

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE & POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR & DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DJILLALI LIABES
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
SIDI BEL ABBES

THESE DE DOCTORAT ***En Sciences***

Présentée par

Mohammed BOUIZEM

Spécialité : MATHÉMATIQUES

Option : Systèmes Dynamiques

Intitulée

***Modèles mathématiques
structurés en âge***

Soutenu le 14/02/2019

Devant le jury composé de :

Président :

Mr. Soufiane MOKEDDEM, Professeur à l'université de Sidi Bel Abbès

Examineurs :

Mr. Sidi Mohammed BOUGUIMA, Professeur à l'université de Tlemcen

Mr. Mustapha YEBDRJ, Professeur à l'université de Tlemcen

Directeur de thèse :

Mr. Abdelkader LAKMECHE, Professeur à l'université de Sidi Bel Abbès

Co-Directeur de thèse :

Mr. Bedreddine AINSEBA, Professeur à l'université de Bordeaux 1 (France)

Remerciements

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

Je remercie spécialement le Professeur Bedreddine AINSEBA pour sa grande disponibilité, ses précieux conseils scientifiques et son encouragement. Merci infiniment pour m'avoir accueilli dans son unité. Mon passage dans son laboratoire à la pointe de la technique m'aura permis de développer de multiples compétences auxquelles il n'est pas toujours facile d'accéder.

J'adresse mes sincères remerciements au Professeur Soufiane MOKEDDEM, pour l'honneur qu'il me fait en présidant ce jury et pour sa grande disponibilité malgré un emploi du temps chargé.

Toute l'expression de ma profonde reconnaissance et ma grande gratitude s'adressent au Professeur Sidi Mohammed BOUIGUIMA et au Professeur Mustapha YEBDRI d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail et d'y consacrer une part de leur temps.

Je tiens également à remercier toute l'équipe du Laboratoire de biomathématiques de Sidi Bel Abbes ainsi que les différents membres des deux départements de mathématiques de Tlemcen et de Sidi Bel Abbes qui ont constitué un tournant décisif dans l'histoire de ma thèse.

Je voudrais remercier ceux sans qui tout ce travail n'aurait pas le même sens, la même

saveur. Merci à vous mes parents que dieu vous protège et vous préserve. vous êtes ceux qui connaissent la substantifique moëlle de mon effort abordé dans cette thèse. A tous mes amis, pour leur aide et leur implication à surmonter les embûches jonchant le chemin de la soutenance.

Je n'ai pas de mots suffisants pour remercier mon épouse qui m'a encouragé et m'a soutenu toutes ces années. A mes enfants Rayane, Houssam et Mehdi qui m'ont donné l'amour, le courage et l'esprit de vie.

A tous mes frères et mes sœurs. Je tiens à vous remercier du fond du coeur. Aussi incroyable que cela puisse paraître, votre investissement, aussi bien affectif que matériel, votre écoute, votre confiance et votre compréhension sont d'une constance sans faille, rassurante et stabilisante. Vous m'avez chaque jour permis d'avancer et finalement d'accomplir ce travail que je vous dédie. Merci.

Table des matières

Introduction	5
1 Sur la leucémie myéloïde chronique	9
1.1 Chromosome	10
1.2 Cycle cellulaire	13
1.3 Les cellules souches	16
1.4 L'hématopoïèse	20
1.4.1 Les compartiments de l'hématopoïèse	23
1.4.2 Les cellules sanguines	24
1.5 La Leucémie Myéloïde Chronique	27
1.5.1 La leucémie	27
1.5.2 Définition de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)	28
1.5.3 Mécanismes moléculaires	32
1.6 Traitements de la Leucémie Myéloïde Chronique	36
1.6.1 Chimiothérapie (Busulfan, Hydroxyurée)	37
1.6.2 La radiothérapie	37
1.6.3 Allogreffe, Autogreffe	37
1.6.4 L'interféron	38
1.6.5 Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib)	38
1.6.6 L'immunothérapie	40
1.6.7 Chronologie de certaines thérapies	41
1.7 Résistance et Persistance de la Leucémie Myéloïde Chronique	42

1.7.1	Résistance au système immunitaire	43
1.7.2	Résistance à la chimiothérapie	43
1.7.3	Résistance au traitement ciblé par l'imatinib mésylate	45
2	Quelques résultats mathématiques	47
2.1	Transformée de Laplace	47
2.1.1	Définitions et propriétés de la transformée de Laplace	47
2.1.2	Comportement asymptotique de la fonction d'origine	50
2.2	Equations Intégrales de Volterra	50
2.3	Quelques définitions et propriétés sur les espaces fonctionnels L^p	52
2.4	Quelques modèles mathématiques en dynamique des populations	54
2.5	Fonctions de Hill	64
2.6	Existence de solution du Modèle général	66
3	Analyse Mathématique d'un modèle structuré en âge sur la leucémie	73
3.1	Introduction	73
3.2	Existence et stabilité des états d'équilibre	75
3.2.1	Existence des états d'équilibre	76
3.2.2	Stabilité des états d'équilibre	78
3.3	Simulations numériques	89
3.4	Conclusion	95
4	Rôle des taux de reproduction nets \mathcal{R}_i dans l'évolution de la leucémie	97
4.1	Introduction	97
4.2	Existence des états d'équilibre	105
4.3	Stabilité des états d'équilibre	124
4.4	Simulations numériques	139
4.5	Conclusion	144
	Perspectives	145
	Bibliographie	147

Introduction

L'objet de notre thèse est l'analyse mathématique du processus de production des cellules sanguines. Ce travail présente un cas d'étude de la dynamique des populations, la population prise en compte ici est celle des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. La modélisation est effectuée grâce à un système d'équations aux dérivées partielles.

L'hématopoïèse est le processus physiologique de production de cellules sanguines, dans un état normal d'un adulte en bonne santé, la production quotidienne des cellules sanguines représente environ 10^{13} des cellules sanguines néoformées remplaçant un nombre équivalent de cellules détruites. L'hématopoïèse est un phénomène qui se déroule dans la moelle osseuse, elle permet la régulation du nombre de cellules sanguines dans le corps. Chaque cellule sanguine est produite à partir d'une cellule souche indifférenciée (voir [2], [3], [4], [12] et [89]). Au début des années 1960, Till et McCulloch [98] ont commencé à étudier ce phénomène. Mackey [88] a proposé le premier modèle mathématique sur l'hématopoïèse décrivant la dynamique des populations de cellules souches hématopoïétiques en s'inspirant des travaux de Lajtha [79] et de Burns et Tannock [21]. Dans [89], Mackey a développé un modèle mathématique qui est devenu une référence dans ce domaine. Le dysfonctionnement de l'hématopoïèse génère des maladies du sang comme le cas de la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui est un cancer du sang caractérisé par une prolifération excessive de certaines cellules sanguines (voir [99]). Cette maladie est une maladie myéloproliférative caractérisée par l'expansion d'un chromosome dans les cellules hématopoïétiques qui porte le nom de chromosome de Philadelphie (Ph). Le chromosome Ph résulte d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 (voir [23], [32], [33], [34], [84]

et [122]). La conséquence moléculaire de cette translocation est un nouveau gène de fusion, $BCR - ABL$, qui code une protéine active de manière constitutive appelée la tyrosine kinase. Cette protéine permet la phosphorylation des protéines effectrices conduisant à une prolifération cellulaire incontrôlée (voir [70]).

Dans Dingli et Michor [32], les auteurs ont considéré deux couches de différenciation hiérarchique du système hématopoïétique, les cellules souches et les cellules différenciées, leur modèle est donné par

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = [r_x\phi - d_0]x_0, \\ \frac{dx_1}{dt} = a_x x_0 - d_1 x_1, \\ \frac{dy_0}{dt} = [r_y\psi - d_0]y_0, \\ \frac{dy_1}{dt} = a_y y_0 - d_1 y_1, \end{array} \right.$$

où x_0 et x_1 désignent respectivement l'abondance des cellules souches normales et des cellules souches normales différenciées, les abondances des cellules souches leucémiques et des souches leucémiques différenciées sont désignées respectivement par y_0 et y_1 . Les cellules souches normales sont produites avec un taux r_x par jour et disparaissent avec un taux d_0 par jour. Les cellules différenciées normales sont produites à partir de cellules souches normales avec un taux de a_x par jour et disparaissent avec un taux d_1 par jour. Les cellules souches leucémiques se divisent avec un taux r_y par jour et disparaissent avec un taux d_0 par jour. Les cellules leucémiques différenciées sont produites à partir de cellules souches leucémiques avec un taux de a_y par jour et disparaissent avec un taux d_1 par jour. L'homéostasie des cellules souches normales et des cellules souches leucémiques est obtenue respectivement par les fonctions $\phi = 1/[1 + c_x(x_0 + y_0)]$ et $\psi = 1/[1 + c_y(x_0 + y_0)]$, c_x et c_y sont des paramètres de dimension. Dans [32], l'homéostasie ne dépend que des cellules souches.

Ainseba et Benosman [9] ont considéré la dynamique cellulaire lorsque l'homéostasie

dépend des cellules différenciées et des cellules souches, ils ont étudié le modèle suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_0}{dt} = n\phi(\epsilon_1(x_0 + y_0) + \epsilon_2(x_1 + y_1))x_0 - d_0x_0, \\ \frac{dx_1}{dt} = rx_0 - d_1x_1, \\ \frac{dy_0}{dt} = m\psi(\epsilon_1(x_0 + \alpha y_0) + \epsilon_2(x_1 + \alpha y_1))y_0 - g_0y_0, \\ \frac{dy_1}{dt} = qy_0 - g_1y_1, \end{array} \right.$$

où pour le premier scénario $\epsilon_1 = 0$ et $\epsilon_2 = 1$, pour le deuxième scénario $\epsilon_1 = 1$ et $\epsilon_2 = 0$ et pour le troisième scénario $\epsilon_1 = \epsilon_2 = 1$.

Pour un système structuré tenant en compte l'âge des cellules et leurs compétitions interspécifiques, Ainseba et Benosman [10] se sont basées sur le modèle précédent [9] et les modèles d'Adimy [5] et Dyson [38] pour développer et étudier le modèle suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t x + \partial_a x = -d_0(a)x, \\ \partial_t y + \partial_a y = -g_0(a)y, \\ x(t, 0) = \int_0^A \phi \left(\int_0^A k_1(a, a')(x + y)(t, a') da' \right) x(t, a) da, \\ y(t, 0) = \int_0^A \psi \left(\int_0^A k_2(a, a')(x + \alpha y)(t, a') da' \right) y(t, a) da, \\ x(0, a) = \varphi_1(a), \\ y(0, a) = \varphi_2(a), \end{array} \right.$$

où $x(t, a)$ et $y(t, a)$ désignent les densités des cellules souches hématopoïétiques normales et leucémiques à l'instant $t \in (0, T)$ et à l'âge $a \in (0, A)$, les $k_i (i = 1, 2)$ désignent les fonctions d'interaction, et α est un coefficient de compétition entre les cellules normales et leucémiques avec des valeurs dans $(0, 1)$. Les fonctions $d_0(a)$ et $g_0(a)$ désignent respectivement les taux de mortalité des cellules souches hématopoïétiques normales et leucémiques. En utilisant la fonctionnelle de Hill, l'homéostasie des cellules souches hématopoïétiques normales et leucémiques est donnée respectivement par

$$\phi \left(\int_0^A k_1(a, a')(x(t, a') + y(t, a')) da' \right) = \frac{\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1(a, a')(x(t, a') + y(t, a')) da' \right)^n},$$

et

$$\psi \left(\int_0^A k_2(a, a')(x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right) = \frac{\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2(a, a')(x(t, a') + \alpha y(t, a')) da' \right)^n}.$$

Ainseba et Benosman [10] ont étudiés l'existence du contrôle optimale. Dans plusieurs autres travaux, les scientifiques se sont intéressés au phénomène de la résistance, plusieurs d'entre eux ont considéré dans leurs modèles les cellules résistantes dans le cas de la leucémie myéloïde chronique (LMC), voir par exemple [70], [81], [82], [85], [90], [98], [100], [104], [106] et [114].

Inspiré par les travaux ci-dessus, nous allons considérer dans cette thèse un modèle mathématique structuré en âge pour la leucémie sans les cellules souches résistantes dans un premier temps et avec les cellules souches résistantes dans le second.

Cette thèse se compose de quatre chapitres.

Après l'introduction, le chapitre 1 est consacré à la partie biologique de notre phénomène pour exposer la problématique dans cette thèse. En effet, nous nous intéressons à synthétiser les connaissances actuelles sur les cellules de la moelle osseuse, leur micro-environnement ainsi que leur évolution dans le temps et par rapport à l'âge.

On trouve au chapitre 2, un rappel de quelques résultats mathématiques utiles pour la suite de cette thèse.

Dans le chapitre 3, nous considérons un modèle mathématique décrivant la dynamique de la population des cellules souches hématopoïétiques dans la leucémie myéloïde chronique. Nous étudions l'existence des états d'équilibre et leur stabilité. Ensuite nous donnons quelques simulations pour illustrer nos résultats.

Le chapitre 4 est consacré au cas d'un modèle mathématique contenant trois équations aux dérivées partielles décrivant la dynamique de la population de cellules souches hématopoïétiques dans la leucémie myéloïde chronique. Le modèle décrit l'évolution des cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et résistantes. Nous étudions les conditions d'existence et de stabilité des états d'équilibre. Enfin, des simulations numériques sont données pour illustrer nos résultats.

Chapitre 1

Sur la leucémie myéloïde chronique

L'homéostasie est le maintien de l'ensemble des paramètres physico-chimiques de l'organisme qui doivent rester relativement constants (glycémie, température, taux de sel dans le sang), il s'agit donc de retrouver un équilibre entre le nombre des cellules souches par auto-renouvellement et l'entrée en différenciation. Les cellules souches adultes sont dénommées selon leur tissu d'origine (cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse, cellules souches hématopoïétiques, cellules souches endothéliales, cellules souches dermiques, cellules souches épidermiques).

La moelle osseuse contient plusieurs types de cellules souches principalement les cellules souches hématopoïétiques donnant naissance aux différentes lignages des cellules sanguines, sans oublier que les cellules souches hématopoïétiques permettent à elles seules de recréer toutes les cellules sanguines. La prolifération maligne des cellules sanguines ou de leurs précurseurs entraîne la maladie du cancer du sang qu'on appelle leucémie, elle se présente sous deux formes : chronique et aiguë et suivant l'origine des cellules leucémiques, elle peut être myéloïde ou lymphoïde (voir [12], [13] et [70]). Depuis plusieurs années, en amont avec la chimiothérapie, le seul traitement curatif reconnu était l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques (voir [115]), après la grande majorité des patients recevait de l'interféron alpha, source d'effets indésirables importants et d'une efficacité souvent modérée (voir [120]). L'arrivée d'un traitement ciblé, l'imatinib mésylate, inhibiteur de plusieurs tyrosines kinases a constitué une révolution thérapeutique dans la prise en charge du cancer en général, et de cette

pathologie en particulier. Néanmoins, l'effet des mutations est directement impliqué dans la résistance des patients au traitement et représente un pourcentage variable selon la phase de la maladie (voir [85], [98], [104], [106] et [114]).

1.1 Chromosome

Un chromosome est un élément microscopique constitué d'ADN, qui est la molécule qui contient le code génétique, c'est à dire le code qui permettra la synthèse de toutes les protéines de notre organisme. Dans les cellules eucaryotes, les chromosomes se trouvent dans le noyau, où ils prennent la forme soit d'un bâtonnet, soit d'un écheveau. Dans les cellules procaryotes, les chromosomes se trouvent dans le cytoplasme, dans une région appelée nucléoïde (voir [73] et [123]).

Les chromosomes sont le support de l'information génétique. Ils contiennent les gènes et permettent leur distribution égale dans les deux cellules filles lors de la division cellulaire. L'ADN se condense progressivement au cours de la division cellulaire pour prendre une apparence caractéristique en forme de X à deux bras courts et deux bras longs, reliés par un centromère.

Les chromosomes sont souvent illustrés sous leur forme condensée et dupliquée (en métaphase de la mitose) et l'ensemble est représenté par un caryotype, ou une carte de chromosomes.

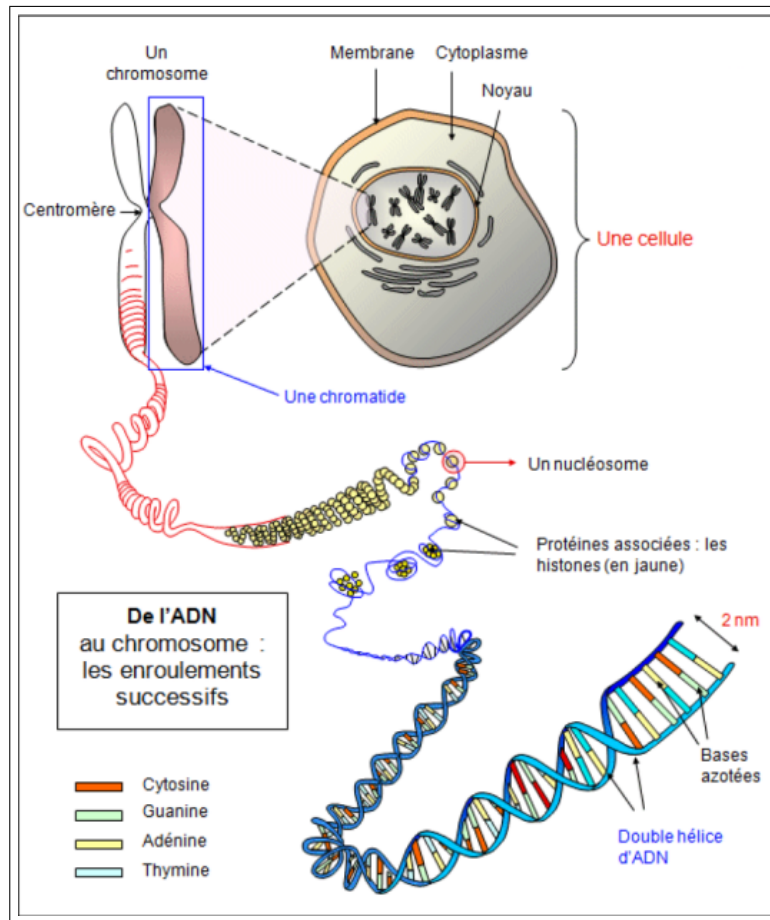


FIGURE 1.1 – Localisation des chromosomes dans une cellule, et structure en double hélice de l'ADN [73].

Chromosomes humains :

Une cellule normale humaine contient 23 paires de chromosomes homologues (22 paires d'autosomes numérotés de 1 à 22 et une paire de chromosomes sexuels), XX pour le sexe féminin, XY pour le sexe masculin. Une anomalie chromosomique est une anomalie soit du nombre de chromosomes (la trisomie 21 est la plus connue de ces anomalies) soit une anomalie de structure de ces chromosomes (chromosomes cassés, chromosomes réarrangés entre eux).

Chromosomes chez les eucaryotes :

Les eucaryotes possèdent de multiples chromosomes linéaires contenus dans le noyau cellulaire. Chaque chromosome a son propre centromère, avec un ou deux bras. Lors

de la mitose et de la méiose, le centromère permet l'assemblage des chromosomes aux microtubules, permettant ainsi leurs déplacements et leur répartition entre les deux cellules filles.

Réplication :

Après leur réplication pendant l'interphase du cycle cellulaire, les chromosomes sont composés de deux copies identiques de chromatides, attachées entre elles au niveau d'un centromère. Chaque chromatide est formée d'une molécule d'ADN (le nucléofilament) associée à des protéines histones assemblées en nucléosomes et des protéines non histones.

La mitose transmet la totalité des chromosomes aux cellules filles, tandis que la méiose ne transmet que la moitié du patrimoine génétique aux cellules filles, ce qui permet l'augmentation de la diversité du patrimoine génétique par le phénomène de recombinaison génétique.

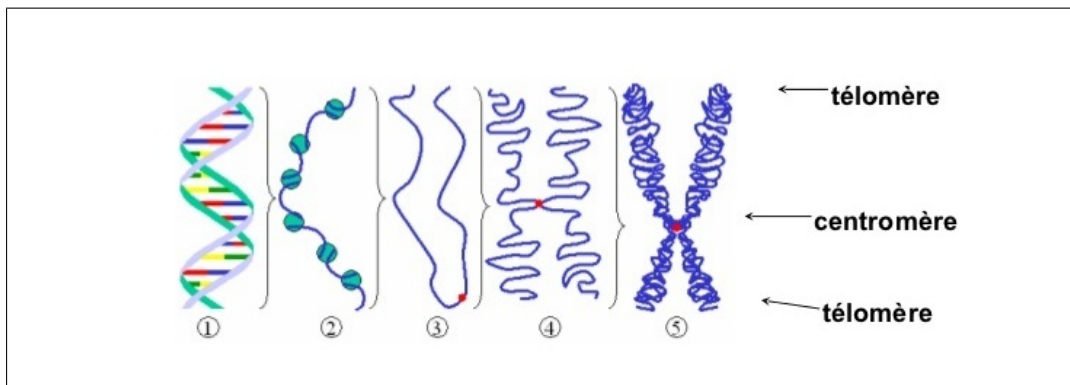


FIGURE 1.2 – Différents niveaux de condensation de l'ADN. (1) Brin bicaténaire d'ADN. (2) Brin de chromatine (ADN avec histones). (3) Chromosome au cours de l'interphase avec centromère. (4) Chromosome condensé au cours de la prophase. (Deux copies de la molécule d'ADN sont présentes) (5) au cours de la métaphase [123].

Caryotype :

Le caryotype est une représentation, sous forme de photographie, de l'ensemble des chromosomes d'une cellule, classés par paire et selon la taille. Il est généralement réalisé en vue de détecter d'éventuelles anomalies chromosomiques.

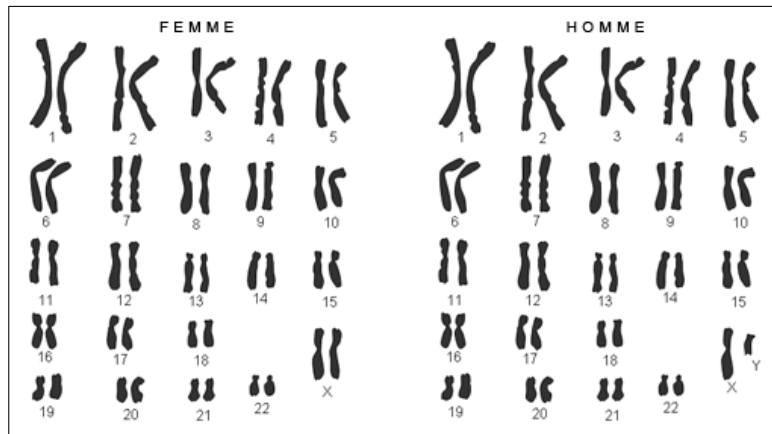


FIGURE 1.3 – Le caryotype humain (cas sain) [123].

Altérations des chromosomes :

La recombinaison chromosomique joue un rôle essentiel dans la diversité génétique. Si ces structures sont manipulées de façon incorrecte, par le biais de processus appelés translocation ou instabilité chromosomique, la cellule peut subir une catastrophe mitotique et meurt ou anormalement, elle peut se soustraire à l'apoptose conduisant à la progression du cancer. Les altérations des chromosomes sont :

- Les cassures chromosomiques, comme la délétion ou l'inversion.
- Les échanges de fragments entre chromosomes : translocation et insertion.
- La duplication.

1.2 Cycle cellulaire

Le cycle cellulaire correspond aux différentes étapes de vie d'une cellule. De la division de sa cellule mère jusqu'à sa propre division en deux cellules filles. Il comprend l'interphase et la phase mitotique (voir [27] et [94]).

a) L'interphase

L'interphase représente 90% du cycle cellulaire. Elle comprend la phase G_1 , la phase S et la phase G_2 .

- La phase G_1

C'est une phase de croissance cellulaire et de préparation à la réplication de l'ADN (environ 12h), dans cette phase les cellules passent par le point de non retour.

- La phase S

C'est la phase de synthèse de l'ADN, durant cette phase s'effectue la réplication de l'ADN (environ 8h). Elle se déroule dans le noyau de la cellule. Cette étape permet de former deux molécules d'ADN à partir d'une seule molécule initiale.

- La phase G_2

C'est la phase de croissance et de préparation à la mitose (environ 3h). C'est aussi une phase de vérification voire de réparation de l'ADN dupliqué dans la phase S . Si les dégradations sont importants, la cellule subit une mort programmée dite (apoptose).

b) La mitose

La mitose est la division cellulaire, elle forme deux cellules filles au patrimoine génétique identique entre elles et identique à celui de la cellule mère. La mitose est séparée en quatre phases différentes : la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase.

- Prophase

Condensation de la chromatine, disparition du nucléole, fragmentation de la membrane nucléaire, mise en place du fuseau mitotique.

- Métaphase

Les chromosomes se placent sur le plan équatorial de la cellule, les centrioles se placent aux pôles cellulaire et le fuseau de division se forme. Les microtubules se lient aux centromères.

- Anaphase

Séparation des chromatides sœurs. Le raccourcissement des microtubules entraînent les chromosomes à une chromatide vers les pôles cellulaires.

- Télophase

Les chromosomes se décondensent, l'enveloppe nucléaire se reforme, la cellule s'allonge. La télophase se termine par la cytotélorèse, division du cytoplasme, le cytosquelette permet l'étranglement de la cellule et sa division en deux cellules filles. Les cellules issues de la mitose peuvent commencer le cycle cellulaire ou devenir quiescentes (phase G_0). La mitose permet le renouvellement des cellules somatiques (cel-

lules du corps excepté les gamètes).

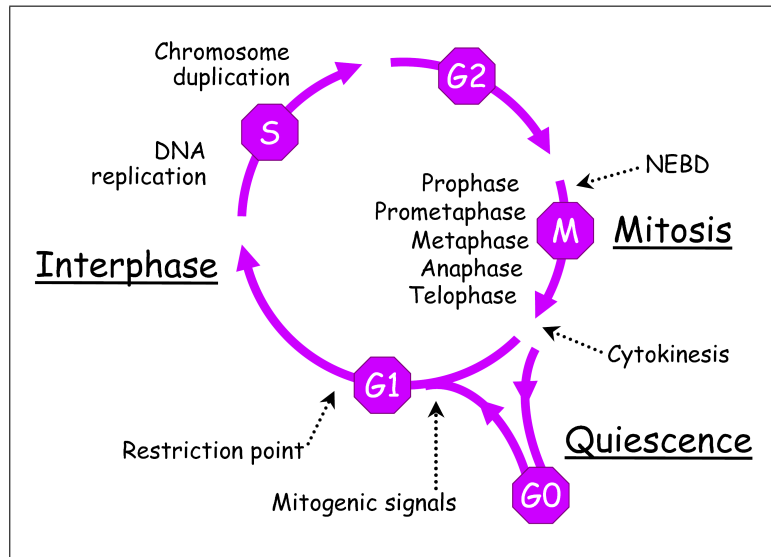


FIGURE 1.4 – Cycle cellulaire [94].

c) Régulation du cycle cellulaire

Les différents étapes de la phase de prolifération i.e. le passage de la cellule d'une étape à une autre est sujet à l'activation de certains récepteurs fixés sur la cellule. Les lauréats du Prix Nobel de Physiologie et Médecine remis en 2001 : Leland Hartwell, Timothy Hunt et Paul Nurse ont identifiés les protéines clés qui régulent le cycle cellulaire, ce sont les cyclines et les CDK (Cyclin Dependent Kinase) (voir [27] et [94]). Les cyclines sont une famille de plusieurs protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. Au moment d'agir pendant le cycle cellulaire d'une jeune cellule, les cyclines sont produites et interagissent avec leurs protéines CDK spécifiques afin de les activer en formant des facteurs de promotion de maturation, ce qui déclanchera le cycle cellulaire.

Les cyclines forment des sous unités de régulations et les CDK des sous unités catalytiques, les cyclines n'ont pas d'activité catalytique et les CDK sont inactives en l'absence d'une cycline partenaire. Quand elles sont activées par une cycline, les CDK produisent une réaction biochimique appelée phosphorylation qui active ou inactive les protéines cibles pour orchestrer une entrée coordonnée dans la phase qui suit dans

le cycle cellulaire.

1.3 Les cellules souches

Le concept de cellules souches est apparu dans les années 50, lorsqu'on a découvert que des mécanismes de régénération tissulaire existaient dans toutes les structures de l'organisme. La cicatrisation de la peau en est une illustration parfaite. Ces cellules régénératrices sont appelées les cellules souches, elles existent en faible proportion et servent à conserver et à réparer les tissus lésés. Présent dans chaque organe aux côtés de cellules différenciées et fonctionnelles, un contingent de cellules indifférenciées se maintient dans un état quiescent, jusqu'à ce que l'organisme à la suite de lésion, libère des signaux d'activation (facteurs de croissance) provoquant leur division.

Les cellules souches sont caractérisés par leur capacité de s'auto-renouveler par division cellulaire mitotique et se différencier en un large éventail de types de cellules spécialisées.

La division des cellules souches peut s'effectuer de manière symétrique, chaque cellule souche en donne deux qui resteront dans leur niche ou deux cellules différenciées et de manière asymétrique i.e. l'une des deux cellules filles reste dans la population des cellules souches pour entretenir et renouveler le nombre constant des cellules souches et l'autre rejoint le groupe de cellules en différenciation (progéniteurs) ou déjà différenciées, (voir Figure 1.5).

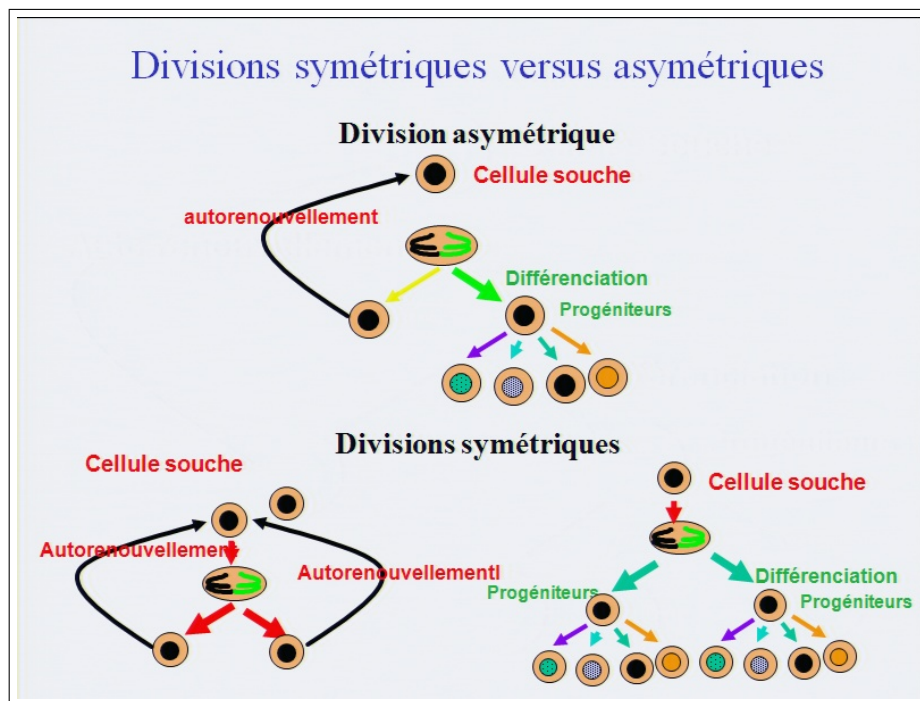


FIGURE 1.5 – Division symétrique et asymétrique [126].

On distingue plusieurs types de cellules souches selon leurs capacités de différenciation (voir [12], [55] et [92]), (voir Figure 1.6).

- Les cellules souches totipotentes

Les cellules souches totipotentes (toti = tout, potentes = puissantes) sont présentes dans les quatre premiers jours de l’embryon, elles sont les seules à permettre le développement d’un organisme entier. Ces cellules peuvent être différenciées en tout type cellulaire de l’organisme (cellules épithéliales, neuronales, hépatiques).

- Les cellules souches pluripotentes

Les cellules souches pluripotentes (pluri = plusieurs, potentes = puissantes) ont le potentiel de se différencier en toutes les cellules de l’embryon, elles ne sont plus capables de donner un individu complet, mais ont vocation à produire tous les types de cellules composant les organes et les tissus du corps nécessaires au développement

harmonieux des organes du fœtus.

- Les cellules souches multipotentes

Les cellules souches multipotentes (multi = beaucoup, potentes = puissantes) sont présentes dans l'embryon ou dans l'organisme adulte, elles peuvent se différencier en un grand nombre de types de cellules spécialisées d'un organisme mais conservent leur capacité à s'autorenouveler. Les premières cellules souches multipotentes mises en évidence sont les cellules souches hématopoïétiques.

- Les cellules souches unipotentes

Les cellules souches unipotentes (uni = unique, potentes = puissantes) n'engendrent que des cellules différenciées d'un seul type tissulaire et conservent certaines capacités d'auto-renouvellement et de prolifération.

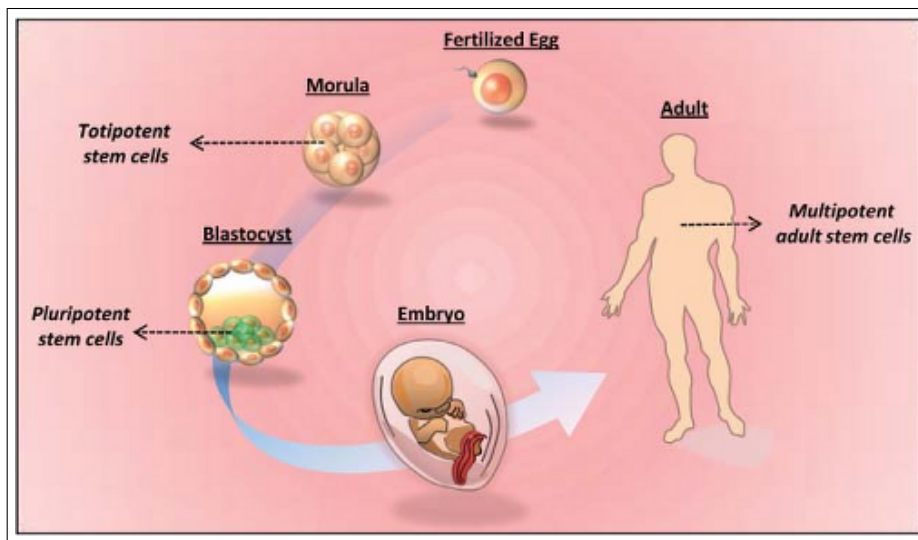


FIGURE 1.6 – Embryogenèse : Blastocyste et cellules souches embryonnaires [74].

Un autre type de classification des cellules souches se base sur leur localisation physiologique et le stade de développement de l'individu. On peut ainsi identifier trois grands types de cellules souches.

- Cellules souches embryonnaires

Ce sont des cellules pluripotentes situées dans la masse cellulaire interne de l'ovocyte fécondé au stade blastocyste 16 – 40 cellules (entre 5 à 7 jours de développement chez l'homme).

- Cellules souches fœtales (CSf)

Ces cellules multipotentes se retrouvent dans les tissus fœtaux à des stades plus avancés (5 à 9 semaines). Elles sont de deux types, somatiques et germinales.

1. *Les CSf germinales :*

Ces cellules formeront les gamètes, les spermatozoïdes et les ovocytes pour l'Humain. Elles seront le point de départ de tout embryon et elles permettent de transmettre au cours de la reproduction sexuée les mutations génétiques qu'elles pourront acquérir.

2. *Les CSf somatiques :*

Ces cellules formeront toutes les autres cellules de l'organisme, à l'exception des gamètes.

- Cellules souches adultes

Ces cellules se retrouvent dans les tissus adultes humains où elles participent au maintien d'un organe ou d'un tissu dans un état physiologique équilibré. Cela se fait grâce à leur capacité à se multiplier à l'identique (afin de renouveler les cellules sans épuiser le réservoir de cellules souches) et à se différencier pour acquérir les caractéristiques du tissu à réparer. Il existe deux types de cellules souches adultes, (voir Figure 1.7).

1. *Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) :*

Ce sont des cellules souches tissulaires, adultes, multipotentes à l'origine des lignages ostéoblastiques, chondroblastiques, elles donneraient également naissance aux cellules musculaires striées squelettiques et cardiaques voire des cellules d'origine non mésodermique, tels les hépatocytes ou les cellules neurales.

2. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

Ce sont des cellules souches responsable d'un renouvellement constant du sang, i.e. la production de milliards de cellules sanguines nouvelles chaque jour. En 1960 les scientifiques canadiens, Le Dr Ernest McCulloch et le Dr James Till [124] confirment l'existence de cellules souches hématopoïétiques. En 1963, ils mettent en évidence des cellules auto-renouvelables dans la moelle osseuse.

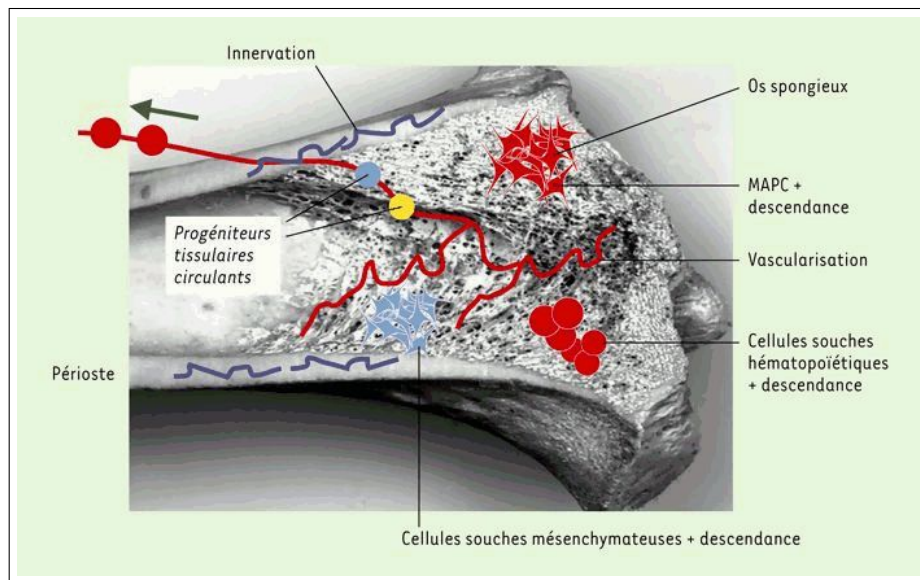


FIGURE 1.7 – Localisation et mouvement des CSM et CSH dans l'os [92].

1.4 L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la production des diverses cellules sanguines à partir de la cellule souche hématopoïétique, incluant des structures privilégiées pour la croissance des cellules de l'hématopoïèse, c'est-à-dire un micro environnement spécifique. L'hématopoïèse assure chaque jour une production quantitativement très importante d'environ 10^{13} cellules sanguines soit, par exemple, 2 millions d'hématies par seconde.

L'hématopoïèse primitive débute à J21 de la vie embryonnaire, elle dérive du mésoderme du sac vitellin, où se forment des îlots sanguins. Au sein des îlots sanguins les

cellules centrales se différencient en cellules érythroblastiques (nuclées) et les cellules de la périphérie forment les premières cellules endothéliales (vaisseaux primitifs). L'hématopoïèse définitive débute à partir de J28, les cellules souches hématopoïétiques apparaissent dans l'aorte dorsale de la région Aorte-Gonades-Mesonephros, ils vont ensuite coloniser le foie puis la rate. Après la naissance l'hématopoïèse est localisée exclusivement dans la moelle osseuse jusque l'âge de 5 ans, tous les os ont une activité hématopoïétique, par la suite cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques) (voir [6], [13] et [92]), (voir Figures 1.8 et 1.9).

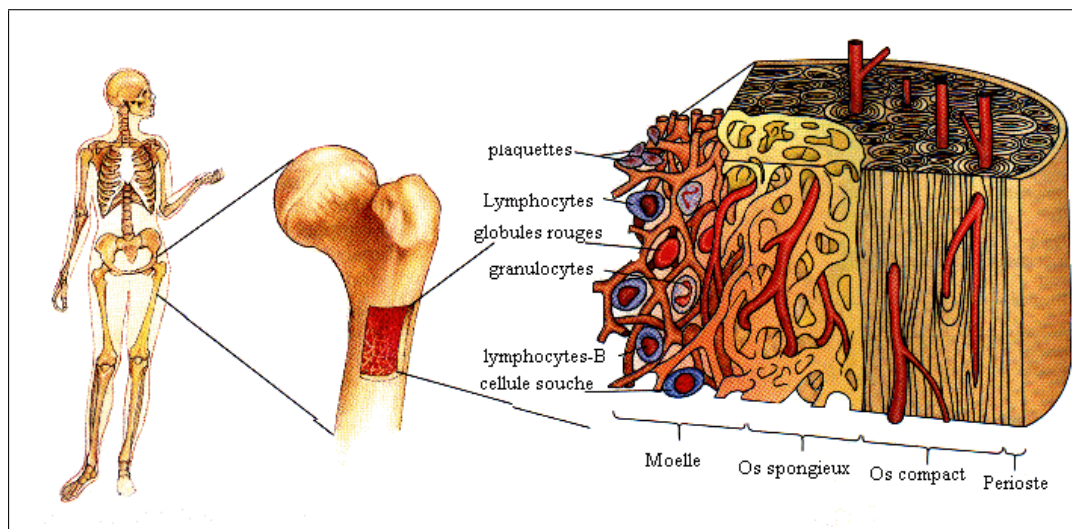


FIGURE 1.8 – Localisation de l'hématopoïèse [13].

