous avons

$$\begin{cases} \frac{\phi_{1,0}\theta^n U_1^*}{\theta^n + k_1^n (U_1^* + U_2^* + U_3^*)^n} - \mu_1 U_1^* = 0, \\ \frac{\phi_{2,0}\theta^n U_2^*}{\theta^n + k_2^n (U_1^* + \alpha U_2^* + \alpha U_3^*)^n} - \mu_2 U_2^* = 0, \\ \frac{\phi_{3,0}\theta^n U_3^*}{\theta^n + k_3^n (U_1^* + \alpha U_2^* + \delta U_3^*)^n} - \mu_3 U_3^* = 0. \end{cases} \quad (4.41)$$

Posons $\theta_i = \frac{\theta}{k_i}$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

A partir de l'équation (4.41), nous avons

$$\begin{cases} U_1^* + U_2^* + U_3^* = \theta_1 \sqrt[n]{\frac{\phi_{1,0}}{\mu_1} - 1}, \\ U_1^* + \alpha U_2^* + \alpha U_3^* = \theta_2 \sqrt[n]{\frac{\phi_{2,0}}{\mu_2} - 1}, \\ U_1^* + \alpha U_2^* + \delta U_3^* = \theta_3 \sqrt[n]{\frac{\phi_{3,0}}{\mu_3} - 1}. \end{cases} \quad (4.42)$$

Soient les hypothèses suivantes

Posons $\overline{R}_1 = \frac{\phi_{i,0}}{\mu_i}$ et $\overline{b}_1 = \sqrt[n]{\overline{R}_1 - 1}$ avec $\phi_{i,0} \geq \mu_i$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

A partir de (4.42), nous obtenons le système suivant

$$\begin{cases} U_1^* + U_2^* + U_3^* = \overline{b}_1, \\ U_1^* + \alpha U_2^* + \alpha U_3^* = \overline{b}_2, \\ U_1^* + \alpha U_2^* + \delta U_3^* = \overline{b}_3. \end{cases} \quad (4.43)$$

Puisque les systèmes (4.43) et (4.11) sont similaires, nous avons les théorèmes suivants

Théorème 4.11 *L'état d'équilibre non pathologique $U^p(a) = (\theta_1 \sqrt[n]{\overline{R}_1 - 1}, 0, 0)$ existe si $\overline{R}_1 > 1$, l'état d'équilibre blaste $U^{bl2}(a) = (0, \frac{\theta_2}{\alpha} \sqrt[n]{\overline{R}_2 - 1}, 0)$ existe si $\overline{R}_2 > 1$ et l'état d'équilibre blaste $U^{bl3}(a) = (0, 0, \frac{\theta_3}{\delta} \sqrt[n]{\overline{R}_3 - 1})$ existe si $\overline{R}_3 > 1$.*

Théorème 4.12 *Soit $\overline{R}_2 > 1$, alors l'état d'équilibre blaste $U^{bl1}(a) = (0, u_2^{bl1}(a), u_3^{bl1}(a))$ exist si $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$ et $\overline{R}_3 < 1 + (\frac{\delta k_3}{\alpha k_2})^n (\overline{R}_2 - 1)$.*

4.4.3 Stabilité des états d'équilibre

Dans cette partie, Nous allons analyser la stabilité des états d'équilibre du système (4.39). La méthode est basée sur la linéarisation du système (4.39).

Nous considérons la matrice jacobienne suivante.

$$J = \left(\frac{\partial F_i}{\partial U_j} \right)_{1 \leq i, j \leq 3}.$$

Avec

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial U_1} &= \frac{\phi_{1,0} \theta^n}{\theta^n + k_1^n (U_1 + U_2 + U_3)^n} - \frac{n \phi_{1,0} \theta^n k_1^n (U_1 + U_2 + U_3)^{n-1} U_1}{[\theta^n + k_1^n (U_1 + U_2 + U_3)^n]^2} - \mu_1, \\ \frac{\partial F_1}{\partial U_2} &= - \frac{n \phi_{1,0} \theta^n k_1^n (U_1 + U_2 + U_3)^{n-1} U_1}{[\theta^n + k_1^n (U_1 + U_2 + U_3)^n]^2}, \\ \frac{\partial F_1}{\partial U_3} &= - \frac{n \phi_{1,0} \theta^n k_1^n (U_1 + U_2 + U_3)^{n-1} U_1}{[\theta^n + k_1^n (U_1 + U_2 + U_3)^n]^2}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial F_2}{\partial U_1} &= -\frac{n\phi_{2,0}\theta^n k_2^n (U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3)^{n-1} U_2}{[\theta^n + k_2^n (U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3)^n]^2}, \\
\frac{\partial F_2}{\partial U_2} &= \frac{\phi_{2,0}\theta^n}{\theta^n + k_2^n (U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3)^n} - \frac{\alpha n\phi_{2,0}\theta^n k_2^n (U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3)^{n-1} U_2}{[\theta^n + k_2^n (U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3)^n]^2} - \mu_2, \\
\frac{\partial F_2}{\partial U_3} &= -\frac{\alpha n\phi_{2,0}\theta^n k_2^n (U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3)^{n-1} U_2}{[\theta^n + k_2^n (U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3)^n]^2}, \\
\frac{\partial F_3}{\partial U_1} &= -\frac{n\phi_{3,0}\theta^n k_3^n (U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3)^{n-1} U_3}{[\theta^n + k_3^n (U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3)^n]^2}, \\
\frac{\partial F_3}{\partial U_2} &= \frac{\alpha n\phi_{3,0}\theta^n k_3^n (U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3)^{n-1} U_3}{[\theta^n + k_3^n (U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3)^n]^2}, \\
\frac{\partial F_3}{\partial U_3} &= \frac{\phi_{3,0}\theta^n}{\theta^n + k_3^n (U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3)^n} - \frac{\delta n\phi_{3,0}\theta^n k_3^n (U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3)^{n-1} U_3}{[\theta^n + k_3^n (U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3)^n]^2} - \mu_3,
\end{aligned}$$

Alors, nous obtenons

$$\begin{aligned}
J &= \left(\frac{\partial F_i}{\partial U_j} \right)_{1 \leq i, j \leq 3} \\
&= \begin{pmatrix} \Lambda_1 - \mu_1 - \Sigma_1 U_1 & -\Sigma_1 U_1 & -\Sigma_1 U_1 \\ -\Sigma_2 U_2 & \Lambda_2 - \mu_2 - \alpha \Sigma_2 U_2 & -\alpha \Sigma_2 U_2 \\ -\Sigma_3 U_3 & \alpha \Sigma_3 U_3 & \Lambda_3 - \mu_3 - \delta \Sigma_3 U_3 \end{pmatrix}.
\end{aligned}$$

Où

$$\begin{aligned}\Sigma_1(U_1, U_2, U_3) &= \frac{n\phi_{1,0}\theta^n k_1^n (U_1 + U_2 + U_3)^{n-1}}{[\theta^n + k_1^n (U_1 + U_2 + U_3)^n]^2}, \\ \Sigma_2(U_1, U_2, U_3) &= \frac{n\phi_{2,0}\theta^n k_2^n (U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3)^{n-1}}{[\theta^n + k_2^n (U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3)^n]^2}, \\ \Sigma_3(U_1, U_2, U_3) &= \frac{n\phi_{3,0}\theta^n k_3^n (U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3)^{n-1}}{[\theta^n + k_3^n (U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3)^n]^2}, \\ \Lambda_1(U_1, U_2, U_3) &= \frac{\phi_{1,0}\theta^n}{\theta^n + k_1^n (U_1 + U_2 + U_3)^n}, \\ \Lambda_2(U_1, U_2, U_3) &= \frac{\phi_{2,0}\theta^n}{\theta^n + k_2^n (U_1 + \alpha U_2 + \alpha U_3)^n}, \\ \Lambda_3(U_1, U_2, U_3) &= \frac{\phi_{3,0}\theta^n}{\theta^n + k_3^n (U_1 + \alpha U_2 + \delta U_3)^n}.\end{aligned}$$

Théorème 4.13 .

1. Si $\overline{R_3} < 1$, alors l'état d'équilibre trivial U_0 est localement asymptotiquement stable.
2. Si $\overline{R_3} > 1$, alors l'état d'équilibre trivial U_0 est instable.

Preuve Au point $U_0 = (0, 0, 0)$, nous obtenons

$$J - \lambda I = \begin{pmatrix} \phi_{1,0} - \mu_1 - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \phi_{2,0} - \mu_2 - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \phi_{3,0} - \mu_3 - \lambda \end{pmatrix}.$$

Les valeurs propres de J sont les racines du polynôme caractéristique de J donné par

$$P(\lambda) = (\phi_{1,0} - \mu_1 - \lambda)(\phi_{2,0} - \mu_2 - \lambda)(\phi_{3,0} - \mu_3 - \lambda) = 0.$$

Les valeurs propres sont $\lambda_1 = \phi_{1,0} - \mu_1$, $\lambda_2 = \phi_{2,0} - \mu_2$ et $\lambda_3 = \phi_{3,0} - \mu_3$.

Si $\overline{R_3} < 1$, toutes les valeurs propres sont strictement négatives, alors l'état d'équilibre

trivial U^0 est localement asymptotiquement stable

Si $\overline{R_3} > 1$, $\lambda_3 > 0$, alors l'état d'équilibre trivial U^0 est instable.

Théorème 4.14 *Si $\overline{R_1} > 1$, alors l'état d'équilibre non pathologique U^p est instable.*

Preuve Au point U^p , nous obtenons

$$J - \lambda I = \begin{pmatrix} -\Sigma_1^p U_1^p - \lambda & -\Sigma_1^p U_1^p & -\Sigma_1^p U_1^p \\ 0 & \Lambda_2^p - \mu_2 - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \Lambda_3^p - \mu_3 - \lambda \end{pmatrix}.$$

Soient $\Lambda_i^p = \Lambda_i(U^p)$ et $\Sigma_i^p = \Sigma_i(U^p)$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

Les valeurs propres de J sont les racines du polynôme caractéristique de J donné par

$$P(\lambda) = (-\Sigma_1^p U_1^p - \lambda)(\Lambda_2^p - \mu_2 - \lambda)(\Lambda_3^p - \mu_3 - \lambda) = 0.$$

Les valeur propre sont $\lambda_1 = -\Sigma_1^p U_1^p$,

$$\lambda_2 = \Lambda_2^p - \mu_2 = \frac{\phi_{2,0}\theta^n}{\theta^n + k_2^n (U_1^p)^n} - \mu_2 = \frac{\phi_{2,0}\theta^n}{\theta^n + k_2^n (\overline{b_1})^n} - \mu_2 = \frac{\phi_{2,0}}{1 + \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (\overline{R_1} - 1)} - \mu_2,$$

$$\lambda_3 = \Lambda_3^p - \mu_3 = \frac{\phi_{3,0}\theta^n}{\theta^n + k_3^n (U_1^p)^n} - \mu_3 = \frac{\phi_{3,0}\theta^n}{\theta^n + k_3^n (\overline{b_1})^n} - \mu_3 = \frac{\phi_{3,0}}{1 + \left(\frac{k_3}{k_1}\right)^n (\overline{R_1} - 1)} - \mu_3.$$

Puisque $k_3 < k_1$, alors $\overline{R_3} > \overline{R_1} > 1 + \left(\frac{k_3}{k_1}\right)^n (\overline{R_1} - 1)$.

Par conséquent

$\lambda_3 > \frac{\phi_{3,0}}{\overline{R_3}} - \mu_3 = \mu_3 - \mu_3 = 0$, alors l'état d'équilibre non pathologique U^p est instable.

Théorème 4.15 *Si $\overline{R_2} > 1$, alors l'état d'équilibre blaste U^{bl2} est instable.*

Preuve Au point U^{bl2} , nous obtenons

$$J - \lambda I = \begin{pmatrix} \Lambda_1^{bl2} - \mu_1 - \lambda & 0 & 0 \\ -\Sigma_2^{bl2} U_2^{bl2} & -\Sigma_2^{bl2} U_2^{bl2} - \lambda & -\Sigma_2^{bl2} U_2^{bl2} \\ 0 & 0 & \Lambda_3^{bl2} - \mu_3 - \lambda \end{pmatrix}.$$

Soient $\Lambda_i^{bl2} = \Lambda_i(U^{bl2})$ et $\Sigma_i^{bl2} = \Sigma_i(U^{bl2})$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

Les valeurs propres de J sont les racines du polynôme caractéristique de J donné par

$$P(\lambda) = (\Lambda_1^{bl2} - \mu_1 - \lambda)(-\Sigma_2^{bl2} U_2^{bl2} - \lambda)(\Lambda_3^{bl2} - \mu_3 - \lambda) = 0.$$

Les valeurs propres sont

$$\lambda_1 = \Lambda_1^{bl2} - \mu_1 = \frac{\phi_{1,0}\theta^n}{\theta^n + k_1^n (U_2^{bl2})^n} - \mu_1 = \frac{\phi_{1,0}\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{\bar{b}_2}{\alpha}\right)^n} - \mu_1 = \frac{\phi_{1,0}}{1 + \left(\frac{k_1}{\alpha k_2}\right)^n (\bar{R}_2 - 1)} - \mu_1,$$

$$\lambda_2 = -\Sigma_2^{bl2} U_2^{bl2},$$

$$\lambda_3 = \Lambda_3^{bl2} - \mu_3 = \frac{\phi_{1,0}\theta^n}{\theta^n + k_1^n (\alpha U_2^{bl2})^n} - \mu_3 = \frac{\phi_{3,0}\theta^n}{\theta^n + k_3^n (\bar{b}_2)^n} - \mu_3 = \frac{\phi_{3,0}}{1 + \left(\frac{k_3}{k_2}\right)^n (\bar{R}_2 - 1)} - \mu_3.$$

Puisque $k_3 < k_2$, alors $\bar{R}_3 > \bar{R}_2 > 1 + \left(\frac{k_3}{k_2}\right)^n (\bar{R}_2 - 1)$.

Par conséquent

$$\lambda_3 > \frac{\phi_{3,0}}{\bar{R}_3} - \mu_3 = \mu_3 - \mu_3 = 0, \text{ alors l'état d'équilibre blaste } U^{bl2} \text{ est instable.}$$

Théorème 4.16 Soit $\bar{R}_3 > 1$.

1. Si $\alpha \geq \frac{k_3}{k_3}\delta$, alors l'état d'équilibre blaste U^{bl3} est localement asymptotiquement stable.
2. Si $\alpha < \frac{k_3}{k_3}\delta$ et $\bar{R}_3 > 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\alpha k_2}\right)^n (\bar{R}_2 - 1) =: \bar{R}_3^*$, alors l'état d'équilibre blaste U^{bl3} est localement asymptotiquement stable.
3. Si $\alpha < \frac{k_3}{k_3}\delta$, $\bar{R}_2 > 1$ et $\bar{R}_3 < 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\alpha k_2}\right)^n (\bar{R}_2 - 1) =: \bar{R}_3^*$, alors l'état d'équilibre blaste U^{bl3} est instable.