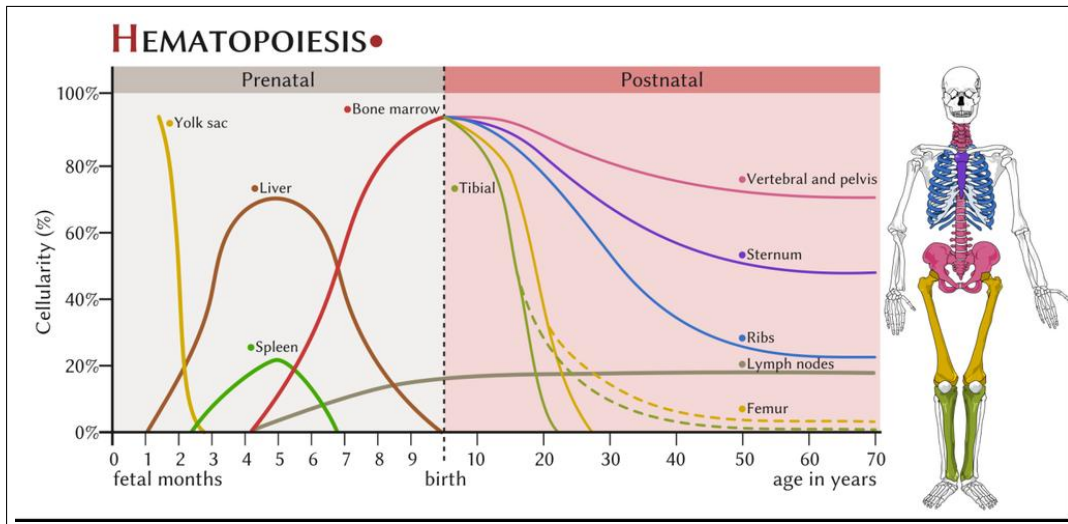


FIGURE 1.9 – Localisation de l'hématopoïèse en fonction de l'âge [47].

Pour assurer leur survie, leur différenciation, leur multiplication, leur maturation et donc une hématopoïèse efficace, les CSH ont besoin d'un microenvironnement médullaire spécifique, de vitamines et d'oligo-éléments comme les vitamines B9 et B12 mais surtout de facteurs de croissance spécifiques.

En fonction de leur site d'action au cours de l'hématopoïèse, on peut distinguer trois types de facteurs de croissance.

1. *Les facteurs de promotion :*

Ils augmentent le nombre des cellules souches en cycle cellulaire, ils sensibilisent les cellules souches multipotentes à l'action des autres facteurs de croissance.

2. *Les facteurs multipotents :*

Ils agissent sur les cellules souches les plus immatures après sensibilisation par les facteurs de promotion et ils permettent la survie et la différenciation des cellules souches.

3. *Les facteurs restreints :*

Ils agissent sur les cellules souches engagées et favorisent la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs.

1.4.1 Les compartiments de l'hématopoïèse

Toutes les cellules sanguines sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée dite cellule souche multipotente ou cellule souche primitive. Une cellule souche multipotente se différencie en progéniteurs, précurseurs et cellules matures (voir [49]).

a) Les progéniteurs

La première différenciation d'une cellule souche multipotente après sa mise en cycle se fait vers la lignée lymphoïde ou vers la lignée myéloïde. La cellule souche lymphoïde possède la potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes (T et B). La cellule souche myéloïde va poursuivre son programme de différenciation et donner naissance à des progéniteurs encore plus engagés. Les progéniteurs perdent progressivement leur capacité d'auto-renouvellement au fur et à mesure de leur avancement dans la différenciation.

b) Les précurseurs

Les précurseurs hématopoïétiques ne sont plus des cellules souches car ils ont perdus toute capacité d'auto-renouvellement, le compartiment des précurseurs a pour but la multiplication et la maturation cellulaire. Ils sont localisés dans la moelle osseuse et un précurseur peut donner naissance à 32 cellules filles.

c) Les cellules matures

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse, seules les cellules terminales matures vont passer dans le sang. Ce dernier ne représente qu'un lieu de passage et de transport entre le lieu de production (la moelle) et celui de leurs fonctions (les tissus).

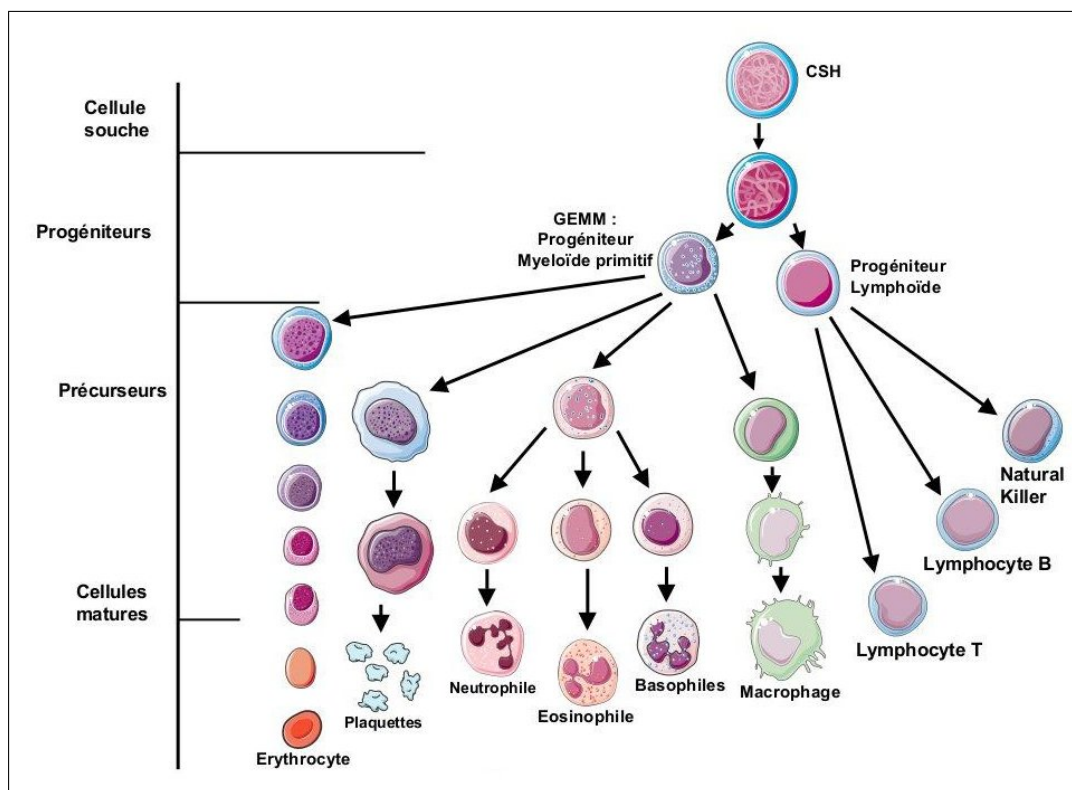


FIGURE 1.10 – Les compartiments de l’hématopoïèse [13].

1.4.2 Les cellules sanguines

Le sang est composé de cellules sanguines en suspension dans le plasma. L’ensemble est contenu dans les vaisseaux sanguins. Le volume total du sang d’un adulte humain est de 5 litres. Les cellules en suspension représentent 45% du volume total. Il existe plusieurs types cellulaires (voir [27]).

a) Les globules rouges

Ce sont des cellules dont le cytoplasme est riche en hémoglobine, elles assurent la circulation de l’oxygène et l’évacuation du dioxyde de carbone dans l’organisme, la durée de vie est de 120 jours.

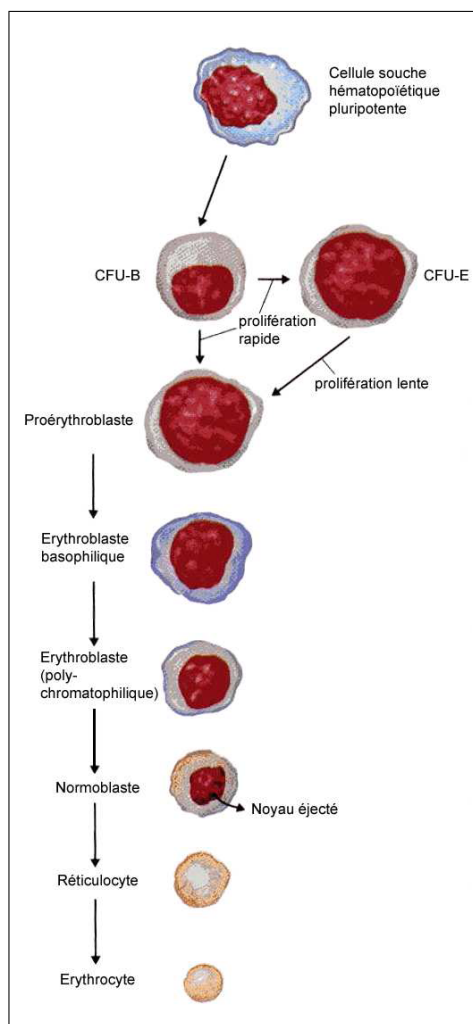


FIGURE 1.11 – Erythropoïèse [27].

b) Les globules blancs ou leucocytes

Ce sont des cellules du système immunitaire, elles sont présentes dans le sang, en cas d'infection ou de réaction inflammatoire le nombre des globules augmente, la durée de vie est de 24 heures, on retrouve trois principales classes de leucocytes.

1- *Les granulocytes :*

Elles sont réparties en trois catégories selon leurs rôles dans la défense de l'organisme.

On distingue les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles.

2- *Les lymphocytes :*

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

3- Les monocytes :

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

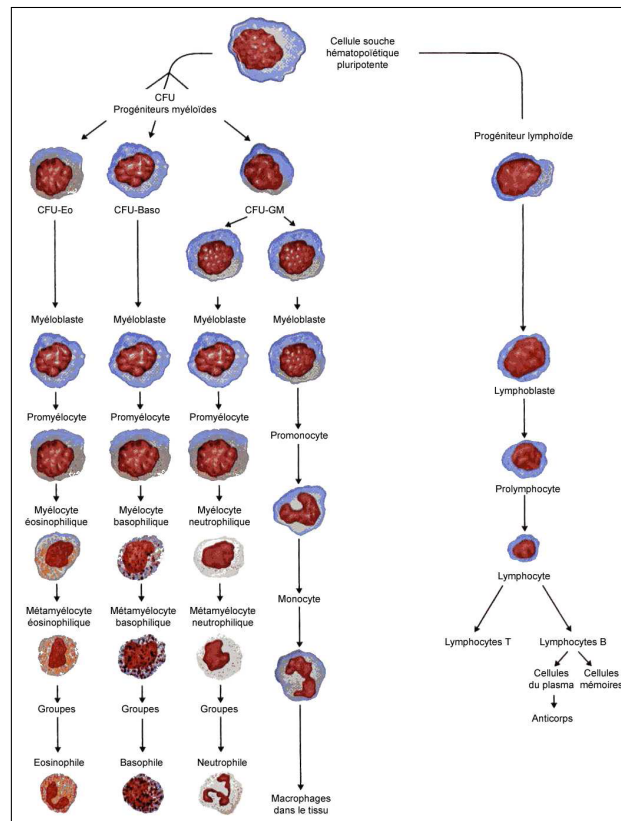


FIGURE 1.12 – Leukopoïèse [27].

c) Les plaquettes ou thrombocytes

Les plaquettes sanguines sont des petites cellules sans noyau que l'on trouve dans le sang comme les globules rouges et les globules blancs, elles ont un rôle primordial dans le processus de la coagulation, elles servent à éviter tout saignement à l'intérieur du corps, la durée de vie est de quelques jours.

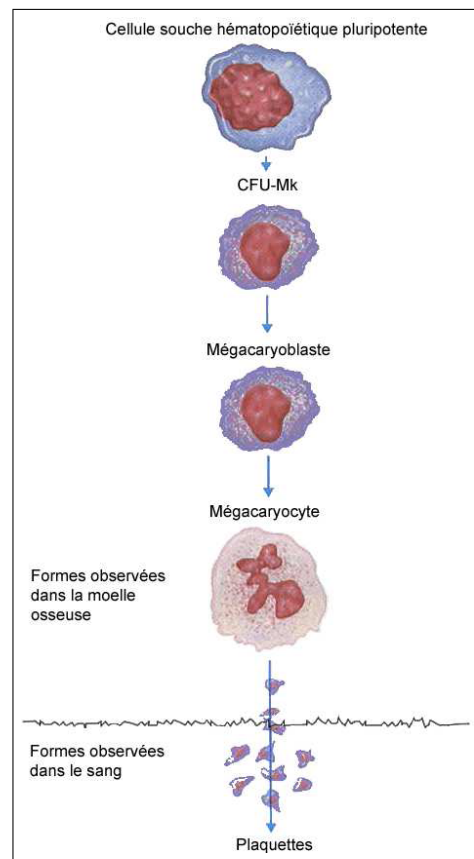


FIGURE 1.13 – Mégacaryopoïèse [27].

1.5 La Leucémie Myéloïde Chronique

1.5.1 La leucémie

La leucémie du grec Leukos qui signifie blanc est un cancer de la moelle osseuse et du sang, elle est caractérisée par une prolifération excessive des cellules sanguines, plus généralement les globules blancs (leucocytes). La leucémie fait partie d'un groupe encore plus large de maladies appelées tumeurs hématologiques. Elle se présente en deux formes : chronique et aiguë.

– *La leucémie aiguë* :

C'est une leucémie caractérisée par la prolifération rapide de cellules immatures du sang, anormales histologiquement et inefficaces fonctionnellement. La leucémie

aiguë apparaît chez l'enfant et le jeune adulte.

– *La leucémie chronique* :

Au contraire de la leucémie aiguë, les cellules cancéreuses sont plus matures, bien que toujours anormales et passant dans le sang, l'évolution se fait pendant des mois voire des années. La leucémie chronique apparaît principalement chez les personnes âgées.

1.5.2 Définition de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif résultant de l'activation d'un progéniteur hématopoïétique pluripotent par un processus d'oncogénèse. Elle est associée à une expansion clonale anormale de cellules de la lignée granuleuse (voir Figure 1.14) .

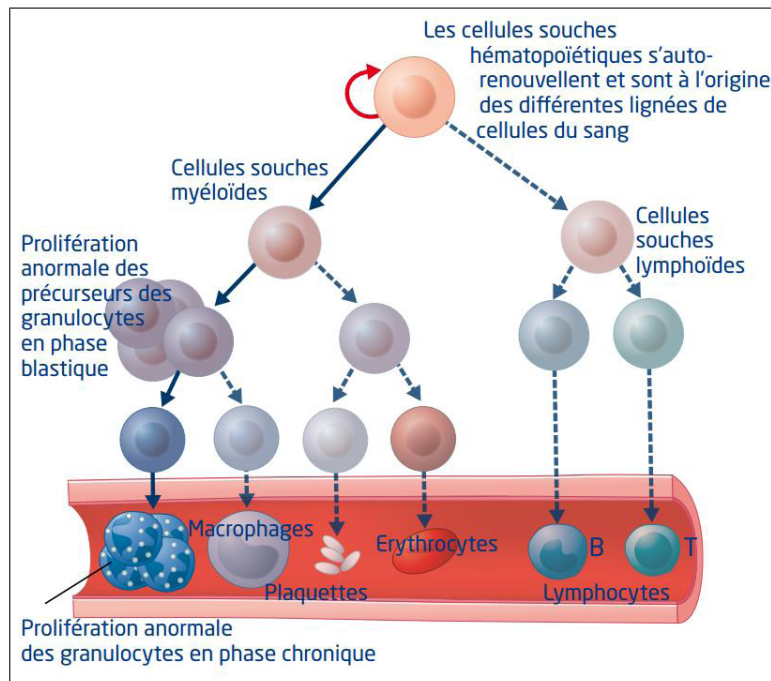


FIGURE 1.14 – Expansion de la lignée granulocytes dans la LMC [53].

Myéloïde se rapporte au précurseur myéloïde qui est touché dans la moelle osseuse où sont produites les cellules du sang. Et le terme de chronique se rapporte à l'installation progressive et l'évolution lente dans un premier temps.

La population cellulaire en cause porte régulièrement une anomalie chromosomique caractéristique, la translocation (t9;22) qui entraîne la mise en contact du gène ABL (Abelson) situé sur le chromosome 9 avec une région du chromosome 22 contenant le gène BCR (Breakpoint Cluster Region), c'est une anomalie chromosomique acquise (dite chromosome de philadelphie) qui génère une protéine dite tyrosine kinase, (voir Figure 1.16), (voir [14], [84] et [98]).

La protéine tyrosine kinase est produite principalement par le gène abelson, son rôle dans la cellule est de capter des groupements de phosphates et de les transférer à d'autres protéines pour fonctionner. La protéine tyrosine kinase Abelson possède une poche spéciale où vient se nicher ces groupements de phosphates afin de les transporter. Dans la LMC, l'échange du matériel chromosomique, entre le chromosome 9 et 22 conduit au rapprochement et à la fusion des gènes ABL et BCR qui, à l'état normal sont séparés et la, vont se trouver rapproché et du fait de ce rapprochement, la protéine tyrosine kinase ABL va s'emballer et capter de plus en plus de phosphate sans arrêt, elle les met dans sa poche et active les autres protéines d'une façon débridée beaucoup trop par rapport à la normale d'où la LMC, (voir Figures 1.15, 1.16 et 1.17).

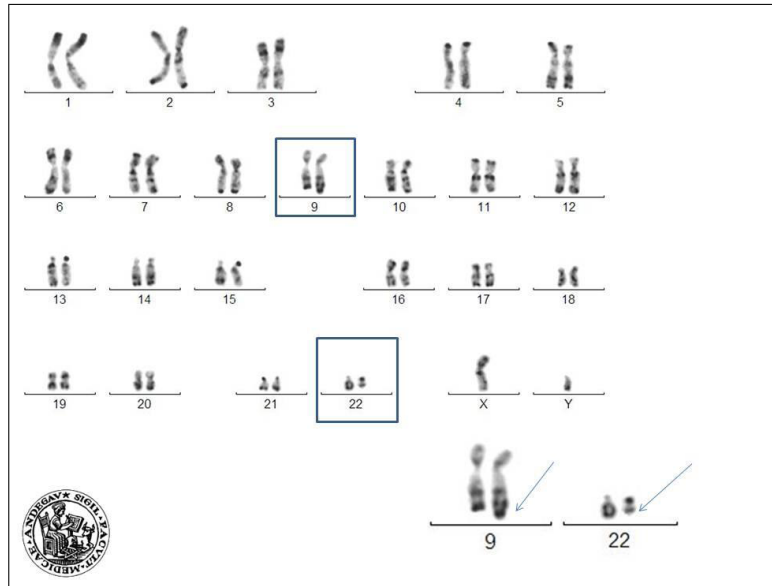


FIGURE 1.15 – Caryotype d'un patient atteint de LMC, on identifie la translocation $t(9-22)$, avec un chromosome 22 raccourci (chromosome Philadelphie) et un chromosome 9 allongé [14].

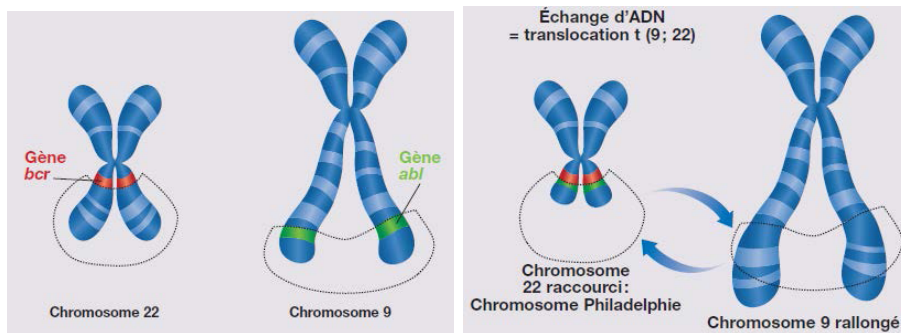


FIGURE 1.16 – Chromosome de philadelphie [14].

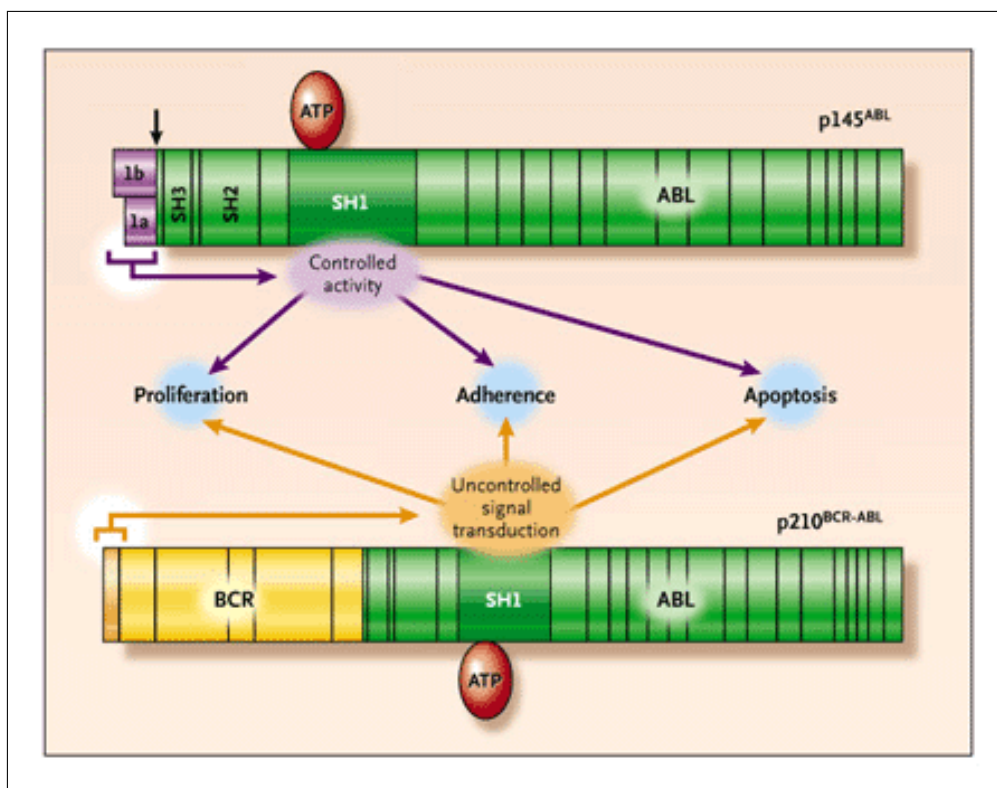


FIGURE 1.17 – Structure de BCR-ABL comparée avec la structure de ABL [70].

Sur le plan hématologique, la prolifération est surtout caractérisée par une hyperplasie granuleuse. La moelle osseuse, la rate et le foie sont le siège d'une métaplasie myéloïde qui est régulièrement associée à l'hyperleucocytose sanguine avec myélémie. Après quelques années (de 3 à 4 ans) d'évolution chronique, la LMC s'accélère brutalement pour se transformer en un état de leucémie aiguë (voir [30], [39] et [121]).

L'évolution de la leucémie myéloïde chronique se fait en trois phases. La première est une phase chronique suivie d'une phase d'accélération et la troisième est une phase de transformation en leucémie aiguë ou phase blastique.

1. Phase chronique :

C'est la première phase de la leucémie myéloïde chronique. C'est pendant cette période que la maladie s'installe insidieusement. Cette phase est celle qui dure le plus longtemps, car la maladie progresse très lentement. Cette phase peut durer de plusieurs mois à quelques années, la durée moyenne est de 5 à 6 ans.

2. Phase d'accélération :

C'est une phase de transition où les patients montrent des signes de progression mais sans avoir encore atteint le stade de la leucémie aigüe. Sans traitement, elle dure en moyenne entre 6 mois et 1 an, après quoi, elle se transforme en phase blastique.

3. Phase blastique :

Cette phase est marquée par tous les signes cliniques d'une leucémie aiguë (fièvre, amaigrissement, douleurs osseuses, anémie, thrombopénie, hyperleucocytose) avec une population leucoblastique devenant rapidement prédominante, effaçant la polynucléose et la myélémie. L'espérance de vie après apparition des signes de l'acutisation est inférieure à 6 mois.

Il existe un score que l'on appelle l'indice de Sokal qui permet d'évaluer la gravité de la maladie.

Indice de Sokal = $\exp 0,0116 (\text{âge} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700) \times 2 - 0,563] + 0,0887(\text{blastés} - 2,1)$.

Quand le score est faible (< 0.8) la survie globale est d'environ 5 ans. La survie chute quand le score est élevé (> 0.8).

1.5.3 Mécanismes moléculaires

La translocation des chromosomes aboutit donc à la formation d'un petit chromosome anormal Philadelphie, portant sur son bras long un gène de fusion BCR-ABL. Ce gène BCR-ABL est ensuite transcrit en un ARN (Acide RiboNucléique) messenger codant pour une protéine chimérique BCR-ABL, ayant des propriétés tyrosine kinase. Parmi les 95% des cas de la LMC, il faut rediviser cette population en trois sections, selon le lieu de cassure sur le gène BCR. Le point de cassure au niveau du gène ABL est toujours situé entre Ia et Ib, tous les exons depuis a2 jusqu'à a11 sont alors transférés sur le chromosome 22, (voir Figure 1.18), (voir [30], [39] et [121]).

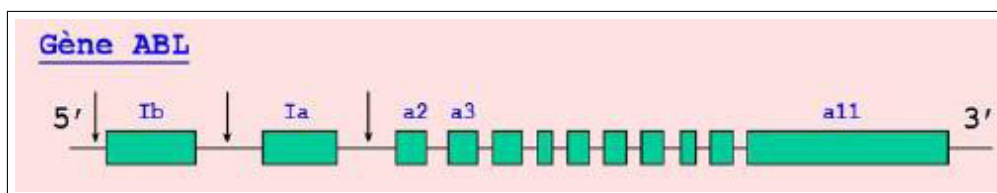


FIGURE 1.18 – Schéma du gène ABL et ses différents exons. La cassure au niveau de ce gène se fait toujours entre les exons Ia et Ib [14].

En revanche, au niveau du gène BCR, la cassure peut se faire entre les exons 12 et 16 (appelés aussi de b1 à b5) qui s'étendent sur plus de 5.8 kb (Kilo base). En pratique, la cassure se fait selon trois possibilités définies ci-dessous, (voir Figure 1.19).

- La région M-BCR (*Major BCR* ou *Major Breakpoint Cluster Region*) : La cassure se fait au niveau des exons 13 ou 14.
- La région m-BCR (*minor BCR*) : La cassure a lieu bien en amont, au niveau de l'exon 1. Le transcrit est donc e1a2.
- La région μ -BCR (*micro BCR*) : La cassure a lieu cette fois-ci autour de l'exon 19 et le transcrit obtenu est donc e19a2.

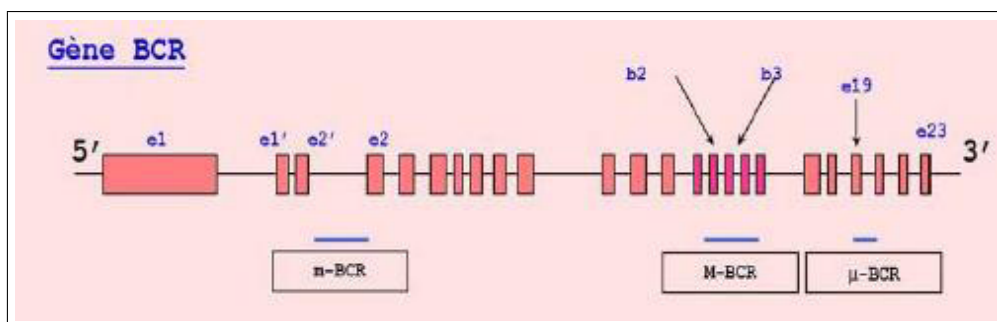


FIGURE 1.19 – Schéma du gène BCR et ses différents exons. La cassure se fait dans plusieurs régions m-BCR, M-BCR ou μ -BCR [14].

a) Protéine ABL

La protéine ABL est une protéine de 145 kilo Dalton à activité tyrosine kinase, non associée à des récepteurs, qui a un rôle important dans la transduction des signaux et la régulation de la prolifération cellulaire (voir Figure 1.20), (voir [129]).

Les tyrosines kinases sont des enzymes qui assurent la phosphorylation (c'est-à-dire qui ajoutent un groupement phosphate) à une tyrosine d'un substrat. Elles ont un domaine catalytique qui permet le transfert du groupement phosphate terminal de la molécule d'ATP (Adenosine TriPhosphate) vers le groupement amino-tyrosine receveur du substrat. C'est la fixation de la molécule d'ATP qui permet un changement de la conformation de la protéine kinase, qui s'ouvre pour laisser le substrat se fixer et recevoir le groupement phosphate. Dans le cytoplasme, la protéine ABL joue un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire, participant à la transduction du signal, initiée par certains récepteurs aux facteurs de croissance (voir [66] et [84]).

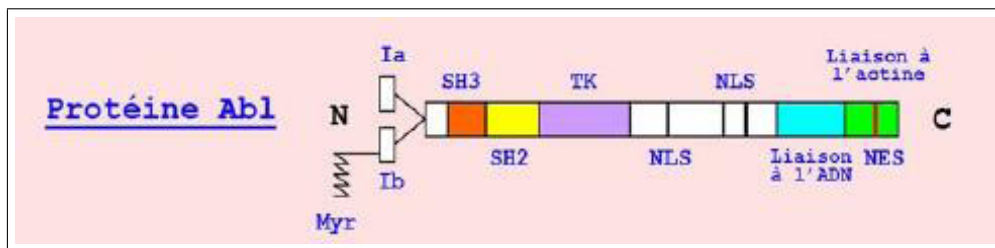


FIGURE 1.20 – Schéma de la protéine ABL et de ses domaines : Trois domaines d'homologies responsable de la phosphorylation, un site de myristoylation sur la partie N-terminale, un site de liaison à l'actine pour l'action sur le cytosquelette, un site de liaison à l'ADN probablement lié à un mécanisme de réparation, et deux domaines de localisation nucléaire [14].

b) Protéine BCR

La protéine BCR a un poids moléculaire de 160 kilo Dalton. Comme ABL, cette protéine peut elle aussi résider dans les deux compartiments de la cellule, cytoplasmique et nucléaire (lors de la mitose, suggérant un rôle dans le cycle cellulaire). Cette protéine a une activité kinase pour la sérine et la thréonine, (voir Figure 1.21).

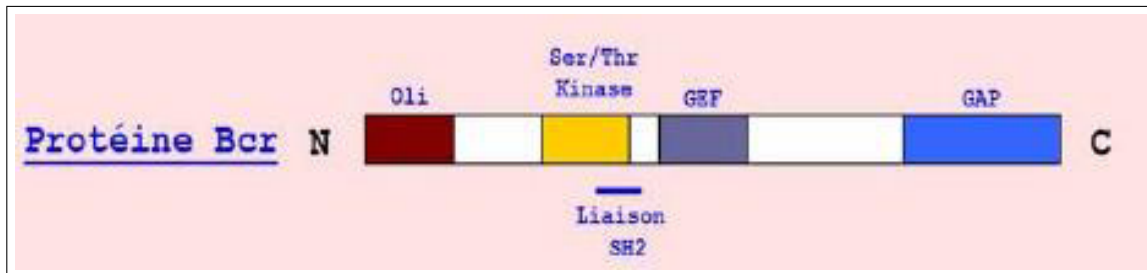


FIGURE 1.21 – Schéma de la protéine BCR et le détail de ses domaines : un domaine d’homologie, un domaine de liaison à la sérine et thréonine, et deux domaines interagissant avec la protéine G [14].

c) Production de la protéine anormale BCR-ABL

La translocation des chromosomes 9 et 22 forme donc un gène anormal, appelé gène BCR-ABL, issue de la fusion des gènes ABL et BCR. Ce nouveau gène va coder pour une nouvelle protéine anormale, appelée protéine de fusion BCR-ABL. Comme nous l’avons déjà mentionné ci-dessus, il peut y avoir différents points de cassure au niveau du gène BCR, et peut en résulter trois protéines de taille différentes, (voir Figure 1.22).

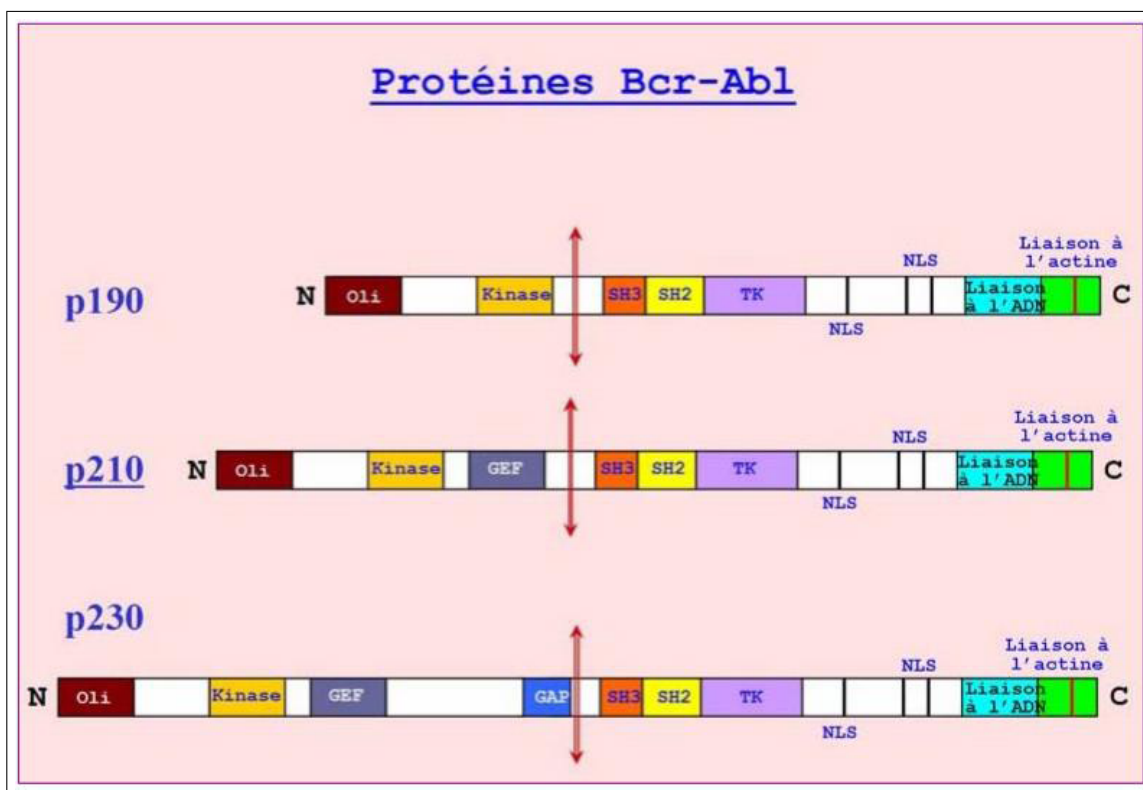


FIGURE 1.22 – Schéma de la protéine BCR-ABL avec ses domaines issus des gènes BCR et ABL et en fonction du point de cassure [14].

1.6 Traitements de la Leucémie Myéloïde Chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) peut être traitée en recourant à différentes options thérapeutiques de manière concluante. Celles-ci vont du simple traitement symptomatique à la cytoréduction par hydroxyurée, l'interféron alpha avec ou sans cytosine-arabine jusqu'à la thérapie hautement spécifique par les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase (inhibiteurs de TK) et englobent la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (voir [107] et [117]).

1.6.1 Chimiothérapie (Busulfan, Hydroxyurée)

La chimiothérapie a été le premier traitement utilisé pour traiter cette maladie (après la splénectomie qui était pratiquée jusqu'alors). La première molécule est le Busulfan, elle a été introduite dans les années 1950 et utilisée à la dose de 0,1mg/kg/jour, mais seulement un très petit nombre de cas (environ 1%) atteignaient la réponse cytogénétique majeure.

L'Hydrea® (ou Hydroxyurée) introduit dans les années 1970 (voir [39] et [84]) est un inhibiteur de la ribonuléotide réductase et diminue donc la synthèse de l'ADN. Elle est prescrite à la dose de 40 mg/kg/jour. L'efficacité n'est pas très supérieure à son prédécesseur le Busulfan, mais les effets indésirables sont beaucoup moins sévères.

1.6.2 La radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional des tumeurs. Elle consiste à utiliser des rayonnements (on dit aussi rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier, ce qui permet de réduire la taille des organes hypertrophiés. Elle a été introduite dans les années 1920, suite aux travaux scientifiques de Marie Curie lauréate du Prix Nobel de Chimie en 1911 (voir [60]).

1.6.3 Allogreffe, Autogreffe

L'allogreffe de moelle osseuse est le traitement de choix qui seul, peut offrir une chance raisonnable de guérison du malade. L'indication est malheureusement limitée, l'âge doit être inférieur à 45 ans et le donneur compatible dans la fratrie. En pratique seuls 10% des malades peuvent bénéficier d'une allogreffe.

L'autogreffe ne permet pas, comme l'allogreffe, de guérir les malades mais, dans certains cas, de sensibiliser les cellules clonales à l'action de l'interféron-*alpha*, ce qui allongerait la survie. Elle est donc utile chez les patients de moins de 65 ans.

La première greffe a été effectuée en 1975 en France, et 12 patients ont été traités entre 1975 et 1979. En juin 2014, 3 de ces 12 patients ont été recensés vivants, plus de 35 ans après leur greffe (voir [57]).

1.6.4 L'interféron

L'interféron est une protéine présente à l'état naturel dans le corps humain, l'interféron joue un rôle dans la réponse immunitaire de l'organisme.

Reproduit en laboratoire, l'interféron-*alpha* permet de contrôler la prolifération des cellules cancéreuses et permet aux taux sanguins des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes de revenir à la normale (voir [39]). Il a été introduit au début des années 1980; en moyenne entre 10 et 15% des patients traités par l'interféron-*alpha* ont obtenu une réponse cytogénétique complète et durable. Par ailleurs, une étude multicentrique française (voir [54]) publiée en 1997, a montré que la survie des patients traités par interféron-*alpha* plus cytarabine était meilleure qu'avec uniquement de l'interféron-*alpha* (voir [50]).

1.6.5 Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib)

L'imatinib mésylate (Glivec ®, Novartis) représente à l'heure actuelle une révolution dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (voir [32], [53] et [102]).

L'imatinib est un inhibiteur compétitif de l'activité tyrosine kinase BCR-ABL, il empêche cette dernière de fonctionner correctement car il va se fixer sur le site de liaison du triphosphate d'adénosine l'empêchant de donner ces ordres de prolifération cancéreuse, (voir Figure 1.23).

C'est un traitement ciblé, il a peu d'effets secondaires et peut être pris par voie orale. Avec ce médicament plus de 90% des patients seront en mesure d'être traités pendant au moins cinq ans, il reste le traitement de choix.

Le traitement de première ligne conseillé en phase chronique est une dose journalière de 400mg d'imatinib, lors de stades avancés il est conseillé de commencer par une dose de 600mg par jour, ce traitement nécessite une surveillance à vie et un suivi régulier à partir d'un bilan clinique et biologique à réalisé tous les 3, 6, 12, 18, 24 mois après le début du traitement (voir [112], [117] et [122]).

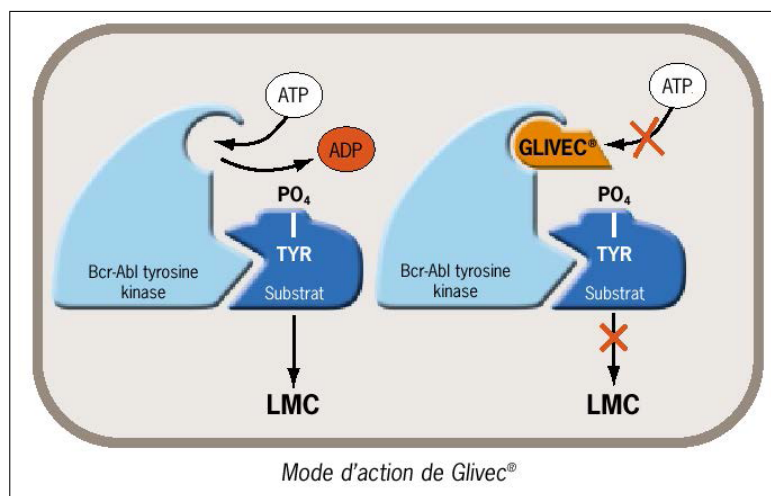


FIGURE 1.23 – Mode d'action du Glivec, fixation à la tyrosine kinase BCR-ABL au niveau du site de liaison à l'ATP, empêchant l'activation de la protéine et la transduction du signal [14].

Les réponses au traitement sont réparties selon les catégories suivantes.

a) Réponse suffisante à l'imatinib :

La réponse optimale est définie de la manière suivante.

- Réponse hématologique : complète au bout de 3 mois (normalisation de l'hémogramme).
- Réponse citogénétique : complète au bout de 12 mois (le chromosome philadelphie n'est plus détectable).
- Réponse moléculaire : au bout de 18 mois (moins de 0,1% des cellules contiennent la modification génétique BCR-ABL).

b) Réponse insuffisante à l'imatinib :

Une Réponse insuffisante est toujours un motif de reconsidération du traitement en cours, les alternatives possibles sont la continuation du traitement à l'imatinib, l'augmentation de la dose d'imatinib ou le passage à une deuxième ligne de traitement c-à-d le passage aux inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib et Ponatinib).

1.6.6 L'immunothérapie

Le système immunitaire protège l'organisme de la maladie et de l'infection. Il comporte un réseau de cellules et d'organes qui aident à défendre le corps des antigènes, c'est-à-dire les substances étrangères telles que les bactéries, les virus, les champignons, les toxines nocives et les allergènes. Lorsque des antigènes sont ingérés ou sont en contact avec la peau ou les muqueuses, ils stimulent une réponse immunitaire (voir [24] et [75]).

Il existe deux types de réponse immunitaire : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

– L'immunité innée :

C'est la première ligne de défense de l'organisme face à un agent pathogène. Elle est immédiate, active dès la naissance et non spécifique. Elle met en jeu le mécanisme de phagocytose où l'agent pathogène est détruit par une cellule du système immunitaire ayant reconnu l'élément étranger.

– L'immunité adaptative :

Elle repose sur la reconnaissance d'un antigène spécifique. Une fois reconnue par un anticorps ou une cellule du système immunitaire, ce dernier est capable de déclencher une réponse immunitaire dans l'organisme.

C'est ici qu'interviennent les lymphocytes, un type de globules blancs dont on distingue deux classes : les lymphocytes B et les lymphocytes T.

-Les lymphocytes B :

Ils comptent pour environ 10 % des lymphocytes qui circulent dans le sang. Lorsque le système immunitaire rencontre un agent étranger, les lymphocytes B sont stimulés, se multiplient et se mettent à produire des anticorps. Les anticorps sont des protéines qui se fixent sur les protéines étrangères, c'est le point de départ de la destruction du pathogène.

-Les lymphocytes T :

Ils représentent plus de 80 % des lymphocytes en circulation. Lorsqu'ils sont activés, ils détruisent directement les cellules infectées par des virus et les cellules tumorales, ils contrôlent d'autres aspects de la réponse immunitaire.

L'immunothérapie est donc fondée sur le concept que des cellules immunitaires ou

anticorps peuvent reconnaître et tuer les cellules cancéreuses. Les cellules immunitaires peuvent être produites en laboratoire et administrées au patient pour traiter le cancer.

L'immunothérapie consiste à prélever les lymphocytes T, pour les modifier de manière à ce qu'ils sachent identifier une cible à la surface des cellules cancéreuses. Les nouveaux lymphocytes T sont ensuite réintroduits dans le sang où ils se déploient et se développent. Leur but est de chercher et d'éliminer les cellules cancéreuses.

Les différents types d'immunothérapie utilisés pour traiter la LMC sont :

- la thérapie aux anticorps monoclonaux, incluant la radio-immunothérapie,
- les interférons et les interleukines,
- l'infusion de lymphocytes d'un donneur,
- la greffe de cellules souches allogéniques d'intensité réduite,
- les vaccins thérapeutiques anticancéreux.

1.6.7 Chronologie de certaines thérapies

Le schéma ci-dessous récapitule les médianes de survie des patients en fonction de leur thérapie. La différence est donc significative et suffit largement de prouver la supériorité de l'imatinib comparée aux autres thérapies existantes.

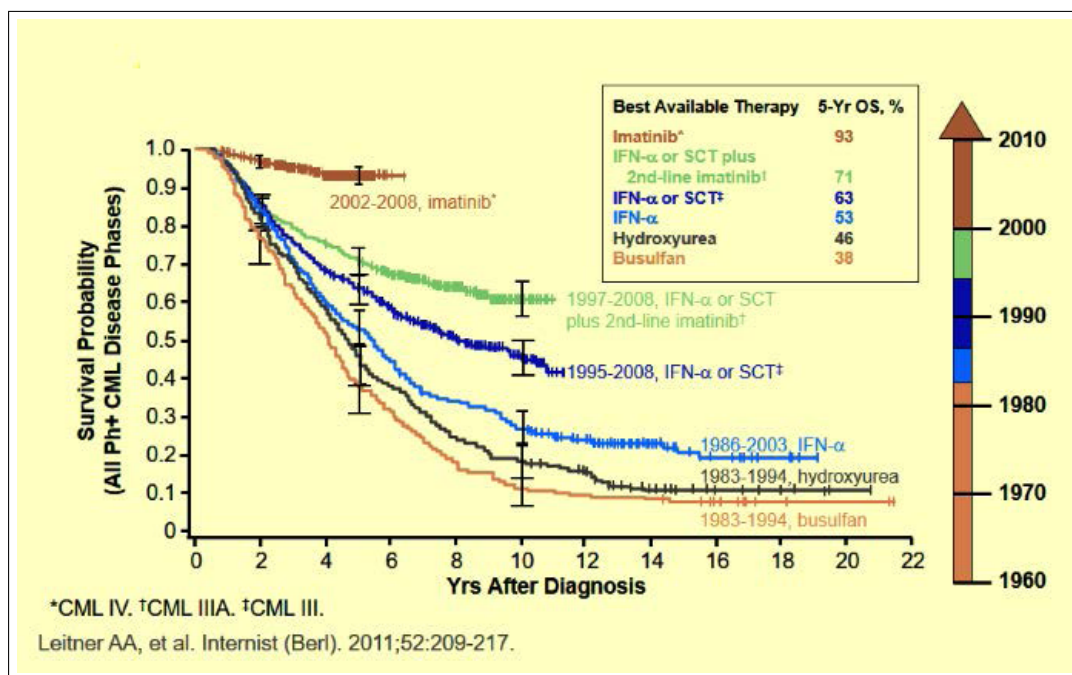


FIGURE 1.24 – Chronologie des meilleures thérapies disponibles pour le traitement de la LMC entre les années 1960 (uniquement les chimiothérapies), jusqu’aux années 2000, avec l’arrivée de l’imatinib. On parle en termes de survie globale, plusieurs années après le diagnostic. Par exemple, 5 ans après le diagnostic, dans les années 1960 avec un traitement par Busulfan, on avait un taux de survie globale de seulement 38%, alors qu’avec l’imatinib il monte à 93% [14].

1.7 Résistance et Persistance de la Leucémie Myéloïde Chronique

Dans cette thèse, la résistance de la Leucémie Myéloïde Chronique aux différents traitements représente une partie très importante de notre étude. En effet, dans le chapitre 4, nous allons traiter la problématique de la résistance en considérant un modèle mathématique qui décrit l’évolution des cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et résistantes. Nous nous sommes inspirés des travaux suivants [70], [81], [82], [85], [90], [98], [100], [104], [106] et [114].

1.7.1 Résistance au système immunitaire

Le système immunitaire ne parvient pas toujours à détecter et éliminer les cellules tumorales. En effet, certaines cellules cancéreuses développent des mécanismes pour échapper au système immunitaire. L'une des plus récentes stratégies mise en évidence est le contournement de l'étape de fixation du lymphocyte T à la cellule tumorale [24]. Elle met en jeu la voie PD-1/PD-L1, principale voie d'inhibition des lymphocytes T, qui est utilisée par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire.

Les recherches ont permis de découvrir que ce système d'échappement au système immunitaire est rendu possible par la surexpression du ligand PD-L1 à la surface des cellules tumorales : PD-L1 se fixe au récepteur PD-1 du lymphocyte T et agit comme un panneau "stop". Il inactive les lymphocytes T avant qu'ils n'attaquent la cellule tumorale.

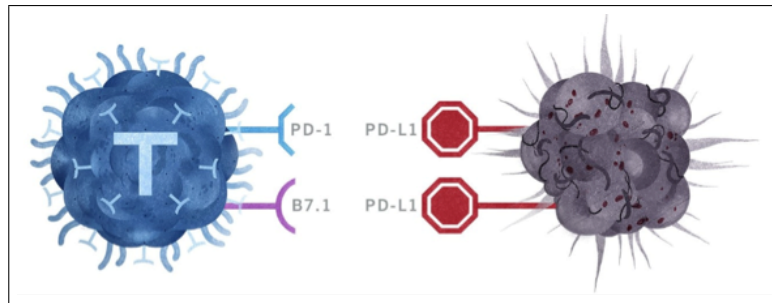


FIGURE 1.25 – Mécanismes d'échappement au système immunitaire, La voie PD-1/PD-L1 [24].

1.7.2 Résistance à la chimiothérapie

Malgré son efficacité sur les cellules tumorales qui prolifèrent rapidement, la chimiothérapie rencontre néanmoins des obstacles. La résistance aux médicaments demeure l'obstacle le plus épineux dans la mise au point de traitements systémiques améliorés contre la LMC. La combinaison de l'instabilité génétique et de la grande hétérogénéité moléculaire que présentent les cellules malignes rendent extrêmement difficile la mise au point de programmes de traitement efficaces et rationnels. Cependant, de nouvelles connaissances sur l'action des agents antitumoraux au niveau

moléculaire et une meilleure compréhension de la relation entre les états résistants aux médicaments et les anomalies fondamentales génératrices de la tumeur indiquent la voie vers la production de thérapies plus spécifiques et efficaces.

Plusieurs types de résistance à la chimiothérapie ont été observés dans la pratique clinique (voir [36]).

- La résistance intrinsèque survient d'emblée lors de l'administration des premières séances de chimiothérapie, sans phase de sensibilité initiale.

- Après une phase initiale de grande chimio-sensibilité, apparaît secondairement une progression de la maladie témoignant ainsi d'une résistance acquise.

Les mécanismes moléculaires expliquant ces phénomènes de résistances ont été mis en évidence ces 20 dernières années. Les plus importants sont les suivants :

- La surexpression de protéines membranaires, comme la gp170, qui entraînent un flux cytotoxique du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire. La concentration intracellulaire du médicament est donc diminuée, réduisant ainsi son efficacité. Le gène MDR codant pour la gp170, est amplifié dans la cellule cancéreuse ayant acquis une résistance (voir [36]).

- Chacune des cibles des médicaments anti-cancéreux peut se modifier subissant des mutations qualitatives ou quantitatives. Dans le premier cas, le médicament ne reconnaît plus sa cible, dans le second cas la quantité de médicament est insuffisante pour entraîner une cytotoxicité significative.

- Les phénomènes de réparation de l'ADN peuvent être dérégulés aboutissant ainsi à la réduction de la cytotoxicité par réparation accélérée des lésions créées sur l'ADN, grâce notamment à l'amplification de gènes codant pour des protéines de réparation dont le niveau est nettement amplifié.

Coldman et Goldie [25] ont été les premiers à observer qu'un taux de mort cellulaire plus élevé aboutit à un plus grand nombre de cellules résistantes pour une population totale donnée. Ce modèle met l'accent sur la présence de mutants pharmaco-résistants et leur influence sur les résultats éventuels du traitement.

Dans un article important publié en 1977, Norton et Simon [101] proposent un modèle de résistance émergeant pendant le traitement spécifique au cycle cellulaire dans laquelle la croissance tumorale suit une loi gompertzienne. Les auteurs ont utilisé un

modèle d'équations différentielles dans lequel le taux de mortalité cellulaire était proportionnel au taux de croissance d'une tumeur d'une taille donnée. Leur modèle et leurs résultats sont devenus connus sous le nom d'hypothèse de Norton-Simon et ont généré un intérêt substantiel dans la modélisation mathématique de la chimiothérapie et de la résistance (voir [7], [103] et [113]).

Plus récemment dans [86], des chercheurs ont identifié un nouveau mécanisme moléculaire expliquant cette résistance aux médicaments anticancéreux. Mieux, leur étude montre qu'ils ont réussi à contourner les résistances en rendant les tumeurs à nouveau sensibles à la chimiothérapie.

1.7.3 Résistance au traitement ciblé par l'imatinib mésylate

Malgré les résultats extraordinaires apportés par l'imatinib, des résistances sont rapidement apparues. En dehors d'une mauvaise compliance, celles-ci dépendent, soit de l'imatinib, soit de la cellule leucémique (instabilité génétique, activation d'autres voies de signalisations oncogéniques), soit de la cible BCR-ABL (amplification génique BCR-ABL, mutation du domaine kinase de (BCR-ABL) (voir [108]). Ces mutations représentent environ 25% des causes de résistance à l'imatinib. Plus de 100 mutations ont été répertoriées touchant plus de 70 acides aminés (voir [117]).

Cette maladie représente un modèle privilégié de l'étude des ITK, car l'efficacité du traitement est évaluée simplement sur le nombre de globules blancs (dont la normalité évoque une rémission hématologique) et de cellules leucémiques porteuses du chromosome Philadelphie. Une majorité de patients 95% atteints de LMC, traités par l'imatinib en phase chronique de la maladie, présentent une rémission hématologique. Cette rémission est associée dans 85% des cas à une réponse cytogénétique majeure ou complète (perte du chr Ph). En revanche, on ne comprend pas pourquoi l'imatinib perd de son efficacité lors de l'évolution de la maladie (seulement 29% des patients traités par l'imatinib en phase accélérée présentent une rémission hématologique), ni pourquoi certains patients rechutent après une bonne réponse initiale au traitement (voir [70]). On distingue des résistances selon quelles soient gouvernées par BCR-ABL ou non (voir [100]).

a) Résistances BCR-ABL dépendantes :

Elles peuvent être dues soit à une augmentation de la concentration intracellulaire de la protéine BCR-ABL, soit par amplification du gène BCR-ABL, mais qui reste bien rarement identifiée en clinique (<10% des patients résistants).

b) Résistances BCR-ABL indépendantes :

Elles sont induites le plus souvent par une évolution clonale de la maladie (anomalies chromosomiques additionnelles au chromosome de Philadelphie) qui met en jeu d'autres oncogènes que BCR-ABL responsables de la progression de la maladie. Tous ces mécanismes peuvent être intriqués entre eux et ils sont certainement mis en jeu à des niveaux divers dans les différents compartiments cellulaires hématopoïétiques.

c) Cellules souches leucémiques quiescentes :

Dans l'étude IRIS (International Randomized Study of Interferon versus STI571), 90 à 95% environ des patients ont une maladie résiduelle détectable, qui sert de réservoir pour une éventuelle nouvelle évolution de la maladie survenant en effet inéluctablement lorsque l'imatinib est arrêté (voir [63]). In vitro, il a été démontré qu'il existe un compartiment de progéniteurs primitifs ($CD34^+$ et Ph^+) quiescents qui reste insensible à l'imatinib, et l'hypothèse actuelle est de considérer que ce compartiment entretient la persistance indéfinie de la maladie chez les patients traités par Imatinib (voir [56]).

Chapitre 2

Quelques résultats mathématiques

Dans ce chapitre, nous rappelons quelques définitions et résultats utiles pour la suite de cette thèse.

2.1 Transformée de Laplace

2.1.1 Définitions et propriétés de la transformée de Laplace

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

$$\hat{f}(\lambda) = \int_0^\infty e^{-\lambda t} f(t) dt \quad (2.1)$$

existe.

Remarque 2.1. *Par ailleurs, f admet une transformée de Laplace absolument en λ , si l'intégrale (2.1) est absolument convergente.*

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

Ainsi, on peut définir l'abscisse de convergence

$$\sigma = \inf\{\lambda_0 \in \mathbb{R} / f \text{ admet une transformée de Laplace en } \lambda_0\}.$$

L'intégrale (2.1) définit une fonction complexe dans le demi-plan $S_\sigma = \{\lambda/\Re\lambda > \sigma\}$, cette fonction est analytique dans S_σ .

La fonction analytique $\hat{f}(\lambda)$, définie par (2.1) sur S_σ est appelée la transformée de Laplace de f .

La transformée de Laplace, grâce à ses propriétés, est un outil utile pour traiter les équations différentielles et intégrales.

Théorème 2.1. ([69]). *Supposons que $f \in L^1_{loc}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ admet une transformée de Laplace en $\lambda_0 > 0$ et considérons*

$$F(t) = \int_0^t f(s)ds, \quad \text{pour } t \geq 0.$$

Alors, $F(t)$ admet une transformée de Laplace absolue pour $\Re\lambda > \lambda_0$ et

$$\hat{F}(\lambda) = \frac{\hat{f}(\lambda)}{\lambda} \quad \text{pour } \Re\lambda > \lambda_0.$$

Théorème 2.2. ([69]). *Soit f une fonction absolument continue. Si f' admet une transformée de Laplace en $\lambda_0 > 0$, alors f admet une transformée de Laplace pour $\Re\lambda > \lambda_0$ et*

$$\hat{f}'(\lambda) = \lambda\hat{f}(\lambda) - f(0^+) \quad \text{pour } \Re\lambda > \lambda_0.$$

Théorème 2.3. ([69]). *Soient f et $g \in L^1_{loc}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ tels que f admet une transformée de Laplace en $\lambda_0 > 0$ et g admet une transformée de Laplace absolue en $\lambda_0 > 0$. Alors*

$$(f * g)(t) = \int_0^t f(t-s)g(s)ds \quad \text{pour } t \geq 0$$

admet une transformée de Laplace pour $\Re\lambda > \lambda_0$ et $\widehat{(f * g)}(t) = \hat{f}(\lambda)\hat{g}(\lambda)$ pour $\Re\lambda > \lambda_0$, où $f * g$ est le produit de convolution de f et g .

Théorème 2.4. ([69]). *Soit $f \in L^1_{loc}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ à variation bornée et admettant une transformée de Laplace absolue pour $\Re\lambda > \lambda_0$, alors on a*

$$\frac{f(0^+)}{2} = \frac{1}{2\pi i} \int_{\sigma-i\infty}^{\sigma+i\infty} \hat{f}(\lambda)d\lambda \tag{2.2}$$

$$\frac{f(t^+) + f(t^-)}{2} = \frac{1}{2\pi i} \int_{\sigma-i\infty}^{\sigma+i\infty} e^{\lambda t} \hat{f}(\lambda)d\lambda \quad \text{pour } t > 0 \tag{2.3}$$

et

$$\int_{\sigma-i\infty}^{\sigma+i\infty} e^{\lambda t} \hat{f}(\lambda) d\lambda = 0 \quad \text{pour } t < 0. \quad (2.4)$$

Où

$$\int_{\sigma-i\infty}^{\sigma+i\infty} g(\lambda) d\lambda = \lim_{T \rightarrow +\infty} i \int_{-T}^T g(\sigma + is) ds.$$

Théorème 2.5. ([69]). Soient f_1 et $f_2 \in L^1_{loc}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ telles que $\hat{f}_1(\lambda) = \hat{f}_2(\lambda)$ pour $\Re\lambda$ suffisamment grand, alors

$$f_1(t) = f_2(t) \quad \text{p.p. sur } \mathbb{R}_+$$

Théorème 2.6. ([69]). Soit $f \in L^1_{loc}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ admettant une transformée de Laplace avec l'abscisse de convergence σ , alors pour tout $\varepsilon > 0$

$$\lim_{\substack{|\lambda| \rightarrow +\infty \\ \Re\lambda \geq \sigma + \varepsilon}} \frac{\hat{f}(\lambda)}{\lambda} = 0. \quad (2.5)$$

Si, en plus f admet une transformée de Laplace absolue pour $\Re\lambda \geq \lambda_0$, alors

$$\lim_{\substack{|\lambda| \rightarrow +\infty \\ \Re\lambda \geq \lambda_0}} \hat{f}(\lambda) = 0. \quad (2.6)$$

Théorème 2.7. ([69]). Soit $F(\lambda)$ vérifiant les conditions suivantes,

$$F(\lambda) \text{ est analytique dans le demi-plan } S_\lambda. \quad (2.7)$$

$$\lim_{\substack{|\lambda| \rightarrow +\infty \\ \Re\lambda \geq 0}} \hat{F}(\lambda) = 0. \quad (2.8)$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |\hat{F}(x + iy)| dy < +\infty \quad \text{pour tout } x > \sigma. \quad (2.9)$$

Alors la fonction $f(t)$ définie par

$$f(t) = \frac{1}{2\pi i} \int_{\sigma-i\infty}^{\sigma+i\infty} e^{\lambda t} F(\sigma) d\lambda. \quad (2.10)$$

est absolument Laplace transformable et on a

$$\hat{f}(\lambda) = F(\lambda) \quad \text{pour } \Re\lambda > \sigma.$$

2.1.2 Comportement asymptotique de la fonction d'origine

L'utilisation de la formule d'inversion complexe fournit une représentation de la fonction originale qui permet d'étudier son comportement asymptotique à l'infini.

Théorème 2.8. ([35]). Soit $f \in L^1_{loc}(\mathbb{R}_+, \mathbb{R})$ admettant une transformée de Laplace \hat{f} pour $\Re\lambda > \sigma$. Si \hat{f} a un pôle isolé en λ_0 avec la série de Laurent suivante

$$\hat{f}(\lambda) = \sum_{i=-m}^{+\infty} C_i(\lambda - \lambda_0)^i, \quad (2.11)$$

et il existe $\sigma_1 < \Re\lambda_0$ tel que

$$\lim_{\substack{|\lambda| \rightarrow +\infty \\ \sigma_1 \leq \Re\lambda \leq \sigma}} \hat{f}(\lambda) = 0. \quad (2.12)$$

Alors il existe $\delta < \Re\lambda_0$ tel que

$$f(t) = e^{\lambda_0 t} \sum_{i=1}^m C_{-i} \frac{t^{i-1}}{(i-1)!} + \frac{1}{2\pi i} \int_{\delta-i\infty}^{\delta+i\infty} e^{\lambda t} \hat{f}(\lambda) d\lambda. \quad (2.13)$$

L'équation (2.13) détermine le comportement asymptotique de f pourvu qu'on puisse déterminer le comportement de son intégrale.

Remarque 2.2. L'hypothèse suivante

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |\hat{f}(\delta + iy)| dy < +\infty \quad (2.14)$$

suffit pour avoir

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-\Re\lambda_0 t} \int_{\delta-i\infty}^{\delta+i\infty} e^{\lambda t} \hat{f}(\lambda) d\lambda = 0. \quad (2.15)$$

Une application du théorème précédent peut fournir un développement asymptotique de la fonction d'origine.

2.2 Equations Intégrales de Volterra

Ce paragraphe est consacré à présenter quelques résultats de la théorie des équations intégrales de Volterra et à introduire sous une forme plus complète, les méthodes

utilisées dans cette thèse.

On considère le système de convolution linéaire de Volterra

$$u(t) = \int_0^t K(t-s)u(s)ds + f(t) \quad (2.16)$$

où $u(t)$ et $f(t)$ sont des n -vecteurs, et le noyau $K(t)$ est une matrice $n \times n$. On suppose

$$K \in L^1([0, \infty); \mathcal{L}(\mathbb{R}^n)), \quad f \in L^1([0, \infty); \mathbb{R}^n) \quad (2.17)$$

En plus, on a utilisé le concept du noyau résolvant $R \in L^1_{loc}([0, \infty); \mathcal{L}(\mathbb{R}^n))$ associé à l'équation (2.16), définie comme la solution des équations résolvantes suivantes.

$$R(t) = -K(t) + \int_0^t K(t-s)R(s)ds \quad (2.18)$$

$$R(t) = -K(t) + \int_0^t R(t-s)K(s)ds \quad (2.19)$$

En fait, en considérant ces équations on a

Théorème 2.9. ([58]). *Supposons que K satisfait (2.17), alors il existe un unique $R \in L^1_{loc}([0, \infty); \mathcal{L}(\mathbb{R}^n))$ satisfaisant (2.18)-(2.19) et tel que pour tout f satisfaisant (2.17)*

$$u(t) = f(t) - \int_0^t R(t-s)f(s)ds \quad (2.20)$$

est l'unique solution de (2.16).

L'intérêt principal de ce théorème, outre l'existence et l'unicité d'une solution de (2.17), est la formule de représentation (2.20) qui donne cette solution par rapport à la fonction f et permet d'obtenir des propriétés de la solution en liaison avec ceux de f . Une situation particulière se produit lorsque le noyau résolvant R est intégrable sur l'ensemble de la demi-droite $[0, \infty)$. En fait, on a

Proposition 2.1. ([58]). *Soit*

$$R \in L^1([0, \infty); \mathcal{L}(\mathbb{R}^n)). \quad (2.21)$$

Alors, si $f \in C_B([0, \infty); \mathbb{R}^n)$ on a

$$\|u(t)\| \leq (1 + \|R\|_{L^1})\|f\|_\infty \quad \forall t > 0 \quad (2.22)$$

si en plus $\lim_{t \rightarrow +\infty} f(t) = 0$ alors

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} u(t) = 0 \quad (2.23)$$

où $C_B([0, \infty); \mathbb{R}^n) = \{f \in C([0, \infty); \mathbb{R}^n), \text{ tel que } \|f\|_\infty = \sup_{t \in [0, \infty)} |f(t)| < +\infty\}$

Définition 2.1. ([58]). La solution triviale de (2.16) est dite stable si $\forall \epsilon > 0$ il existe $\delta > 0$ tel que

$$\text{si } \|f\|_\infty < \delta \text{ alors } \|u\|_\infty < \epsilon. \quad (2.24)$$

Elle est asymptotiquement stable si elle est stable et

$$\text{si } \lim_{t \rightarrow +\infty} f(t) = 0 \text{ alors } \lim_{t \rightarrow +\infty} u(t) = 0. \quad (2.25)$$

Théorème 2.10. ([58]). La solution triviale de (2.16) est stable si et seulement si $R \in L^1([0, \infty); \mathcal{L}(\mathbb{R}^n))$.

2.3 Quelques définitions et propriétés sur les espaces fonctionnels L^p

Définition 2.2. Soient $p \in \mathbb{R}$ avec $1 \leq p < \infty$ et Ω un ouvert de \mathbb{R}^n , on pose

$$L^p(\Omega) = \{f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}; f \text{ mesurable et } |f|^p \in L^1(\Omega)\}.$$

On note

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

Définition 2.3. On pose

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

On note

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

Notation : Soit $1 \leq p < \infty$. On désigne par q l'exposant conjugué de p . C'est à dire

$$\frac{1}{p} + \frac{1}{q} = 1.$$

Théorème 2.11. (Inégalité de Hölder [20]).

Soient $f \in L^p$ et $g \in L^q$ avec $1 \leq p < \infty$. Alors, le produit $fg \in L^1$ et on a

$$\|fg\|_{L^1} \leq \|f\|_{L^p} \|g\|_{L^q}.$$

Théorème 2.12. (Tonelli [20]).

Soient $\Omega_1 \subset \mathbb{R}^n, \Omega_2 \subset \mathbb{R}^n$, des ouverts et $F : \Omega_1 \times \Omega_2 \longrightarrow \mathbb{R}$ une fonction mesurable.

On suppose que

$$\int_{\Omega_2} |F(x, y)| dy < \infty \quad \text{pour presque tout } x \in \Omega_1,$$

et que

$$\int_{\Omega_1} dx \int_{\Omega_2} |F(x, y)| dy < \infty.$$

Alors, $F \in L^1(\Omega_1 \times \Omega_2)$.

Théorème 2.13. (Fubini [20]).

On suppose que $F \in L^1(\Omega_1 \times \Omega_2)$. Alors pour presque tout $x \in \Omega_1$,

$$F(x, y) \in L^1_y(\Omega_2) \quad \text{et} \quad \int_{\Omega_2} F(x, y) dy \in L^1_x(\Omega_1).$$

De même, pour presque tout $y \in \Omega_2$,

$$F(x, y) \in L^1_x(\Omega_1) \quad \text{et} \quad \int_{\Omega_1} F(x, y) dx \in L^1_y(\Omega_2).$$

De plus on a

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_1} dx \int_{\Omega_2} F(x, y) dy &= \int_{\Omega_2} dy \int_{\Omega_1} F(x, y) dx \\ &= \int \int_{\Omega_1 \times \Omega_2} F(x, y) dx dy. \end{aligned}$$

Notation : On désigne par $C_c(\Omega)$ l'espace des fonctions continues sur Ω à support compact, c'est à dire

$$C_c(\Omega) = \{f \in C(\Omega), f(x) = 0 \forall x \in \Omega \setminus K, K \subset \Omega \text{ est un compact}\}.$$

Théorème 2.14. (Ascoli [20]).

Soit K un espace métrique compact et soit H un sous ensemble borné de $C(K)$. On suppose que H est uniformément équicontinue c'est à dire

$$\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0 \text{ tel que } d(x_1, x_2) < \delta \Rightarrow |f(x_1) - f(x_2)| < \varepsilon \quad \forall f \in H.$$

Alors, H est relativement compact dans $C(K)$.

Notations :

1. On pose $(\varphi_h f)(x) = f(x + h)$ (translation de f par h).
2. Soit $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ ouvert, on dit qu'un ouvert ω est fortement inclus dans Ω et on écrit $\omega \subset \Omega$ si $\bar{\omega} \subset \Omega$ et si $\bar{\omega}$ est compact.

Lemme 2.1. ([20]). Soit $G \in L^p(\mathbb{R}^n)$ avec $1 \leq p < \infty$ Alors, $\lim_{h \rightarrow 0} \|\varphi_h G - G\| = 0$.

2.4 Quelques modèles mathématiques en dynamique des populations

Le mot *population* désigne un ensemble d'organismes ou d'individus, souvent d'une même espèce, occupant une région déterminée et ayant tous ensemble certaines fonctions. La taille d'une population est mesurée par une grandeur appelée densité de population, qui est le nombre d'individus par unité d'espace (et de temps).

L'espace est supposé homogène, c'est à dire que la population est uniformément répartie dans l'environnement qu'elle occupe.

Plusieurs facteurs peuvent intervenir dans la variation de la densité d'une population, nous considérons deux facteurs.

- *La natalité* qui augmente le nombre des individus.
- *La mortalité* qui diminue le nombre des individus.

Il y a aussi la migration qui peut entraîner la variation de la densité. D'autres facteurs importants peuvent être pris en considération tels que l'âge, le sexe, ...etc.

a) Modèle de Malthus :

Dans ce modèle, on suppose que les individus se comportent comme s'ils étaient isolés

et équivalents, et que l'accroissement de la population est proportionnel à l'effectif de la population et à la longueur de l'intervalle de temps mesuré selon une échelle discrète ou continue.

La croissance, d'après Malthus [91], est simplement liée aux taux de mortalité et de natalité. Il se base sur une loi déterminant que les décès et les naissances sont proportionnels à la population. De plus, il considère que le milieu n'influence pas sur la croissance. On suppose que la population suivra une croissance qui tend vers l'infini. Ce modèle est idéal lorsque le but premier consiste à évaluer le potentiel d'augmentation d'une espèce dans les conditions idéales. Ce qui se traduit par l'équation différentielle suivante :

$$P'(t) = \alpha P(t), \quad (2.26)$$

où $P'(t)$ désigne la dérivée de $P(t)$ par rapport à la variable t , α s'appelle le taux de croissance intrinsèque de la population.

Dans ce cas, α est constant et l'équation (2.26) est dite modèle de Malthus [128]. L'équation différentielle (2.26) a une solution donnée par

$$P(t) = P_0 e^{\alpha(t-t_0)}, \quad (2.27)$$

où P_0 est la taille de la population à l'instant initial t_0 , i.e. $P(t_0) = P_0$.

$$\left\{ \begin{array}{l} Si \quad \alpha > 0 \quad \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} P(t) = +\infty, \text{ (explosion de la population), pour } P_0 \neq 0, \\ Si \quad \alpha < 0 \quad \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} P(t) = 0, \text{ (extinction de la population),} \\ Si \quad \alpha = 0 \quad \Rightarrow \lim_{t \rightarrow +\infty} P(t) = P_0, \text{ (l'évolution de la population est stationnaire} \\ \quad \quad \quad \text{pour n'importe quelle condition initiale).} \end{array} \right.$$

Le modèle de malthus est irréaliste sur une longue période, même s'il décrit correctement certaines épisodes de la croissance d'organismes ou de populations.

b) Modèle de Verhulst :

Ce modèle a été présenté par le mathématicien Verhulst en (1838)[128], pour modéliser la croissance d'une population en présence de facteurs limitant, dans ce cas la croissance de la population se stabilise au cours du temps.

C'est un modèle de croissance proposé, en réponse au modèle de Malthus qui supposait

un taux de croissance constant sans frein conduisant à une croissance exponentielle de la population.

Le modèle de Verhulst suppose que le taux de natalité et le taux de mortalité sont des fonctions affines respectivement décroissante et croissante de la population.

Autrement dit, plus la taille de la population augmente, plus son taux de natalité diminue et son taux de mortalité augmente.

Ce modèle permet d'obtenir en temps continu une fonction logistique et en temps discret une suite logistique.

Si on appelle par :

- P la taille de la population.
- $\beta(P)$ le taux de fertilité.
- $\mu(P)$ le taux de mortalité.

La taille de la population vérifie l'équation différentielle suivante :

$$P'(t) = P(t)(\beta(P) - \mu(P)). \quad (2.28)$$

Si μ et β sont des fonctions affines respectivement croissante et décroissante, alors $\alpha = \beta - \mu$ est une fonction affine décroissante.

$$\alpha(P) = \alpha_1 - \alpha_2 P.$$

Avec α_1 une constante de signe quelconque et α_2 une constante positive.

D'où l'équation,

$$P'(t) = P(t)(\alpha_1 - \alpha_2 P(t)). \quad (2.29)$$

En posant $k = \frac{\alpha_1}{\alpha_2}$ on a,

$$P'(t) = \alpha_1 P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{k} \right). \quad (2.30)$$

D'où

$$P(t) = \frac{P(0)k}{P(0) - (P(0) - k) e^{-\alpha_1 t}}, \quad (2.31)$$

α_1 s'appelle constante de croissance intrinsèque, k est la capacité d'accueil dans le cas où $\alpha_1 > 0$.

c) Modèle de Lotka-McKendrick :

Dans les modèles de Malthus et Verhulst, la fonction densité de population ne tient pas compte des âges des individus, les taux de fertilité et de mortalité non plus. Alors que *Le modèle linéaire de Lotka-McKendrick* est un modèle linéaire de base qui prend en considération la variable âge, c'est le résultat de plusieurs travaux, (voir [69] et [128]).

Définissons d'abord la fonction densité $p(a, t)$ par rapport à l'âge a et le temps t , ou la distribution d'âge d'une population

$$p(a, t) = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\text{nombre d'individus d'âges compris entre } a \text{ et } a + \varepsilon \text{ au temps } t}{\varepsilon}.$$

Si $0 < a_1 \leq a_2$, alors $\int_{a_1}^{a_2} p(a, t) da$ représente le nombre d'individus qui à l'instant t ont un âge compris entre a_1 et a_2 et $P(t) = \int_0^{+\infty} p(a, t) da$ est la population totale à l'instant t (ou bien $P(t) = \int_0^A p(a, t) da$, A étant l'âge maximum).

La fonction $p(0, t)$ est le taux de naissances ou fonction de naissances, les naissances (âge=0) sont supposées obtenues par

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

- $\beta = \beta(a)$: est le coefficient ou le taux de fertilité à l'âge a , c'est le nombre moyen de naissances provenant d'un individu d'âge a .
- $\mu = \mu(a)$: est le coefficient ou le taux de mortalité à l'âge a , c'est le nombre moyen de décès à l'âge a par unité de population de même âge.

Si un individu a un âge a à l'instant t , il aura un âge $a + h$ à l'instant $t + h$ et la variation du nombre d'individus d'âge a à l'instant t après un intervalle de temps de longueur h (h petit) est égale à ceux qui disparaissent entre les deux instants t et $t + h$

$$p(a + h, t + h) - p(a, t) = - \int_0^h \mu(a + s) p(a + s, t + s) ds,$$

En divisant par h et en passant à la limite lorsque $h \rightarrow 0$, on obtient (quand la limite existe)

$$\begin{aligned} Dp(a, t) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{p(a+h, t+h) - p(a, t)}{h} \\ &= -\mu(a)p(a, t). \end{aligned}$$

C'est la variation instantanée de la population d'âge a à l'instant t . La distribution initiale d'âge est supposée connue $p(a, 0) = p_0(a)$.

Lorsque p est différentiable, la quantité $Dp(a, t)$ n'est autre que $\frac{\partial p}{\partial a}(a, t) + \frac{\partial p}{\partial t}(a, t)$. Alors le modèle de Lotka-McKendrick-Von Foester est constitué par le système suivant

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{\partial p(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial p(a, t)}{\partial a} = -\mu(a)p(a, t), & p.p. \quad a \geq 0, \quad t \geq 0, \\ p(0, t) = \int_0^\infty \beta(a)p(a, t)da, & t > 0, \\ p(a, 0) = p_0(a), & a \geq 0. \end{array} \right. \quad (2.32)$$

Résolution

La technique des caractéristiques réduit la première equation du système (2.32) sur chacune de ces caractéristiques à une équation différentielle ordinaire dont la résolution est simple.

Soit $(a_0, t_0) \in [0, +\infty[\times [0, +\infty[$, avec $a_0 \geq 0$ ou $t_0 \geq 0$. On pose le changement de fonctions suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{p}(h) = p(a_0 + h, t_0 + h), \\ \bar{\mu}(h) = \mu(a_0 + h). \end{array} \right.$$

Alors de (2.32) on a

$$\frac{d\bar{p}}{dh} = -\bar{\mu}(h)\bar{p}(h),$$

qui, admet pour chaque condition initiale $\bar{p}(0)$ une solution unique

$$\bar{p}(h) = \bar{p}(0)e^{-\int_0^h \bar{\mu}(x)dx}.$$

Donc on a :

$$p(a_0 + h, t_0 + h) = p(a_0, t_0) e^{-\int_0^h \mu(a_0 + x) dx}.$$

Tout point $(a, t) \in \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+$ est atteint par une demi-droite et une seule parallèle à la première bissectrice qui part du point $(a - t, 0)$ si $a > t$, du point $(0, t - a)$ si $t > a$ et de l'origine si $t = a$.

Soit $(a, t) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$.

Si $a \geq t$, on pose $a_0 = a - t, t_0 = 0$ et $h = t$, alors

$$\begin{aligned} p(a, t) &= p(a_0 + h, t_0 + h) = p(a_0, t_0) e^{-\int_0^h \mu(a_0 + x) dx} \\ &= p(a - t, 0) e^{-\int_0^h \mu(a_0 + x) dx} \\ &= p(a - t, 0) e^{-\int_0^t \mu(a_0 + x) dx}. \end{aligned}$$

D'où

$$p(a, t) = p(a - t, 0) e^{-\int_0^t \mu(a - t + x) dx}. \quad (2.33)$$

Si $a < t$, on pose $a_0 = 0, t_0 = t - a$ et $h = t$, alors

$$\begin{aligned} p(a, t) &= p(0, t - a) e^{-\int_0^h \mu(x) dx} \\ p(a, t) &= \int_0^{+\infty} \beta(x) p(x, t - a) dx e^{-\int_0^h \mu(x) dx}. \end{aligned}$$

Remarque 2.3. On obtient une équation intégrale, les solutions de cette équation intégrale sont les solutions de (2.32), (voir [19]).

a) Introduction des paramètres fondamentaux (Approche de Iannelli)

L'évolution de la population est décrite par sa fonction de densité par rapport à l'âge a et au temps t :

$$p(a, t) \quad a \in [0, A], \quad t \geq 0,$$

où A désigne l'âge maximum qu'on suppose fini. Ainsi, l'intégrale

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

donne le nombre d'individus qui, au temps t , ont un âge compris dans l'intervalle $[a_1, a_2]$.

$$P(t) = \int_0^A p(a, t) da, \quad (2.34)$$

est la population totale à l'instant t .

En ce qui concerne la fertilité et la mortalité, on introduit tout d'abord :

$\beta(a) \equiv$ le taux de fertilité à l'âge a , qui peut être défini comme le nombre de nouveau-né, dans une unité de temps, provenant d'un seul individu dont l'âge est dans l'intervalle $[a, a + da]$.

Ainsi, $\int_{a_1}^{a_2} \beta(a)p(a, t) da$, donne le nombre de nouveau-né dans une unité de temps, provenant des individus ayant un âge compris dans l'intervalle $[a_1, a_2]$. On considère également le taux de natalité totale

$$B(t) = \int_0^A \beta(a)p(a, t) da, \quad (2.35)$$

qui donne le nombre total de nouveau-né dans une unité de temps.

On introduit aussi $\mu(a) \equiv$ le taux de mortalité à l'âge a , des personnes ayant un âge compris dans l'intervalle $[a, a + da]$.

Alors le taux de mortalité totale est

$$D(t) = \int_0^A \mu(a)p(a, t) da, \quad (2.36)$$

qui donne le nombre total de décès survenus dans une unité de temps.

Les fonctions $\beta(\cdot)$ et $\mu(\cdot)$ sont positives, elles sont appelées aussi les taux vitaux, elles sont considérées comme des taux déterministes et sont données sur une base statistique. Dans les figures (2.1) et (2.2), on montre des exemples classiques de ces fonctions en démographie.

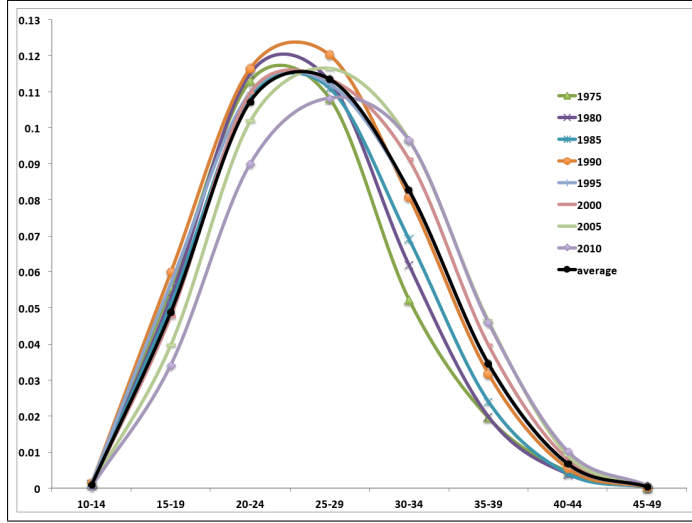


FIGURE 2.1 – Une courbe typique pour la fertilité [69].

D'autres quantités significatives déduites de $\beta(\cdot)$ et $\mu(\cdot)$ à savoir

$$\Pi(a) = e^{-\int_0^a \mu(\sigma) d\sigma}, \quad a \in [0, A], \quad (2.37)$$

désigne la probabilité de survie pour qu'un individu survive jusqu'à l'âge a , on a $\Pi(A) = 0$.

Par conséquent, la fonction

$$K(a) = \beta(a)\Pi(a), \quad a \in [0, A], \quad (2.38)$$

désigne la fonction de maternité et synthétise la dynamique de la population, elle est relative au paramètre

$$\mathcal{R} = \int_0^A \beta(a)\Pi(a) da, \quad (2.39)$$

qui est appelé le taux de reproduction net et donne le nombre de nouveau-né qu'un individu est censé produire au cours de sa vie reproductive. Ce paramètre joue un rôle important dans l'étude du comportement asymptotique de la population. En fait, la population croît lorsque $\mathcal{R} > 1$ et décroît si $\mathcal{R} < 1$ (voir [69]).