Preuve Au point U^{bl3} , nous obtenons

$$J - \lambda I = \begin{pmatrix} \Lambda_1^{bl3} - \mu_1 - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \Lambda_2^{bl3} - \mu_2 - \lambda & 0 \\ -\Sigma_3^{bl3} U^{bl3} & -\Sigma_3^{bl3} U^{bl3} & -\Sigma_3^{bl3} U^{bl3} - \lambda \end{pmatrix}.$$

Soient $\Lambda_i^{bl3} = \Lambda_i(U^{bl3})$ et $\Sigma_i^{bl3} = \Sigma_i(U^{bl3})$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

Les valeurs propres de J sont les racines du polynôme caractéristique de J donné par

$$P(\lambda) = (\Lambda_1^{bl3} - \mu_1 - \lambda)(\Lambda_2^{bl3} - \mu_2 - \lambda)(-\Sigma_3^{bl3} U^{bl3} - \lambda) = 0.$$

Les valeurs propres sont

$$\lambda_1 = \Lambda_1^{bl3} - \mu_1 = \frac{\phi_{1,0}\theta^n}{\theta^n + k_1^n (U_3^{bl3})^n} - \mu_1 = \frac{\phi_{1,0}\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{\bar{b}_3}{\delta}\right)^n} - \mu_1 = \frac{\phi_{1,0}}{1 + \left(\frac{k_1}{\delta k_3}\right)^n (\bar{R}_3 - 1)} - \mu_1,$$

$$\lambda_2 = \Lambda_2^{bl3} - \mu_2 = \frac{\phi_{2,0}\theta^n}{\theta^n + k_2^n (\alpha U_3^{bl3})^n} - \mu_2 = \frac{\phi_{2,0}\theta^n}{\theta^n + k_2^n \left(\frac{\alpha b_3}{\delta}\right)^n} - \mu_2 = \frac{\phi_{2,0}}{1 + \left(\frac{\alpha k_2}{\delta k_3}\right)^n (\overline{R_3} - 1)} - \mu_2,$$

$$\lambda_3 = -\Lambda_3^{bl3} U_3^{bl3} < 0.$$

Puisque $k_1 > k_3$, alors $k_1 > \delta k_3 \quad \forall \delta \in (0, 1)$, donc nous obtenons

$$\overline{R_3} > 1 + \left(\frac{\delta k_3}{k_1}\right)^n (\overline{R_1} - 1).$$

Par conséquent, nous avons $\lambda_1 < 0$.

Finalement, la stabilité de U^{bl3} dépend du signe de λ_2 .

1. Si $\alpha \geq \frac{k_3}{k_2} \delta$.

Nous avons $\overline{R_3} > 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\alpha k_2}\right)^n (\overline{R_2} - 1) =: \overline{R_3}^*$, alors

$$\lambda_2 = \frac{\phi_{2,0}}{1 + \left(\frac{\alpha k_2}{\delta k_3}\right)^n (\overline{R_3} - 1)} - \mu_2 < \frac{\phi_{2,0}}{\overline{R_2}} - \mu_2 = 0, \text{ donc l'état d'équilibre blaste}$$

U^{bl3} est localement asymptotiquement stable.

2. Si $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$ et $\overline{R_3} > \overline{R_3}^*$.

$$\lambda_2 = \frac{\phi_{2,0}}{1 + \left(\frac{\alpha k_2}{\delta k_3}\right)^n (\overline{R_3} - 1)} - \mu_2 < \frac{\phi_{2,0}}{\overline{R_2}} - \mu_2 = 0, \text{ donc l'état d'équilibre blaste}$$

U^{bl3} est localement asymptotiquement stable.

3. Si $\alpha < \frac{k_3}{k_3} \delta$ et $\overline{R_3} < \overline{R_3}^*$.

Tout d'abord, nous avons besoin de vérifier que $\overline{R_2} < \overline{R_3}^*$.

$\alpha < \frac{k_3}{k_3} \delta$ alors pour $\overline{R_2} > 1$ nous avons $\overline{R_2} < \overline{R_3}^*$, et donc $\overline{R_2} < \overline{R_3} < \overline{R_3}^*$.

Par conséquent

$$\lambda_2 = \frac{\phi_{2,0}}{1 + \left(\frac{\alpha k_2}{\delta k_3}\right)^n (\overline{R_3} - 1)} - \mu_2 < \frac{\phi_{2,0}}{\overline{R_2}} - \mu_2 = 0, \text{ alors l'état d'équilibre blaste}$$

U^{bl3} est instable.

Théorème 4.17 *Soit $\overline{R_2} < 1$. si $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$ et $\overline{R_3} < 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\alpha k_2}\right)^n (\overline{R_2} - 1)$ alors l'état d'équilibre blaste U^{bl1} est localement asymptotiquement stable.*

Preuve Au point U^{bl1} , nous obtenons

$$J - \lambda I = \begin{pmatrix} \Lambda_1^{bl1} - \mu_1 - \lambda & 0 & 0 \\ -\Sigma_2^{bl1} U_2^{bl2} & -\alpha \Sigma_2^{bl1} U_2^{bl1} - \lambda & -\alpha \Sigma_2^{bl1} U_2^{bl1} \\ -\Sigma_3^{bl1} U_3^{bl2} & -\alpha \Sigma_3^{bl1} U_3^{bl1} & -\delta \Sigma_3^{bl1} U_3^{bl1} - \lambda \end{pmatrix}.$$

Soient $\Lambda_i^{bl1} = \Lambda_i(U^{bl1})$ et $\Sigma_i^{bl1} = \Sigma_i(U^{bl1})$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

Les valeurs propres de J sont les racines du polynôme caractéristique de J donné par

$$\begin{aligned} P(\lambda) &= (\Lambda_1^{bl1} - \mu_1 - \lambda) [(-\alpha \Sigma_2^{bl1} U_2^{bl1} - \lambda)(-\delta \Sigma_3^{bl1} U_3^{bl1} - \lambda) - (-\alpha \Sigma_3^{bl1} U_3^{bl1})(-\alpha \Sigma_2^{bl1} U_2^{bl1})] \\ &= (\Lambda_1^{bl1} - \mu_1 - \lambda) (\lambda^2 + \lambda(\alpha \Sigma_2^{bl1} U_2^{bl1} + \delta \Sigma_3^{bl1} U_3^{bl1}) + \alpha(\alpha - \delta) \Sigma_2^{bl1} U_2^{bl1} \Sigma_3^{bl1} U_3^{bl1}) \\ &= 0. \end{aligned}$$

Nous avons

$$\lambda_1 = \Lambda_1^{bl1} - \mu_1 = \frac{\phi_{1,0} \theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{\bar{b}_2}{\alpha}\right)^n} - \mu_1 = \frac{\phi_{1,0}}{1 + \left(\frac{k_1}{\alpha k_2}\right)^n (\bar{R}_2 - 1)} - \mu_1.$$

Puisque $k_1 > \alpha k_2 \forall \alpha \in (0, 1)$, alors $\bar{R}_2 > \bar{R}_1 > 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (\bar{R}_1 - 1)$, donc nous avons

$$\lambda_1 = \frac{\phi_{1,0}}{1 + \left(\frac{k_1}{\alpha k_2}\right)^n (\bar{R}_2 - 1)} - \mu_1 < \frac{\phi_{1,0}}{\bar{R}_1} - \mu_1 = 0.$$

Posons $P_1(\lambda) = \lambda^2 + \lambda(\alpha \Sigma_2^{bl1} U_2^{bl1} + \delta \Sigma_3^{bl1} U_3^{bl1}) + \alpha(\alpha - \delta) \Sigma_2^{bl1} U_2^{bl1} \Sigma_3^{bl1} U_3^{bl1}$.

Nous avons $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$, alors $\alpha < \delta$ (car $k_2 > k_3$), donc les coefficients de $P_1(\lambda)$ sont positifs.

Si $\Delta \geq 0$, $\lambda_j < 0$ pour $j \in \{2, 3\}$.

Si $\Delta < 0$, $\Re(\lambda_j) < 0$ pour $j \in \{2, 3\}$.

Par conséquent, l'état d'équilibre U^{bl1} est localement asymptotiquement stable.

Les résultats d'existence et de la stabilité des états d'équilibre sont présentés dans le tableau suivant.

En se basant sur les résultats antérieurs, nous pouvons déduire les figures suivants

Etats diéquilibré	Condition d'existence	Stabilité ou instabilité
$U^0 = (0, 0, 0)$	toujours	Stable si $\bar{R}_3 < 1$ Instable si $\bar{R}_3 > 1$
$U^{bl1}(a) = (0, U^{bl1}(a)_2, U^{bl1}(a)_3)$	$\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$ $\bar{R}_2 > 1$ et $\bar{R}_3 < \bar{R}_3^*$	Stable
$U^{bl2}(a) = (0, U^{bl2}(a)_2, 0)$	$\bar{R}_2 > 1$	Instable
$U^{bl3}(a) = (0, 0, U^{bl3}(a)_3)$	$\bar{R}_3 > 1$	Stable si $\alpha \geq \frac{k_3}{k_2}\delta$ Stable si $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta, \bar{R}_3 > \bar{R}_3^*$ Instable si $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta, \bar{R}_2 > 1$ et $\bar{R}_3 < \bar{R}_3^*$
$U^p(a) = (U^p(a)_1, 0, 0)$	$\bar{R}_1 > 1$	Instable

TABLE 4.2 – Les résultats d'existence et de la stabilité des états d'équilibre de (4.1). Nous notons que pour $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$ nous avons trouvé que lorsque $U^{bl1}(a)$ existe, il est toujours stable.

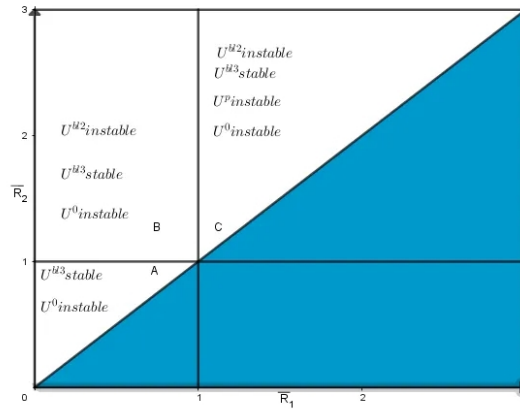


FIGURE 4.7 – Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibres pour $\alpha \geq \frac{k_3}{k_2}\delta, \bar{R}_3 > 1$ et $n \leq n_3$.

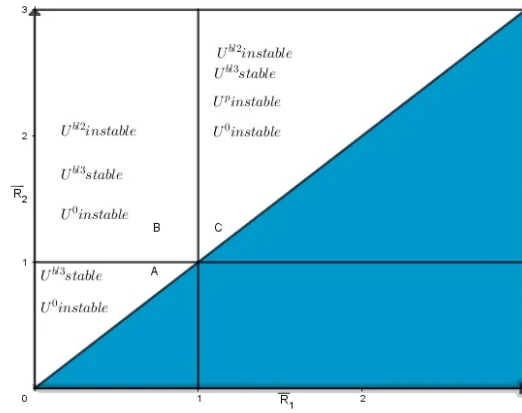


FIGURE 4.8 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibres pour $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$, $\overline{R}_3 > \overline{R}_3^* > 1$ et $n \leq n_3$.

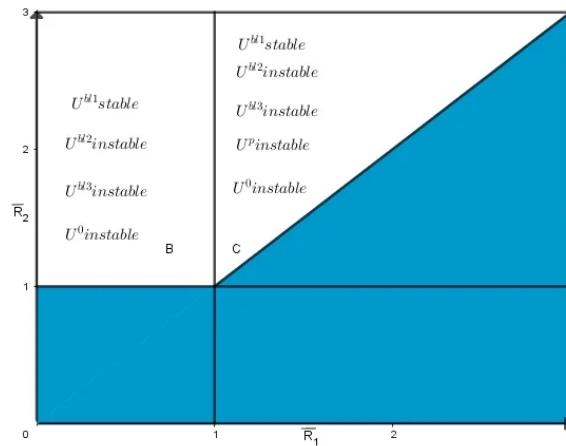


FIGURE 4.9 – Différentes zones d’existence et de stabilité des états d’équilibres pour $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$, $\overline{R}_3 > 1$ et $n \leq n_3$.

Remarque 4.4 La zone **A** disparaît sachant que $\overline{R}_2 > 1$ pour avoir $\overline{R}_3^* > \overline{R}_3 > \overline{R}_2$.

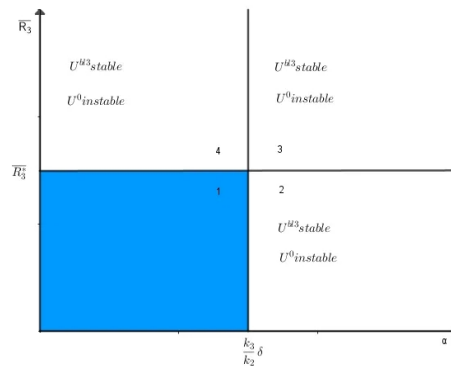


FIGURE 4.10 – Dans cette figure, Nous remarquons la disparition de la zone **A** pour $\overline{R}_2 < 1$ et $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$. Nous remarquons également que l’existence et la stabilité des états d’équilibres dans la zone **A** dépendent des valeurs de α , \overline{R}_3 et $n \leq n_3$. Dans les quadrants 2, 3 et 4, l’état d’équilibre trivial U^0 est instable tandis que l’état d’équilibre blaste U^{bl3} est toujours stable.

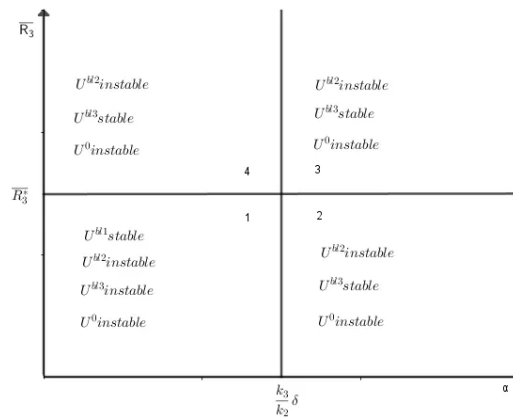


FIGURE 4.11 – Dans cette figure, nous remarquons le changement d’existence et de stabilité des états d’équilibres dans la zone **B**, en fonction des valeurs de α et \overline{R}_3 , pour $\overline{R}_1 < 1 < \overline{R}_2$ et $n \leq n_3$. Nous remarquons également que l’état d’équilibre blaste U^{bl1} disparaît dans les quadrants 2, 3 et 4. L’état d’équilibre blaste U^{bl3} devient stable.

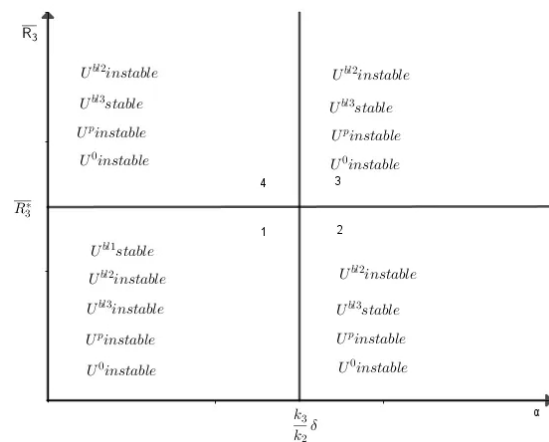


FIGURE 4.12 – Dans cette figure, nous remarquons le changement d’existence et de stabilité des états d’équilibre dans la zone **C**, en fonction des valeurs de α et \overline{R}_3 , pour $\overline{R}_1 > 1$ et $n \leq n_3$. Dans ce cas, l’état d’équilibre non pathologique U^p apparaît et il est instable.

Chapitre 5

Simulations numériques

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés aux simulations numériques afin d'illustrer nos résultats concernant la dynamique des cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et résistantes. Pour établir le schéma de notre système

$$\begin{cases} \frac{\partial x}{\partial t} + \frac{\partial x}{\partial a} = -d(a)x, & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial y}{\partial t} + \frac{\partial y}{\partial a} = -e(a)y, & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial z}{\partial t} + \frac{\partial z}{\partial a} = -f(a)z, & (t, a) \in (0, T) \times (0, A). \end{cases} \quad (5.1)$$

Avec les conditions au bord

$$\begin{cases} x(t, 0) = \int_0^A \phi(a, \int_0^A K_1(x(t, a) + y(t, a) + z(t, a))da)x(t, a)da, & t \in [0, T], \\ y(t, 0) = \int_0^A \Phi(a, \int_0^A K_2(x(t, a) + \alpha y(t, a) + \alpha z(t, a))da)y(t, a)da, & t \in [0, T], \\ z(t, 0) = \int_0^A \Phi(a, \int_0^A K_3(x(t, a) + \alpha y(t, a) + \delta z(t, a))da)z(t, a)da, & t \in [0, T]. \end{cases} \quad (5.2)$$

Et les données initiales

$$x(0, a) = \varphi_1(0, a), \quad y(0, a) = \varphi_2(0, a), \quad z(0, a) = \varphi_3(0, a), \quad a \in [0, A],$$

nous définissons une maille de rectangles dans $[0, A] \times [0, T]$.