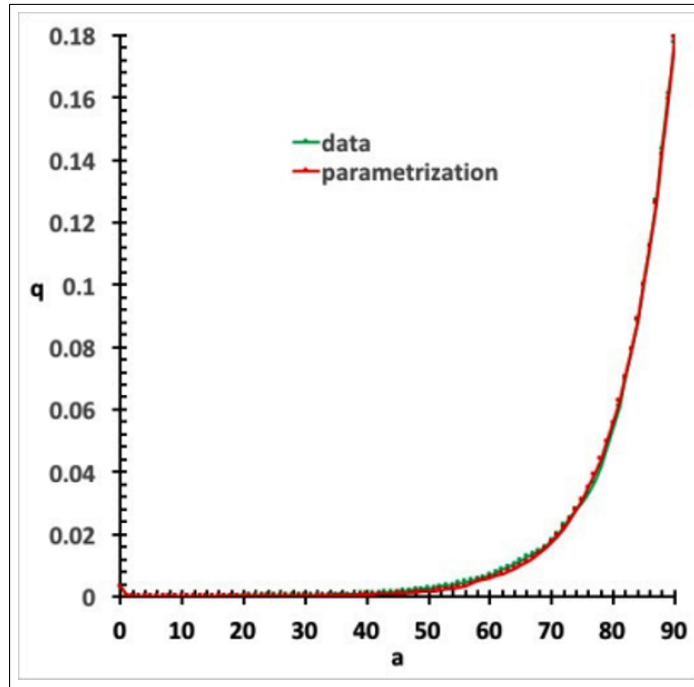


FIGURE 2.2 – Une courbe typique pour la mortalité [69].

Enfin on considère la durée de vie estimée

$$L = \int_0^A \Pi(a) da. \quad (2.40)$$

Il s'agit de la valeur moyenne de la vie d'un individu. En réalité (2.40) est mieux définie si l'on note que $\mu(a)\Pi(a)da$ est la probabilité pour qu'un individu survive jusqu'à l'âge a et ensuite mourir dans l'intervalle $[a, a + da]$, ainsi,

$$\begin{aligned} L &= \int_0^A a\mu(a)\Pi(a)da = - \int_0^A a \frac{d}{da} \Pi(a) da \\ &= -a\Pi(a)|_0^A + \int_0^A \Pi(a) da \\ &= \int_0^A \Pi(a) da, \quad \text{car } \Pi(A) = 0. \end{aligned}$$

b) L'équation de Lotka-McKendrick (Approche de Iannelli)

Nous allons maintenant donner les équations de base qui décrivent l'évolution de la population selon les hypothèses phénoménologiques vues précédemment, ces équations

sont le résultat de la relation entre les naissances et les décès au cours du temps.

Considérons la fonction

$$P(a, t) = \int_0^a p(\sigma, t) d\sigma,$$

qui représente le nombre d'individus qui, au temps t , ont l'âge inférieur ou égal à a .

Pour $h > 0$ $P(a + h, t + h)$ représente le nombre d'individus qui, au temps $t + h$, ont l'âge inférieur ou égal à $a + h$. On a

$$P(a + h, t + h) = P(a, t) + \int_t^{t+h} B(s) ds - \int_0^h \int_0^{a+s} \mu(\sigma) p(\sigma, t + s) d\sigma ds. \quad (2.41)$$

Dans (2.41) le second terme de droite donne la naissance de tous les nouveau-nés dans l'intervalle de temps $[t, t + h]$, ils ont l'âge inférieur ou égal à h et par conséquent, ils doivent être dans le nombre $P(a + h, t + h)$.

En outre, puisque

$$\int_0^{a+s} \mu(\sigma) p(\sigma, t + s) d\sigma,$$

est le nombre de mortalité des individus à l'instant $t + s$ ayant un âge inférieur ou égal à $a + s$, le troisième terme sur la droite de (2.41) donne la disparition à partir du groupe initial des individus $P(a, t)$ et des nouveau-nés à travers l'intervalle de temps $[t, t + h]$.

De (2.41) on a

$$p(a, t) + \int_0^a \frac{\partial p(\sigma, t)}{\partial t} d\sigma = B(t) - \int_0^a \mu(\sigma) p(\sigma, t) d\sigma. \quad (2.42)$$

Pour $a = 0$, on obtient

$$p(0, t) = B(t). \quad (2.43)$$

De (2.41), on obtient

$$\frac{\partial p(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial p(a, t)}{\partial a} + \mu(a) p(a, t) = 0. \quad (2.44)$$

Ainsi (voir également (2.35)), on obtient le système suivant

$$\begin{cases} \frac{\partial p(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial p(a, t)}{\partial a} + \mu(a) p(a, t) = 0, \\ p(0, t) = \int_0^A \beta(\sigma) p(\sigma, t) d\sigma, \\ p(a, 0) = p_0(a). \end{cases} \quad (2.45)$$

Le système (2.45) est le modèle de base qui décrit l'évolution d'une seule population dans les conditions phénoménologiques spécifiées au début de ce paragraphe. Voici un nombre d'hypothèses que les fonctions $\beta(\cdot)$ et $\mu(\cdot)$ doivent vérifier pour être biologiquement significatives et pour permettre l'analyse mathématique de (2.45).

$$\beta(\cdot) \quad \text{est positive et appartient à } L^\infty(0, A). \quad (2.46)$$

$$\mu(\cdot) \quad \text{est positive et appartient à } L^1_{loc}([0, A]). \quad (2.47)$$

$$\int_0^A \mu(\sigma) d\sigma = +\infty. \quad (2.48)$$

$$p_0 \in L^1(0, A) \quad p_0(a) \geq 0 \quad \text{p.p. dans } [0, A]. \quad (2.49)$$

Ici A est l'âge maximum qu'un individu de la population peut atteindre et comme déjà indiqué, nous supposons $A < +\infty$. La condition (2.48) est nécessaire pour que la probabilité de survie $\Pi(A)$ s'annule à l'âge A .

Le traitement du problème (2.45), est équivalent à celui d'une équation intégrale de Volterra (voir [69]).

2.5 Fonctions de Hill

Les gènes codés par l'ADN sont transcrits en ARNm, lesquels sont traduits en protéines. Les protéines ont des fonctions variées (mouvement, formation des structures cellulaires, métabolisme, signalisation, transport, défense et expression génique).

Les gènes, ARN, protéines et d'autres composés cellulaires interagissent entre eux pour former des réseaux de régulation complexes qui sont décrit par différents formalismes de modélisation dont la fonction de régulation.

La fonction de régulation est une fonction sigmoïde monotone appelée fonction de Hill voir Figure (2.3). Dans [88], Mackey suppose que le taux de réintroduction $\beta := \beta(P(t))$ dépend de la densité de population totale des cellules dans la phase de repos G_0

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

Il a proposé le premier modèle décrivant la dynamique d'une population de cellules souches hématopoïétiques et il a expliqué en particulier pourquoi le taux de

réintroduction en phase de prolifération est une fonction décroissante de la population totale en phase de repos et vérifie

$$\beta_0(a) > 0 \text{ et } \lim_{P \rightarrow \infty} \beta(a, P) = 0.$$

D'un point de vue biologique raisonnable, un choix classique est donné pour β c'est une fonction de Hill (voir [109] et [110]).

$$\beta(a, P) = \frac{\beta_0(a)\theta^\alpha}{\theta^\alpha + P^\alpha}, \quad \alpha > 1.$$

Le paramètre $\beta_0(a)$ représente le taux de réintroduction maximal, θ est la densité de population pour laquelle le taux d'échange avec la phase de repos est la moitié du maximum. Le paramètre α décrit la sensibilité du taux de réintroduction par rapport aux changements dans la population. Une représentation de cette fonction est donnée dans la figure (2.3).

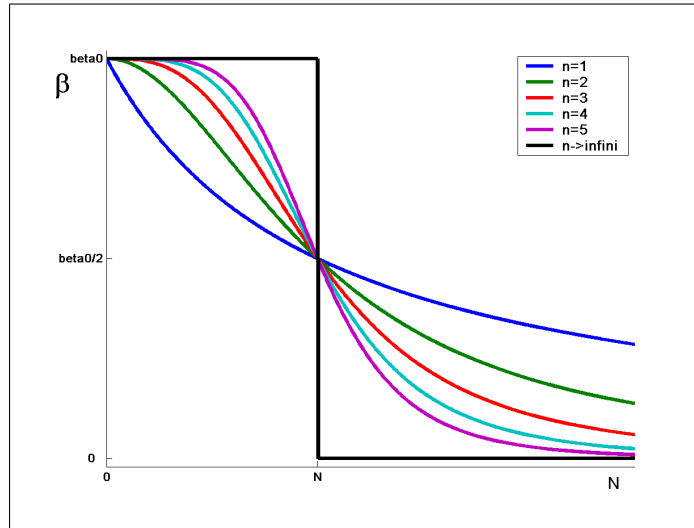


FIGURE 2.3 – Une courbe typique pour la fonction de Hill [27].

La fonction $\beta_0(a) = e^{-ma}$, $m > 0$, correspond à une concentration de la capacité proliférative pour les plus jeunes âges.

Au contraire, $\beta_0(a) = 1 - e^{-ma}$, $m > 0$, correspond à un processus prolifératif qui augmente à mesure que les cellules survivent et vieillissent.

Finalement, $\beta_0(a) = ae^{-ma}$, $m > 0$, décrit un processus prolifératif dans lequel la capacité proliférative est concentrée dans une tranche d'âge intermédiaire (voir [2]).

2.6 Existence de solution du Modèle général

Dans ce qui suit, nous allons étudier l'existence et l'unicité de la solution globale de notre modèle qui représente un cas général de la dynamique des CHS normales, cancéreuses et résistantes en tenant compte de l'âge et de la compétition entre les cellules.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial u_1}{\partial t} + \frac{\partial u_1}{\partial a} = -\mu_1(a)u_1(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial u_2}{\partial t} + \frac{\partial u_2}{\partial a} = -\mu_2(a)u_2(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ \frac{\partial u_3}{\partial t} + \frac{\partial u_3}{\partial a} = -\mu_3(a)u_3(t, a), \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_1(t, 0) = \int_0^A \phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a)) da \right) u_1(t, a) da, \quad t \in [0, T], \\ u_2(t, 0) = \int_0^A \phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \beta u_3(t, a)) da \right) u_2(t, a) da, \quad t \in [0, T], \\ u_3(t, 0) = \int_0^A \phi_3 \left(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \gamma u_2(t, a) + \delta u_3(t, a)) da \right) u_3(t, a) da, \quad t \in [0, T], \\ u_1(0, a) = \varphi_1(a), \quad a \in [0, A], \\ u_2(0, a) = \varphi_2(a), \quad a \in [0, A], \\ u_3(0, a) = \varphi_3(a), \quad a \in [0, A]. \end{array} \right. \quad (2.50)$$

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 $a \in (0, A)$. Dans ce modèle, les interactions entre les différents types de cellules souches hématopoïétiques sont considérées dans les conditions aux bords. La régénération de *CSH* est dirigée par l'homéostasie qui contrôle le processus de division cellulaire et permet l'équilibre physiologique (voir [99]). Inspiré par le travail dans [10], nous étudions le modèle (2.50).

En utilisant la fonctionnelle de Hill, l'homéostasie des cellules souches normales, leucémiques et résistantes est obtenue respectivement par les fonctions ϕ_i , ($i = 1, 2, 3$),

décrivant les interactions entre les compartiments des cellules souches, (voir [5], [32] et [88]). Plus précisément, nous avons

$$\begin{aligned}\phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a))da \right) &= \frac{\phi_{1,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a))da \right)^n}, \\ \phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \beta u_3(t, a))da \right) &= \frac{\phi_{2,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \beta u_3(t, a))da \right)^n}, \\ \text{et} \\ \phi_3 \left(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \gamma u_2(t, a) + \delta u_3(t, a))da \right) &= \frac{\phi_{3,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_3(u_1(t, a) + \gamma u_2(t, a) + \delta u_3(t, a))da \right)^n}.\end{aligned}$$

Où $\phi_{i,0}$ ($i = 1, 2, 3$) 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 trois types de cellules (cellules souches normales, leucémiques et résistantes) peut être différente, elle est exprimée par les paramètres α, β, γ et δ avec des valeurs dans $(0, 1)$, (voir [9], [10], [45] et [65]). Le paramètre θ simule l'effet d'encombrement (voir [88] et [89]). Les taux de mortalité des cellules souches normales, leucémiques et résistantes sont respectivement notés par $\mu_1(a)$, $\mu_2(a)$ et $\mu_3(a)$.

Le flux des cellules filles est décrit par les conditions aux bords

$$\begin{cases} u_1(t, 0) = \int_0^A \phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a))da \right) u_1(t, a)da, & t \in [0, T], \\ u_2(t, 0) = \int_0^A \phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \beta u_3(t, a))da \right) u_2(t, a)da, & t \in [0, T], \\ u_3(t, 0) = \int_0^A \phi_3 \left(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \gamma u_2(t, a) + \delta u_3(t, a))da \right) u_3(t, a)da, & t \in [0, T]. \end{cases} \quad (2.51)$$

Les conditions initiales sont

$$u_1(0, a) = \varphi_1(a), \quad u_2(0, a) = \varphi_2(a), \quad u_3(0, a) = \varphi_3(a), \quad a \in [0, A]. \quad (2.52)$$

Avec les hypothèses suivantes

(H_1) Les taux de mortalité $\mu_1(a)$, $\mu_2(a)$ et $\mu_3(a)$ sont positifs ou nuls dans $L^1_{loc}([0, A])$.

(H_2) Les données initiales φ_1 , φ_2 et φ_3 sont positives ou nulles dans $(L^1 \cap L^\infty)(0, A)$.

(H₃) Les coefficients d'interaction k_i ($i = 1, 2, 3$) sont des constantes réelles positives ou nulles.

(H₄) Les fonctions $\phi_{i,0}$ ($i = 1, 2, 3$) sont bornées, positives ou nulles dans $L^\infty([0, A])$, avec

$$\phi_\infty^1 = \|\phi_1\|_{L^\infty([0,A] \times \mathbb{R}^+)} \leq \|\phi_{1,0}\|_{L^1(0,A)}, \quad \phi_\infty^2 = \|\phi_2\|_{L^\infty([0,A] \times \mathbb{R}^+)} \leq \|\phi_{2,0}\|_{L^1(0,A)}, \text{ et}$$

$$\phi_\infty^3 = \|\phi_3\|_{L^\infty([0,A] \times \mathbb{R}^+)} \leq \|\phi_{3,0}\|_{L^1(0,A)} \text{ où } \|\phi_{i,0}\|_{L^1(0,A)} = \int_0^A |\phi_{i,0}(a)| da.$$

Remarque 2.4. Les fonctions ϕ_i ($i = 1, 2, 3$) sont λ_i localement Lipschitzienne dans $L^\infty((0, T) \times (0, A))$.

Définition 2.4. Soit $L^1 = L^1(0, A)$ l'espace de Banach des fonctions intégrables de Lebesgue de $(0, A)$ dans \mathbb{R}^3 avec la norme $\|\chi\|_{L^1(0,A)}$.

Soit $T > 0$, l'ensemble $\mathcal{H}^T := L^\infty((0, T); L^1(0, A))$ dénote l'espace de Banach des fonctions de $[0, T]$ à valeurs dans $L^1(0, A)$, avec la norme $\|\chi\|_{\mathcal{H}^T} = \sup_{0 \leq t \leq T} \|\chi(t, \cdot)\|_{L^1(0,A)}$.

De plus, la norme dans $(\mathcal{H}^T)^3$ est donnée par $\|u\|_{(\mathcal{H}^T)^3} = \|(u_1, u_2, u_3)\|_{(\mathcal{H}^T)^3} = \|u_1\|_{\mathcal{H}^T} + \|u_2\|_{\mathcal{H}^T} + \|u_3\|_{\mathcal{H}^T}$.

Le système (2.50) est équivalent aux trois systèmes suivants.

$$\begin{cases} \frac{\partial u_1}{\partial t} + \frac{\partial u_1}{\partial a} = -\mu_1(a)u_1(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_1(t, 0) = \int_0^A \phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a)) da \right) u_1(t, a) da, & t \in [0, T], \\ u_1(0, a) = \varphi_1(a), & a \in [0, A], \end{cases} \quad (2.53)$$

$$\begin{cases} \frac{\partial u_2}{\partial t} + \frac{\partial u_2}{\partial a} = -\mu_2(a)u_2(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_2(t, 0) = \int_0^A \phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \beta u_3(t, a)) da \right) u_2(t, a) da, & t \in [0, T], \\ u_2(0, a) = \varphi_2(a), & a \in [0, A], \end{cases} \quad (2.54)$$

et

$$\begin{cases} \frac{\partial u_3}{\partial t} + \frac{\partial u_3}{\partial a} = -\mu_3(a)u_3(t, a), & (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_3(t, 0) = \int_0^A \phi_3 \left(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \gamma u_2(t, a) + \delta u_3(t, a)) da \right) u_3(t, a) da, & t \in [0, T], \\ u_3(0, a) = \varphi_3(a), & a \in [0, A]. \end{cases} \quad (2.55)$$

En intégrant les équations des systèmes (2.53)–(2.55) le long des lignes caractéristiques (voir [10], [19], [69], [127] et [128]), alors nous obtenons

$$u_1(t, a) = \begin{cases} u_1(t - a, 0) \exp\left(-\int_0^a \mu_1(s) ds\right) & \text{pour } 0 < a < t \leq T, \\ \varphi_1(a - t) \exp\left(-\int_0^t \mu_1(s + a - t) ds\right) & \text{pour } 0 < t < a \leq A, \end{cases} \quad (2.56)$$

$$u_2(t, a) = \begin{cases} u_2(t - a, 0) \exp\left(-\int_0^a \mu_2(s) ds\right) & \text{pour } 0 < a < t \leq T, \\ \varphi_2(a - t) \exp\left(-\int_0^t \mu_2(s + a - t) ds\right) & \text{pour } 0 < t < a \leq A \end{cases} \quad (2.57)$$

et

$$u_3(t, a) = \begin{cases} u_3(t - a, 0) \exp\left(-\int_0^a \mu_3(s) ds\right) & \text{pour } 0 < a < t \leq T, \\ \varphi_3(a - t) \exp\left(-\int_0^t \mu_3(s + a - t) ds\right) & \text{pour } 0 < t < a \leq A. \end{cases} \quad (2.58)$$

Notons par $(\mathcal{F}_1(u), \mathcal{F}_2(u), \mathcal{F}_3(u))(a, t)$ le membre de droite de (2.56) – (2.58). Alors résoudre (2.53) – (2.55) est équivalent à trouver un point fixe u de l'opérateur \mathcal{F} , i.e. $\mathcal{F}(u) = u$ où $\mathcal{F}(u) = (\mathcal{F}_1(u), \mathcal{F}_2(u), \mathcal{F}_3(u))$.

Proposition 2.2. *Les densités globales des cellules souches normales et leucémiques CSH sont bornées, de plus nous avons*

$$U_i(t) = \int_0^A u_i(t, a) da \leq e^{\phi_\infty^i t} \int_0^A \varphi_i(a) da, \quad \forall t > 0, \quad i = 1, 2, 3. \quad (2.59)$$

Preuve.

A partir du système (2.53), nous obtenons l'équation suivante

$$\frac{dU_1}{dt} = u_1(t, 0) - u_1(t, A) - \int_0^A \mu_1(a) u_1(t, a) da. \quad (2.60)$$

Alors

$$\begin{aligned} \frac{dU_1}{dt} &\leq u_1(t, 0) \\ &\leq \int_0^A \phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a') + u_2(t, a') + u_3(t, a')) da' \right) u_1(t, a) da \\ &\leq \phi_\infty^1 U_1. \end{aligned} \quad (2.61)$$

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

De la même manière, nous démontrons que pour tout $t \in [0, T]$, $U_i(t) \leq U_i(0)e^{\phi_\infty^i t}$, $i \in \{2, 3\}$.

Lemme 2.2. *L'opérateur \mathcal{F} applique $(\mathcal{H}^T)^3$ dans $(\mathcal{H}^T)^3$.*

Preuve.

Soit $u = (u_1, u_2, u_3) \in (\mathcal{H}^T)^3$, pour $(a, t) \in [0, A] \times [0, T]$ nous avons

$$\mathcal{F}(u)(a, t) = (\mathcal{F}_1(u)(a, t), \mathcal{F}_2(u)(a, t), \mathcal{F}_3(u)(a, t)) \in (\mathcal{H}^T)^3.$$

Soit $t \in [0, T]$, alors

$$\begin{aligned} \|\mathcal{F}_1(u)(t, \cdot)\|_{L^1(0, A)} &= \int_0^t \mathcal{F}_1(u)(t, a) da + \int_t^A \mathcal{F}_1(u)(t, a) da, \\ &\leq \int_0^t u_1(t - a, 0) da + \int_t^A \varphi_1(a - t) da, \\ &\leq \int_0^t u_1(\tau, 0) d\tau + \int_0^A \varphi_1(\tau) d\tau, \\ &\leq \int_0^t \phi_\infty^1 \left[\int_0^A u_1(\tau, a) da \right] d\tau + \int_0^A \varphi_1(\tau) d\tau, \\ &\leq \phi_\infty^1 \int_0^t \|u_1(\tau, \cdot)\|_{L^1(0, A)} d\tau + \int_0^A \varphi_1(\tau) d\tau. \end{aligned}$$

Par conséquent $\|\mathcal{F}_1(u)\|_{\mathcal{H}^T} \leq \phi_\infty^1 T \|u_1\|_{\mathcal{H}^T} + \|\varphi_1\|_{L^1(0, A)} < +\infty$.

De la même manière, nous avons $\|\mathcal{F}_2(u)\|_{\mathcal{H}^T} \leq \phi_\infty^2 T \|u_2\|_{\mathcal{H}^T} + \|\varphi_2\|_{L^1(0, A)} < +\infty$ et

$\|\mathcal{F}_3(u)\|_{\mathcal{H}^T} \leq \phi_\infty^3 T \|u_3\|_{\mathcal{H}^T} + \|\varphi_3\|_{L^1(0, A)} < +\infty$.

Ainsi \mathcal{F} est bien définie.

Théorème 2.15. *L'opérateur \mathcal{F} qui applique $(\mathcal{H}^T)^3$ dans $(\mathcal{H}^T)^3$ est strictement contractant. Par conséquent, il existe un temps $T > 0$ pour lequel le système (2.53) – (2.55) a une solution unique positive .*

Preuve.

A partir des théorèmes 1 et 2 de [127] et du théorème 4.1 de [69] nous démontrons la positivité des solutions de (2.53) – (2.55).

D'après le lemme 2.2, l'opérateur \mathcal{F} applique $(\mathcal{H}^T)^3$ dans $(\mathcal{H}^T)^3$.

Soient $u = (u_1, u_2, u_3) \in (\mathcal{H}^T)^3$, $u' = (u'_1, u'_2, u'_3) \in (\mathcal{H}^T)^3$ et $t \in [0, T]$.

Alors

$$\begin{aligned}
& \|\mathcal{F}_1(u)(t, \cdot) - \mathcal{F}_1(u')(t, \cdot)\|_{L^1(0,A)} \\
&= \int_0^t |\mathcal{F}_1(u)(t, a) - \mathcal{F}_1(u')(t, a)| da + \int_t^A |\mathcal{F}_1(u)(t, a) - \mathcal{F}_1(u')(t, a)| da \\
&\leq \int_0^t |u_1(t-a, 0) - u'_1(t-a, 0)| \exp\left(-\int_0^a \mu_1(s) ds\right) da \\
&\leq \int_0^t |u_1(t-a, 0) - u'_1(t-a, 0)| da.
\end{aligned}$$

De plus, pour $t > a$ nous avons

$$\begin{aligned}
& |u_1(t-a, 0) - u'_1(t-a, 0)| = \\
& \left| \int_0^A \phi_1\left(a, \int_0^A k_1(u_1(t-a, a) + u_2(t-a, a) + u_3(t-a, a)) da\right) u_1(t-a, s) ds \right. \\
& \left. - \int_0^A \phi_1\left(a, \int_0^A k_1(u'_1(t-a, a) + u'_2(t-a, a) + u'_3(t-a, a)) da\right) u'_1(t-a, s) ds \right|.
\end{aligned}$$

Puisque ϕ_1 est λ_1 localement Lipschitzienne, nous avons

$$\begin{aligned}
& |u_1(t-a, 0) - u'_1(t-a, 0)| \leq \\
& \left| \int_0^A \lambda_1\left(\int_0^A k_1((u_1 - u'_1)(t-a, a) + (u_2 - u'_2)(t-a, a) + (u_3 - u'_3)(t-a, a)) da\right) u_1(t-a, s) ds \right| \\
& + \left| \int_0^A \phi_1\left(a, \int_0^A k_1(u'_1(t-a, a) + u'_2(t-a, a) + u'_3(t-a, a)) da\right) [u_1(t-a, s) - u'_1(t-a, s)] ds \right|.
\end{aligned}$$

A partir de (3.2) et de la proposition 2.2 nous avons

$$\begin{aligned}
\int_0^t |u_1(t-a, 0) - u'_1(t-a, 0)| da &\leq \lambda_1 k_1 \|\varphi_1\|_{L^1(0,A)} \int_0^t \|(u - u')(s, \cdot)\|_{(L^1(0,A))^3} e^{s\phi_\infty^1} ds \\
&\quad + \phi_\infty^1 \int_0^t \|(u_1 - u'_1)(s, \cdot)\|_{L^1(0,A)} ds.
\end{aligned}$$

Alors,

$$\|\mathcal{F}_1(u) - \mathcal{F}_1(u')\|_{\mathcal{H}^T} \leq \frac{\lambda_1}{\phi_\infty^1} k_1 \|\varphi_1\|_{L^1(0,A)} \|u - u'\|_{(\mathcal{H}^T)^3} (e^{\phi_\infty^1 T} - 1) + \phi_\infty^1 T \|u_1 - u'_1\|_{\mathcal{H}^T}.$$

De la même manière nous démontrons que

$$\|\mathcal{F}_2(u) - \mathcal{F}_2(u')\|_{\mathcal{H}^T} \leq \frac{\lambda_2}{\phi_\infty^2} k_2 \|\varphi_2\|_{L^1(0,A)} \|u - u'\|_{(\mathcal{H}^T)^3} (e^{\phi_\infty^2 T} - 1) + \phi_\infty^2 T \|u_2 - u'_2\|_{\mathcal{H}^T}.$$

Des inégalités précédentes, nous obtenons

$$\begin{aligned}
& \|\mathcal{F}(u) - \mathcal{F}(u')\|_{(\mathcal{H}^T)^3} \\
&= \|\mathcal{F}_1(u) - \mathcal{F}_1(u')\|_{\mathcal{H}^T} + \|\mathcal{F}_2(u) - \mathcal{F}_2(u')\|_{\mathcal{H}^T} + \|\mathcal{F}_3(u) - \mathcal{F}_3(u')\|_{\mathcal{H}^T}
\end{aligned}$$

$$\leq \left(\frac{\lambda}{b} k [\|\varphi_1\|_{L^1(0,A)} + \|\varphi_2\|_{L^1(0,A)} + \|\varphi_3\|_{L^1(0,A)}] (e^{\sigma T} - 1) + (3\sigma)T \right) \|u_- u'\|_{(\mathcal{H}^T)^3}$$

$$\leq \Gamma(T) \|u_- u'\|_{(\mathcal{H}^T)^3},$$

où $\sigma = \max_{1 \leq i \leq 3}(\phi_\infty^i)$, $b = \min_{1 \leq i \leq 3}(\phi_\infty^i)$, $\lambda = \max_{1 \leq i \leq 3}(\lambda_i)$ et $k = \max_{1 \leq i \leq 3}(k_i)$.

Remarque 2.5. 1. Il existe $T_1 > 0$ tel que $0 < \Gamma(T) < \Gamma(T_1) = 1$ et \mathcal{F} est strictement contractant sur $(\mathcal{H}^T)^3$ pour $0 < T < T_1$. En utilisant le théorème du point fixe de Banach [20], nous concluons que le système (2.53) – (2.55) a une solution unique positive $u = (u_1, u_2, u_3)$ dans $(\mathcal{H}^T)^3$.

2. Puisque les solutions de (2.53) – (2.55) sont bornées et suite à la proposition 2.2, alors on peut les prolonger pour tout $t \geq 0$.

Théorème 2.16. Le système (2.53) – (2.55) a une solution globale unique positive .

Preuve.

A partir de la proposition 2.2, du théorème 2.15 et du théorème 3 (voir [127]), nous démontrons l'existence de la solution globale unique positive de (2.53) – (2.55).

Chapitre 3

Analyse Mathématique d'un modèle structuré en âge sur la leucémie

3.1 Introduction

Nous nous intéressons à l'étude d'un modèle mathématique structuré en âge de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un cancer de la moelle osseuse et du sang caractérisé par une prolifération anormale de cellules sanguines, généralement des globules blancs (leucocytes) (voir [99]). Cette maladie est un désordre myéloproliférative caractérisée par l'expansion d'un clone de cellules hématopoïétiques qui porte le nom de chromosome de Philadelphie (Ph). Le chromosome Ph résulte d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 (voir [23], [32]-[34], [84] et [122]).

Inspiré par les travaux de Dingli et Michor [32], Adimy [5] et Dyson [38], Ainseba et Benosman [10] ont développé un modèle structuré prenant en compte l'âge des

cellules et leurs compétitions interspécifiques. Ils ont considéré le modèle suivant

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

Où $u_1(t, a)$ et $u_2(t, a)$ indiquent respectivement, la taille des cellules souches normales et leucémiques, à l'instant $t \in (0, T)$ et l'âge $a \in (0, A)$. Dans ce modèle, les interactions entre les différents types de cellules souches hématopoïétiques sont considérées dans les conditions aux bords. La régénération de *CSH* est dirigée par l'homéostasie qui contrôle le processus de division cellulaire et permet l'équilibre physiologique (voir [99]). Inspiré par le travail de [10], nous étudions le modèle (3.1).

En utilisant la fonctionnelle de Hill, l'homéostasie des cellules souches normales et leucémiques est obtenue respectivement par les fonctions ϕ_i , ($i = 1, 2$), décrivant les interactions entre les cellules souches (voir [5], [32] et [88]). Plus précisément, nous avons

$$\phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a)) da \right) = \frac{\phi_{1,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a)) da \right)^n}, \quad (3.2)$$

et

$$\phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a)) da \right) = \frac{\phi_{2,0}(a)\theta^n}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a)) da \right)^n}, \quad (3.3)$$

où $\phi_{i,0}$ ($i = 1, 2$) désignent respectivement les taux de division des cellules souches normales et leucémiques, les k_i ($i = 1, 2$) désignent les coefficients d'interaction. La compétition entre les deux types de cellules (cellules souches normales et leucémiques)

est différente et s'exprime par le paramètre α avec des valeurs dans $(0, 1)$, (voir [9], [10], [45] et [65]). Le paramètre θ simule l'effet d'encombrement (voir [88] et [89]). Les taux de mortalité des cellules souches normales et leucémiques sont respectivement notés $\mu_1(a)$ et $\mu_2(a)$.

Le flux des cellules filles est décrit par les conditions aux bords

$$\begin{cases} u_1(t, 0) = \int_0^A \phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a)) da \right) u_1(t, a) da, & t \in [0, T], \\ u_2(t, 0) = \int_0^A \phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a)) da \right) u_2(t, a) da, & t \in [0, T]. \end{cases} \quad (3.4)$$

Les conditions initiales sont

$$u_1(0, a) = \varphi_1(a), \quad u_2(0, a) = \varphi_2(a), \quad a \in [0, A]. \quad (3.5)$$

3.2 Existence et stabilité des états d'équilibre

Dans cette section, nous allons étudier l'existence et la stabilité des états d'équilibre de (3.1).

Dans le paragraphe 2.6 du Chapitre 2, nous avons trouvé les conditions des paramètres du modèle $\mu_i(a)$, φ_i , k_i et $\phi_{i,0}$ pour $i \in \{1, 2\}$ afin de prouver l'existence et l'unicité de la solution globale positive de (3.1).

L'état d'équilibre de (3.1) est la solution $u(a)$ dépendant seulement de l'âge a . Les états d'équilibre de (3.1) peuvent être soit l'état d'équilibre trivial $u^0 = (0, 0)$ ou les états d'équilibre nontriviaux suivants

-L'état d'équilibre chronique noté par $u^c(a) = (u_1^c(a), u_2^c(a))$ avec $u_i^c(a) > 0$ pour $i \in \{1, 2\}$,

-L'état d'équilibre blast noté par $u^b(a) = (0, u_2^b(a))$ avec $u_2^b(a) > 0$,

-L'état d'équilibre non pathologique noté par $u^p(a) = (u_1^p(a), 0)$ avec $u_1^p(a) > 0$.

Dans ce qui suit, notre objectif principal est d'étudier l'existence et la stabilité des états d'équilibre triviaux, chroniques, blasts et non pathologiques de (3.1). Une partie est consacrée aux simulations numériques, et nous présenterons ensuite quelques conclusions.

3.2.1 Existence des états d'équilibre

Dans cette section, nous allons étudier l'existence des états d'équilibre de (3.1). Le système (3.1) a une solution triviale $u^0 = (0, 0)$.

L'état d'équilibre $u(a) = (u_1(a), u_2(a))$ satisfait

$$\begin{cases} \frac{du_1}{da} = -\mu_1(a)u_1(a), & a \in (0, A], \\ \frac{du_2}{da} = -\mu_2(a)u_2(a), & a \in (0, A], \end{cases} \quad (3.6)$$

et

$$\begin{cases} u_1(0) = \int_0^A \phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(a) + u_2(a)) da \right) u_1(a) da, \\ u_2(0) = \int_0^A \phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(a) + \alpha u_2(a)) da \right) u_2(a) da. \end{cases} \quad (3.7)$$

Alors,

$$\begin{cases} u_1(a) = u_1(0) \exp \left(- \int_0^a \mu_1(s) ds \right), \\ u_2(a) = u_2(0) \exp \left(- \int_0^a \mu_2(s) ds \right). \end{cases} \quad (3.8)$$

De (3.7) et (3.8), nous obtenons

$$\begin{cases} u_1(0) = \int_0^A \frac{\phi_{1,0}(a) \theta^n u_1(a)}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1(u_1(a) + u_2(a)) da \right)^n} da, \\ u_2(0) = \int_0^A \frac{\phi_{2,0}(a) \theta^n u_2(a)}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2(u_1(a) + \alpha u_2(a)) da \right)^n} da. \end{cases} \quad (3.9)$$

Pour $u_i(0) \neq 0$ nous avons

$$\left\{ \begin{array}{l} 1 = \int_0^A \frac{\phi_{1,0}(a)\theta^n e^{-\int_0^a \mu_1(s)ds}}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1[u_1(0)e^{-\int_0^a \mu_1(s)ds} + u_2(0)e^{-\int_0^a \mu_2(s)ds}]da \right)^n} da, \\ 1 = \int_0^A \frac{\phi_{2,0}(a)\theta^n e^{-\int_0^a \mu_2(s)ds}}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2[u_1(0)e^{-\int_0^a \mu_1(s)ds} + \alpha u_2(0)e^{-\int_0^a \mu_2(s)ds}]da \right)^n} da. \end{array} \right. \quad (3.10)$$

Nous avons les probabilités de survie $\Pi_i(a) = \exp\left(-\int_0^a \mu_i(s)ds\right)$ et les durées de

vie estimées $L_i = \int_0^A \Pi_i(a)da$.

On pose $\theta_i = \frac{\theta}{k_i}$ pour $i \in \{1, 2\}$. De (3.10), nous avons

$$\left\{ \begin{array}{l} 1 = \int_0^A \frac{\phi_{1,0}(a)\theta_1^n \Pi_1(a)}{\theta_1^n + [L_1 u_1(0) + L_2 u_2(0)]^n} da, \\ 1 = \int_0^A \frac{\phi_{2,0}(a)\theta_2^n \Pi_2(a)}{\theta_2^n + [L_1 u_1(0) + \alpha L_2 u_2(0)]^n} da. \end{array} \right. \quad (3.11)$$

Alors,

$$\left\{ \begin{array}{l} \left(L_1 u_1(0) + L_2 u_2(0) \right)^n = \theta_1^n (\mathcal{R}_1 - 1), \\ \left(L_1 u_1(0) + \alpha L_2 u_2(0) \right)^n = \theta_2^n (\mathcal{R}_2 - 1). \end{array} \right. \quad (3.12)$$

Où $\mathcal{R}_i = \int_0^A \phi_{i,0}(a)\Pi_i(a)da$, pour $i = 1, 2$.

Notons qu'une condition nécessaire pour avoir une solution pour (3.12) est que les taux de reproduction nets \mathcal{R}_i doivent être supérieurs à 1.

Considérant les hypothèses suivantes

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

A partir de (3.12) nous obtenons

$$\begin{cases} U_1 + U_2 = b_1, \\ U_1 + \alpha U_2 = b_2. \end{cases} \quad (3.13)$$

Puisque $\alpha \neq 1$, le système (3.13) a une solution unique. Par conséquent (3.12) a une solution unique $u(0) = (u_1(0), u_2(0))$.

Ainsi, nous avons les résultats suivants.

Théorème 3.1. *Soit $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 2\}$, tel que $\mathcal{R}_2 < 1 + \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1)$. Si $\alpha < \frac{k_1}{k_2} \left(\frac{\mathcal{R}_2 - 1}{\mathcal{R}_1 - 1}\right)^{\frac{1}{n}}$, alors il existe un état d'équilibre chronique unique $u^c(a) = (u_1^c(a), u_2^c(a))$ de (3.1).*

Preuve. Le système (3.13) a une solution positive unique (U_1, U_2) telle que

$$U_1 = \frac{b_1 \alpha - b_2}{\alpha - 1} \text{ et } U_2 = \frac{b_2 - b_1}{\alpha - 1}.$$

Nous avons, $U_1 \geq 0$ (respectivement $U_2 \geq 0$) si et seulement si $\alpha \leq \frac{b_2}{b_1}$ (respectivement $b_1 \geq b_2$).

Théorème 3.2. *L'état d'équilibre non pathologique $u^p(a) = (u_1^p(a), 0)$ existe si $\mathcal{R}_1 > 1$. L'état d'équilibre blast $u^b(a) = (0, u_2^b(a))$ existe si $\mathcal{R}_2 > 1$.*

3.2.2 Stabilité des états d'équilibre

Dans cette section nous allons analyser la stabilité des états d'équilibre du modèle (3.1), notre méthode est similaire à celle utilisée dans [69] et [127], qui est basée sur la linéarisation du système (3.1).

Si $u(a) = (u_1(a), u_2(a))$ est un état d'équilibre de (3.1), pour $i \in \{1, 2\}$, nous avons

$$\frac{du_i}{da} = -\mu_i(a)u_i(a), \quad a \in (0, A], \quad (3.14)$$

$$B_i := u_i(0) = \int_0^A \phi_i(a, U(t))u_i(a)da, \quad (3.15)$$

et

$$u_i(a) = u_i(0) \exp\left(-\int_0^a \mu_i(s)ds\right). \quad (3.16)$$

Nous avons

$$U_i = u_i(0) \int_0^A \exp\left(-\int_0^a \mu_i(s) ds\right) da = B_i \int_0^A \Pi_i(a) da = B_i L_i. \quad (3.17)$$

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

A partir de (3.1) nous obtenons,

$$\begin{cases} \frac{\partial(u_i(a) + y_i(t, a))}{\partial t} + \frac{\partial(u_i(a) + y_i(t, a))}{\partial a} = -\mu_i(a)(u_i(a) + y_i(t, a)), & i = 1, 2, (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ u_i(0) + y_i(t, 0) = B_i(t) = \int_0^A \phi_i(a, U_i + Y_i(t))(u_i(a) + y_i(t, a)) da, & i = 1, 2, \quad t \in [0, T], \\ U_i + Y_i(t) = \int_0^A (u_i(a) + y_i(t, a)) da, & i = 1, 2, \quad t \in [0, T]. \end{cases} \quad (3.18)$$

Nous avons

$$\begin{aligned} & \phi_i(a, U_j + Y_j(t))(u_i(a) + y_i(t, a)) \\ &= \left[\phi_i(a, U_j) + \sum_{j=1}^2 \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U_j) Y_j(t) + o(Y_j(t)) \right] (u_i(a) + y_i(t, a)) \\ &= \phi_i(a, U_j) u_i(a) + \phi_i(a, U_j) y_i(t, a) + \sum_{j=1}^2 \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U_j) Y_j(t) u_i(a) \\ &+ \sum_{j=1}^2 \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U_j) Y_j(t) y_i(t, a) + o(Y_j(t)). \end{aligned}$$

Ainsi, le système linéarisé de (3.1) en $u(a)$ est

$$\begin{cases} \frac{\partial y_i}{\partial t} + \frac{\partial y_i}{\partial a} = -\mu_i(a) y_i(t, a), & i = 1, 2, \quad (t, a) \in (0, T) \times (0, A), \\ Y_i(t) = \int_0^A y_i(t, a) da, & i = 1, 2, \quad t \in [0, T], \\ y_i(t, 0) = \int_0^A \phi_i(a, U) y_i(t, a) da + \sum_{j=1}^2 Y_j(t) \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U) u_i(a) da & i = 1, 2, \quad t \in [0, T]. \end{cases} \quad (3.19)$$

On pose $y_i(t, a) = g_i(a) \exp(\lambda t)$, où $g_i \geq 0$ pour $i \in \{1, 2\}$, et $\lambda \in \mathbb{C}$.