Soit $\Delta_t = \frac{T}{M}$ et $\Delta_a = \frac{A}{N}$ les pas de temps et l'âge respectivement.

Les points de la maille sont données par

$$t_k = k\Delta_t, \quad k = 0, \dots, M, \quad a_j = j\Delta_a, \quad j = 0, \dots, N.$$

Nous définissons les approximations

$$x_j^k = x(t_k, a_j), \quad y_j^k = y(t_k, a_j), \quad z_j^k = z(t_k, a_j),$$

$$d_j = d(a_j), \quad e_j = e(a_j), \quad f_j = f(a_j),$$

$$\phi_j = \phi(a_j), \quad \Phi_j = \Phi(a_j), \quad \Phi_j = \Phi(a_j).$$

Nous discrétisons le système (5.1) en utilisant les approximations implicites suivantes

$$\frac{x_j^{k+1} - x_j^k}{\Delta_t} + \frac{x_j^{k+1} - x_{j-1}^{k+1}}{\Delta_a} = -d_j x_j^{k+1},$$

$$\frac{y_j^{k+1} - y_j^k}{\Delta_t} + \frac{y_j^{k+1} - y_{j-1}^{k+1}}{\Delta_a} = -e_j y_j^{k+1},$$

$$\frac{z_j^{k+1} - z_j^k}{\Delta_t} + \frac{z_j^{k+1} - z_{j-1}^{k+1}}{\Delta_a} = -f_j z_j^{k+1}.$$

Les conditions au bord (5.2) sont approximées par

$$x_0^k = \frac{\theta^n \Delta_a}{\theta^n + K_1 [\Delta_a \sum_{i=1}^{N-1} (x_i^k + y_i^k + z_i^k)]^n} \sum_{j=1}^{N-1} \phi_j x_j^k,$$

$$y_0^k = \frac{\theta^n \Delta_a}{\theta^n + K_2 [\Delta_a \sum_{i=1}^{N-1} (x_i^k + \alpha y_i^k + \alpha z_i^k)]^n} \sum_{j=1}^{N-1} \Phi_j y_j^k,$$

$$z_0^k = \frac{\theta^n \Delta_a}{\theta^n + K_3 [\Delta_a \sum_{i=1}^{N-1} (x_i^k + \alpha y_i^k + \delta z_i^k)]^n} \sum_{j=1}^{N-1} \Phi_j z_j^k,$$

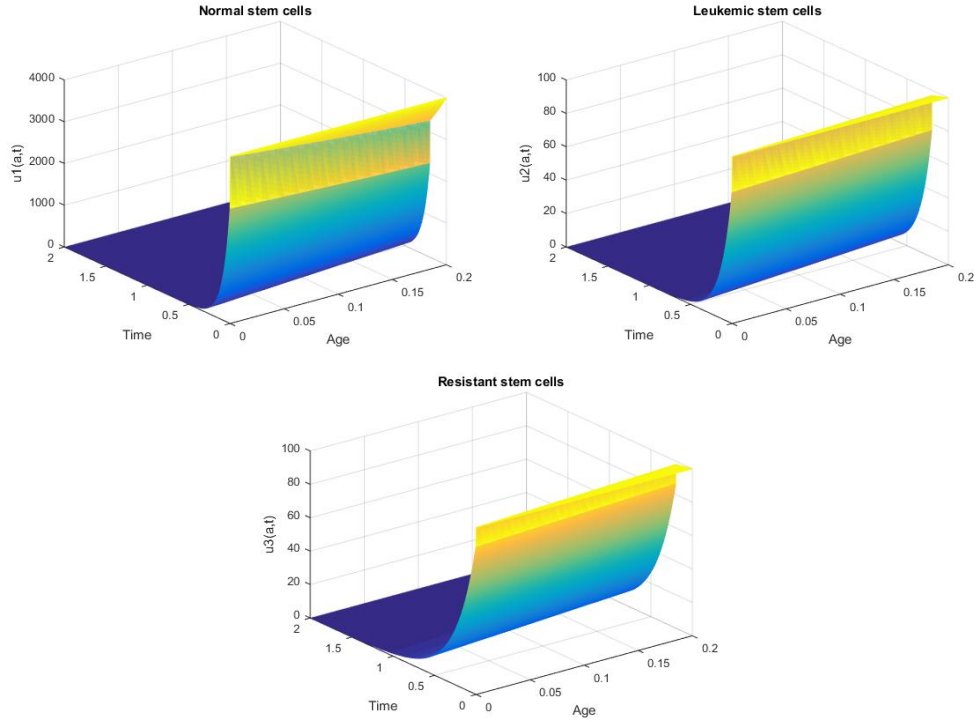


FIGURE 5.1 – Simulations numériques des cellules souches normales, leucémiques et résistantes avec les paramètres $c_1 = 0.7 < c_2 = 0.8 < c_3 = 0.9$, $\phi_{1,0} = c_1 \times e^{-a}$, $\phi_{2,0} = c_2 \times e^{-a}$, $\phi_{3,0} = c_3 \times e^{-a}$, $\mu_1 = 0.03$, $\mu_2 = 0.005$, $\mu_3 = 0.003$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $\alpha = 0.9$, $\delta = 0.01$, $n = 2$, $k_1 = 1 > k_2 = 0.9 > k_3 = 0.89$. Nous avons $R_1 = 0.67961 < R_2 = 0.79601 < R_3 = 0.89730 < 1$. Correspondant au seul état d'équilibre u^0 qui est stable (th 4.4). Toutes les cellules souches vont vers l'extinction.