De (3.19), nous obtenons

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dg_i}{da} + [\lambda + \mu_i(a)]g_i(a) = 0, \\ g_i(a) = g_i(0) \exp\left(-\int_0^a (\lambda + \mu_i(s))ds\right), \\ G_i = \int_0^A g_i(a)da, \\ g_i(0) = \int_0^A \phi_i(a, U) g_i(a)da + \sum_{j=1}^2 G_j \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U) u_i(a)da, \end{array} \right. \quad (3.20)$$

avec

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

et

$$(K_{ij})_{1 \leq i, j \leq 2} = \begin{pmatrix} k_1 & k_1 \\ k_2 & \alpha k_2 \end{pmatrix}.$$

De la dernière équation de (3.20) nous avons

$$g_i(0) = \int_0^A \phi_i(a, U) g_i(a)da + \sum_{j=1}^2 \int_0^A g_j(a)da \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U) u_i(a)da.$$

En effet

$$\begin{aligned}
g_i(0) &= \int_0^A \phi_i(a, U) g_i(0) \exp\left(-\int_0^a (\lambda + \mu_i(s)) ds\right) da \\
&\quad + \sum_{j=1}^2 \int_0^A g_j(0) \exp\left(-\int_0^a (\lambda + \mu_j(s)) ds\right) da \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U) u_i(a) da. \\
g_i(0) &= g_i(0) \int_0^A \phi_i(a, U) \exp\left(-\int_0^a (\lambda + \mu_i(s)) ds\right) da \\
&\quad + \sum_{j=1}^2 g_j(0) \int_0^A \exp\left(-\int_0^a (\lambda + \mu_j(s)) ds\right) da \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U) u_i(a) da, \\
g_i(0) &= g_i(0) \int_0^A \phi_i(a, U) \exp(-\lambda a) \Pi_i(a) da \\
&\quad + \sum_{j=1}^2 g_j(0) \int_0^A \exp(-\lambda a) \Pi_j(a) da \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U) u_i(a) da.
\end{aligned}$$

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

$$g_i(0) = g_i(0) \int_0^A \phi_i(a, U) \exp(-\lambda a) \Pi_i(a) da + \sum_{j=1}^2 g_j(0) H_{ij} \int_0^A \exp(-\lambda a) \Pi_j(a) da.$$

Par conséquent,

$$g_i(0) = g_i(0) \int_0^A \left[\phi_i(a, U) + H_{ii} \right] \exp(-\lambda a) \Pi_i(a) da + g_j(0) H_{ij} \int_0^A \exp(-\lambda a) \Pi_j(a) da, \\ j \neq i, \quad i, j \in \{1, 2\}.$$

On pose $\mathcal{K}_i(a) := \left[\phi_i(a, U) + H_{ii} \right] \Pi_i(a)$, pour $i \in \{1, 2\}$.

Alors, $\mathcal{K}_i(a) = N_i \mathcal{K}_i^*(a) + H_{ii} \Pi_i(a)$ où $\mathcal{K}_i^*(a) = \phi_{i,0}(a) \Pi_i(a)$ et $N_i = \frac{\theta^n}{\theta^n + \left(\sum_{j=1}^2 K_{ij} U_j \right)^n}$,

pour $i \in \{1, 2\}$.

Par conséquent,

$$g_i(0) = g_i(0) \int_0^A \exp(-\lambda a) \mathcal{K}_i(a) da + g_j(0) H_{ij} \int_0^A \exp(-\lambda a) \Pi_j(a) da, \quad j \neq i, \quad i, j \in \{1, 2\}. \quad (3.21)$$

L'intégrale dans l'équation (3.21) peut être prolongée par zéro jusqu'à l'infini.

L'équation (3.21) devient

$$g_i(0) = g_i(0)\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) + g_j(0)H_{ij}\hat{\Pi}_j(\lambda), \quad j \neq i, \quad i, j \in \{1, 2\}.$$

Donc, nous avons

$$g_i(0)(1 - \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda)) - g_j(0)H_{ij}\hat{\Pi}_j(\lambda) = 0, \quad j \neq i, \quad i, j \in \{1, 2\} \quad (3.22)$$

où $\hat{\mathcal{K}}_i$ et $\hat{\Pi}_j$ désignent, respectivement, les transformées de Laplace de \mathcal{K}_i et Π_j .

Alors

$$\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\mathcal{K}_i(a)da = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\left(N_i\mathcal{K}_i^*(a) + H_{ii}\Pi_i(a)\right)da.$$

Par conséquent,

$$\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = N_i\hat{\mathcal{K}}_i^*(\lambda) + H_{ii}\hat{\Pi}_i(\lambda) \quad (3.23)$$

où

$$\hat{\Pi}_i(\lambda) = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\Pi_i(a)da \quad \text{et} \quad \hat{\mathcal{K}}_i^*(\lambda) = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\phi_{i,0}(a)\Pi_i(a)da. \quad (3.24)$$

De (3.22), nous obtenons le déterminant $\Delta(\lambda)$

$$\Delta(\lambda) = \det \begin{pmatrix} 1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda) & -H_{12}\hat{\Pi}_2(\lambda) \\ -H_{21}\hat{\Pi}_1(\lambda) & 1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda) \end{pmatrix}. \quad (3.25)$$

C'est-à-dire

$$\Delta(\lambda) = (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda)) - H_{21}H_{12}\hat{\Pi}_1(\lambda)\hat{\Pi}_2(\lambda). \quad (3.26)$$

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

$$\Delta(\lambda) = 0. \quad (3.27)$$

Dans cette section, nous avons besoin de la proposition suivante.

Proposition 3.1. Soit $\mathcal{K}_i(t) \geq 0$ pour $i \in \{1, 2\}$. L'équation $1 - \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = 0$ a une et une seule solution réelle positive qui est une racine simple si $\int_0^\infty \mathcal{K}_i(t)dt > 1$. Si $\int_0^\infty \mathcal{K}_i(t)dt < 1$, alors l'équation $1 - \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = 0$ n'a pas de solution complexe λ avec $\Re(\lambda) > 0$.

Preuve. Pour $i \in \{1, 2\}$, considérant les fonctions réelles

$$\lambda \rightarrow \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = \int_0^\infty e^{-\lambda t} \mathcal{K}_i(t) dt, \quad \lambda \in \mathbb{R}^+. \quad (3.28)$$

Puisque $\frac{d}{d\lambda} \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = - \int_0^\infty t e^{-\lambda t} \mathcal{K}_i(t) dt < 0$, alors $\hat{\mathcal{K}}_i$ est strictement décroissante. De plus, $\hat{\mathcal{K}}_i(0) = \int_0^\infty \mathcal{K}_i(t) dt$ and $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = 0$.

Alors, il y a une et une seule solution réelle positive de $1 - \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = 0$ si $\int_0^\infty \mathcal{K}_i(t) dt > 1$.

Pour $\int_0^\infty \mathcal{K}_i(t) dt < 1$ et $\lambda \in \mathbb{C}$, nous avons $\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = \Re(\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda)) + i\Im(\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda))$. Alors $\Re(\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda)) = \Re\left(\int_0^\infty e^{-\lambda t} \mathcal{K}_i(t) dt\right) = \int_0^\infty e^{-\Re(\lambda)t} \cos(\Im(\lambda)t) \mathcal{K}_i(t) dt \leq \int_0^\infty \mathcal{K}_i(t) dt < 1$.

Alors, il n'y a pas de solution complexe λ de $1 - \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = 0$ avec $\Re(\lambda) > 0$.

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

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état d'équilibre trivial u^0 est

$$\Delta^0(\lambda) = (1 - N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(\lambda))(1 - N_2 \hat{\mathcal{K}}_2^*(\lambda)) = 0. \quad (3.29)$$

De la proposition 3.1, nous déduisons les résultats suivants.

Proposition 3.2. Pour $i \in \{1, 2\}$, $1 - \hat{\mathcal{K}}_i^*(\lambda) = 0$ a une et une seule solution réelle positive si $\mathcal{R}_i > 1$. Si $\mathcal{R}_i < 1$, alors $1 - \hat{\mathcal{K}}_i^*(\lambda) = 0$ n'a pas de solution complexe λ avec $\Re(\lambda) > 0$.

De la proposition 3.2, nous avons

Théorème 3.3. 1. Si $\max_{1 \leq i \leq 2} (\mathcal{R}_i) < 1$, alors l'état d'équilibre trivial u^0 est stable.

2. Si $\max_{1 \leq i \leq 2} (\mathcal{R}_i) > 1$, alors l'état d'équilibre trivial u^0 est instable.

Maintenant, nous allons étudier la stabilité de l'état d'équilibre chronique $u^c(a) = (u_1^c(a), u_2^c(a))$.

Nous avons

Lemme 3.1. *Soient $0 < b_2 < b_1$ et $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 2\}$. Alors l'état d'équilibre chronique $u^c(a) = (u_1^c(a), u_2^c(a))$ existe pour $\alpha < \frac{b_2}{b_1}$. En plus, nous avons $N_i = \mathcal{R}_i^{-1}$ et $(1 - \hat{\mathcal{K}}_i(0)) > 0$ pour $i \in \{1, 2\}$.*

Preuve.

Du théorème 3.1, nous avons l'existence de $u^c(a)$ pour $\alpha < \frac{b_2}{b_1}$.

Pour $i \in \{1, 2\}$, on pose $b_i^0 := \sqrt[n]{\mathcal{R}_i - 1}$, $b_i^* := \frac{b_i^0}{k_i}$ et $U_i^* := \frac{U_i}{\theta}$.

Alors $b_i = \theta_i b_i^0 = \theta \frac{b_i^0}{k_i} = \theta b_i^*$.

Nous avons

$$U_1 = \frac{b_1 \alpha - b_2}{\alpha - 1} = \frac{\theta(b_1^* \alpha - b_2^*)}{\alpha - 1} = \theta U_1^* \text{ et } U_2 = \frac{b_2 - b_1}{\alpha - 1} = \frac{\theta(b_2^* - b_1^*)}{\alpha - 1} = \theta U_2^*.$$

On pose $S_1 := K_{11}U_1 + K_{12}U_2 = k_1 \theta \left(\frac{b_1^* \alpha - b_2^*}{\alpha - 1} + \frac{b_2^* - b_1^*}{\alpha - 1} \right) = k_1 \theta b_1^* = \theta b_1^0$ et

$$S_2 := K_{21}U_1 + K_{22}U_2 = k_2 \theta \left(\frac{b_1^* \alpha - b_2^*}{\alpha - 1} + \alpha \left(\frac{b_2^* - b_1^*}{\alpha - 1} \right) \right) = k_2 \theta b_2^* = \theta b_2^0.$$

Montrons que $N_i = \mathcal{R}_i^{-1}$. En fait, nous avons pour $i \in \{1, 2\}$,

$$N_i = \frac{\theta^n}{\theta^n + S_i^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + (\theta b_i^0)^n} = \frac{1}{1 + (\mathcal{R}_i - 1)} = \mathcal{R}_i^{-1}.$$

De (3.23) et (3.24), nous avons

$$\hat{\mathcal{K}}_i(0) = N_i \hat{\mathcal{K}}_i^*(0) + H_{ii} \hat{\Pi}_i(0) = N_i \mathcal{R}_i + H_{ii} L_i. \quad (3.30)$$

Alors $1 - \hat{\mathcal{K}}_i(0) > 0$ si et seulement si $N_i \mathcal{R}_i + H_{ii} L_i < 1$, i.e. $H_{ii} L_i < 0$.

De plus, nous avons pour $i \in \{1, 2\}$,

$$\begin{aligned} H_{ii} &= \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_i}(a, U) u_i(a) da = \int_0^A \frac{-n \phi_{i,0}(a) \theta^n K_{ii} (K_{i1} U_1 + K_{i2} U_2)^{n-1}}{\left[\theta^n + (K_{i1} U_1 + K_{i2} U_2)^n \right]^2} u_i(a) da, \\ &= \frac{-n \theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)}}{(\theta^n + S_i^n)^2} \int_0^A \phi_{i,0}(a) u_i(a) da = \frac{-n \theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)}}{(\theta^n + S_i^n)^2} \int_0^A \phi_{i,0}(a) u_i(0) \Pi_i(a) da. \end{aligned}$$

Par conséquent,

$$H_{ii} = \frac{-n\theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)} u_i(0)}{(\theta^n + S_i^n)^2} \int_0^A \phi_{i,0}(a) \Pi_i(a) da = \frac{-n\theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)} B_i \mathcal{R}_i}{(\theta^n + S_i^n)^2}.$$

Et

$$\begin{aligned} H_{ii} L_i &= -\frac{n\theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)} B_i \mathcal{R}_i L_i}{(\theta^n + S_i^n)^2} = -\frac{n\theta^n K_{ii} \theta^{(n-1)} b_i^{0(n-1)} B_i \mathcal{R}_i L_i}{(\theta^n + \theta^n b_i^{0n})^2} = -\frac{n\theta^n K_{ii} \theta^{(n-1)} b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i}{(\theta^n + \theta^n b_i^{0n})^2} \\ &= -\frac{n\theta^n K_{ii} \theta^{(n-1)} b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i \theta U_i^*}{(\theta^n + \theta^n b_i^{0n})^2} = -\frac{nK_{ii} b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2}. \end{aligned}$$

C'est-à-dire, $-\frac{nK_{ii} b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2} < 0$ est satisfaite $\forall \alpha < \frac{b_2}{b_1}$.

Théorème 3.4. Soit $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 2\}$, $\mathcal{R}_2 < 1 + \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1)$ et

$\mathcal{R}_2 > 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1)$, alors l'état d'équilibre chronique $u^c(a) = (u_1^c(a), u_2^c(a))$ est instable.

Preuve.

Nous avons

$$\begin{aligned} \Delta(0) &= (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(0))(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(0)) - H_{21} H_{12} \hat{\Pi}_1(0) \hat{\Pi}_2(0) \\ &= (1 - N_1 \mathcal{R}_1 - H_{11} L_1)(1 - N_2 \mathcal{R}_2 - H_{22} L_2) - H_{21} H_{12} L_1 L_2 \\ &= (H_{11} H_{22} - H_{21} H_{12}) L_1 L_2. \end{aligned}$$

Nous savons que, $H_{11} = H_{12}$ et $H_{21} = \frac{1}{\alpha} H_{22}$.

Alors

$$\Delta(0) = \left(\frac{\alpha - 1}{\alpha}\right) H_{11} H_{22} L_1 L_2 < 0.$$

Puisque $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \Delta(\lambda) = 1$, alors il existe au moins $\lambda^* \in \mathbb{R}_+^*$ tel que $\Delta(\lambda^*) = 0$. Par conséquent, nous avons l'instabilité de $u^c(a)$.

Lemme 3.2. Soit $\mathcal{R}_i > 1$, $m_i := \min_{a \in [0, A]} \phi_{i,0}(a)$, alors $\mathcal{K}_i(a) \geq 0$ si et seulement si $n \leq \frac{m_i L_i}{\mathcal{R}_i - 1}$, pour $i \in \{1, 2\}$.

Preuve.

Pour $i \in \{1, 2\}$, nous avons

$$\mathcal{K}_i(a) = N_i \mathcal{K}_i^*(a) + H_{ii} \Pi_i(a) = N_i \phi_{i,0}(a) \Pi_i(a) + H_{ii} \Pi_i(a) \geq 0 \text{ si et seulement si } \phi_{i,0}(a) \geq \frac{-H_{ii}}{N_i}.$$

Alors, à partir du lemme 3.1 nous avons pour $i \in \{1, 2\}$,

$$\begin{aligned} \frac{-H_{ii}}{N_i} &= \frac{n\theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)} B_i \mathcal{R}_i}{\mathcal{R}_i^{-1} (\theta^n + S_i^n)^2} = \frac{n\theta^n K_{ii} (\theta b_i^0)^{(n-1)} B_i \mathcal{R}_i^2}{(\theta^n + (\theta b_i^0)^n)^2} = \frac{nK_{ii} b_i^{0(n-1)} B_i \mathcal{R}_i^2}{\theta(1 + b_i^{0n})^2} \\ &= \frac{nK_{ii} b_i^{0(n-1)} B_i \mathcal{R}_i^2}{\theta(1 + (\mathcal{R}_i - 1))^2} = \frac{nK_{ii} b_i^{0(n-1)} B_i}{\theta} = \frac{nK_{ii} b_i^{0(n-1)} \frac{\theta b_i^0}{K_{ii} L_i}}{\theta} = \frac{n(\mathcal{R}_i - 1)}{L_i}. \end{aligned}$$

Par conséquent, nous obtenons $\phi_{i,0}(a) \geq \frac{n(\mathcal{R}_i - 1)}{L_i}$ ce qui est équivalent à

$$n \leq \frac{\phi_{i,0}(a) L_i}{(\mathcal{R}_i - 1)}, \forall a \in [0, A].$$

Alors $n \leq \frac{m_i L_i}{\mathcal{R}_i - 1}$, pour $i \in \{1, 2\}$.

Remarque 3.1. Si $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 2\}$, à partir du lemme 3.2 nous déduisons que \mathcal{K}_i satisfait la condition de la proposition 3.1.

L'état d'équilibre non pathologique $u^p(a) = \left(\frac{\theta_1}{L_1} \sqrt[n]{\mathcal{R}_1 - 1} \Pi_1(a), 0 \right)$ existe pour $\mathcal{R}_1 > 1$, dans ce cas, nous avons $H_{21} = H_{22} = 0$.

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

$$\Delta^p(\lambda) = (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda))(1 - N_2 \hat{\mathcal{K}}_2^*(\lambda)) = 0 \quad (3.31)$$

avec,

$$\begin{aligned} N_2 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_2 U_1)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_2^n B_1^n L_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_2^n b_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_2^n \left(\frac{\theta}{k_1} \sqrt[n]{\mathcal{R}_1 - 1} \right)^n} \\ &= \frac{k_1^n}{k_1^n + k_2^n (\mathcal{R}_1 - 1)}. \end{aligned}$$

Théorème 3.5. Supposons que $\mathcal{R}_1 > 1$ et $n \leq \frac{m_1 L_1}{\mathcal{R}_1 - 1}$.

1. Si $\mathcal{R}_2 < 1 + \left(\frac{k_2}{k_1} \right)^n (\mathcal{R}_1 - 1) =: \mathcal{R}_2^*$, alors l'état d'équilibre non pathologique $u^p(a)$ est stable.

2. Si $\mathcal{R}_2 > 1 + \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1) =: \mathcal{R}_2^*$, alors l'état d'équilibre non pathologique $u^p(a)$ est instable.

Preuve.

A partir de la proposition 3.1 et (3.31), nous déduisons que $u^p(a)$ est stable si $\hat{\mathcal{K}}_1(0) < 1$ et $N_2 \hat{\mathcal{K}}_2^*(0) = N_2 \mathcal{R}_2 = \frac{k_1^n \mathcal{R}_2}{k_1^n + k_2^n (\mathcal{R}_1 - 1)} < 1$.

A partir du lemme 3.1 et (3.30), nous avons $\hat{\mathcal{K}}_1(0) < 1$. En plus, de la proposition 3.1 nous avons $1 - N_2 \hat{\mathcal{K}}_2^*(0) > 0$ si et seulement si $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^*$.

Alors, nous avons la stabilité de $u^p(a)$ si $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^*$. Et si $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^*$ nous avons l'instabilité de $u^p(a)$.

L'état d'équilibre blast $u^b(a) = \left(0, \frac{\theta_2}{\alpha L_2} \sqrt[n]{\mathcal{R}_2 - 1} \Pi_2(a)\right)$ existe si $\mathcal{R}_2 > 1$, dans ce cas nous avons $H_{12} = H_{11} = 0$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état d'équilibre blast u^b est

$$\Delta^b(\lambda) = (1 - N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda)) = 0 \quad (3.32)$$

avec,

$$\begin{aligned} N_1 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_1 U_2)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n B_2^n L_2^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{b_2}{\alpha}\right)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{\theta}{\alpha k_2} \sqrt[n]{\mathcal{R}_2 - 1}\right)^n} \\ &= \frac{\alpha^n k_2^n}{\alpha^n k_2^n + k_1^n (\mathcal{R}_2 - 1)}. \end{aligned}$$

Théorème 3.6. *Supposons que $\mathcal{R}_2 > 1$ et $n \leq \frac{m_2 L_2}{\mathcal{R}_2 - 1}$.*

1. Si $\mathcal{R}_2 > 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1) =: \mathcal{R}_2^{**}$, alors l'état d'équilibre blast $u^b(a)$ est stable.
2. Si $\mathcal{R}_2 < 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1) =: \mathcal{R}_2^{**}$, alors l'état d'équilibre blast $u^b(a)$ est instable.

Preuve.

De la proposition 3.1 et (3.31), nous déduisons que $u^b(a)$ est stable si $\hat{\mathcal{K}}_2(0) < 1$ et

$$N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(0) = N_1 \mathcal{R}_1 = \frac{\alpha^n k_2^n \mathcal{R}_1}{\alpha^n k_2^n + k_1^n (\mathcal{R}_2 - 1)} < 1.$$

A partir du lemme 3.1 et (3.30), nous avons $\hat{\mathcal{K}}_2(0) < 1$. En plus, de la proposition 3.1 nous avons $1 - N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(0) > 0$ si et seulement si $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^{**}$. Alors, nous avons la stabilité de $u^b(a)$ si $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^{**}$. Et si $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^{**}$ nous avons l'instabilité de $u^b(a)$.

A partir des résultats précédents, nous déduisons la figure suivante.

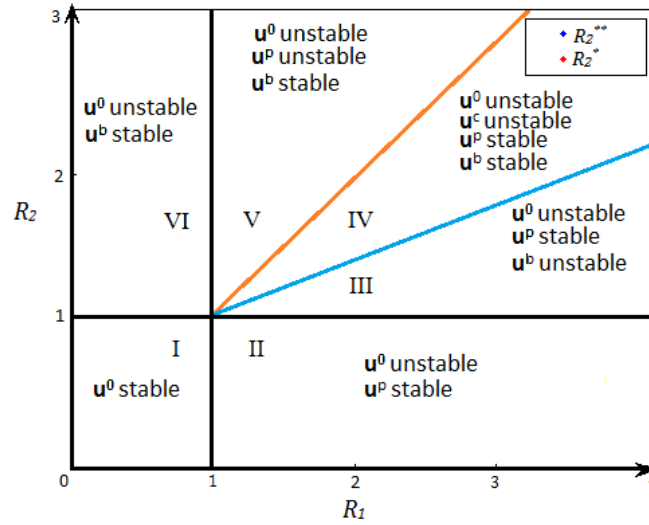


FIGURE 3.1 – Différentes zones d'existence et de stabilité des états d'équilibres. u^0 =Etat d'équilibre trivial, u^c =Etat d'équilibre chronique, u^p =Etat d'équilibre Non pathologique, u^b =Etat d'équilibre Blast, \mathcal{R}_1 est le taux de reproduction net des cellules normales, \mathcal{R}_2 est le taux de reproduction net des cellules leucémiques, $\mathcal{R}_2^* = 1 + (\frac{k_2}{k_1})^n(\mathcal{R}_1 - 1)$, et $\mathcal{R}_2^{**} = 1 + (\frac{\alpha k_2}{k_1})^n(\mathcal{R}_1 - 1)$.

3.3 Simulations numériques

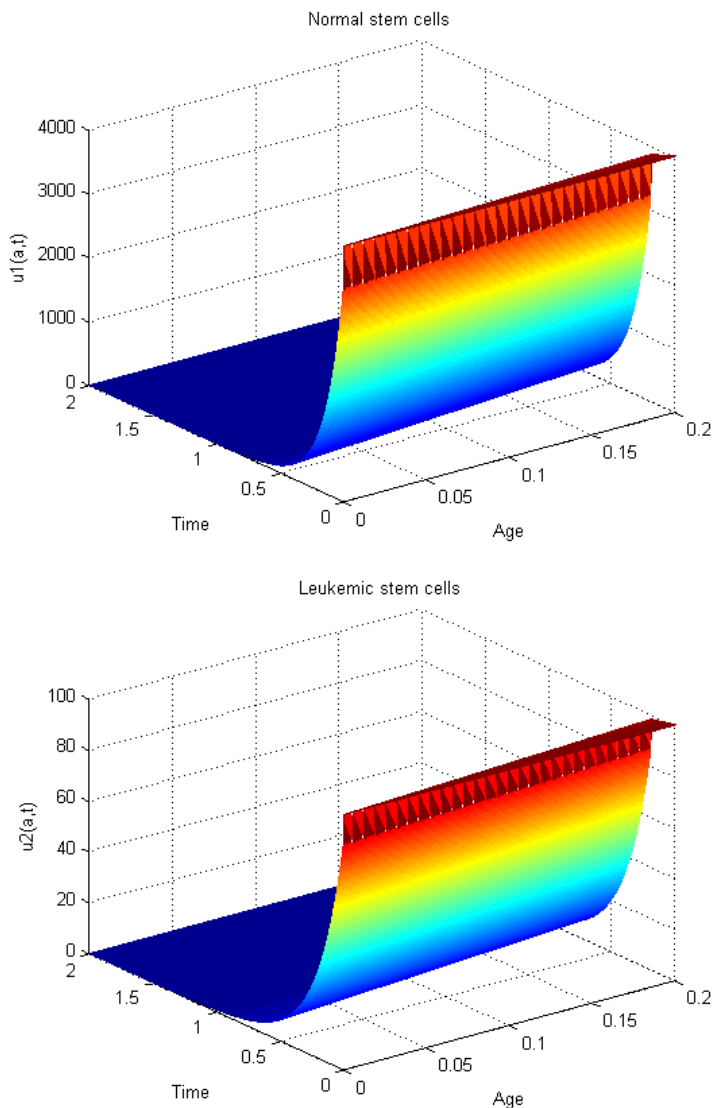


FIGURE 3.2 – Simulations des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = 0.85 \times \exp(-a)$; $\phi_{2,0}(a) = 0.9 \times \exp(-a)$; $\mu_1 = 0.005$; $\mu_2 = 0.003$; $\theta = 1,62 \times 10^8$; $\alpha = 0.9$; $n = 2$; $k_1 = k_2 = 1$; $c_1 = 0.85$; $c_2 = 0.9$. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 0.8458 < 1$ et $\mathcal{R}_2 = 0.8973 < 1$, correspondant à la zone I, seul l'état d'équilibre u^0 est stable (Th 3.3, 1). Nous remarquons que les deux types de cellules vont vers l'extinction.

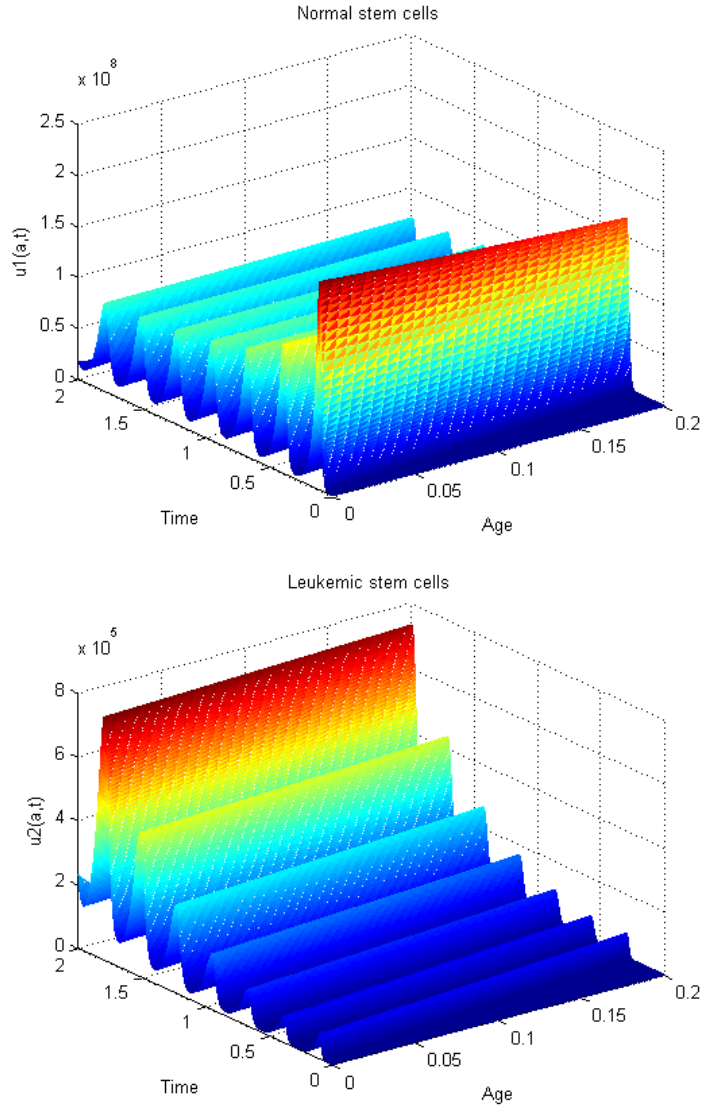


FIGURE 3.3 – Simulations des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = 3.9 \times \exp(-a)$; $\phi_{2,0}(a) = 4 \times \exp(-a)$; $\mu_1 = 0.025$; $\mu_2 = 0.003$; $\theta = 1,62 \times 10^8$; $\alpha = 0.4$; $n = 2$; $k_1 = 1$; $k_2 = 2$; $c_1 = 3.9$; $c_2 = 4$.. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 3.8049 > 1$, $\mathcal{R}_2 = 3.988 > 1$, $\mathcal{R}_2^* = 12.2195$ et $\mathcal{R}_2^{**} = 2.7951$. Alors $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^*$ et $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^{**}$, ce qui signifie que les états d'équilibre sont dans la zone IV, ainsi u^0 est instable, u^c est instable, u^p est stable et u^b est stable, (Th 3.3, 2; Th 3.4; Th 3.5, 1; Th 3.6, 1). Nous remarquons des oscillations pour les deux types de cellules.

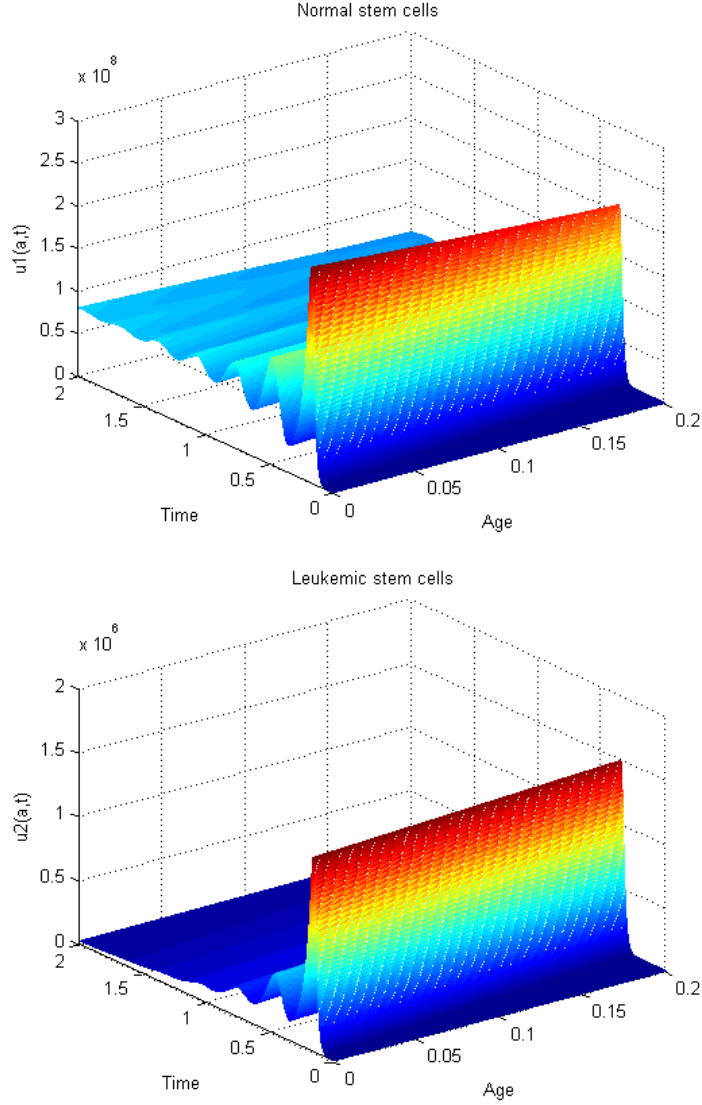


FIGURE 3.4 – Simulations des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = 4.5 \times \exp(-a)$; $\phi_{2,0}(a) = 4 \times \exp(-a)$; $\mu_1 = 0.05$; $\mu_2 = 0.006$; $\theta = 1,62 \times 10^8$; $\alpha = 0.89$; $n = 2$; $k_1 = k_2 = 1.1$; $c_1 = 4.5$; $c_2 = 4$. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 4.2857 > 1$, $\mathcal{R}_2 = 3.9761 > 1$, $\mathcal{R}_2^* = 4.9757$ et $\mathcal{R}_2^{**} = 4.1492$. Alors $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^*$ et $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^{**}$, ce qui signifie que les états d'équilibre sont dans la zone III, ainsi u^0 est instable, u^p est stable et u^b est instable, (Th 3.3, 2; Th 3.5, 1; Th 3.6, 2).

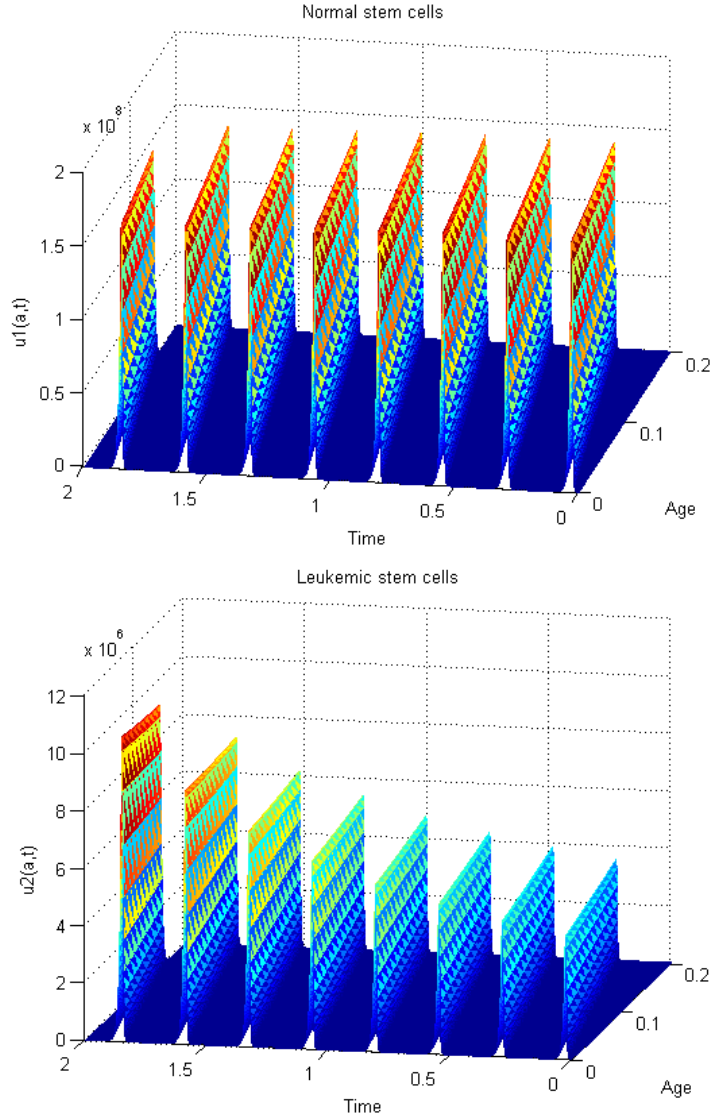


FIGURE 3.5 – Simulations des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = 4 \times \exp(-a) = \phi_{2,0}(a)$; $\mu_1 = 0.005$; $\mu_2 = 0.005$; $\theta = 1,62 \times 10^8$; $\alpha = 0.9$; $n = 2$; $k_1 = 1$; $k_2 = 0.9$; $c_1 = c_2 = 4$. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 3.98 > 1$, $\mathcal{R}_2 = 3.98 > 1$, $\mathcal{R}_2^* = 3.4139$ et $\mathcal{R}_2^{**} = 2.9552$. Alors $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^*$ et $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^{**}$, ce qui signifie que les états d'équilibre sont dans la zone V, ainsi u^0 est instable, u^p est instable et u^b est stable, (Th 3.3, 2; Th 3.5, 2; Th 3.6, 1). Nous remarquons des oscillations pour les deux types de cellules.

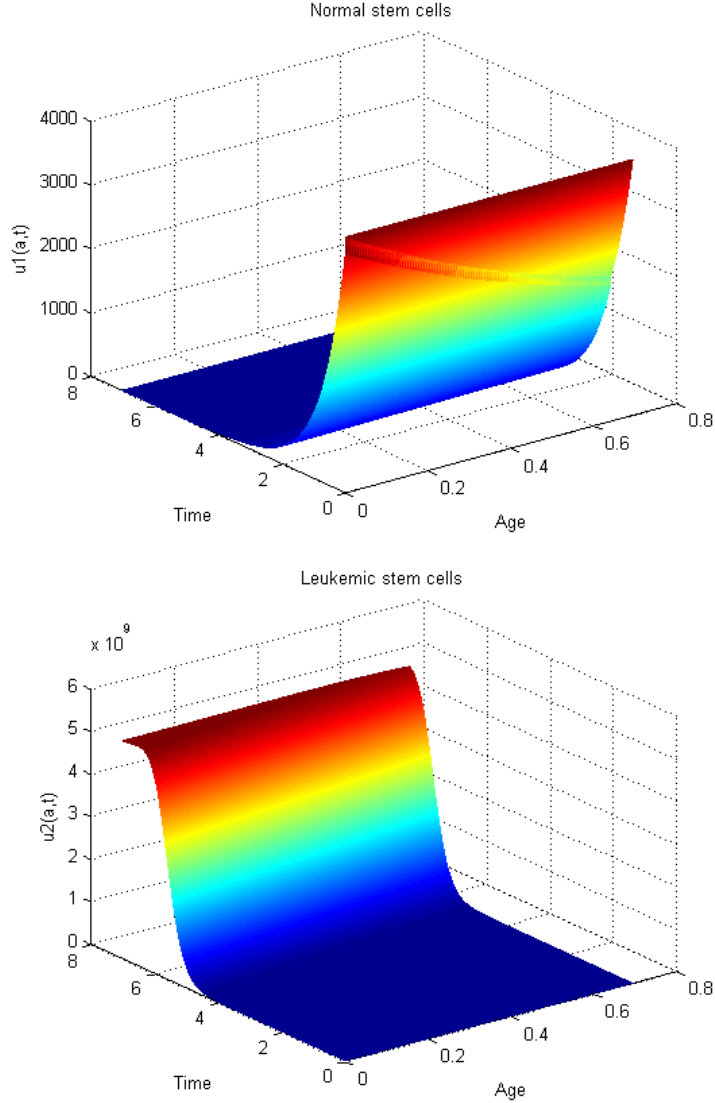


FIGURE 3.6 – Simulations des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = \exp(-a)$; $\phi_{2,0}(a) = 2 \times \exp(-a)$; $\mu_1 = 0.25$; $\mu_2 = 0.005$; $\theta = 1,62 \times 10^8$; $\alpha = 0.01$; $n = 1$; $k_1 = 1$; $k_2 = 1$; $c_1 = 1$; $c_2 = 2$. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 0.8 < 1$, $\mathcal{R}_2 = 1.99 > 1$, $\mathcal{R}_2^* = 0.8$ et $\mathcal{R}_2^{**} = 0.998$ $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^*$ et $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^{**}$, ce qui signifie que les états d'équilibre sont dans la zone VI, ainsi u^0 est instable et u^b est stable, (Th 3.3, 2; Th 3.6, 1).

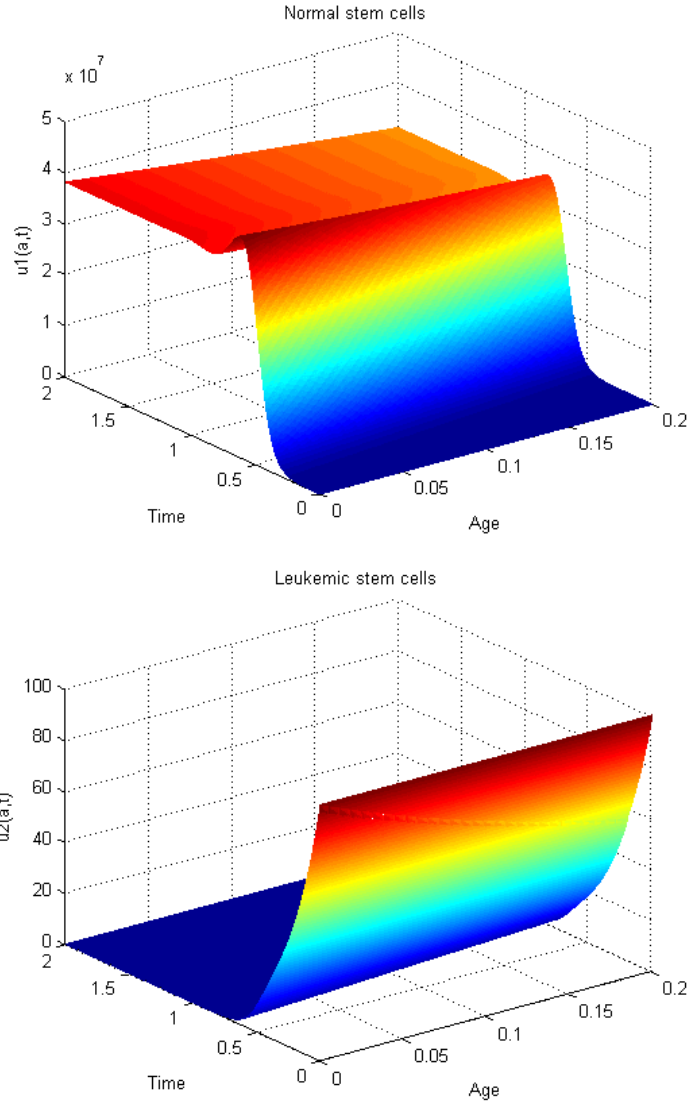


FIGURE 3.7 – Simulations des cellules souches normales et leucémiques pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = 2 \times \exp(-a)$; $\phi_{2,0}(a) = \exp(-a)$; $\mu_1 = 0.05$; $\mu_2 = 0.15$; $\theta = 1, 62 \times 10^8$; $\alpha = 0.01$; $n = 1$; $k_1 = 1$; $k_2 = 1$; $c_1 = 2$; $c_2 = 1$. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 1.9048 > 1$, $\mathcal{R}_2 = 0.8696 < 1$, $\mathcal{R}_2^* = 1.9048$ et $\mathcal{R}_2^{**} = 1.009 \mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^*$ et $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^{**}$, ce qui signifie que les états d'équilibre sont dans la zone II, ainsi u^0 est instable et u^p est stable, (Th 3.3, 2; Th 3.5, 1).

3.4 Conclusion

Dans ce travail, nous avons considéré un modèle de leucémie qui a été développé par Ainseba et Benosman [10], où ils ont étudié l'existence du contrôle optimal de (3.1).

Dans ce travail nous avons considéré le problème de l'existence et de la stabilité des états d'équilibre de (3.1) selon les paramètres de (3.1), nous notons l'importance du paramètre de compétition α , le paramètre d'interaction k_i et les taux de reproduction nets \mathcal{R}_i ($i = 1, 2$) pour obtenir la stabilité des états d'équilibre de (3.1).