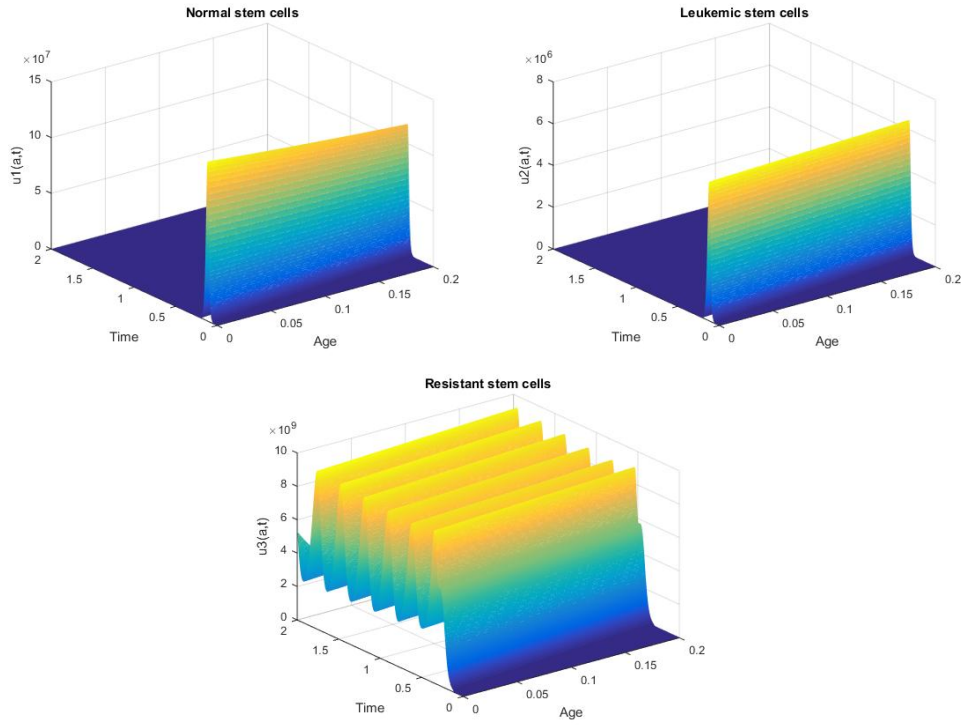


FIGURE 5.2 – Simulations numériques des cellules souches normales, leucémiques et résistantes avec les paramètres $c_1 = 3.9 < c_2 = 4 < c_3 = 4.7$, $\phi_{1,0} = c_1 \times e^{-a}$, $\phi_{2,0} = c_2 \times e^{-a}$, $\phi_{3,0} = c_3 \times e^{-a}$, $\mu_1 = 0.03$, $\mu_2 = 0.005$, $\mu_3 = 0.003$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $\alpha = 0.9$, $\delta = 0.01$, $n = 2 < n_3 = 157.58200$, $k_1 = 1 > k_2 = 0.9 > k_3 = 0.89$. Nous avons $1 < R_1 = 3.78640 < R_2 = 3.98009 < R_3 = 4.68594$, $R_3^* = 1.00035$, ($R_3 > R_3^*$, $\alpha > \frac{k_3}{k_2}\delta$ et $n < n_3$). Ce qui signifie que u^0 est instable (thm 4.4), u^p est instable (thm 4.5), u^{bl1} n'existe pas (thm 4.2), u^{bl2} instable (thm 4.6) et u^{bl3} est stable (thm 4.7).

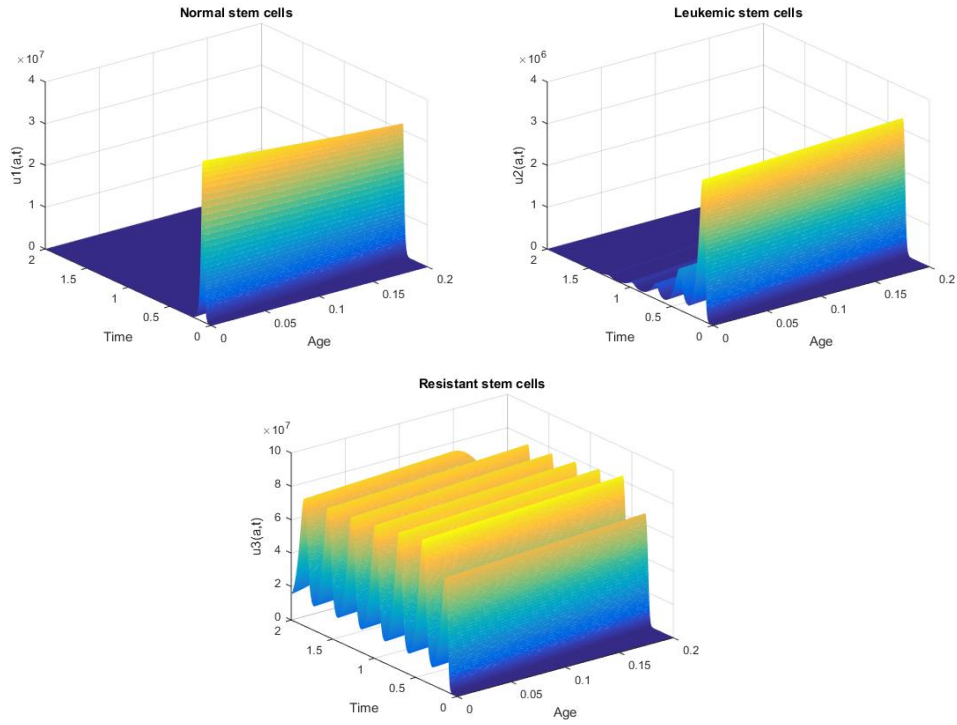


FIGURE 5.3 – Simulations numérique des cellules souches normales, leucémiques et résistantes avec les paramètres $c_1 = 3.9 < c_2 = 4 < c_3 = 4.7$, $\phi_{1,0} = c_1 \times e^{-a}$, $\phi_{2,0} = c_2 \times e^{-a}$, $\phi_{3,0} = c_3 \times e^{-a}$, $\mu_1 = 0.03$, $\mu_2 = 0.005$, $\mu_3 = 0.003$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $\alpha = 0.4$, $\delta = 0.5$, $n = 2 < n_3 = 157.58200$, $k_1 = 4 > k_2 = 3 > k_3 = 2.5$. Nous avons $1 < R_1 = 3.78640 < R_2 = 3.98009 < R_3 = 4.68594$, $R_3^* = 4.23361$, ($R_3 > R_3^*$, $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$ et $n < n_3$). Ce qui signifie que u^0 est instable (thm 4.4), u^p est instable (thm 4.5), u^{bl1} n'existe pas (thm 4.2), u^{bl2} instable (thm 4.6) et u^{bl3} est stable (thm 4.7).

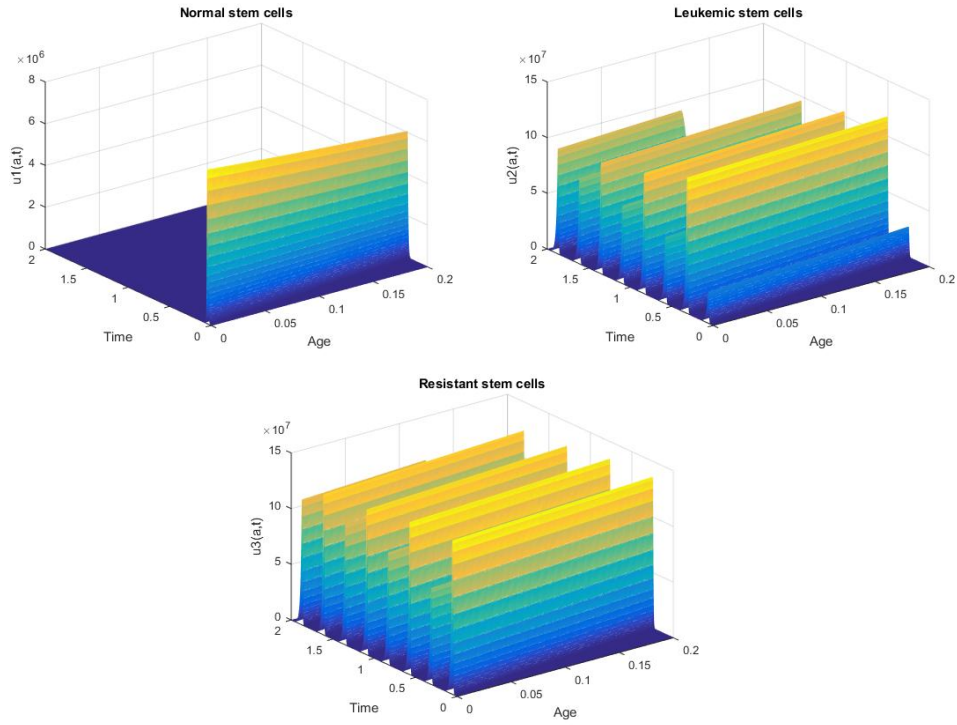


FIGURE 5.4 – Simulations numériques des cellules souches normales, leucémiques et résistantes avec les paramètres $c_1 = 3 < c_2 = 4 < c_3 = 4.5$, $\phi_{1,0} = c_1 \times e^{-a}$, $\phi_{2,0} = c_2 \times e^{-a}$, $\phi_{3,0} = c_3 \times e^{-a}$, $\mu_1 = 0.01$, $\mu_2 = 0.002$, $\mu_3 = 0.001$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $\alpha = 0.3$, $\delta = 0.5$, $n = 2$, $k_1 = 4 > k_2 = 3 > k_3 = 2.5$. Nous avons $1 < R_1 = 3.46534 < R_2 = 3.99600 < R_3 = 4.49101$, $R_3^* = 6.7793$, ($R_3 < R_3^*$ et $\alpha < \frac{k_3}{k_2} \delta$). Ce qui signifie que u^0 est instable (thm 4.4), u^p est instable (thm 4.5), u^{bl1} existe (thm 4.2), u^{bl2} instable (thm 4.6) et u^{bl3} est instable (thm 4.7).

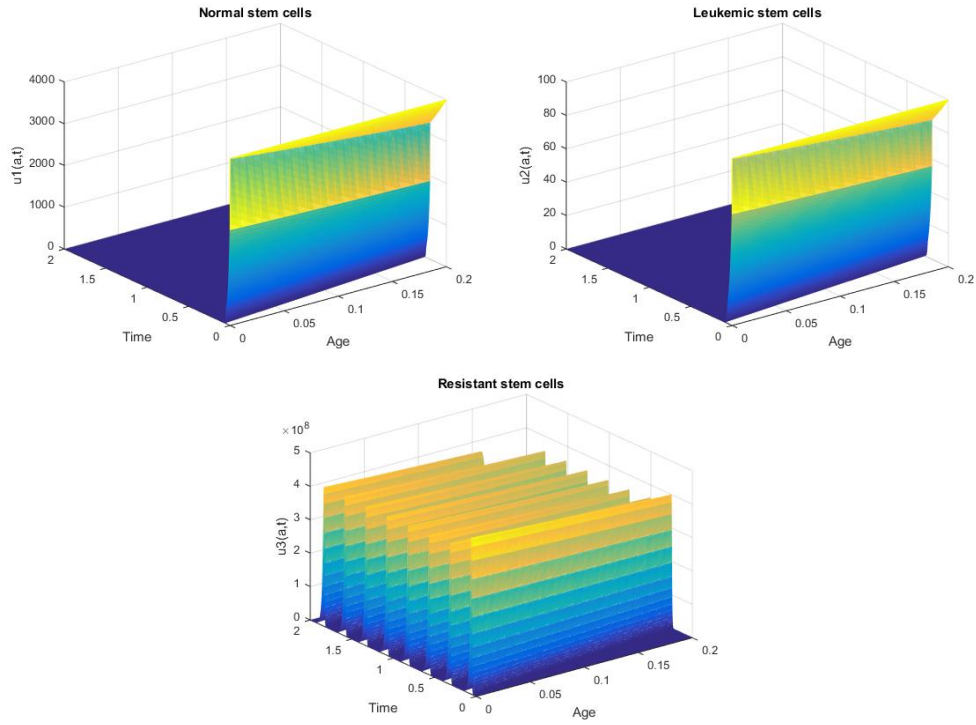


FIGURE 5.5 – Simulations numériques des cellules souches normales, leucémiques et résistantes avec les paramètres $c_1 = 0.6 < c_2 = 0.7 < c_3 = 4.5$, $\phi_{1,0} = c_1 \times e^{-a}$, $\phi_{2,0} = c_2 \times e^{-a}$, $\phi_{3,0} = c_3 \times e^{-a}$, $\mu_1 = 0.01$, $\mu_2 = 0.009$, $\mu_3 = 0.008$, $\theta = 1.62 \times 10^8$, $\alpha = 0.3$, $\delta = 0.5$, $n = 2 < n_3 = 106.31233$, $k_1 = 1.2 > k_2 = 1.1 > k_3 = 1$. Nous avons $1 < R_1 = 0.59405 < R_2 = 0.69375 < R_3 = 4.46428$, $R_3^* = 0.29696$, ($R_3 > R_3^*$, $\alpha < \frac{k_3}{k_2}\delta$ et $n < n_3$). Ce qui signifie que u_0 est instable (thm 4.4), u^{bl1} n'existe pas (thm 4.2) et u^{bl3} est stable (thm 4.7).

Conclusion

Dans ce mémoire, on a étudié un modèle mathématique structuré en âge de la leucémie qui décrit la dynamique des cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et résistantes. En se basant sur le contexte biologique et en particulier dans le cas de la leucémie myéloïde chronique, nous avons considéré que les taux de reproduction nets des cellules souches normales, leucémiques et résistantes respectent les inégalités suivantes $R_1 < R_2 < R_3$. Nous avons montré l'existence d'une solution unique globale positive et déterminé les conditions d'existence et de stabilité des états d'équilibres. Nos résultats indiquent que les paramètres de compétition α et δ , les taux de prolifération ϕ_i pour $i \in \{1, 2, 3\}$ et les taux de mortalité μ_i pour $i \in \{1, 2, 3\}$ sont cruciaux pour obtenir les états d'équilibres non triviaux et déterminer leurs zones de stabilité. Nous avons identifié différents états d'équilibres non triviaux, tels que les états d'équilibres blast u^{bl_i} pour $i \in \{1, 2, 3\}$ et l'état d'équilibre non pathologique u^p . De plus, nous avons souligné l'importance des taux de reproduction nets R_i pour $i \in \{1, 2, 3\}$ des cellules souches normales, leucémiques et résistantes dans l'existence et la stabilité des états d'équilibres. Ensuite, nous avons introduit de nouveaux seuils, y compris R_3^* , qui nous permettent de définir des zones d'existence et de stabilité représentées dans les figures 4.1-4.6. Dans les figures 4.1-4.2, nous remarquons que l'état d'équilibre trivial u^0 est instable et que l'état d'équilibre blaste u^{bl_3} est stable dans la zone **A**. En passant à la zone **B**, il y a l'apparition de l'état d'équilibre blaste u^{bl_2} qui est instable. Dans la zone **C**, l'état non pathologique u^p apparaît et il est instable.

Dans la figure 4.3, nous constatons l'apparition de l'état d'équilibre blaste u^{bl_1} avec aucune information concernant sa stabilité.

Afin d'étudier le comportement asymptotique de l'état d'équilibre blaste $u^{bl1}(a)$, nous avons considéré le cas où les taux de division ϕ_i et de mortalité μ_i pour $i \in \{1, 2, 3\}$ sont constants. Nous avons obtenu un modèle EDO, nous notons par \overline{R}_i ($i \in \{1, 2, 3\}$) les taux de reproduction nets des cellules souches normales, leucémiques et résistantes, U^0 est l'état d'équilibre triviale, U^{bli} sont les états d'équilibres blast pour $i \in \{1, 2, 3\}$ et U^p est l'état d'équilibre non pathologique, nous avons remarqué qu'il y a une analogie entre les taux de reproduction nets \overline{R}_i et R_i pour $i \in \{1, 2, 3\}$. Ensuite, nous avons présenté dans le tableau 4.4.3 les résultats de l'existence et la stabilité des états d'équilibre. Nous constatons que l'état d'équilibre blast U^{bl1} est stable lorsqu'il existe (voir figure 4.9).

A partir des simulations, nous montrons que dans certains cas, il y a des oscillations dans les différents types de cellules. Donc, il est possible d'obtenir des solutions périodiques.

Bibliographie

- [1] M. Adimy et F. Crauste, *Existence, positivity and stability for a model of cellular proliferation. Nonlinear Analysis RWA*6(2), 337–366, 2005.
- [2] M. Adimy, F. Crauste, et C. Marquet, *Asymptotic behavior and stability switch for a mature-immature model of cell differentiation. Nonlinear Analysis RWA* 11(4), 2913–2929, 2010.
- [3] M. Adimy, F. Crauste et S. Ruan, *Stability and Hopf bifurcation in a mathematical model of pluripotent stem cell dynamics, Nonlinear Analysis RWA* 6 (4), 651-670, 2005.
- [4] M. Adimy, O. Angulo, F. Crauste et J.C. L’opez-Marcos, *Numerical integration of a mathematical model of hematopoietic stem cell dynamics, Computers and Mathematics with Applications*56 (3),594-606, 2008.
- [5] P.Auger, C.Lett, J.C.Poggiale, *Modélisation mathématique en écologie*, Dunod, Paris, 2010.
- [6] V.Barroca, *Renouvellement des cellules souches :plasticité des progéniteurs germinaux et rôle du gène Fancg dans la fonction des cellules souches hématopoïétiques*, Thèse de doctorat, Université D’orléans, 2009.
- [7] C. Benosman, *Contrôle de la Dynamique de la Leucémie Myéloïde Chronique par Imatinib*, Thèse de doctorat, Université de Bordeaux 1, 2010.
- [8] S.Benzoni-Gavage, *Calcul différentiel et équations différentielles :Cours et exercices corrigés*, Dunod, Paris, 2010.
- [9] M. Bichet, *Stratégie Thérapeutique dans la LMC : Arrêt du traitement : Mythe ou Réalité*, Thèse de doctorat, Université de Lorraine, 2016.