En effet, les résultats trouvés dans ce travail concernent les relations entre le taux de reproduction net \mathcal{R}_1 des cellules normales respectivement le taux de reproduction net \mathcal{R}_2 des cellules leucémiques permettant le passage de la stabilité vers l'instabilité et vice versa (voir fig 3.1).

Dans la figure 3.1, nous avons identifié six zones correspondant à l'existence des états d'équilibre et à leur stabilité. En plus, nous pouvons distinguer le changement de stabilité d'un état d'équilibre à un autre, lorsque nous passons d'une zone vers une autre.

Notons que le paramètre α détermine les tailles des zones *III* et *IV*, quand α tend vers 1 la zone *IV* disparaît, et quand α tend vers zéro la zone *III* disparaît.

Si le taux de reproduction net \mathcal{R}_1 des cellules normales respectivement le taux de reproduction net \mathcal{R}_2 des cellules leucémiques est inférieur à 1, nous sommes dans la zone *I* et il n'y a que u^0 comme état d'équilibre et il est stable. Dans les autres zones, u^0 devient instable et d'autres états d'équilibre apparaissent.

Dans la zone *II* où $\mathcal{R}_1 > 1$ et $\mathcal{R}_2 < 1$, en plus de l'état d'équilibre trivial u^0 il y a l'état d'équilibre non pathologique u^p qui est stable. Par conséquent, il existe et il est instable dans les zones *III*, *IV* et *V*.

L'état d'équilibre chronique existe pour $\mathcal{R}_i > 1$ ($i = 1, 2$), $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^*$ et $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^{**}$ i.e dans la zone *IV*, où il est toujours instable. L'état d'équilibre blast est indésirable, il existe quand $\mathcal{R}_2 > 1$, il est instable dans la zone *III* et stable dans les zones *IV*, *V* et *VI*.

Si nous voulons faire un contrôle médical pour réduire ou éradiquer la tumeur, nous devons modifier les paramètres de mortalité μ_i ($i = 1, 2$) et les paramètres de prolifération $\phi_{i,0}$ ($i = 1, 2$) dans les taux de reproduction nets \mathcal{R}_i ($i = 1, 2$) pour avoir

$\mathcal{R}_1 > 1$ et $\mathcal{R}_2 < 1$ ce qui correspond à la zone *II*, où l'état d'équilibre non pathologique u^p est stable. La zone *IV*, où les états d'équilibre non pathologique u^p et blast u^b sont stables, est moins dangereuse que les zones *V* et *VI*. Les zones *V* et *VI* sont indésirables car l'état d'équilibre blast u^b est stable et les autres états d'équilibre sont instables.

Par rapport au travail de Ainseba et Benosman [10], nous notons que le contrôle est nécessaire que si nous sommes en dehors de la *II*. Dans la zone *I*, les deux populations des cellules normales et leucémiques vont vers l'extinction, dans ce cas nous devons trouver un moyen pour conserver les cellules normales. Dans les zones *III*, *IV* et *V*, les différents états d'équilibre existent, en plus il y a un changement de stabilité lorsque l'on passe d'une zone à une autre. Dans ce cas, nous devons faire un contrôle sur μ_2 et $\phi_{2,0}$ pour passer à la zone *II*.

Dans un prochain travail, il est prévu de traiter un cas de contrôle différent de celui de Ainseba et Benosman [10] en tenant compte des valeurs de \mathcal{R}_i ($i = 1, 2$) correspondant à une des six zones obtenues dans ce travail.

Une autre remarque concernant les frontières entre les zones, dans ces cas, une étude de bifurcation pourrait être intéressante. Ainsi, il y a possibilité d'obtenir des solutions périodiques et cela peut aussi être un phénomène de bifurcation de Hopf, cette question sera traitée dans un futur travail.

Chapitre 4

Rôle des taux de reproduction nets \mathcal{R}_i dans l'évolution de la leucémie

4.1 Introduction

L'ère de la thérapie moderne contre le cancer a commencé avec la découverte que l'ypérite, un agent de guerre chimique, pourrait être utilisée dans le traitement des lymphomes humains (voir [51]). En effet, après un bombardement en 1943 d'un navire américain dans la baie de Naples contenant de l'ypérite, gaz moutarde utilisé pendant la première guerre mondiale et de l'azote, les marins américains chargés de récolter les barils endommagés ont rapidement développé des insuffisances de la moelle osseuse. Partant de la constatation que ce composé empêchait la prolifération de cellules, des essais thérapeutiques ont débuté avec une molécule ayant une structure proche du gaz moutarde, (la méchloréthamine dans le traitement de lymphomes).

Les scientifiques ont réalisé que les cancers humains pouvaient être traités avec succès par des agents pharmacologiques (voir [48]). Sidney Farber [40] et ses collègues de la Harvard Medical School ont étudié les effets de l'acide folique sur les patients atteints de leucémie. Ils ont découvert que les anti-folates pouvaient supprimer la prolifération des cellules malignes et rétablir la fonction normale de la moelle osseuse. Plus récemment, la compréhension moléculaire émergente des processus impliqués dans la tumorigenèse a conduit à la conception d'agents anticancéreux ciblés, des

médicaments agissant spécifiquement sur des cibles protéiques bien définies ou des voies biologiques qui, lorsqu'elles sont inhibées par ces agents, altèrent la prolifération anormale des cellules cancéreuses (voir [116]). Les inhibiteurs de tyrosine kinase tels que Gleevec (imatinib) et Tarceva (erlotinib), et les anticorps monoclonaux comme Herceptin (trastuzumab) sont des exemples de choix pour ce type de médecine moderne.

La résistance à la chimiothérapie et aux médicaments ciblés est aussi ancienne et aussi répandue que l'utilisation de ces agents. L'évolution de la résistance représente un obstacle important à la réussite du contrôle des tumeurs car elle annule la réponse à la thérapie. La résistance des cellules cancéreuses émerge en raison de deux mécanismes généraux (voir [52]). En premier, les facteurs de l'organisme tels qu'une absorption médiocre et un métabolisme rapide peuvent réduire la concentration totale du médicament dans le tractus gastro-intestinal ou la circulation sanguine ; ce mécanisme est souvent appelé résistance intrinsèque (induite). Alternativement, les cellules cancéreuses peuvent évoluer vers des altérations génétiques et/ou épi-génétiques spécifiques qui leur permettent d'échapper au traitement, un phénomène connu sous le nom de la résistance acquise (voir [52]).

Des travaux ont été réalisés dans le domaine de la modélisation des tumeurs afin de mieux comprendre la cinétique de croissance du cancer et, en particulier, la cinétique de croissance qui découle de l'utilisation de la chimiothérapie et les effets de résistance. Birkhead et al, [15] ont mis en place un système de quatre équations différentielles linéaires qui décrivent la dynamique des compartiments sensibles, résistants, proliférant et non proliférant de la masse cancéreuse, modélisant ainsi un cancer du sein, il cherchait des stratégies de traitement qualitatives. Coldman et Goldie [25] ont développé un modèle probabiliste de mutations cellulaires entraînant une résistance aux médicaments. Avec leur modèle, ils en déduisent que la chimiothérapie combinée (doses alternées de médicaments) devrait être aussi bonne, voire meilleure, que la chimiothérapie séquentielle (m doses du premier médicament suivie de n doses du deuxième médicament) pour contrôler la résistance aux médicaments.

Rosen [113] propose ensuite un modèle d'équation différentielle de la compétition des cellules tumorales avec des compartiments sensibles et résistants. Il affirme que la

résistance est indépendante de la dose aux médicaments. La définition de Coldman et Goldie [25] est en accord avec la résistance induite dépendante de la dose par les médicaments, tandis que la définition de Rosen [113] suit celle de la résistance acquise (résistance résultant de mutations génétiques indépendantes de la dose). Rosen suggère que la résistance est due à la sélection à travers la compétition cellulaire seule, i.e. lorsque les cellules sensibles sont éliminées, les cellules résistantes ont une meilleure chance de rivaliser et de survivre.

Dans le modèle mathématique de Birkhead et Gregory [16], et la comparaison clinique subséquente avec le modèle dans Gregory et al, [59] et Souhami et al, [118], ils étudient la résistance induite dans le cancer du poumon à petites quantités de cellules. Leurs modèles et expériences ont indiqué que jusqu'à 36% des cellules sensibles passent à la résistance.

Michelson et Leith [97] donnent un bon aperçu, dans lequel ils passent en revue une grande partie de la littérature importante sur l'hétérogénéité tumorale, y compris des informations sur la résistance induite et acquise. Michelson et Leith [97] présentent de façon plus mathématique, des modèles qu'ils ont développés dans les travaux [95] et [96]. Gyori et al, [61] considère le modèle de Michelson et Leith [97] avec des doses périodiques. Dans chacun de ces articles, les auteurs examinent les effets d'une dose unique de mitomycine C sur le système tumoral hétérogène DLD-1 chez la souris nude.

J.C. Panetta dans [104] et [106], a discuté des modèles de tumeur hétérogène avec la chimiothérapie et la résistance induite par les médicaments. Il espérait que, grâce à une étude approfondie de ces modèles, on parviendrait à mieux comprendre la cinétique de la chimiothérapie anticancéreuse et à déterminer des méthodes plus efficaces pour administrer des combinaisons de médicaments chimio-thérapeutiques. Auparavant, J.C. Panetta [105] a mis au point un modèle logistique de chimiothérapie périodique avec une résistance aux médicaments. Les critères sont développés pour décrire le nombre de doses acceptable avant que la croissance de la tumeur due à la résistance se produise.

La modélisation évolutive de la résistance acquise a largement contribué au succès du traitement des patients atteints du cancer, elle peut contribuer à élucider des

paramètres cliniques importants tels que le risque de la résistance préexistante qui apparaît avant le diagnostic et le traitement, la résistance apparaissant au cours du traitement et enfin la conception de schémas thérapeutiques optimaux pour retarder ou prévenir la résistance.

La présence d'une résistance pré-existante détermine souvent le succès des thérapies et influe sur les choix de traitement. Dans les leucémies, par exemple, une résistance pré-existante augmente la probabilité que les greffes allogéniques de moelle osseuse soient choisies plutôt que des interventions chimio-thérapeutiques (voir [71]).

Les résultats analytiques décrivant la répartition du nombre de bactéries résistantes dans une population en croissance exponentielle de Luria-Delbrück en 1943 [87] ont également attiré l'attention des chercheurs sur le cancer. Plusieurs chercheurs ont étudié ce modèle dans le but de généraliser les résultats ou de les appliquer à des situations spécifiques apparaissant dans la tumorigenèse, voir par exemple [11], [31], [44], [62], [68] et [78]. En 2006, Iwasa et al, [68] ont conçu un modèle de deux types de cellules cancéreuses sensibles et résistantes pour calculer le risque de résistance pré-existante au moment du diagnostic de la tumeur. Les auteurs ont déterminé le nombre prévu des cellules résistantes en fonction de la taille de la tumeur, les densités des cellules sensibles et résistantes et leurs taux de mutation. Plus récemment, Tomasetti [125] a comparé l'impact de différentes lois de croissance sur la dynamique de la résistance. Il a montré que la probabilité qu'une mutation aléatoire donnée soit présente au moment où la tumeur atteint une certaine taille est indépendante de la croissance moyenne de la tumeur.

Plus tard, Komarova et Wodarz [76] ont développé un modèle mathématique stochastique pour étudier la résistance multi-médicamenteuse aux traitements anticancéreux. Ils ont examiné les situations dans lesquelles k -mutations sont nécessaires pour avoir une résistance par rapport aux k -médicaments. Ils ont constaté que le risque de résistance augmente avec le taux de renouvellement, indépendamment du nombre des médicaments administrés. Ce modèle a également été appliqué à la leucémie myéloïde chronique (LMC) pour étudier le nombre optimal de médicaments pour cette maladie, ils ont constaté que l'administration de trois chimiothérapies minimise le risque de résistance. Plus tard, ces auteurs ont étudié l'importance de la quiescence des cellules

souches dans l'évolution de la résistance au traitement anticancéreux (voir [77]).

La conception de stratégies de dosage optimales des médicaments pour minimiser le risque de résistance représente un enjeu important dans la recherche clinique sur le cancer. Si les médicaments sont administrés à des doses plus concentrées, des périodes de repos sont nécessaires pour limiter la toxicité et donc un risque important d'émergence de résistance. Plusieurs études cliniques ont été réalisées pour identifier les fréquences de dosage optimales, concluant dans certains cas qu'une stratégie continue à faible dose pour la chimiothérapie est plus efficace (voir [67]), d'autres études ont montré que des doses plus concentrées sont bénéfiques (voir [80]). L'avantage d'une approche continue à faible dose est souvent attribué à sa capacité à prévenir l'angiogenèse plutôt qu'à entraîner de faibles taux de résistance (voir [64]). De telles stratégies sont souvent mises en œuvre en tant que thérapie de combinaison. La figure ci-dessous résume l'évolution de la modélisation de la résistance.

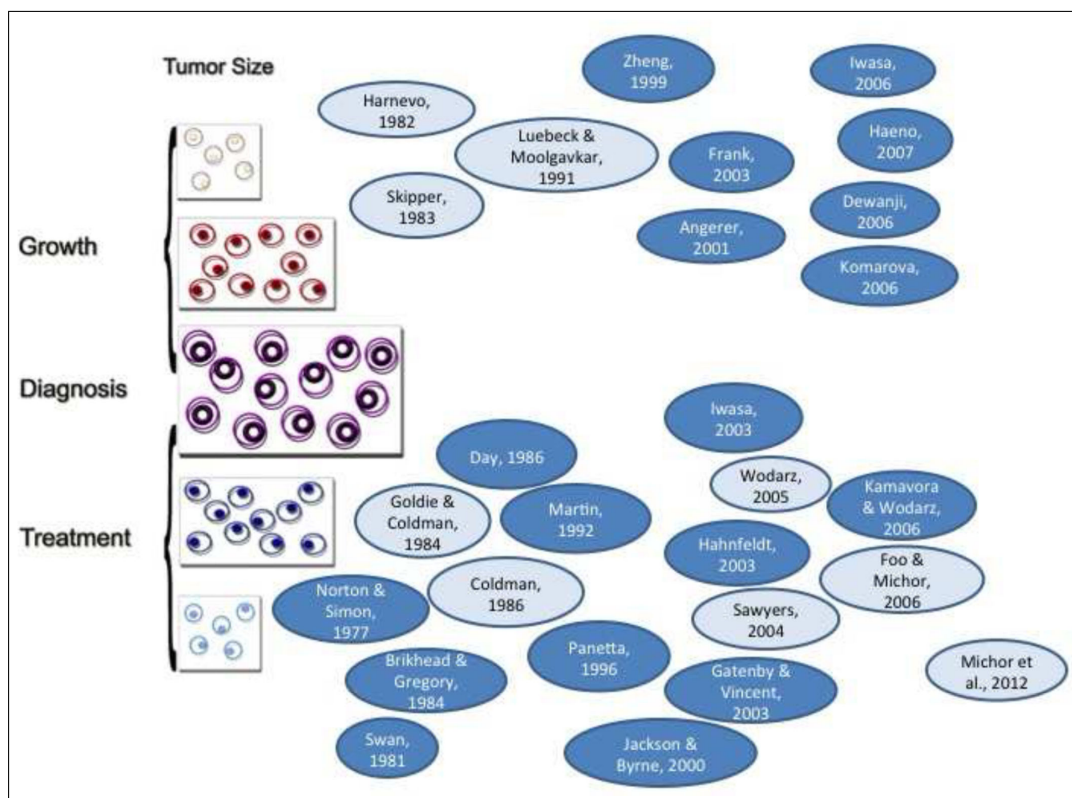


FIGURE 4.1 – La modélisation évolutive a contribué à élucider le risque de résistance pré-existante, la probabilité que la résistance survienne pendant le traitement, les effets du choix des stratégies de dosage sur la dynamique des cellules résistantes et la stratégie optimale pour prévenir ou retarder l’apparition de la résistance aux médicaments [43].

Dans [83], O. Lavi, M. Gottesman et D. Levy ont traité les aspects de la résistance étudiés mathématiquement, ils ont expliqué comment, d’un point de vue méthodologique, les mathématiques peuvent être utilisées en combinaison avec d’autres outils expérimentaux et cliniques à l’étude de la résistance aux médicaments. Ils ont souligné les avantages potentiels de l’intégration de méthodes analytiques et mathématiques dans les futures études cliniques et expérimentales de la pharmaco-résistance.

Dans ce chapitre, nous allons développer un modèle mathématique afin d’étudier l’évolution des tumeurs avec leurs résistances dans le système hématopoïétique. Il est inspiré des travaux (voir [9], [10], [18], [32], [98], [104], [106] et [114]).

Dans ce modèle, en complément de ce que nous avons étudié dans le chapitre précédent, nous faisons intervenir les cellules souches leucémiques résistantes.

En effet, nous allons mettre en exergue le rôle très important des taux de reproduction nets \mathcal{R}_i ($i = 1, 2, 3$) des cellules souches normales, leucémiques et résistantes, dans l'étude de la stabilité des états d'équilibre triviaux et non triviaux.

Soient $u_1(t, a)$, $u_2(t, a)$ et $u_3(t, a)$ les densités respectives 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 (voir [99]).

Nous considérons le système suivant

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

En utilisant la fonctionnelle de Hill, l'homéostasie des cellules souches normales, leucémiques et résistantes est obtenue respectivement par les fonctions ϕ_i , ($i = 1, 2, 3$), décrivant les interactions entre les compartiments des cellules souches (voir [5], [32] et [88]). Nous avons

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

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

et

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

Où $\phi_{i,0}$ ($i = 1, 2, 3$) 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 trois types de cellules (cellules souches normales, leucémiques et résistantes) peut être différente, elle est exprimée par les paramètres α, β, γ et δ avec des valeurs dans $(0, 1)$ (voir [9], [10], [45] et [65]). En l'absence des cellules résistantes, nous obtenons le modèle cité dans les travaux [9], [10] et [18]. Le paramètre θ simule l'effet d'encombrement (voir [88] et [89]). Les taux de mortalité des cellules souches normales, leucémiques et résistantes sont, respectivement, notés par $\mu_1(a), \mu_2(a)$ et $\mu_3(a)$.

Le flux des cellules filles est décrit par les conditions aux bords

$$\begin{cases} u_1(t, 0) = \int_0^A \phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(t, a) + u_2(t, a) + u_3(t, a)) da \right) u_1(t, a) da, & t \in [0, T], \\ u_2(t, 0) = \int_0^A \phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(t, a) + \alpha u_2(t, a) + \beta u_3(t, a)) da \right) u_2(t, a) da, & t \in [0, T], \\ u_3(t, 0) = \int_0^A \phi_3 \left(a, \int_0^A k_3(u_1(t, a) + \gamma u_2(t, a) + \delta u_3(t, a)) da \right) u_3(t, a) da, & t \in [0, T]. \end{cases} \quad (4.2)$$

Les conditions initiales sont

$$u_1(0, a) = \varphi_1(a), \quad u_2(0, a) = \varphi_2(a), \quad u_3(0, a) = \varphi_3(a), \quad a \in [0, A]. \quad (4.3)$$

Dans le paragraphe 2.6 du Chapitre 2, nous avons trouvé les conditions, des paramètres du modèle $\mu_i(a), \varphi_i, k_i$ et $\phi_{i,0}$ pour $i \in \{1, 2\}$ afin de prouver l'existence et l'unicité de la solution globale positive de (3.1).

De la même manière que dans le Chapitre 3, à partir du paragraphe 2.6 du Chapitre 2, nous pouvons trouver les conditions, sur les paramètres du modèle $\mu_i(a), \varphi_i, k_i$ et $\phi_{i,0}$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$, afin de prouver l'existence d'une solution globale unique positive de (4.1).

L'état d'équilibre de (4.1) est une solution $u(a)$ qui dépend uniquement de l'âge a . Les états d'équilibre de (4.1) peuvent être soit l'état d'équilibre trivial $u^0 = (0, 0, 0)$ soit les états d'équilibre non triviaux suivants

- L'état d'équilibre chronique noté par $u^{c1}(a) = (u_1^{c1}(a), u_2^{c1}(a), u_3^{c1}(a))$ avec $u_i^{c1}(a) > 0$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$,

- L'état d'équilibre chronique noté par $u^{c2}(a) = (u_1^{c2}(a), u_2^{c2}(a), 0)$ avec $u_i^{c2}(a) > 0$ pour $i \in \{1, 2\}$.

- L'état d'équilibre chronique noté par $u^{c3}(a) = (u_1^{c3}(a), 0, u_3^{c3}(a))$ avec $u_i^{c3}(a) > 0$ pour $i \in \{1, 3\}$.

- L'état d'équilibre blast noté par $u^{b1}(a) = (0, u_2^{b1}(a), u_3^{b1}(a))$ avec $u_i^{b1}(a) > 0$ pour $i \in \{2, 3\}$.

- L'état d'équilibre blast noté par $u^{b2}(a) = (0, u_2^{b2}(a), 0)$ avec $u_2^{b2}(a) > 0$.

- L'état d'équilibre blast noté par $u^{b3}(a) = (0, 0, u_3^{b3}(a))$ avec $u_3^{b3}(a) > 0$.

- L'état d'équilibre non pathologique noté par $u^p(a) = (u_1^p(a), 0, 0)$ avec $u_1^p(a) > 0$.

Notre principal objectif est d'étudier l'existence des états d'équilibre de (4.1) et leurs stabilité.

Dans ce chapitre nous allons étudié l'existence des états d'équilibre de (4.1). Nous nous intéresserons ensuite à l'étude de la stabilité des états d'équilibre triviaux, chroniques, blasts et non pathologiques. En dernier, nous donnerons quelques simulations numériques et quelques conclusions.

4.2 Existence des états d'équilibre

Dans cette section, nous allons étudié l'existence des états d'équilibre de (4.1). Le système (4.1) a une solution triviale $u^0 = (0, 0, 0)$.

L'état d'équilibre $u(a) = (u_1(a), u_2(a), u_3(a))$ satisfait

$$\begin{cases} \frac{du_1}{da} = -\mu_1(a)u_1(a), & a \in (0, A], \\ \frac{du_2}{da} = -\mu_2(a)u_2(a), & a \in (0, A], \\ \frac{du_3}{da} = -\mu_3(a)u_3(a), & a \in (0, A], \end{cases} \quad (4.4)$$

et

$$\begin{cases} u_1(0) = \int_0^A \phi_1 \left(a, \int_0^A k_1(u_1(a) + u_2(a) + u_3(a)) da \right) u_1(a) da, \\ u_2(0) = \int_0^A \phi_2 \left(a, \int_0^A k_2(u_1(a) + \alpha u_2(a) + \beta u_3(a)) da \right) u_2(a) da, \\ u_3(0) = \int_0^A \phi_3 \left(a, \int_0^A k_3(u_1(a) + \gamma u_2(a) + \delta u_3(a)) da \right) u_3(a) da. \end{cases} \quad (4.5)$$

Alors,

$$\begin{cases} u_1(a) = u_1(0) \exp \left(- \int_0^a \mu_1(s) ds \right), \\ u_2(a) = u_2(0) \exp \left(- \int_0^a \mu_2(s) ds \right), \\ u_3(a) = u_3(0) \exp \left(- \int_0^a \mu_3(s) ds \right). \end{cases} \quad (4.6)$$

A partir de (4.5) et (4.6), nous obtenons

$$\begin{cases} u_1(0) = \int_0^A \frac{\phi_{1,0}(a) \theta^n u_1(a)}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1(u_1(a) + u_2(a) + u_3(a)) da \right)^{\frac{1}{n}}} da, \\ u_2(0) = \int_0^A \frac{\phi_{2,0}(a) \theta^n u_2(a)}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2(u_1(a) + \alpha u_2(a) + \beta u_3(a)) da \right)^{\frac{1}{n}}} da, \\ u_3(0) = \int_0^A \frac{\phi_{3,0}(a) \theta^n u_3(a)}{\theta^n + \left(\int_0^A k_3(u_1(a) + \gamma u_2(a) + \delta u_3(a)) da \right)^{\frac{1}{n}}} da. \end{cases} \quad (4.7)$$

Pour $u_i(0) \neq 0$ nous avons

$$\left\{ \begin{array}{l} 1 = \int_0^A \frac{\phi_{1,0}(a)\theta^n e^{-\int_0^a \mu_1(s)ds}}{\theta^n + \left(\int_0^A k_1[u_1(0)e^{-\int_0^s \mu_1(s)ds} + u_2(0)e^{-\int_0^s \mu_2(s)ds} + u_3(0)e^{-\int_0^s \mu_3(s)ds}]da \right)^n} da, \\ 1 = \int_0^A \frac{\phi_{2,0}(a)\theta^n e^{-\int_0^a \mu_2(s)ds}}{\theta^n + \left(\int_0^A k_2[u_1(0)e^{-\int_0^s \mu_1(s)ds} + \alpha u_2(0)e^{-\int_0^s \mu_2(s)ds} + \beta u_3(0)e^{-\int_0^s \mu_3(s)ds}]da \right)^n} da, \\ 1 = \int_0^A \frac{\phi_{3,0}(a)\theta^n e^{-\int_0^a \mu_3(s)ds}}{\theta^n + \left(\int_0^A k_3[u_1(0)e^{-\int_0^s \mu_1(s)ds} + \gamma u_2(0)e^{-\int_0^s \mu_2(s)ds} + \delta u_3(0)e^{-\int_0^s \mu_3(s)ds}]da \right)^n} da. \end{array} \right. \quad (4.8)$$

Nous avons les probabilités de survie $\Pi_i(a) = \exp\left(-\int_0^a \mu_i(s)ds\right)$ et les durées de vie estimées $L_i = \int_0^A \Pi_i(a)da$.

On pose $\theta_i = \frac{\theta}{k_i}$ pour $i = 1, 2, 3$. A partir de (4.8), nous avons

$$\left\{ \begin{array}{l} 1 = \int_0^A \frac{\phi_{1,0}(a)\theta_1^n \Pi_1(a)}{\theta_1^n + [L_1 u_1(0) + L_2 u_2(0) + L_3 u_3(0)]^n} da, \\ 1 = \int_0^A \frac{\phi_{2,0}(a)\theta_2^n \Pi_2(a)}{\theta_2^n + [L_1 u_1(0) + \alpha L_2 u_2(0) + \beta L_3 u_3(0)]^n} da, \\ 1 = \int_0^A \frac{\phi_{3,0}(a)\theta_3^n \Pi_3(a)}{\theta_3^n + [L_1 u_1(0) + \gamma L_2 u_2(0) + \delta L_3 u_3(0)]^n} da. \end{array} \right. \quad (4.9)$$

Alors

$$\left\{ \begin{array}{l} \left(L_1 u_1(0) + L_2 u_2(0) + L_3 u_3(0) \right)^n = \theta_1^n (\mathcal{R}_1 - 1), \\ \left(L_1 u_1(0) + \alpha L_2 u_2(0) + \beta L_3 u_3(0) \right)^n = \theta_2^n (\mathcal{R}_2 - 1), \\ \left(L_1 u_1(0) + \gamma L_2 u_2(0) + \delta L_3 u_3(0) \right)^n = \theta_3^n (\mathcal{R}_3 - 1). \end{array} \right. \quad (4.10)$$

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

Notons qu'une condition nécessaire pour avoir une solution pour (4.10) est que les taux de reproduction nets \mathcal{R}_i doivent être supérieurs à 1.

On pose $b_i := \theta_i \sqrt[\nu]{\mathcal{R}_i - 1}$ pour $\mathcal{R}_i \geq 1$, et $U_i = L_i u_i(0)$, pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

De (4.10) nous avons

$$\begin{cases} L_1 u_1(0) + L_2 u_2(0) + L_3 u_3(0) = \theta_1 \sqrt[\nu]{\mathcal{R}_1 - 1}, \\ L_1 u_1(0) + \alpha L_2 u_2(0) + \beta L_3 u_3(0) = \theta_2 \sqrt[\nu]{\mathcal{R}_2 - 1}, \\ L_1 u_1(0) + \gamma L_2 u_2(0) + \delta L_3 u_3(0) = \theta_3 \sqrt[\nu]{\mathcal{R}_3 - 1}. \end{cases} \quad (4.11)$$

Nous obtenons le système suivant

$$\begin{cases} U_1 + U_2 + U_3 = b_1, \\ U_1 + \alpha U_2 + \beta U_3 = b_2, \\ U_1 + \gamma U_2 + \delta U_3 = b_3. \end{cases} \quad (4.12)$$

C'est à dire $\mathcal{J}U = B$ où $\mathcal{J} = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & \alpha & \beta \\ 1 & \gamma & \delta \end{pmatrix}$, $U = \begin{pmatrix} U_1 \\ U_2 \\ U_3 \end{pmatrix}$ et $B = \begin{pmatrix} b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{pmatrix}$.

Le système (4.12) a une solution unique si et seulement si $\det(\mathcal{J}) \neq 0$,

i.e. $(1 - \alpha)(1 - \delta) \neq (1 - \beta)(1 - \gamma)$.

Définition 4.1. *L'état d'équilibre $u^*(a) = (u_1^*(a), u_2^*(a), u_3^*(a))$ est appelé non trivial si $u_i^*(a) > 0, \forall i = 1, 2, 3$.*

Par conséquent, nous avons les résultats suivants.

Théorème 4.1. *Soit $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$, alors nous avons un état d'équilibre nontrivial unique $u^*(a)$ de (4.1) si et seulement si $u^*(a)$ est une solution de (4.6) et $(1 - \alpha)(1 - \delta) \neq (1 - \beta)(1 - \gamma)$.*

Soit $Q_i, i = \overline{0, 6}$, défini par :

$$Q_0(\alpha, \beta) := \frac{\beta - \alpha}{1 - \alpha}, \quad Q_1(\alpha, \beta, \delta) := \frac{\alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2},$$

$$Q_2(\alpha, \beta, \delta) := \frac{\delta(b_2 - \alpha b_1) + (\alpha - \beta)b_3}{b_2 - \beta b_1}, \quad Q_3(\alpha, \beta) := \frac{\beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2},$$

$$Q_4(\alpha, \beta, \delta) := 1 - \frac{(1 - \alpha)(1 - \delta)}{1 - \beta}, \quad Q_5(\alpha, \beta) := \frac{b_2 - \alpha b_3 + \beta(b_3 - b_1)}{b_2 - \alpha b_1},$$

et $Q_6(\alpha, \beta) := \frac{(\alpha - \beta)b_3}{\alpha b_1 - b_2}$.

Par conséquent, nous déduisons les théorèmes suivants.

Théorème 4.2. *Supposons que $\mathcal{R}_1 > \max_{2 \leq i \leq 3} \left(1 + \left(\frac{k_1}{k_i}\right)^n (\mathcal{R}_i - 1)\right)$ et $\mathcal{R}_2 > 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1)$. Alors, il existe un état d'équilibre chronique unique $u^{c_1}(a) = (u_1^{c_1}(a), u_2^{c_1}(a), u_3^{c_1}(a))$ de (4.1), si l'une des conditions suivantes est satisfaite :*

1. $\frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} < \beta < \frac{b_2}{b_1}$, $\delta < \min(Q_3(\alpha, \beta), Q_5(\alpha, \beta))$ et $\gamma > \max(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta))$,
2. $\beta = \frac{b_2}{b_1}$, $\delta < \frac{b_3}{b_1}$ et $\gamma > \max(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta))$,
3. $\beta > \frac{b_2}{b_1}$, $\delta < \min(Q_3(\alpha, \beta), Q_6(\alpha, \beta))$ et $\max(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)) < \gamma < Q_2(\alpha, \beta, \delta)$.

Théorème 4.3. *Supposons que $\mathcal{R}_1 > \max_{2 \leq i \leq 3} \left(1 + \left(\frac{k_1}{k_i}\right)^n (\mathcal{R}_i - 1)\right)$ et $\frac{k_1 k_3 (\mathcal{R}_2 - 1)^{\frac{1}{n}} - k_1 k_2 (\mathcal{R}_3 - 1)^{\frac{1}{n}}}{k_2 k_3 (\mathcal{R}_1 - 1)^{\frac{1}{n}} - k_1 k_2 (\mathcal{R}_3 - 1)^{\frac{1}{n}}} < \alpha < \frac{k_1 (\mathcal{R}_2 - 1)^{\frac{1}{n}}}{k_2 (\mathcal{R}_1 - 1)^{\frac{1}{n}}}$. Alors, il existe un état d'équilibre chronique unique $u^{c_1}(a) = (u_1^{c_1}(a), u_2^{c_1}(a), u_3^{c_1}(a))$ de (4.1), si l'une des conditions suivantes est satisfaite :*

1. $\beta < \frac{b_2}{b_1}$, $\delta > \max(Q_0(\alpha, \beta), Q_3(\alpha, \beta), Q_6(\alpha, \beta))$ et $\gamma < \min(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta))$,
2. $\beta = \frac{b_2}{b_1}$, $\delta > \max\left(\frac{b_3}{b_1}, Q_0(\alpha, \beta)\right)$ et $\gamma < \min(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta))$,
3. $\beta > \frac{b_2}{b_1}$, $\delta > \max(Q_0(\alpha, \beta), Q_3(\alpha, \beta), Q_5(\alpha, \beta))$ et $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < \gamma < \min(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta))$.

Théorème 4.4. *Supposons que $\mathcal{R}_1 > \max_{2 \leq i \leq 3} \left(1 + \left(\frac{k_1}{k_i}\right)^n (\mathcal{R}_i - 1)\right)$ et $\mathcal{R}_2 = 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1)$. Alors, il existe un état d'équilibre chronique unique $u^{c_1}(a) = (u_1^{c_1}(a), u_2^{c_1}(a), u_3^{c_1}(a))$ de (4.1), si l'une des conditions suivantes est satisfaite :*

1. $\beta < \frac{b_2}{b_1}$, $\delta > \max(Q_0(\alpha, \beta), Q_3(\alpha, \beta))$ et $\gamma < \min\left(\frac{b_3}{b_1}, Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right)$,
2. $\frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} < \beta < \alpha$, $\delta < Q_3(\alpha, \beta)$ et $\gamma > \max\left(\frac{b_3}{b_1}, Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right)$,
3. $\beta > \frac{b_2}{b_1}$, $\delta < Q_3(\alpha, \beta)$, $\gamma = \frac{b_3}{b_1}$ et $\gamma > Q_4(\alpha, \beta, \delta)$.

Théorème 4.5. *Supposons que $\mathcal{R}_1 > \max_{2 \leq i \leq 3} \left(1 + \left(\frac{k_1}{k_i}\right)^n (\mathcal{R}_i - 1)\right)$ et $\mathcal{R}_2 < 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1)$. Alors, il existe un état d'équilibre chronique unique $u^{c_1}(a) = (u_1^{c_1}(a), u_2^{c_1}(a), u_3^{c_1}(a))$ de (4.1), si l'une des conditions suivantes est satisfaite :*

1. $\beta < \frac{b_2}{b_1}$, $\max(Q_0(\alpha, \beta), Q_3(\alpha, \beta)) < \delta < Q_6(\alpha, \beta)$ et $\gamma < \min(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta))$,
2. $\frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} < \beta < \alpha$, $Q_5(\alpha, \beta) < \delta < Q_3(\alpha, \beta)$ et $\gamma > \max(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta))$.

Preuves des théorèmes 4.2 – 4.5.

Nous allons étudier la positivité de U_1, U_2, U_3 . Nous avons

$$\begin{cases} U_1 = \frac{b_1(\alpha\delta - \beta\gamma) + b_2(\gamma - \delta) + b_3(\beta - \alpha)}{(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma)}, \\ U_2 = \frac{b_1(\beta - \delta) + b_2(\delta - 1) + b_3(1 - \beta)}{(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma)}, \\ U_3 = \frac{b_1(\gamma - \alpha) + b_2(1 - \gamma) + b_3(\alpha - 1)}{(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma)}. \end{cases} \quad (4.13)$$

$U_i = \frac{A_i}{D} > 0$ si $D > 0$ et $A_i > 0$, pour $i \in \{1, 2, 3\}$, ou $D < 0$ et $A_i < 0$, pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

I/ $D > 0$ et $A_i > 0$, pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

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

$$\begin{cases} i) & b_1(\alpha\delta - \beta\gamma) + b_2(\gamma - \delta) + b_3(\beta - \alpha) > 0, \\ ii) & b_1(\beta - \delta) + b_2(\delta - 1) + b_3(1 - \beta) > 0, \\ iii) & b_1(\gamma - \alpha) + b_2(1 - \gamma) + b_3(\alpha - 1) > 0, \\ iv) & (1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma) > 0. \end{cases} \quad (4.14)$$

L'équation (4.14, ii) est équivalente à $\delta(b_1 - b_2) < \beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2$.

Soit $Q_3(\alpha, \beta) := \frac{\beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2}$, nous avons les résultats suivants.

Lemme 4.1. *L'équation (4.14, ii) est satisfaite si et seulement si l'une des conditions suivantes est vérifiée :*

1. $b_1 > b_2$ and $\delta < Q_3(\alpha, \beta)$,
2. $b_1 < b_2$ and $\delta > Q_3(\alpha, \beta)$, ou
3. $b_1 = b_2 < b_3$.

L'équation (4.14, iii) est équivalente à $\gamma(b_1 - b_2) > \alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2$.

Soit $Q_1(\alpha, \beta, \delta) := \frac{\alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2}$, nous avons les résultats suivants.

Lemme 4.2. *L'équation (4.14, iii) est satisfaite si et seulement si l'une des conditions suivantes est vérifiée :*

1. $b_1 > b_2$ and $\gamma > Q_1(\alpha, \beta, \delta)$,
2. $b_1 < b_2$ and $\gamma < Q_1(\alpha, \beta, \delta)$, ou
3. $b_1 = b_2 > b_3$.

L'équation (4.14, i) est équivalente à $\gamma(b_2 - b_1\beta) + \delta(b_1\alpha - b_2 + b_1\beta - b_1\beta) + b_3(\beta - \alpha) > 0$.
Soit $Q_2(\alpha, \beta, \delta) := \frac{\delta(b_2 - \alpha b_1) + (\alpha - \beta)b_3}{b_2 - \beta b_1}$, nous avons les résultats suivants.

Lemme 4.3. *L'équation (4.14, i) est satisfaite si et seulement si l'une des conditions suivantes est vérifiée :*

1. $b_1 > \frac{b_2}{\beta}$ et $\gamma < Q_2(\alpha, \beta, \delta)$,
2. $b_1 < \frac{b_2}{\beta}$ et $\gamma > Q_2(\alpha, \beta, \delta)$, ou
3. $b_1 = \frac{b_2}{\beta}$, $\beta < \alpha$ and $\delta > \frac{b_3}{b_1}$, ou
4. $b_1 = \frac{b_2}{\beta}$, $\beta > \alpha$ and $\delta < \frac{b_3}{b_1}$.

L'équation (4.14, iv) est équivalente à $\gamma > 1 - \frac{(1 - \alpha)(1 - \delta)}{1 - \beta}$

Soit $Q_4(\alpha, \beta, \delta) := 1 - \frac{(1 - \alpha)(1 - \delta)}{1 - \beta}$, nous avons les résultats suivants.

Lemme 4.4. *L'équation (4.14, iv) est satisfaite si et seulement si $\gamma > Q_4(\alpha, \beta, \delta)$.*

Par conséquent, à partir de (4.14) nous obtenons quatre cas.

1er cas : $0 < b_1 < b_2$, nous avons

$$\left\{ \begin{array}{l} \delta > \frac{\beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} = Q_3(\alpha, \beta), \\ \gamma > \frac{\delta(b_2 - \alpha b_1) + (\alpha - \beta)b_3}{b_2 - \beta b_1} = Q_2(\alpha, \beta, \delta), \\ \gamma < \frac{\alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} = Q_1(\alpha, \beta, \delta), \\ \gamma > 1 - \frac{(1 - \alpha)(1 - \delta)}{1 - \beta} = Q_4(\alpha, \beta, \delta). \end{array} \right.$$

i.e.

$$\begin{cases} \delta > Q_3(\alpha, \beta), \\ \max(Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)) < \gamma < Q_1(\alpha, \beta, \delta). \end{cases}$$

Dans ce cas, $(\gamma < Q_1(\alpha, \beta, \delta))$ et $(\delta > Q_3(\alpha, \beta))$ nous donnent une contradiction par rapport à $\gamma > Q_4(\alpha, \beta, \delta)$, donc c'est un cas impossible.

2ème cas : $b_2 < b_1 < \frac{b_2}{\beta}$, nous avons

$$\begin{cases} \delta < \frac{\beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} = Q_3(\alpha, \beta), \\ \gamma > \frac{\delta(b_2 - \alpha b_1) + (\alpha - \beta)b_3}{b_2 - \beta b_1} = Q_2(\alpha, \beta, \delta), \\ \gamma > \frac{\alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} = Q_1(\alpha, \beta, \delta), \\ \gamma > 1 - \frac{(1 - \alpha)(1 - \delta)}{1 - \beta} = Q_4(\alpha, \beta, \delta), \end{cases}$$

i.e.

$$\begin{cases} \delta < Q_3(\alpha, \beta), \\ \gamma > \max(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)). \end{cases}$$

Dans ce cas, les inégalités $Q_1(\alpha, \beta, \delta) < 1$, $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < 1$, $Q_4(\alpha, \beta, \delta) < 1$ et $Q_3(\alpha, \beta) > 0$ doivent être satisfaites.

Nous avons

$$Q_4(\alpha, \beta, \delta) < 1 \text{ si et seulement si } \frac{(1 - \alpha)(1 - \delta)}{1 - \beta} > 0.$$

$$Q_1(\alpha, \beta, \delta) < 1 \text{ si et seulement si } b_1 > b_3.$$

$$Q_3(\alpha, \beta) > 0 \text{ si et seulement si } \beta > \frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3}.$$

$$Q_2(\alpha, \beta, \delta) < 1 \text{ si et seulement si } \delta(b_2 - \alpha b_1) < b_2 - \alpha b_3 + \beta(b_3 - b_1).$$

Par conséquent, nous avons trois sous-cas.

2.i/ Si $b_2 = \alpha b_1$ alors à partir de $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < 1$ nous avons $\beta < \frac{b_2 - \alpha b_3}{b_1 - b_3} = \alpha$. Donc,

nous obtenons

$$\text{sous-cas}(2, i) \left\{ \begin{array}{l} b_1 > \max(b_2, b_3), \\ \alpha = \frac{b_2}{b_1}, \\ \frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} < \beta < \alpha, \\ \delta < Q_3(\alpha, \beta), \\ \gamma > \max\left(\frac{b_3}{b_1}, Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right). \end{array} \right. \quad (4.15)$$

2.ii/ Si $b_2 > \alpha b_1$ alors à partir de $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < 1$ nous avons

$$\delta < \frac{b_2 - \alpha b_3 + \beta(b_3 - b_1)}{b_2 - \alpha b_1} =: Q_5(\alpha, \beta).$$

Alors $Q_5(\alpha, \beta) > 0$ si et seulement si $\beta < \frac{b_2 - \alpha b_3}{b_1 - b_3}$ et $b_2 > \alpha b_3$. Donc, nous obtenons

$$\text{sous-cas}(2, ii) \left\{ \begin{array}{l} b_1 > \max(b_2, b_3), \\ \alpha < \frac{b_2}{b_1}, \\ \frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} < \beta < \min\left(\frac{b_2 - \alpha b_3}{b_1 - b_3}, \frac{b_2}{b_1}\right), \\ \delta < \min\left(Q_3(\alpha, \beta), Q_5(\alpha, \beta)\right), \\ \gamma > \max\left(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right). \end{array} \right. \quad (4.16)$$

2.iii/ Si $b_2 < \alpha b_1$ alors à partir de $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < 1$ nous avons

$$\delta > \frac{b_2 - \alpha b_3 + \beta(b_3 - b_1)}{b_2 - \alpha b_1} =: Q_5(\alpha, \beta).$$

Nous avons $Q_5(\alpha, \beta) < 1$ si et seulement si $\beta < \alpha$.

En plus $Q_5(\alpha, \beta) < Q_3(\alpha, \beta)$ si et seulement si $b_3 < b_1$. Donc, nous obtenons

$$\text{sous-cas}(2, iii) \left\{ \begin{array}{l} b_1 > \max(b_2, b_3), \\ \alpha > \frac{b_2}{b_1}, \\ \frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} < \beta < \alpha, \\ Q_5(\alpha, \beta) < \delta \leq Q_3(\alpha, \beta), \\ \gamma > \max\left(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right), \end{array} \right. \quad (4.17)$$

Le troisième cas : $b_1 > \frac{b_2}{\beta}$, nous avons

$$\left\{ \begin{array}{l} \delta < \frac{\beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} = Q_3(\alpha, \beta), \\ \gamma < \frac{\delta(b_2 - \alpha b_1) + (\alpha - \beta)b_3}{b_2 - \beta b_1} = Q_2(\alpha, \beta, \delta), \\ \gamma > \frac{\alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} = Q_1(\alpha, \beta, \delta), \\ \gamma > 1 - \frac{(1 - \alpha)(1 - \delta)}{1 - \beta} = Q_4(\alpha, \beta, \delta). \end{array} \right.$$

i.e.

$$\left\{ \begin{array}{l} \delta < Q_3(\alpha, \beta), \\ \max(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)) < \gamma < Q_2(\alpha, \beta, \delta). \end{array} \right.$$

Dans ce cas, les inégalités $Q_1(\alpha, \beta, \delta) < 1$, $Q_4(\alpha, \beta, \delta) < 1$, $Q_4(\alpha, \beta, \delta) < Q_2(\alpha, \beta, \delta)$, $Q_3(\alpha, \beta) > 0$, $Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0$ et $Q_1(\alpha, \beta, \delta) < Q_2(\alpha, \beta, \delta)$ doivent être satisfaites.

$Q_1(\alpha, \beta, \delta) < 1$ si et seulement si $b_1 > b_3$.

$Q_4(\alpha, \beta, \delta) < 1$ si et seulement si $\frac{(1 - \alpha)(1 - \delta)}{1 - \beta} > 0$.

$Q_3(\alpha, \beta) > 0$ si et seulement si $\beta > \frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3}$.

$Q_4(\alpha, \beta, \delta) < Q_2(\alpha, \beta, \delta)$ si et seulement si $(\beta b_1 - b_2)(1 - \delta)(\alpha - \beta) < (\alpha - \beta)(\delta b_1 - b_3)(1 - \beta)$.

$Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0$ si et seulement si $\delta(\alpha b_1 - b_2) > (\alpha - \beta)b_3$.

$Q_1(\alpha, \beta, \delta) < Q_2(\alpha, \beta, \delta)$ si et seulement si $\delta(\alpha b_1 - b_2) > (\alpha b_1 - b_2) \left(\frac{\beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} \right)$.

Les inégalités ($Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0$) et ($Q_1(\alpha, \beta, \delta) < Q_2(\alpha, \beta, \delta)$) permettent une discussion selon les valeurs de α , β et δ .

Par conséquent, trois sous-cas sont formulés.

3.i/ Si $b_2 < \alpha b_1$ alors à partir de $Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0$ nous avons $\delta > \frac{(\alpha - \beta)b_3}{\alpha b_1 - b_2} =: Q_6(\alpha, \beta)$

et

à partir de ($Q_1(\alpha, \beta, \delta) < Q_2(\alpha, \beta, \delta)$) nous avons $\delta > \frac{\beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} =: Q_3(\alpha, \beta)$,

ce qui est impossible.

3.ii/ Si $b_2 > \alpha b_1$ alors à partir de $Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0$ nous avons

$$\delta < \frac{(\alpha - \beta)b_3}{\alpha b_1 - b_2} =: Q_6(\alpha, \beta),$$

à partir de $(Q_1(\alpha, \beta, \delta) < Q_2(\alpha, \beta, \delta))$ nous avons $\delta < \frac{\beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} =: Q_3(\alpha, \beta)$

et

à partir de $(Q_4(\alpha, \beta, \delta) < Q_2(\alpha, \beta, \delta))$ nous avons $\delta < \frac{\beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} =: Q_3(\alpha, \beta)$.

Alors $Q_6(\alpha, \beta) > 0$ si et seulement si $\beta > \alpha$. Donc, nous obtenons

$$\text{sous - cas(3, ii)} \left\{ \begin{array}{l} b_1 > \max(b_2, b_3), \\ \alpha < \frac{b_2}{b_1}, \\ \beta > \frac{b_2}{b_1} \\ \delta < \min(Q_3(\alpha, \beta), Q_6(\alpha, \beta)) \\ \max(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)) < \gamma < Q_2(\alpha, \beta, \delta). \end{array} \right. \quad (4.18)$$

3.iii/Si $b_2 = \alpha b_1$, nous obtenons

$$\text{sous - cas(3, iii)} \left\{ \begin{array}{l} b_1 > \max(b_2, b_3), \\ \alpha = \frac{b_2}{b_1}, \\ \beta > \frac{b_2}{b_1}, \\ \delta < Q_3(\alpha, \beta), \\ \gamma = \frac{b_3}{b_1}, \\ \gamma > Q_4(\alpha, \beta, \delta). \end{array} \right. \quad (4.19)$$

Le quatrième cas : $b_1 = \frac{b_2}{\beta} > b_2$, nous avons

$$\left\{ \begin{array}{l} \delta < \frac{\beta(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} = \frac{b_3}{b_1} = Q_3(\alpha, \beta), \\ \gamma > \frac{\alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} = Q_1(\alpha, \beta, \delta), \\ \gamma > 1 - \frac{(1 - \alpha)(1 - \delta)}{1 - \beta} = Q_4(\alpha, \beta, \delta), \\ (\beta - \alpha)(\delta b_1 - b_3) < 0. \end{array} \right.$$

i.e.

$$\begin{cases} \delta < \frac{b_3}{b_1}, \\ \gamma > \max\left(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right), \\ (\beta - \alpha)(\delta b_1 - b_3) < 0. \end{cases}$$

A partir de $(\beta - \alpha)(\delta b_1 - b_3) < 0$, nous avons $\begin{cases} \beta < \alpha \text{ et } \delta > \frac{b_1}{b_3}, \\ \text{ou} \\ \beta > \alpha \text{ et } \delta < \frac{b_1}{b_3}. \end{cases}$

Par conséquent, nous avons deux sous-cas :

4.i/ $\beta < \alpha$ et $\delta > \frac{b_1}{b_3}$, est un cas impossible.

4.ii/ Si $\beta > \alpha$ et $\delta < \frac{b_1}{b_3}$, nous avons

$$\text{subcase}(4, ii) \begin{cases} b_1 > \max(b_2, b_3), \\ \alpha < \frac{b_2}{b_1} = \beta, \\ \delta < \frac{b_3}{b_1}, \\ \gamma > \max\left(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right). \end{cases} \quad (4.20)$$

II/ $D < 0$ et $A_i < 0$, pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

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

$$\begin{cases} i) & b_1(\alpha\delta - \beta\gamma) + b_2(\gamma - \delta) + b_3(\beta - \alpha) < 0, \\ ii) & b_1(\beta - \delta) + b_2(\delta - 1) + b_3(1 - \beta) < 0, \\ iii) & b_1(\gamma - \alpha) + b_2(1 - \gamma) + b_3(\alpha - 1) < 0, \\ iv) & (1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma) < 0. \end{cases} \quad (4.21)$$

L'équation (4.21, iv) est équivalente à $\gamma < 1 - \frac{(1 - \alpha)(1 - \delta)}{1 - \beta} = \frac{\alpha - \beta + \delta(1 - \alpha)}{1 - \beta}$
 $= Q_4(\alpha, \beta, \delta)$.

Alors $Q_4(\alpha, \beta, \delta) > 0$ si et seulement si $\delta > \frac{\beta - \alpha}{1 - \alpha} =: Q_0(\alpha, \beta)$.

Lemme 4.5. *L'équation (4.21, iv) est satisfaite si et seulement si $\gamma < Q_4(\alpha, \beta, \delta)$ et $\delta > Q_0(\alpha, \beta)$.*

L'équation (4.21, ii) est équivalente à $\delta(b_2 - b_1) < \beta(b_3 - b_1) + b_2 - b_3$.

Par conséquent

(4.21, ii).1 Si $b_2 = b_1$ alors (4.21, ii) est équivalente à $\beta(b_3 - b_1) > b_3 - b_1$, i.e. $b_3 < b_1$.

(4.21, ii).2 Si $b_2 > b_1$ alors (4.21, ii) est équivalente à

$$\delta < \frac{\beta(b_3 - b_1) + b_2 - b_3}{b_2 - b_1} = Q_3(\alpha, \beta).$$

Alors

$Q_3(\alpha, \beta) > 0$ si et seulement si $\beta(b_3 - b_1) > b_3 - b_2$, ce qui est équivalent à

$$\left\{ \begin{array}{l} (4.21, ii).2.1 \quad \beta > \frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1} \quad \text{et} \quad b_3 > b_1, \text{ ou} \\ (4.21, ii).2.2 \quad \beta < \frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1} \quad \text{et} \quad b_3 < b_1, \text{ ou} \\ (4.21, ii).2.3 \quad b_2 > b_3 = b_1. \end{array} \right.$$

(4.21, ii).3 Si $b_2 < b_1$ alors (4.21, ii) est équivalente à $\delta > Q_3(\alpha, \beta)$.

Alors $Q_3(\alpha, \beta) < 1$ si et seulement si $\beta(b_3 - b_1) > b_3 - b_1$, i.e. $b_3 < b_1$.

Lemme 4.6. *L'équation (4.21, ii) est satisfaite si et seulement si l'une des conditions suivantes est vérifiée :*

- (4.21, ii).1 $b_3 < b_1 = b_2$,
- (4.21, ii).2.1 $\delta < Q_3(\alpha, \beta)$, $b_1 < \min(b_2, b_3)$ et $\beta > \frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1}$,
- (4.21, ii).2.2 $\delta < Q_3(\alpha, \beta)$, $b_3 < b_1 < b_2$ et $\beta < \frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1}$,
- (4.21, ii).2.3 $\delta < Q_3(\alpha, \beta)$ et $b_2 > b_3 = b_1$,
- (4.21, ii).3 $\delta > Q_3(\alpha, \beta)$, et $b_1 > \max(b_2, b_3)$.

L'équation (4.21, iii) est équivalente à $\gamma(b_1 - b_2) < \alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2$.

Par conséquent

(4.21, iii).1 Si $b_1 = b_2$ alors (4.21, iii) est équivalente à $\alpha(b_1 - b_3) > b_1 - b_3$, i.e. $b_3 > b_1$.

(4.21, iii).2 Si $b_1 > b_2$ alors (4.21, iii) est équivalente à

$$\gamma < \frac{\alpha(b_1 - b_3) + b_3 - b_2}{b_1 - b_2} = Q_1(\alpha, \beta, \delta).$$

Alors $Q_1(\alpha, \beta, \delta) > 0$ si et seulement si $\alpha(b_1 - b_3) > b_2 - b_3$, ce qui est équivalent à

$$\left\{ \begin{array}{l} (4.21, iii).2.1 \quad \alpha > \frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} \quad \text{et} \quad b_1 > b_3, \text{ ou} \\ (4.21, iii).2.2 \quad \alpha < \frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} \quad \text{et} \quad b_1 < b_3, \text{ ou} \\ (4.21, iii).2.3 \quad b_2 < b_3 = b_1. \end{array} \right.$$

(4.21, iii).3 Si $b_1 < b_2$ alors (4.21, iii) est équivalente à $\gamma > Q_1(\alpha, \beta, \delta)$.

$Q_1(\alpha, \beta, \delta) < 1$ si et seulement si $\alpha(b_1 - b_3) > b_1 - b_3$, i.e. $b_1 < b_3$.

Lemme 4.7. *L'équation (4.21, iii) est satisfaite si et seulement si l'une des conditions suivantes est vérifiée :*

- (4.21, iii).1 $b_3 > b_1 = b_2$,
- (4.21, iii).2.1 $\gamma < Q_1(\alpha, \beta, \delta)$, $b_1 > \max(b_2, b_3)$ et $\alpha > \frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3}$,
- (4.21, iii).2.2 $\gamma < Q_1(\alpha, \beta, \delta)$, $b_2 < b_1 < b_3$ et $\alpha < \frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3}$,
- (4.21, iii).2.3 $\gamma < Q_1(\alpha, \beta, \delta)$ et $b_2 < b_3 = b_1$,
- (4.21, iii).3 $\gamma > Q_1(\alpha, \beta, \delta)$ et $b_1 < \min(b_2, b_3)$.

L'équation (4.21, i) est équivalente à $\gamma(b_2 - b_1\beta) + \delta(b_1\alpha - b_2 + b_1\beta - b_1\beta) + b_3(\beta - \alpha) < 0$.

Par conséquent

(4.21, i).1 Si $\beta = \frac{b_2}{b_1}$ alors (4.21, i) est équivalente à $\delta(b_2 - b_1\alpha) > \frac{b_3}{b_1}(b_2 - b_1\alpha)$, ce qui est équivalent à

$$\left\{ \begin{array}{l} (4.21, i).1.1 \quad \delta > \frac{b_3}{b_1}, \quad \alpha < \frac{b_2}{b_1}, \quad b_2 < b_1 \text{ et } b_3 < b_1, \text{ ou} \\ (4.21, i).1.2 \quad \delta < \frac{b_3}{b_1}, \quad \alpha > \frac{b_2}{b_1} \text{ et } b_2 < b_1, \text{ ou} \\ (4.21, i).1.3 \quad \alpha = \frac{b_2}{b_1} \text{ et } b_2 < b_1, \text{ c'est un cas impossible} \end{array} \right.$$

(4.21, i).2 Si $\beta < \frac{b_2}{b_1}$ alors (4.21, i) est équivalente à $\gamma < \frac{(b_2 - b_1\alpha)\delta - b_3(\beta - \alpha)}{b_2 - b_1\beta} = Q_2(\alpha, \beta, \delta)$.

Alors $Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0$ si et seulement si $(b_2 - b_1\alpha)\delta > b_3(\beta - \alpha)$, ce qui est équivalent

$$\left\{ \begin{array}{l} (4.21, i).2.1 \quad \delta > \frac{b_3(\beta - \alpha)}{b_2 - b_1\alpha} = Q_6(\alpha, \beta), \quad \alpha < \frac{b_2}{b_1} \text{ et } \beta < \frac{b_2 + (b_3 - b_1)\alpha}{b_3}, \text{ ou} \\ (4.21, i).2.2 \quad \delta < \frac{b_3(\beta - \alpha)}{b_2 - b_1\alpha} = Q_6(\alpha, \beta), \quad \alpha > \frac{b_2}{b_1}, \quad \beta < \alpha \text{ et } b_2 < b_1, \text{ ou} \\ (4.21, i).2.3 \quad \alpha = \frac{b_2}{b_1} \text{ et } \beta < \alpha. \end{array} \right.$$

(4.21, *i*).3 Si $\beta > \frac{b_2}{b_1}$ alors (4.21, *i*) est équivalente à

$$\gamma > \frac{(b_2 - b_1\alpha)\delta - b_3(\beta - \alpha)}{b_2 - b_1\beta} = Q_2(\alpha, \beta, \delta).$$

Alors $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < 1$ si et seulement si $(b_2 - b_1\alpha)\delta > b_2 - b_1\beta + b_3(\beta - \alpha)$, ce qui est équivalent à

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{(4.21, } i\text{).2.1 } \delta > \frac{(b_3 - b_1)\beta + b_2 - b_3\alpha}{b_2 - b_1\alpha} = Q_5(\alpha, \beta), \alpha < \frac{b_2}{b_1} \text{ et } (b_3 - b_1)\beta < (b_3 - b_1)\alpha, \\ \text{ou} \\ \text{(4.21, } i\text{).2.2 } \delta < \frac{(b_3 - b_1)\beta + b_2 - b_3\alpha}{b_2 - b_1\alpha} = Q_5(\alpha, \beta), \alpha > \frac{b_2}{b_1} \text{ et } (b_3 - b_1)\beta < b_3\alpha - b_2, \\ \text{ou} \\ \text{(4.21, } i\text{).2.3 } \alpha = \frac{b_2}{b_1} \text{ et } (b_3 - b_1)\beta > b_3\alpha - b_2 = (b_3 - b_1)\alpha. \end{array} \right.$$

Lemme 4.8. *L'équation (4.21, *i*) est satisfaite si et seulement si l'une des conditions suivantes est vérifiée :*

- (4.21, *i*).1.1 $\beta = \frac{b_2}{b_1}, \delta > \frac{b_3}{b_1}, \alpha < \frac{b_2}{b_1}$ et $b_1 > \max(b_2, b_3)$.
- (4.21, *i*).1.2 $\beta = \frac{b_2}{b_1}, \delta < \frac{b_3}{b_1}, \alpha > \frac{b_2}{b_1}$ et $b_2 < b_1$.
- (4.21, *i*).1.3 $\alpha = \beta = \frac{b_2}{b_1}$ et $b_2 < b_1$, ce qui est impossible
- (4.21, *i*).2.1 $\beta < \frac{b_2}{b_1}, \gamma < Q_2(\alpha, \beta, \delta), \delta > \frac{b_3(\beta - \alpha)}{b_2 - b_1\alpha}, \alpha < \frac{b_2}{b_1}$ et $\beta < \frac{b_2 + (b_3 - b_1)\alpha}{b_3}$.
- (4.21, *i*).2.2 $\beta < \frac{b_2}{b_1}, \gamma < Q_2(\alpha, \beta, \delta), \delta < \frac{b_3(\beta - \alpha)}{b_2 - b_1\alpha}, \alpha > \frac{b_2}{b_1} > \beta$ et $b_2 < b_1$.
- (4.21, *i*).2.3 $\beta < \frac{b_2}{b_1}, \gamma < Q_2(\alpha, \beta, \delta), \alpha = \frac{b_2}{b_1}$ and $b_2 < b_1$.
- (4.21, *i*).3.1 $\beta > \frac{b_2}{b_1}, \gamma > Q_2(\alpha, \beta, \delta), \delta > \frac{(b_3 - b_1)\beta + b_2 - b_3\alpha}{b_2 - b_1\alpha}, \alpha < \frac{b_2}{b_1}$ et $b_1 > \max(b_2, b_3)$.
- (4.21, *i*).3.2 $\beta > \frac{b_2}{b_1}, \gamma > Q_2(\alpha, \beta, \delta), \delta < \frac{(b_3 - b_1)\beta + b_2 - b_3\alpha}{b_2 - b_1\alpha}, \alpha > \frac{b_2}{b_1},$
 $\beta < \frac{b_3\alpha - b_2}{b_3 - b_1}, b_2 < b_1 < b_3$ et $\alpha > \frac{b_2}{b_3}$.
- (4.21, *i*).3.3 $\beta > \frac{b_2}{b_1}, \gamma > Q_2(\alpha, \beta, \delta), \delta < \frac{(b_3 - b_1)\beta + b_2 - b_3\alpha}{b_2 - b_1\alpha}, \alpha > \frac{b_2}{b_1},$
 $\beta > \frac{b_3\alpha - b_2}{b_3 - b_1}, b_1 > \max(b_2, b_3)$ et $\alpha > 1 + \frac{b_2 - b_1}{b_3}$.

- (4.21, i).3.4 $\beta > \frac{b_2}{b_1}$, $\gamma > Q_2(\alpha, \beta, \delta)$, $\delta < \frac{(b_3 - b_1)\beta + b_2 - b_3\alpha}{b_2 - b_1\alpha}$, $\alpha > \frac{b_2}{b_3}$, et $b_2 < b_1 = b_3$.
- (4.21, i).3.5 $\beta > \frac{b_2}{b_1}$, $\gamma > Q_2(\alpha, \beta, \delta)$, $\alpha = \frac{b_2}{b_1}$ et $b_2 < b_1 < b_3$.

Pour obtenir une solution positive $U = (U_1, U_2, U_3)$, les équations (4.21, i) – (4.21, iv) doivent être vérifiées. Pour cela, nous utilisons les lemmes 4.6 et 4.7, nous obtenons seulement deux cas possibles, qui sont à leur tour comparés avec les lemmes 4.8 et 4.5. Ainsi, nous avons les conclusions suivantes.

Conclusion 1 : (4.21, ii).1, (4.21, iii).3, (4.21, i).2.1 et (4.21, iv) sont équivalentes à $b_1 < \min(b_2, b_3)$, $\alpha > \frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1}$, $\max\left(\frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1}, \frac{b_2}{b_3}\right) < \beta < \frac{b_2 + (b_3 - b_1)\alpha}{b_3}$, $\max\left(Q_0(\alpha, \beta), Q_6(\alpha, \beta)\right) < \delta < Q_3(\alpha, \beta)$ et $Q_1(\alpha, \beta, \delta) < \gamma < \min\left(Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right)$.

A partir de la Conclusion 1, les inégalités suivantes doivent être vérifiées

$$Q_1(\alpha, \beta, \delta) < 1, Q_4(\alpha, \beta, \delta) > 0, Q_1(\alpha, \beta, \delta) \leq Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_3(\alpha, \beta) > 0, Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0, Q_1(\alpha, \beta, \delta) < Q_4(\alpha, \beta, \delta), Q_0(\alpha, \beta) < 1, Q_6(\alpha, \beta) < 1, Q_0(\alpha, \beta) < Q_3(\alpha, \beta) \text{ et } Q_6(\alpha, \beta) < Q_3(\alpha, \beta).$$

Ainsi,

$$\begin{aligned} Q_1(\alpha, \beta, \delta) < 1 & \text{ si et seulement si } b_1 < b_3, \\ Q_4(\alpha, \beta, \delta) > 0 & \text{ si et seulement si } \delta > \frac{\beta - \alpha}{1 - \alpha} = Q_0(\alpha, \beta), \\ Q_1(\alpha, \beta, \delta) < Q_2(\alpha, \beta, \delta) & \text{ si et seulement si } \delta < Q_3(\alpha, \beta), \\ Q_3(\alpha, \beta) > 0 & \text{ si et seulement si } \beta > \frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1}, \\ Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0 & \text{ si et seulement si } \delta > \frac{b_3(\beta - \alpha)}{b_2 - b_1\alpha} = Q_6(\alpha, \beta). \\ Q_1(\alpha, \beta, \delta) < Q_4(\alpha, \beta, \delta) & \text{ si et seulement si } \delta > Q_3(\alpha, \beta), \\ Q_0(\alpha, \beta) < 1 & \text{ si et seulement si } \beta < 1, \\ Q_6(\alpha, \beta) < 1 & \text{ si et seulement si } \beta > \frac{b_2}{b_3}, \\ Q_0(\alpha, \beta) < Q_3(\alpha, \beta) & \text{ si et seulement si } \alpha > \frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1}, \text{ et} \\ Q_6(\alpha, \beta) < Q_3(\alpha, \beta) & \text{ si et seulement si } \alpha > \frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1}. \end{aligned}$$

Remarque 4.1. Les inégalités $Q_1(\alpha, \beta, \delta) < Q_2(\alpha, \beta, \delta)$ et $Q_1(\alpha, \beta, \delta) < Q_4(\alpha, \beta, \delta)$ nous donnent une contradiction, donc la Conclusion 1 est impossible.

Conclusion 2 : (4.21, *ii*).3, (4.21, *iii*).2.1, (4.21, *i*).1.1 et (4.21, *iv*) sont équivalentes à $b_1 > \max(b_2, b_3)$, $\frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} < \alpha < \frac{b_2}{b_1}$, $\beta = \frac{b_2}{b_1}$, $\delta > \max\left(\frac{b_3}{b_1}, Q_0(\alpha, \beta)\right)$ et $\gamma < \min\left(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right)$.

A partir de la Conclusion 2, les inégalités suivantes doivent être vérifiées

$$Q_0(\alpha, \beta) < 1, Q_4(\alpha, \beta, \delta) > 0 \text{ et } Q_1(\alpha, \beta, \delta) > 0.$$

Ainsi, $Q_0(\alpha, \beta) < 1$ si et seulement si $\beta < 1$.

$Q_4(\alpha, \beta, \delta) > 0$ si et seulement si $\delta > \frac{\beta - \alpha}{1 - \alpha} = Q_0(\alpha, \beta)$, et

$Q_1(\alpha, \beta, \delta) > 0$ si et seulement si $\alpha > \frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3}$.

Conclusion 3 : (4.21, *ii*).3, (4.21, *iii*).2.1, (4.21, *i*).2.1 et (4.21, *iv*) sont équivalentes à $b_1 > \max(b_2, b_3)$, $\frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} < \alpha < \frac{b_2}{b_1}$, $\beta < \frac{b_2}{b_1}$, $\delta > \max\left(Q_0(\alpha, \beta), Q_3(\alpha, \beta), Q_6(\alpha, \beta)\right)$ et $\gamma < \min\left(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right)$.

A partir de la Conclusion 3, les inégalités suivantes doivent être vérifiées

$$Q_3(\alpha, \beta) < 1, Q_0(\alpha, \beta) < 1, Q_6(\alpha, \beta) < 1, Q_1(\alpha, \beta, \delta) > 0, Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0 \text{ et } Q_4(\alpha, \beta, \delta) > 0.$$

Ainsi, $Q_3(\alpha, \beta) < 1$ si et seulement si $\beta < 1$.

$Q_6(\alpha, \beta) < 1$ si et seulement si $\beta < \frac{b_2}{b_3}$.

Conclusion 4 : (4.21, *ii*).3, (4.21, *iii*).2.1, (4.21, *i*).2.2 et (4.21, *iv*) sont équivalentes à $b_1 > \max(b_2, b_3)$, $\alpha > \frac{b_2}{b_1}$, $\beta < \frac{b_2}{b_1}$, $\max\left(Q_0(\alpha, \beta), Q_3(\alpha, \beta)\right) < \delta < Q_6(\alpha, \beta)$ et $\gamma < \min\left(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_2(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right)$.

A partir de la Conclusion 4, les inégalités suivantes doivent être vérifiées

$$Q_3(\alpha, \beta) < 1, Q_6(\alpha, \beta) < 1, Q_1(\alpha, \beta, \delta) > 0, Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0, Q_4(\alpha, \beta, \delta) > 0 \text{ et } Q_3(\alpha, \beta) < Q_6(\alpha, \beta).$$

Ainsi, $Q_3(\alpha, \beta) < Q_6(\alpha, \beta)$ si et seulement si $\alpha > \frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1}$.

Conclusion 5 : (4.21, *ii*).3, (4.21, *iii*).2.1, (4.21, *i*).2.3 et (4.21, *iv*) sont équivalentes à $b_1 > \max(b_2, b_3)$, $\alpha = \frac{b_2}{b_1}$, $\beta < \frac{b_2}{b_1}$, $\delta > \max\left(Q_0(\alpha, \beta), Q_3(\alpha, \beta)\right)$ et $\gamma < \min\left(\frac{b_3}{b_1}, Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right)$.

A partir de la Conclusion 5, les inégalités suivantes

$Q_3(\alpha, \beta) < 1$, $Q_0(\alpha, \beta) < 1$, $Q_2(\alpha, \beta, \delta) > 0$ et $Q_4(\alpha, \beta, \delta) > 0$ sont satisfaites.

Conclusion 6 : (4.21, *ii*).3, (4.21, *iii*).2.1, (4.21, *i*).3.1 et (4.21, *iv*) sont équivalentes à $b_1 > \max(b_2, b_3)$, $\frac{b_2 - b_3}{b_1 - b_3} < \alpha < \frac{b_2}{b_1}$, $\beta > \frac{b_2}{b_1}$, $\delta > \max\left(Q_0(\alpha, \beta), Q_3(\alpha, \beta), Q_5(\alpha, \beta)\right)$ et $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < \gamma < \min\left(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right)$.

A partir de la Conclusion 6, les inégalités suivantes doivent être vérifiées

$Q_3(\alpha, \beta) < 1$, $Q_0(\alpha, \beta) < 1$, $Q_1(\alpha, \beta, \delta) > 0$, $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < 1$, $Q_5(\alpha, \beta) < 1$, $Q_4(\alpha, \beta, \delta) > 0$, $Q_2(\alpha, \beta) < Q_4(\alpha, \beta, \delta)$ et $Q_2(\alpha, \beta) < Q_1(\alpha, \beta, \delta)$.

Ainsi

$Q_0(\alpha, \beta) < 1$ si et seulement si $\beta < 1$.

$Q_3(\alpha, \beta) < 1$ si et seulement si $\beta > \alpha$.

$Q_5(\alpha, \beta) < 1$ si et seulement si $\beta > \alpha$.

$Q_1(\alpha, \beta, \delta) > 0$ si et seulement si $\alpha > \frac{b_3 - b_2}{b_3 - b_1}$.

$Q_2(\alpha, \beta, \delta) < 1$ si et seulement si $\delta > Q_5(\alpha, \beta)$.

$Q_2(\alpha, \beta) < Q_4(\alpha, \beta, \delta)$ si et seulement si $\delta > Q_3(\alpha, \beta)$.

$Q_2(\alpha, \beta, \delta) < Q_1(\alpha, \beta, \delta)$ si et seulement si $\delta > Q_3(\alpha, \beta)$.

Conclusion 7 : (4.21, *ii*).3, (4.21, *iii*).2.1, (4.21, *i*).3.3 et (4.21, *iv*) sont équivalentes à $b_1 > \max(b_2, b_3)$, $\alpha > \frac{b_2}{b_1}$, $\beta > \frac{b_2}{b_1}$, $\max\left(Q_0(\alpha, \beta), Q_3(\alpha, \beta)\right) < \delta < Q_5(\alpha, \beta)$ et $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < \gamma < \min\left(Q_1(\alpha, \beta, \delta), Q_4(\alpha, \beta, \delta)\right)$.

A partir de la Conclusion 7, les inégalités suivantes doivent être vérifiées

$Q_0(\alpha, \beta) < 1$, $Q_1(\alpha, \beta, \delta) > 0$, $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < 1$, $Q_3(\alpha, \beta) < 1$, $Q_5(\alpha, \beta) > 0$, $Q_4(\alpha, \beta, \delta) > 0$, $Q_2(\alpha, \beta) < Q_4(\alpha, \beta, \delta)$, $Q_2(\alpha, \beta) < Q_1(\alpha, \beta, \delta)$ et $Q_0(\alpha, \beta) < Q_5(\alpha, \beta)$.

Remarque 4.2. Les inégalités $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < Q_1(\alpha, \beta, \delta)$ et $Q_2(\alpha, \beta, \delta) < Q_4(\alpha, \beta, \delta)$ nous donnent une contradiction, donc la Conclusion 7 est impossible.

Remarque 4.3. A partir des résultats ci-dessus de I/ et II/, nous déterminons les correspondances suivantes avec les théorèmes 4.2 – 4.5 :

(4.15) correspond à 2. du théorème 4.4.

(4.16) correspond à 1. du théorème 4.2.

(4.17) correspond à 2. du théorème 4.5.

(4.18) correspond à 3. du théorème 4.2.

(4.19) correspond à 3. du théorème 4.4.

(4.20) correspond à 2. du théorème 4.2.

Conclusion 2 correspond à 2. du théorème 4.3.

Conclusion 3 correspond à 1. du théorème 4.3.

Conclusion 4 correspond à 1. du théorème 4.5.

Conclusion 5 correspond à 1. du théorème 4.4.

Conclusion 6 correspond à 3. du théorème 4.3.

Théorème 4.6. Supposons que $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 2\}$, tel que $\mathcal{R}_2 < 1 + \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1)$.

Si $\alpha < \frac{k_1}{k_2} \left(\frac{\mathcal{R}_2 - 1}{\mathcal{R}_1 - 1}\right)^{\frac{1}{n}}$, alors il existe un état d'équilibre chronique unique $u^{c2}(a) = (u_1^{c2}(a), u_2^{c2}(a), 0)$ de (4.1).

Théorème 4.7. Supposons que $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 3\}$, tel que $\mathcal{R}_3 < 1 + \left(\frac{k_3}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1)$.

Si $\delta < \frac{k_1}{k_3} \left(\frac{\mathcal{R}_3 - 1}{\mathcal{R}_1 - 1}\right)^{\frac{1}{n}}$, alors il existe un état d'équilibre chronique unique $u^{c3}(a) = (u_1^{c3}(a), 0, u_3^{c3}(a))$ de (4.1).

Théorème 4.8. Supposons que $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{2, 3\}$. Alors il existe un état d'équilibre blast $u^{b1}(a) = (0, u_2^{b1}(a), u_3^{b1}(a))$ de (4.1), si l'une des conditions suivantes est satisfaite :

1. $\alpha\delta - \beta\delta > 0$ avec $\frac{\alpha}{\gamma} > \frac{k_3}{k_2} \left(\frac{\mathcal{R}_2 - 1}{\mathcal{R}_3 - 1}\right)^{\frac{1}{n}}$ et $\frac{\delta}{\beta} > \frac{k_2}{k_3} \left(\frac{\mathcal{R}_3 - 1}{\mathcal{R}_2 - 1}\right)^{\frac{1}{n}}$,
2. $\alpha\delta - \beta\delta < 0$ avec $\frac{\alpha}{\gamma} < \frac{k_3}{k_2} \left(\frac{\mathcal{R}_2 - 1}{\mathcal{R}_3 - 1}\right)^{\frac{1}{n}}$ et $\frac{\delta}{\beta} < \frac{k_2}{k_3} \left(\frac{\mathcal{R}_3 - 1}{\mathcal{R}_2 - 1}\right)^{\frac{1}{n}}$.

Théorème 4.9. L'état d'équilibre non pathologique $u^p(a) = (u_1^p(a), 0, 0)$ existe si $\mathcal{R}_1 > 1$. L'état d'équilibre blast $u^{b2}(a) = (0, u_2^{b2}(a), 0)$ existe si $\mathcal{R}_2 > 1$. L'état d'équilibre blast $u^{b3}(a) = (0, 0, u_3^{b3}(a))$ existe si $\mathcal{R}_3 > 1$.

4.3 Stabilité des états d'équilibre

Dans cette section nous allons analyser la stabilité des états d'équilibre du modèle (4.1), notre méthode est similaire à celle utilisée dans [69] et [127], qui est basée sur la linéarisation du système (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

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

Nous avons

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

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

A partir de (4.1) nous obtenons

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

Nous avons

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

$$+ \sum_{j=1}^3 \frac{\partial \phi_i}{\partial U_j}(a, U_j) Y_j(t) y_i(t, a) + o(Y_j(t)).$$

Ainsi, le système linéarisé de (4.1) en $u(a)$ est

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

On pose $y_i(t, a) = g_i(a) \exp(\lambda t)$, où $g_i \geq 0$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$, et $\lambda \in \mathbb{C}$.

De (4.27), nous obtenons

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

avec

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

et

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

De la dernière équation de (4.28) nous avons

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

En effet

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

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 $\mathcal{K}_i(a) = [\phi_i(a, U) + H_{ii}] \Pi_i(a)$, pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

Alors,

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

pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

Par conséquent,

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

L'intégrale dans l'équation (4.29) peut être prolongée par zéro jusqu'à l'infini.

L'équation (4.29) devient

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

Donc, nous avons

$$g_i(0)(1 - \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda)) - \sum_{i \neq j=1}^3 g_j(0)H_{ij}\hat{\Pi}_j(\lambda) = 0, \quad (4.30)$$

où $\hat{\mathcal{K}}_i$ and $\hat{\Pi}_j$ désignent, respectivement, les transformées de Laplace de \mathcal{K}_i and Π_j .

Alors

$$\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\mathcal{K}_i(a)da = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\left(N_i\mathcal{K}_i^*(a) + H_{ii}\Pi_i(a)\right)da.$$

Par conséquent,

$$\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = N_i\hat{\mathcal{K}}_i^*(\lambda) + H_{ii}\hat{\Pi}_i(\lambda) \quad (4.31)$$

où

$$\hat{\Pi}_i(\lambda) = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\Pi_i(a)da \quad \text{et} \quad \hat{\mathcal{K}}_i^*(\lambda) = \int_0^\infty \exp(-\lambda a)\phi_{i,0}(a)\Pi_i(a)da. \quad (4.32)$$

De (4.30), nous obtenons le déterminant $\Delta(\lambda)$

$$\Delta(\lambda) = \det \begin{pmatrix} 1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda) & -H_{12}\hat{\Pi}_2(\lambda) & -H_{13}\hat{\Pi}_3(\lambda) \\ -H_{21}\hat{\Pi}_1(\lambda) & 1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda) & -H_{23}\hat{\Pi}_3(\lambda) \\ -H_{31}\hat{\Pi}_1(\lambda) & -H_{32}\hat{\Pi}_2(\lambda) & 1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda) \end{pmatrix}. \quad (4.33)$$

$$\begin{aligned} \Delta(\lambda) &= (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda)) \left[(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) - H_{23}H_{32}\hat{\Pi}_2(\lambda)\hat{\Pi}_3(\lambda) \right] \\ &+ H_{12}\hat{\Pi}_2(\lambda) \left[-H_{21}\hat{\Pi}_1(\lambda)(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) - H_{23}H_{31}\hat{\Pi}_1(\lambda)\hat{\Pi}_3(\lambda) \right] \\ &- H_{13}\hat{\Pi}_3(\lambda) \left[H_{31}\hat{\Pi}_1(\lambda)(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda)) + H_{21}H_{32}\hat{\Pi}_1(\lambda)\hat{\Pi}_2(\lambda) \right]. \end{aligned}$$

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

Par conséquent,

$$\begin{aligned}\Delta(\lambda) &= (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda)) \left[(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) - \beta\gamma H_{21}H_{31}\hat{\Pi}_2(\lambda)\hat{\Pi}_3(\lambda) \right] \\ &\quad + H_{12}H_{21}\hat{\Pi}_1(\lambda)\hat{\Pi}_2(\lambda) \left[- (1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) - \beta H_{31}\hat{\Pi}_3(\lambda) \right] - H_{13}H_{31}\hat{\Pi}_1(\lambda)\hat{\Pi}_3(\lambda) \left[(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda)) + \gamma H_{21}\hat{\Pi}_2(\lambda) \right], \\ &= (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda)) \left[(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) - \beta\gamma H_{21}H_{31}\hat{\Pi}_2(\lambda)\hat{\Pi}_3(\lambda) \right] \\ &\quad + H_{12}\hat{\Pi}_1(\lambda) \left[H_{21}\hat{\Pi}_2(\lambda) \left(- (1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) - \beta H_{31}\hat{\Pi}_3(\lambda) \right) - H_{31}\hat{\Pi}_3(\lambda) \left((1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda)) + \gamma H_{21}\hat{\Pi}_2(\lambda) \right) \right].\end{aligned}$$

C'est-à-dire

$$\begin{aligned}\Delta(\lambda) &= (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda)) \left[(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) - \beta\gamma H_{21}H_{31}\hat{\Pi}_2(\lambda)\hat{\Pi}_3(\lambda) \right] \\ &\quad - H_{12}\hat{\Pi}_1(\lambda) \left[H_{21}\hat{\Pi}_2(\lambda)(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) + H_{31}\hat{\Pi}_3(\lambda)(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda)) + (\beta + \gamma)H_{21}H_{31}\hat{\Pi}_2(\lambda)\hat{\Pi}_3(\lambda) \right].\end{aligned}$$

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

$$\Delta(\lambda) = 0. \quad (4.34)$$

Dans la suite de cette section, nous avons besoin de la proposition suivante.

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

Preuve. Pour $i \in \{1, 2, 3\}$, considérons les fonctions réelles

$$\lambda \rightarrow \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = \int_0^\infty e^{-\lambda t} \mathcal{K}_i(t) dt, \quad \lambda \in \mathbb{R}^+. \quad (4.35)$$

Puisque $\frac{d}{d\lambda} \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = - \int_0^\infty t e^{-\lambda t} \mathcal{K}_i(t) dt < 0$, alors $\hat{\mathcal{K}}_i$ est strictement décroissante. De plus, $\hat{\mathcal{K}}_i(0) = \int_0^\infty \mathcal{K}_i(t) dt$ et $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = 0$.

Alors, il y a une et une seule solution réelle positive de $1 - \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = 0$ si $\int_0^\infty \mathcal{K}_i(t) dt > 1$.