- [10] B. G. Birkhead et W. M. Gregory, *A mathematical model of the effects of drug resistance in cancer chemotherapy*. *Math. Biosci.* **72**, 59–69, 1984.
- [11] M. Bouizem, M. Helal, B. Ainseba, et A. Lakmeche, *The role of the net reproduction rates on the persistence of Leukemia*, *Nonlinear Studies*, 2020.
- [12] M. Bouizem, *Modèles mathématiques structurés en âge*, Thèse de doctorat, Université de Sidi Bel Abbes, 2019.
- [13] H. Brezis, *Analyse fonctionnelle, Théorie et applications*, Dunod, Paris, 1999.
- [14] F.J. Burnsand et IF. Tannock, *On the existence of a G0-phase in the cell cycle*, *Cell Tissue Kinet* **3(4)**, 321–340, 1970 .
- [15] S.N. Catlin, P. Gutterop et J.L. Abkowitz, *The kinetics of clonal dominance in myeloproliferative disorders*, *Blood*, **106 (8)**, 2688-2692, 2005.
- [16] Colijn C. et M. C. Mackey, *A mathematical model of hematopoiesis ii. cyclical neutropenia*. *J. Theoret. Biol.* **237(2)**, 133–146, 2005.
- [17] F. Crauste, *Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles hyperboliques modélisant les processus de régulation des cellules sanguines - Applications aux maladies hématologiques cycliques*, Thèse de doctorat, Université de Pau et des Pays de l'Adour, 2005.
- [18] 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.
- [19] D. Dingli et F. Michor, *Successful therapy must eradicate cancer stem cells*, *Stem cells*, **24 (12)**, 2603-2610, 2006 .
- [20] D. Dingli, A. Traulsen et J.M. Pacheco, *Stochastic dynamics of hematopoietic tumor stem cells*, *Cell Cycle* **6 (4)**, 461-466, 2007.
- [21] D. Dingli et J.M. Pacheco, *Ontogenic growth of the hematopoietic stem cell pool in humans*, *Proc. R. Sci.B.* **274 (1624)**, 2497-2501, 2007.
- [22] F,Dubois, *Caractérisation et génération des lymphocytes B régulateurs à partir de cellules souches pluripotentes*, Université de Nantes, Thèse de doctorat, 2020.

- [23] J. Dyson, R. Vilella-Bressan et G.F. Webb, *Asynchronous exponential growth in an age structured population of proliferating and quiescent cells*, Mathematical Biosciences **177** , 73-83, 2002.
- [24] L.C.Evans, *Partial Differential Equations second edition*, American Mathematical Society **volume 19**,1997.
- [25] S.Giroux, *Analyse fonctionnelle de facteurs impliqués dans l'émergence des précurseurs hématopoïétiques de l'embryon de souris*,Thèse de doctorat, Université Paris-Sud XI, 2006.
- [26] R. Gonon-Demoulian, J. M. Goldman et F. E. Nicolini, *Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer*,Bull Cancer**101**, 56–67, 2014.
- [27] W. M. Gregory, B. G. Birkhead, et R. L. Souhami, *A mathematical model of drug resistance applied to treatment for small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol.* **6**, 457–461, 1988.
- [28] M.S. Joha, *Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique*, Thèse de doctorat, Université du droit et de la santé de Lille 2, 2009.
- [29] LG. Lajtha, *On DNA labeling in the study of the dynamics of bone marrow cell populations*, In Stohlman Jr.F.ed.*The Kinetics of Cellular Proliferation*, New York, Grune and Stratton, 173–82, 1959.
- [30] A. Lakmeche et O. Arino, *Nonlinear mathematical model of pulsed-therapy of heterogeneous tumors*, Nonlinear Analysis RWA, **2(4)**, 455–465, 2001.
- [31]] A. Lakmeche, M. Helal, et A. Lakmeche, *Pulsed chemotherapy model*, Electronic Journal of Mathematical Analysis and Applications **2(1)**, 127–148, 2014.
- [32] 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.
- [33] T. Leguay et F.X. Mahon, *Leucémie myéloïde chronique*, EMC-Hématologie **2 (3)**, 187-205, 2005.

- [34] M. C. Mackey, *A unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis*, *Blood***51(5)**, 941–956, 1978.
- [35] 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.)*. PrenticeHall, Inc., 151–181, 1997.
- [36] M. Mauzon, *Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques*, Thèse de doctorat, Université Henry Poincaré - Nancy 1 ,2011.
- [37] L. Meijer, *Le cycle de division cellulaire et sa régulation*, *Oncologie* **5** ,311-326 ,2003.
- [38] F. Michor, T. P. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N. Shah, C. L. Sawyers, et M. A. Nowak, *Dynamics of chronic myeloid leukemia*. *Nature* **435**, 1267–1270, 2005.
- [39] F. Michor , *Evolutionary dynamics of cancer*, Thèse de doctorat, Université de Harvard Cambridge Massachusetts, 2005.
- [40] J.D. Murray, *Mathematical Biology*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1993.
- [41] MURRAY R. SPIEGEL, Ph.D, *Theory and problems of Laplace transforms, Schaum's outline series*, 1965.
- [42] F. Muselli, *Nouvelles stratégie de sensibilisation des cellules souches leucémiques en ciblant l'axe BCR-ABL/BML1*, Thèse de doctorat, Université Côte d'Azur, 2020.
- [43] L. Norton et R. Simon, *Growth curve of an experimental solid tumor following radiotherapy*. *J. Natl. Cancer Institute* **58**,1735–1741, 1977.
- [44] P. Nowell et D. Hungerford, *A minute chromosome in human granulocytic leukemia*, *Science*, 132 (1960) 1497.
- [45] J. C. Panetta, *A logistic model of periodic chemotherapy with drug resistance*. *Appl. Math. Lett.* **10**, 123–127, 1997.

- [46] J. C. Panetta, *A mathematical model of periodically pulsed chemotherapy : Tumor recurrence and metastasis in a competitive environment*, Bulletin of Mathematical Biology **58**, 425–447, 1996.
- [47] H. Reinhard, *Equation différentielles Fondement et applications*, BORDAS, 1982.
- [48] H. Smith, *An Introduction to Delay Differential Equations with Sciences Applications to the Life*, Springer, 2010.
- [49] H.Sophie, les inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chez l'adulte, Thèse de doctorat ,Universite Henri Poincare - Nancy 1, 2010.
- [50] R. L. Souhami, W. M. Gregory et B. G. Birkhead, *Mathematical models in high-dose chemotherapy. Antibiot. Chemother.* **41**.
- [51] M. Tang, J. Foo, M. Gonen, J. Guilhot, F.X. Mahon et F. Michor, *Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to disparate outcomes of imatinib discontinuation trials*, Haematologica **97 (10)**, 1553-1561, 2012.
- [52] P.Treuil, *La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib*, *Actualités pharmaceutiques* **473**,25-30,2008.
- [53] G.F. Webb, *Theory of nonlinear age-dependent population dynamics*, Marcel Dekker, New York, 1985.
- [54] E. Venturino, *Nonlinearly interacting age-dependent populations*, Comput. Math. Applic., **13 (9-11)** (1987) 901-911.
- [55] M.Y. Zettam, *Sur certains modèles mathématiques en biologie et médecine*, Thèse de doctorat, Université Abou-bekr Belkaid, Tlemcen, 2021.