Pour $\int_0^\infty \mathcal{K}_i(t) dt < 1$ et $\lambda \in \mathbb{C}$, nous avons $\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = \Re(\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda)) + i\Im(\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda))$. Alors

$$\Re(\hat{\mathcal{K}}_i(\lambda)) = \Re \left(\int_0^\infty e^{-\lambda t} \mathcal{K}_i(t) dt \right) = \int_0^\infty e^{-\Re(\lambda)t} \cos(\Im(\lambda)t) \mathcal{K}_i(t) dt \leq \int_0^\infty \mathcal{K}_i(t) dt < 1.$$

Alors, il n'y a pas de solution complexe λ de $1 - \hat{\mathcal{K}}_i(\lambda) = 0$ avec $\Re(\lambda) > 0$.

Pour $u^0 = (0, 0, 0)$ 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

$$\Delta(\lambda) = (1 - N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(\lambda))(1 - N_2 \hat{\mathcal{K}}_2^*(\lambda))(1 - N_3 \hat{\mathcal{K}}_3^*(\lambda)) = 0. \quad (4.36)$$

De la proposition 4.1, nous déduisons les résultats suivants.

Proposition 4.2. *Pour $i \in \{1, 2, 3\}$, $1 - \hat{\mathcal{K}}_i^*(\lambda) = 0$ a une et une seule solution réelle positive si $\mathcal{R}_i > 1$. Si $\mathcal{R}_i < 1$, alors $1 - \hat{\mathcal{K}}_i^*(\lambda) = 0$ n'a pas de solution complexe λ avec $\Re(\lambda) > 0$.*

De la proposition 4.2, nous avons

Théorème 4.10. 1. *Si $\max_{1 \leq i \leq 3} (\mathcal{R}_i) < 1$, alors l'état d'équilibre trivial u^0 est stable.*

2. *Si $\max_{1 \leq i \leq 3} (\mathcal{R}_i) > 1$, alors l'état d'équilibre trivial u^0 est instable.*

Maintenant, nous allons étudier la stabilité de l'état d'équilibre chronique $u^c(a) = (u_1^c(a), u_2^c(a), u_3^c(a))$.

Nous avons

Théorème 4.11. *Si l'état d'équilibre chronique $u^{c1}(a) = (u_1^{c1}(a), u_2^{c1}(a), u_3^{c1}(a))$ existe, il est localement asymptotiquement stable si $\Delta(\lambda) \neq 0 \forall \lambda \in \mathbb{C}$ tel que $\Re \lambda \geq 0$. S'il existe $\lambda \in \mathbb{C}$, tel que $\Re \lambda > 0$ et $\Delta(\lambda) = 0$, alors nous avons l'instabilité de $u^{c1}(a)$.*

Lemme 4.9. *Soit $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$ et supposons que l'état d'équilibre chronique $u^{c1}(a) = (u_1^{c1}(a), u_2^{c1}(a), u_3^{c1}(a))$ existe. Alors, nous avons $(1 - \hat{\mathcal{K}}_i(0)) > 0$ et $N_i = \mathcal{R}_i^{-1}$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$.*

Preuve.

A partir des théorèmes 4.2-4.5, nous avons l'existence de $u(a)$.

Pour $i \in \{1, 2, 3\}$, on pose $b_i^0 := \sqrt{\mathcal{R}_i - 1}$, $b_i^* := \frac{b_i^0}{k_i}$ et $U_i^* := \frac{U_i}{\theta}$.

Alors $b_i = \theta_i b_i^0 = \theta \frac{b_i^0}{k_i} = \theta b_i^*$.

Nous avons

$$U_1 = \frac{b_1(\alpha\delta - \beta\gamma) + b_2(\gamma - \delta) + b_3(\beta - \alpha)}{(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma)} = \frac{\theta \left(b_1^*(\alpha\delta - \beta\gamma) + b_2^*(\gamma - \delta) + b_3^*(\beta - \alpha) \right)}{(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma)} = \theta U_1^*,$$

$$U_2 = \frac{b_1(\beta - \delta) + b_2(\delta - 1) + b_3(1 - \beta)}{(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma)} = \frac{\theta(b_1^*(\beta - \delta) + b_2^*(\delta - 1) + b_3^*(1 - \beta))}{(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma)} = \theta U_2^*,$$

$$U_3 = \frac{b_1(\gamma - \alpha) + b_2(1 - \gamma) + b_3(\alpha - 1)}{(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma)} = \frac{\theta(b_1^*(\gamma - \alpha) + b_2^*(1 - \gamma) + b_3^*(\alpha - 1))}{(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma)} = \theta U_3^*.$$

On pose $S_1 := K_{11}U_1 + K_{12}U_2 + K_{13}U_3 = k_1\theta(U_1^* + U_2^* + U_3^*) = k_1\theta b_1^* = \theta b_1^0$,

$S_2 := K_{21}U_1 + K_{22}U_2 + K_{23}U_3 = k_2\theta(U_1^* + \alpha U_2^* + \beta U_3^*) = k_2\theta b_2^* = \theta b_2^0$, et

$S_3 := K_{31}U_1 + K_{32}U_2 + K_{33}U_3 = k_3\theta(U_1^* + \gamma U_2^* + \delta U_3^*) = k_3\theta b_3^* = \theta b_3^0$.

Montrons que $N_i = \mathcal{R}_i^{-1}$. En fait, nous avons pour $i \in \{1, 2, 3\}$,

$$N_i = \frac{\theta^n}{\theta^n + S_i^n} = \frac{1}{\theta^n + (\theta b_i^0)^n} = \frac{1}{1 + (\mathcal{R}_i - 1)} = \mathcal{R}_i^{-1}.$$

De (4.31) et (4.32), nous avons

$$\hat{\mathcal{K}}_i(0) = N_i \hat{\mathcal{K}}_i^*(0) + H_{ii} \hat{\Pi}_i(0) = N_i \mathcal{R}_i + H_{ii} L_i. \quad (4.37)$$

Alors $1 - \hat{\mathcal{K}}_i(0) > 0$ si et seulement si $N_i \mathcal{R}_i + H_{ii} L_i < 1$, i.e. $H_{ii} L_i < 0$.

De plus, nous avons pour $i \in \{1, 2, 3\}$,

$$H_{ii} = \int_0^A \frac{\partial \phi_i}{\partial U_i}(a, U) u_i(a) da = \int_0^A \frac{-n \phi_{i,0}(a) \theta^n K_{ii} (K_{i1} U_1 + K_{i2} U_2)^{n-1}}{\left[\theta^n + (K_{i1} U_1 + K_{i2} U_2)^n \right]^2} u_i(a) da,$$

$$= \frac{-n \theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)}}{(\theta^n + S_i^n)^2} \int_0^A \phi_{i,0}(a) u_i(a) da = \frac{-n \theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)}}{(\theta^n + S_i^n)^2} \int_0^A \phi_{i,0}(a) u_i(0) \Pi_i(a) da.$$

Par conséquent,

$$H_{ii} = \frac{-n \theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)} u_i(0)}{(\theta^n + S_i^n)^2} \int_0^A \phi_{i,0}(a) \Pi_i(a) da = \frac{-n \theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)} B_i \mathcal{R}_i}{(\theta^n + S_i^n)^2}.$$

Et

$$H_{ii} L_i = - \frac{n \theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)} B_i \mathcal{R}_i L_i}{(\theta^n + S_i^n)^2} = - \frac{n \theta^n K_{ii} \theta^{(n-1)} b_i^{0(n-1)} B_i \mathcal{R}_i L_i}{(\theta^n + \theta^n b_i^{0n})^2} = - \frac{n \theta^n K_{ii} \theta^{(n-1)} b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i}{(\theta^n + \theta^n b_i^{0n})^2}$$

$$= - \frac{n \theta^n K_{ii} \theta^{(n-1)} b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i \theta U_i^*}{(\theta^n + \theta^n b_i^{0n})^2} = - \frac{n K_{ii} b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2}.$$

C'est-à-dire, $-\frac{n K_{ii} b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2} < 0$ est satisfaite lorsque l'état d'équilibre chronique $u^{c1}(a)$ existe.

Théorème 4.12. *Soit $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$, si l'état d'équilibre chronique $u^{c1}(a) = (u_1^{c1}(a), u_2^{c1}(a), u_3^{c1}(a))$ existe et $\det(\mathcal{J}) < 0$, alors il est instable.*

Preuve.

Nous avons

$$\begin{aligned}\Delta(0) &= (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(0)) \left[(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(0))(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(0)) - \beta\gamma H_{21} H_{31} \hat{\Pi}_2(0) \hat{\Pi}_3(0) \right] \\ &\quad - H_{12} \hat{\Pi}_1(0) \left[H_{21} \hat{\Pi}_2(0)(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(0)) + H_{31} \hat{\Pi}_3(0)(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(0)) + (\beta + \gamma) H_{21} H_{31} \hat{\Pi}_2(0) \hat{\Pi}_3(0) \right]. \\ \Delta(0) &= (1 - N_1 \mathcal{R}_1 - H_{11} L_1) \left[(1 - N_2 \mathcal{R}_2 - H_{22} L_2)(1 - N_3 \mathcal{R}_3 - H_{33} L_3) - \beta\gamma H_{21} H_{31} L_2 L_3 \right] \\ &\quad - H_{12} L_1 \left[H_{21} L_2 (1 - N_3 \mathcal{R}_3 - H_{33} L_3) + H_{31} L_3 (1 - N_2 \mathcal{R}_2 - H_{22} L_2) + (\beta + \gamma) H_{21} H_{31} L_2 L_3 \right].\end{aligned}$$

A partir du lemme 4.9, nous avons

$$\begin{aligned}\Delta(0) &= (-H_{11} L_1) \left[(-H_{22} L_2)(-H_{33} L_3) - \beta\gamma H_{21} H_{31} L_2 L_3 \right] \\ &\quad - H_{12} L_1 \left[H_{21} L_2 (-H_{33} L_3) + (H_{31} L_3)(-H_{22} L_2) + (\beta + \gamma) H_{21} H_{31} L_2 L_3 \right]. \\ \Delta(0) &= -(H_{11} L_1)(H_{22} L_2)(H_{33} L_3) + \beta\gamma (H_{11} L_1)(H_{21} L_2)(H_{31} L_3) \\ &\quad + (H_{12} L_1)(H_{21} L_2)(H_{33} L_3) + (H_{12} L_1)(H_{31} L_3)(H_{22} L_2) - (\beta + \gamma)(H_{12} L_1)(H_{21} L_2)(H_{31} L_3).\end{aligned}$$

En plus, nous avons

$$\begin{aligned}(H_{11} L_1)(H_{22} L_2)(H_{33} L_3) &= -\alpha\delta \prod_{i=1}^3 \left(\frac{nk_i b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2} \right), \\ (H_{11} L_1)(H_{21} L_2)(H_{31} L_3) &= -\prod_{i=1}^3 \left(\frac{nk_i b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2} \right), \\ (H_{12} L_1)(H_{21} L_2)(H_{33} L_3) &= -\delta \prod_{i=1}^3 \left(\frac{nk_i b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2} \right), \\ (H_{12} L_1)(H_{22} L_2)(H_{31} L_3) &= -\alpha \prod_{i=1}^3 \left(\frac{nk_i b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2} \right), \\ (H_{12} L_1)(H_{21} L_2)(H_{31} L_3) &= -\prod_{i=1}^3 \left(\frac{nk_i b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2} \right).\end{aligned}$$

Alors, nous avons

$$\Delta(0) = \prod_{i=1}^3 \left(\frac{nk_i b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2} \right) (\alpha\delta - \beta\gamma - \delta - \alpha + (\beta + \gamma)).$$

$$\Delta(0) = \prod_{i=1}^3 \left(\frac{nk_i b_i^{0(n-1)} \mathcal{R}_i U_i^*}{(1 + b_i^{0n})^2} \right) ((1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma)).$$

Par conséquent, $\Delta(0) < 0$ si et seulement si $(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma) < 0$.

Puisque $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \Delta(\lambda) = 1$, alors il existe au moins $\lambda^* \in \mathbb{R}_+^*$ tel que $\Delta(\lambda^*) = 0$. Par conséquent, nous avons l'instabilité de u^{c1} si $(1 - \alpha)(1 - \delta) - (1 - \beta)(1 - \gamma) < 0$, i.e. $\det(\mathcal{J}) < 0$.

L'état d'équilibre chronique $u^{c2}(a) = (u_1^{c2}(a), u_2^{c2}(a), 0)$ existe si $\mathcal{R}_i > 1$, pour $i \in \{1, 2\}$ dans ce cas, nous avons $H_{3j} = 0$, pour $j \in \{1, 2, 3\}$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état d'équilibre chronique u^{c2} est

$$\Delta(\lambda) = (1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) \left[(1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda)) - H_{12}H_{21}\hat{\Pi}_1(\lambda)\hat{\Pi}_2(\lambda) \right]. \quad (4.38)$$

Théorème 4.13. *Soit $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 2\}$, si l'état d'équilibre chronique $u^{c2}(a) = (u_1^{c2}(a), u_2^{c2}(a), 0)$ existe, il est instable.*

Preuve.

A partir du lemme 4.9, nous avons $\hat{\mathcal{K}}_3(0) < 1$. En plus, de (4.38) nous avons

$$\begin{aligned} \Delta(0) &= (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(0))(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(0)) - H_{21}H_{12}\hat{\Pi}_1(0)\hat{\Pi}_2(0) \\ &= (1 - N_1\mathcal{R}_1 - H_{11}L_1)(1 - N_2\mathcal{R}_2 - H_{22}L_2) - H_{21}H_{12}L_1L_2 \\ &= (H_{11}H_{22} - H_{21}H_{12})L_1L_2. \end{aligned}$$

Nous savons que, $H_{11} = H_{12}$ et $H_{21} = \frac{1}{\alpha}H_{22}$.

Alors,

$$\Delta(0) = \left(\frac{\alpha - 1}{\alpha} \right) H_{11}H_{22}L_1L_2 < 0.$$

Puisque $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \Delta(\lambda) = 1$, alors il existe au moins $\lambda^* \in \mathbb{R}_+^*$ tel que $\Delta(\lambda^*) = 0$. Par conséquent, nous avons l'instabilité de u^{c2} .

L'état d'équilibre chronique $u^{c3}(a) = (u_1^{c3}(a), 0, u_3^{c3}(a))$ existe si $\mathcal{R}_i > 1$, pour $i \in \{1, 3\}$ dans ce cas, nous avons $H_{2j} = 0$, pour $j \in \{1, 2, 3\}$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état d'équilibre chronique u^{c3} est

$$\Delta(\lambda) = (1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda)) \left[(1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) - H_{12}H_{31}\hat{\Pi}_1(\lambda)\hat{\Pi}_3(\lambda) \right]. \quad (4.39)$$

Théorème 4.14. *Soit $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 3\}$, si l'état d'équilibre chronique $u^{c3}(a) = (u_1^{c3}(a), 0, u_3^{c3}(a))$ existe, il est instable.*

Preuve.

A partir du lemme 4.9, nous avons $\hat{\mathcal{K}}_2(0) < 1$. En plus, de (4.39) nous avons

$$\begin{aligned}\Delta(0) &= (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(0))(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(0)) - H_{12}H_{31}\hat{\Pi}_1(0)\hat{\Pi}_3(0) \\ &= (1 - N_1\mathcal{R}_1 - H_{11}L_1)(1 - N_3\mathcal{R}_3 - H_{33}L_3) - H_{12}H_{31}L_1L_3 \\ &= (H_{11}H_{33} - H_{12}H_{31})L_1L_2.\end{aligned}$$

Nous savons que, $H_{11} = H_{12}$ and $H_{31} = \frac{1}{\delta}H_{33}$.

Alors,

$$\Delta(0) = \left(\frac{\delta - 1}{\delta}\right)H_{11}H_{33}L_1L_3 < 0.$$

Puisque $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \Delta(\lambda) = 1$, alors il existe au moins $\lambda^* \in \mathbb{R}_+^*$ tel que $\Delta(\lambda^*) = 0$. Par conséquent, nous avons l'instabilité de u^{c3} .

L'état d'équilibre blast $u^{b1}(a) = (0, u_2^{b1}(a), u_3^{b1}(a))$ existe si $\mathcal{R}_i > 1$, pour $i \in \{2, 3\}$ dans ce cas, nous avons $H_{1j} = 0$, pour $j \in \{1, 2, 3\}$.

Par conséquent, l'équation caractéristique de l'état d'équilibre blast u^{b1} est

$$\Delta(\lambda) = (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda)) \left[(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) - \beta\gamma H_{21}H_{31}\hat{\Pi}_2(\lambda)\hat{\Pi}_3(\lambda) \right]. \quad (4.40)$$

Théorème 4.15. *Si l'état d'équilibre blast $u^{b1}(a) = (0, u_2^{b1}(a), u_3^{b1}(a))$ existe et $\alpha\delta < \beta\gamma$, alors il est instable.*

Preuve.

A partir du lemme 4.9, nous avons $\hat{\mathcal{K}}_1(0) < 1$. En plus, de (4.40) nous avons

$$\begin{aligned}\Delta(0) &= (1 - \hat{\mathcal{K}}_2(0))(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(0)) - \beta\gamma H_{21}H_{31}\hat{\Pi}_2(0)\hat{\Pi}_3(0) \\ &= (1 - N_2\mathcal{R}_2 - H_{22}L_2)(1 - N_3\mathcal{R}_3 - H_{33}L_3) - \beta\gamma H_{21}H_{31}L_2L_3 \\ &= (H_{22}H_{33} - H_{21}H_{31})L_2L_3.\end{aligned}$$

Nous savons que, $H_{21} = \frac{1}{\alpha}H_{22}$ et $H_{31} = \frac{1}{\delta}H_{33}$.

Alors,

$$\Delta(0) = (\alpha\delta - \beta\gamma)H_{21}H_{31}L_2L_3 < 0.$$

Par conséquent, $\Delta(0) < 0$ if and only if $\alpha\delta - \beta\gamma < 0$

Puisque $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \Delta(\lambda) = 1$, alors il existe au moins $\lambda^* \in \mathbb{R}_+^*$ tel que $\Delta(\lambda^*) = 0$. Par conséquent, nous avons l'instabilité de u^{b_1} si $\alpha\delta < \beta\gamma$.

Lemme 4.10. *Soit $\mathcal{R}_i > 1$, $m_i = \min_{a \in (0, A)} \phi_{i,0}(a)$ et $a \in [0, A]$, alors $\mathcal{K}_i(a) \geq 0$ si et seulement si $n \leq \frac{m_i L_i}{\mathcal{R}_i - 1}$, pour $i \in \{1, 2, 3\}$.*

Preuve.

Pour $i \in \{1, 2, 3\}$, nous avons

$$\mathcal{K}_i(a) = N_i \mathcal{K}_i^*(a) + H_{ii} \Pi_i(a) = N_i \phi_{i,0}(a) \Pi_i(a) + H_{ii} \Pi_i(a) \geq 0 \text{ si et seulement si } \phi_{i,0}(a) \geq \frac{-H_{ii}}{N_i}.$$

Alors, à partir du lemme 4.9 nous avons pour $i \in \{1, 2, 3\}$,

$$\begin{aligned} \frac{-H_{ii}}{N_i} &= \frac{n\theta^n K_{ii} S_i^{(n-1)} B_i \mathcal{R}_i}{\mathcal{R}_i^{-1} (\theta^n + S_i^n)^2} = \frac{n\theta^n K_{ii} (\theta b_i^0)^{(n-1)} B_i \mathcal{R}_i^2}{(\theta^n + (\theta b_i^0)^n)^2} = \frac{nK_{ii} b_i^{0(n-1)} B_i \mathcal{R}_i^2}{\theta(1 + b_i^{0n})^2} \\ &= \frac{nK_{ii} b_i^{0(n-1)} B_i \mathcal{R}_i^2}{\theta(1 + (\mathcal{R}_i - 1))^2} = \frac{nK_{ii} b_i^{0(n-1)} B_i}{\theta} = \frac{nK_{ii} b_i^{0(n-1)} \frac{\theta b_i^0}{K_{ii} L_i}}{\theta} = \frac{n(\mathcal{R}_i - 1)}{L_i}. \end{aligned}$$

Par conséquent, nous obtenons $\phi_{i,0}(a) \geq \frac{n(\mathcal{R}_i - 1)}{L_i}$ ce qui est équivalent à

$$n \leq \frac{\phi_{i,0}(a) L_i}{(\mathcal{R}_i - 1)}.$$

Soit $m_i = \min_{a \in (0, A)} \phi_{i,0}(a)$, alors $n \leq \frac{m_i L_i}{\mathcal{R}_i - 1}$, pour $i \in \{1, 2, 3\}$.

Remarque 4.4. *Si $\mathcal{R}_i > 1$ pour $i \in \{1, 2, 3\}$, à partir du lemme 4.10 nous déduisons que \mathcal{K}_i satisfait la condition de la proposition 4.1.*

L'état d'équilibre non pathologique $u^p(a) = \left(\frac{\theta_1}{L_1} \sqrt[n]{\mathcal{R}_1 - 1} \Pi_1(a), 0, 0 \right)$ existe pour $\mathcal{R}_1 > 1$, 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 est

$$\Delta(\lambda) = (1 - \hat{\mathcal{K}}_1(\lambda))(1 - N_2 \hat{\mathcal{K}}_2^*(\lambda))(1 - N_3 \hat{\mathcal{K}}_3^*(\lambda)) = 0. \quad (4.41)$$

$$\begin{aligned}
\text{Où } N_2 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_2 U_1)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_2^n B_1^n L_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_2^n b_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_2^n \left(\frac{\theta}{k_1} \sqrt[n]{\mathcal{R}_1 - 1} \right)^n} \\
&= \frac{k_1^n}{k_1^n + k_2^n (\mathcal{R}_1 - 1)}, \text{ et} \\
N_3 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_3 U_1)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_3^n B_1^n L_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_3^n b_1^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_3^n \left(\frac{\theta}{k_1} \sqrt[n]{\mathcal{R}_1 - 1} \right)^n} \\
&= \frac{k_1^n}{k_1^n + k_3^n (\mathcal{R}_1 - 1)}.
\end{aligned}$$

Théorème 4.16. *Supposons que $\mathcal{R}_1 > 1$ et $n \leq \frac{m_1 L_1}{\mathcal{R}_1 - 1}$.*

1. *Si $\mathcal{R}_i < 1 + \left(\frac{k_i}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1) =: \mathcal{R}_i^*$, pour $i \in \{2, 3\}$ alors l'état d'équilibre non pathologique $u^p(a)$ est stable.*
2. *Si $\mathcal{R}_i > 1 + \left(\frac{k_i}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1) =: \mathcal{R}_i^*$, alors l'état d'équilibre non pathologique $u^p(a)$ est instable pour $i = 2$ ou $i = 3$.*

Preuve.

A partir de la proposition 4.1 et (4.41), nous déduisons que $u^p(a)$ est stable si $\hat{\mathcal{K}}_1(0) < 1$ et $N_i \hat{\mathcal{K}}_i^*(0) = N_i \mathcal{R}_i = \frac{k_1^n \mathcal{R}_i}{k_1^n + k_i^n (\mathcal{R}_1 - 1)} < 1$, pour $i \in \{2, 3\}$.

A partir du lemme 4.9 et (4.37), nous avons $\hat{\mathcal{K}}_1(0) < 1$. En plus, à partir de la proposition 4.1 nous avons $1 - N_i \hat{\mathcal{K}}_i^*(0) > 0$ si et seulement si $\mathcal{R}_i < \mathcal{R}_i^*$, pour $i \in \{2, 3\}$. Alors, nous avons la stabilité de $u^p(a)$ si $\mathcal{R}_i < \mathcal{R}_i^*$. Et si $\mathcal{R}_i > \mathcal{R}_i^*$ nous avons l'instabilité de $u^p(a)$, soit pour $i = 2$ ou $i = 3$.

L'état d'équilibre blast $u^{b_2}(a) = \left(0, \frac{\theta_2}{\alpha L_2} \sqrt{\mathcal{R}_2 - 1} \Pi_2(a), 0\right)$ existe si $\mathcal{R}_2 > 1$, 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 blast u^{b_2} est

$$\Delta^b(\lambda) = (1 - N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_2(\lambda))(1 - N_3 \hat{\mathcal{K}}_3^*(\lambda)) = 0. \quad (4.42)$$

$$\text{Où } N_1 = \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_1 U_2)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n B_2^n L_2^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{b_2}{\alpha}\right)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{\theta}{\alpha k_2} \sqrt{\mathcal{R}_2 - 1}\right)^n}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{\alpha^n k_2^n}{\alpha^n k_2^n + k_1^n (\mathcal{R}_2 - 1)}, \text{ et} \\
N_3 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (\gamma k_3 U_2)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \gamma^n k_3^n B_2^n L_2^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \gamma^n k_3^n \left(\frac{b_2}{\alpha}\right)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \gamma^n k_3^n \left(\frac{\theta}{\alpha k_2} \sqrt[n]{\mathcal{R}_2 - 1}\right)^n} \\
&= \frac{\alpha^n k_2^n}{\alpha^n k_2^n + \gamma^n k_3^n (\mathcal{R}_2 - 1)}.
\end{aligned}$$

Théorème 4.17. *Supposons que $\mathcal{R}_2 > 1$ et $n \leq \frac{m_2 L_2}{\mathcal{R}_2 - 1}$.*

1. *Si $\mathcal{R}_2 > 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1) =: \mathcal{R}_2^{**}$, et $\mathcal{R}_2 > 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{\gamma k_3}\right)^n (\mathcal{R}_3 - 1) =: \mathcal{R}_2^{***}$, alors l'état d'équilibre blast $u^{b_2}(a)$ est stable.*
2. *Si $\mathcal{R}_2 < 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1) =: \mathcal{R}_2^{**}$, ou $\mathcal{R}_2 < 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{\gamma k_3}\right)^n (\mathcal{R}_3 - 1) =: \mathcal{R}_2^{***}$, alors l'état d'équilibre blast $u^{b_2}(a)$ est instable.*

Preuve.

A partir de la proposition 4.1 et (4.42), nous déduisons que $u^{b_2}(a)$ est stable si $\hat{\mathcal{K}}_2(0) < 1$,

$$N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(0) = N_1 \mathcal{R}_1 = \frac{\alpha^n k_2^n \mathcal{R}_1}{\alpha^n k_2^n + k_1^n (\mathcal{R}_2 - 1)} < 1 \text{ et } N_3 \hat{\mathcal{K}}_3^*(0) = N_3 \mathcal{R}_3 = \frac{\alpha^n k_2^n \mathcal{R}_3}{\alpha^n k_2^n + \gamma^n k_3^n (\mathcal{R}_2 - 1)} < 1.$$

A partir du lemme 4.9 et (4.37), nous avons $\hat{\mathcal{K}}_2(0) < 1$. En plus, de la proposition 4.1 nous avons $1 - N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(0) > 0$ si et seulement si $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^{**}$ et $1 - N_3 \hat{\mathcal{K}}_3^*(0) > 0$ si et seulement si $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^{***}$.

Alors, nous avons la stabilité de $u^{b_2}(a)$ si $\mathcal{R}_2 > \max(\mathcal{R}_2^{**}, \mathcal{R}_2^{***})$. Et si $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^{**}$ ou $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^{***}$ nous avons l'instabilité de $u^{b_2}(a)$.

L'état d'équilibre blast $u^{b_3}(a) = \left(0, 0, \frac{\theta_3}{\delta L_3} \sqrt[n]{\mathcal{R}_3 - 1} \Pi_3(a)\right)$ existe si $\mathcal{R}_3 > 1$, 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 blast u^{b_3} est

$$\Delta^r(\lambda) = (1 - N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(\lambda))(1 - N_2 \hat{\mathcal{K}}_2^*(\lambda))(1 - \hat{\mathcal{K}}_3(\lambda)) = 0. \quad (4.43)$$

$$\text{Où } N_1 = \frac{\theta^n}{\theta^n + (k_1 U_3)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n B_3^n L_3^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{b_3}{\delta}\right)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + k_1^n \left(\frac{\theta}{\delta k_3} \sqrt[n]{\mathcal{R}_3 - 1}\right)^n}$$

$$= \frac{\delta^n k_3^n}{\delta^n k_3^n + k_1^n (\mathcal{R}_3 - 1)}, \text{ et}$$

$$\begin{aligned}
N_2 &= \frac{\theta^n}{\theta^n + (\beta k_2 U_3)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \beta^n k_2^n B_3^n L_3^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \beta^n k_2^n \left(\frac{b_3}{\delta}\right)^n} = \frac{\theta^n}{\theta^n + \beta^n k_2^n \left(\frac{\theta}{\delta k_3} \sqrt[n]{\mathcal{R}_3 - 1}\right)^n} \\
&= \frac{\delta^n k_3^n}{\delta^n k_3^n + \beta^n k_2^n (\mathcal{R}_3 - 1)}.
\end{aligned}$$

Théorème 4.18. *Supposons que $\mathcal{R}_3 > 1$ et $n \leq \frac{m_3 L_3}{\mathcal{R}_3 - 1}$.*

1. *Si $\mathcal{R}_3 > 1 + \left(\frac{\delta k_3}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1) =: \mathcal{R}_3^{**}$, et $\mathcal{R}_3 > 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\beta k_2}\right)^n (\mathcal{R}_2 - 1) =: \mathcal{R}_3^{***}$, alors l'état d'équilibre blast $u^{b_3}(a)$ est stable.*
2. *Si $\mathcal{R}_3 < 1 + \left(\frac{\delta k_3}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1) =: \mathcal{R}_3^{**}$, ou $\mathcal{R}_3 < 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\beta k_2}\right)^n (\mathcal{R}_2 - 1) =: \mathcal{R}_3^{***}$, alors l'état d'équilibre blast $u^{b_3}(a)$ est instable.*

Preuve.

A partir de la proposition 4.1 et (4.43), nous déduisons que $u^{b_3}(a)$ est stable si $\hat{\mathcal{K}}_3(0) < 1$,

$$N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(0) = N_1 \mathcal{R}_1 = \frac{\delta^n k_3^n \mathcal{R}_1}{\delta^n k_3^n + k_1^n (\mathcal{R}_3 - 1)} < 1 \text{ et } N_2 \hat{\mathcal{K}}_2^*(0) = N_2 \mathcal{R}_2 = \frac{\delta^n k_3^n \mathcal{R}_2}{\delta^n k_3^n + \beta^n k_2^n (\mathcal{R}_3 - 1)} < 1.$$

A partir du lemme 4.9 et (4.37), nous avons $\hat{\mathcal{K}}_3(0) < 1$. En plus, de la proposition 4.1, nous avons $1 - N_1 \hat{\mathcal{K}}_1^*(0) > 0$ si et seulement si $\mathcal{R}_3 > \mathcal{R}_3^{**}$ et $1 - N_2 \hat{\mathcal{K}}_2^*(0) > 0$ si et seulement si $\mathcal{R}_3 > \mathcal{R}_3^{***}$.

Alors, nous avons la stabilité de $u^{b_3}(a)$ si $\mathcal{R}_3 > \max(\mathcal{R}_3^{**}, \mathcal{R}_3^{***})$. Et si $\mathcal{R}_3 < \mathcal{R}_3^{**}$ ou $\mathcal{R}_3 < \mathcal{R}_3^{***}$ nous avons l'instabilité de $u^{b_3}(a)$.

Tableau des différents résultats d'existence et de stabilité des états d'équilibre

<i>Etats d'équilibre</i>	<i>Conditions d'existence</i>	<i>Stabilité ou Instabilité</i>
$u^0 = (0, 0, 0)$		<i>si</i> $\max_{1 \leq i \leq 3} (\mathcal{R}_i) < 1$ stabilité <i>si</i> $\max_{1 \leq i \leq 3} (\mathcal{R}_i) > 1$ instabilité
$u^{c1}(a) = (u_1^{c1}(a), u_2^{c1}(a), u_3^{c1}(a))$	Les conditions des théorèmes 4.1 – 4.5	<i>si</i> $\mathcal{R}_i > 1, i \in \{1, 2, 3\}$ <i>et</i> $\det(\mathcal{J}) < 0$ instabilité
$u^{c2}(a) = (u_1^{c2}(a), u_2^{c2}(a), 0)$	$\mathcal{R}_i > 1, i \in \{1, 2\},$ $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^*$ <i>et</i> $\mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^{**}$	instabilité
$u^{c3}(a) = (u_1^{c3}(a), 0, u_3^{c3}(a))$	$\mathcal{R}_i > 1, i \in \{1, 3\},$ $\mathcal{R}_3 < \mathcal{R}_3^*$ <i>et</i> $\mathcal{R}_3 > \mathcal{R}_3^{**}$	instabilité
$u^{b1}(a) = (0, u_2^{b1}(a), u_3^{b1}(a))$	$\mathcal{R}_i > 1, i \in \{2, 3\},$ <i>si</i> $\begin{cases} \alpha\delta > \gamma\beta, \\ \mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^{***} \text{ et } \mathcal{R}_3 < \mathcal{R}_3^{***} \end{cases}$ ou <i>si</i> $\begin{cases} \alpha\delta < \gamma\beta, \\ \mathcal{R}_2 > \mathcal{R}_2^{***} \text{ et } \mathcal{R}_3 > \mathcal{R}_3^{***} \end{cases}$	<i>si</i> $\alpha\delta < \gamma\beta$ instabilité
$u^{b2}(a) = (0, u_2^{b2}(a), 0)$	$\mathcal{R}_2 > 1$	$\mathcal{R}_2 > 1$ <i>et</i> $n \leq n_2$ <i>si</i> $\mathcal{R}_2 > \max(\mathcal{R}_2^{**}, \mathcal{R}_2^{***})$ stabilité <i>si</i> $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^{**}$ <i>ou</i> $\mathcal{R}_2 < \mathcal{R}_2^{***}$ instabilité
$u^{b3}(a) = (0, 0, u_3^{b3}(a))$	$\mathcal{R}_3 > 1$	$\mathcal{R}_3 > 1$ <i>et</i> $n \leq n_3$ <i>si</i> $\mathcal{R}_3 > \max(\mathcal{R}_3^{**}, \mathcal{R}_3^{***})$ stabilité <i>si</i> $\mathcal{R}_3 < \mathcal{R}_3^{**}$ <i>ou</i> $\mathcal{R}_3 < \mathcal{R}_3^{***}$ instabilité
$u^p(a) = (u_1^p(a), 0, 0)$	$\mathcal{R}_1 > 1$	$\mathcal{R}_1 > 1$ <i>et</i> $n \leq n_1$ <i>si</i> $\mathcal{R}_i < \mathcal{R}_i^*, i \in \{2, 3\}$ stabilité <i>si</i> $\mathcal{R}_i > \mathcal{R}_i^*, i = 2$ <i>ou</i> $i = 3$ instabilité

Avec,

$$\begin{aligned}
 \mathcal{R}_2^* &:= 1 + \left(\frac{k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1), & \mathcal{R}_2^{**} &:= 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1), & \mathcal{R}_2^{***} &:= 1 + \left(\frac{\alpha k_2}{\gamma k_3}\right)^n (\mathcal{R}_3 - 1), \\
 \mathcal{R}_3^* &:= 1 + \left(\frac{k_3}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1), & \mathcal{R}_3^{**} &:= 1 + \left(\frac{\delta k_3}{k_1}\right)^n (\mathcal{R}_1 - 1), & \mathcal{R}_3^{***} &:= 1 + \left(\frac{\delta k_3}{\beta k_2}\right)^n (\mathcal{R}_2 - 1), \\
 n_i &= \frac{m_i L_i}{\mathcal{R}_i - 1}, \quad i \in \{1, 2, 3\}.
 \end{aligned}$$

4.4 Simulations numériques

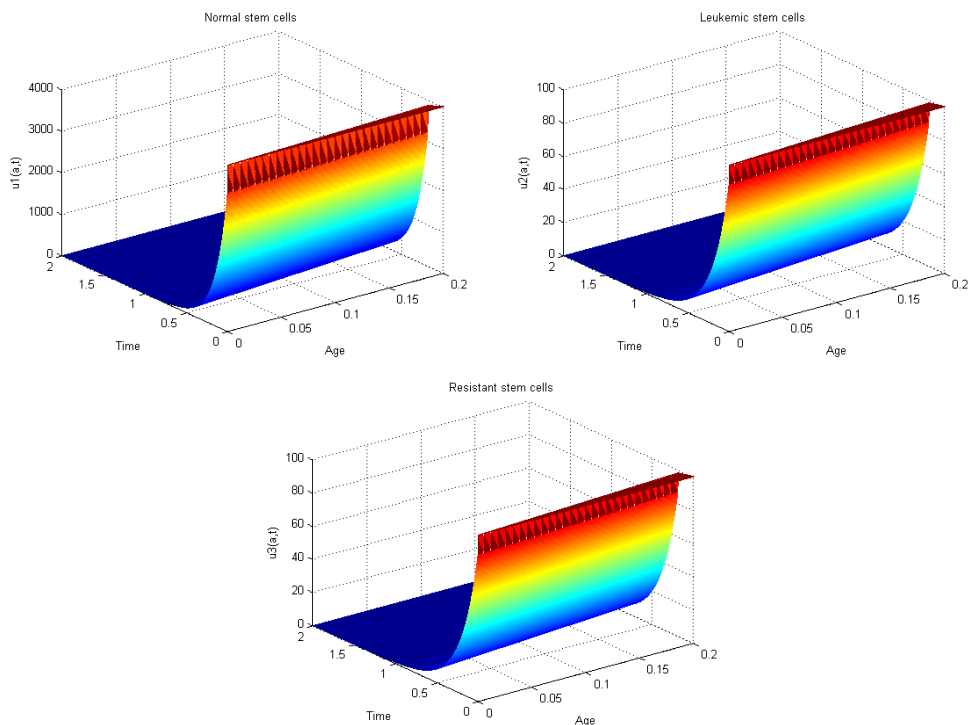


FIGURE 4.2 – Simulations des cellules souches normales, leucémiques et résistantes pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = 0.85 \times \exp(-a)$; $\phi_{2,0}(a) = 0.9 \times \exp(-a)$; $\phi_{3,0}(a) = 0.9 \times \exp(-a)$; $\mu_1 = 0.005$; $\mu_2 = 0.003$; $\mu_3 = 0.003$; $\theta = 1,62 \times 10^8$; $\alpha = 0.9$; $\beta = 0.04$; $\delta = 0.01$; $\gamma = 0.03$; $n = 2$; $k_1 = k_2 = k_3 = 1$; $c_1 = 0.85$; $c_2 = 0.9$; $c_3 = 0.9$. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 0.8458 < 1$, $\mathcal{R}_2 = 0.8973 < 1$, $\mathcal{R}_3 = 0.8973 < 1$, correspondant au seul état d'équilibre u^0 qui est stable (Th 4.10, 1). Dans ce cas, tous les types de cellules vont vers l'extinction.

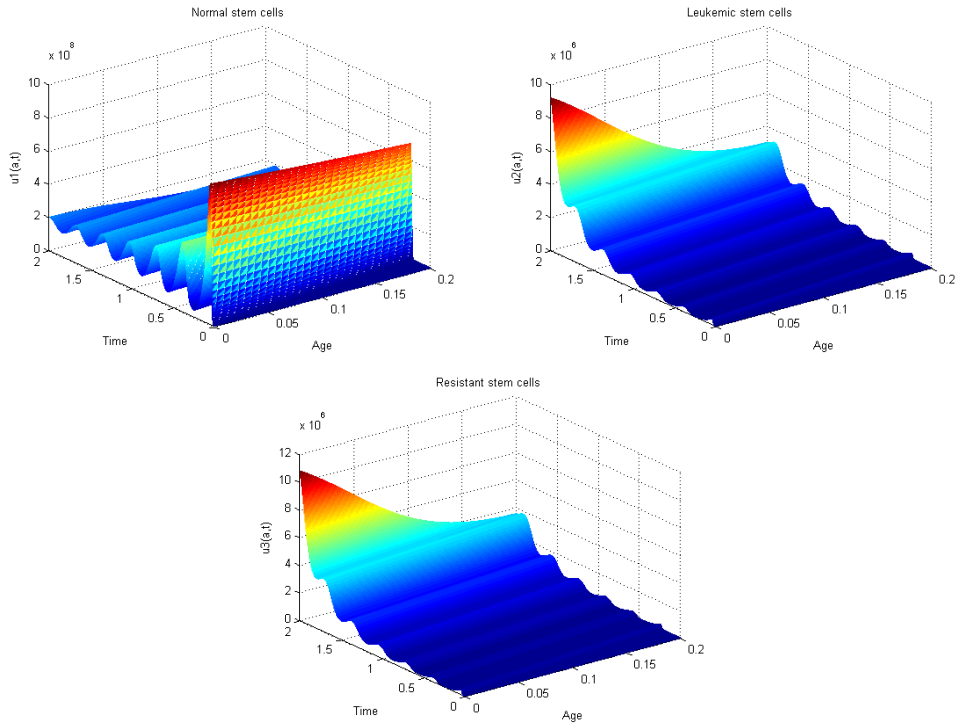


FIGURE 4.3 – Simulations des cellules souches normales, leucémiques et résistantes pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = 9.7 \times \exp(-a)$; $\phi_{2,0}(a) = 10 \times \exp(-a)$; $\phi_{3,0}(a) = 10 \times \exp(-a)$; $\mu_1 = 0.025$; $\mu_2 = 0.005$; $\mu_3 = 0.003$; $\theta = 1,62 \times 10^8$; $\alpha = 0.02$; $\beta = 0.04$; $\delta = 0.01$; $\gamma = 0.03$; $n = 1$; $k_1 = k_2 = k_3 = 1$; $c_1 = 9.7$; $c_2 = 10$; $c_3 = 10$. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 9.4634 > 1$, $\mathcal{R}_2 = 9.9502 > 1$, $\mathcal{R}_3 = 9.9701 > 1$, $\mathcal{R}_2^* = 9.4634$, $\mathcal{R}_2^{**} = 1.1693$, $\mathcal{R}_2^{***} = 6.9801$, $\mathcal{R}_3^* = 9.4634$, $\mathcal{R}_3^{**} = 1.0846$, $\mathcal{R}_3^{***} = 3.2376$. Ce qui signifie que u^0 est instable (Th 4.10, 2); u^{b_2} est stable (Th 4.17, 1); u^{b_3} est stable (Th 4.18, 1) et u^p est instable (Th 4.16, 2).

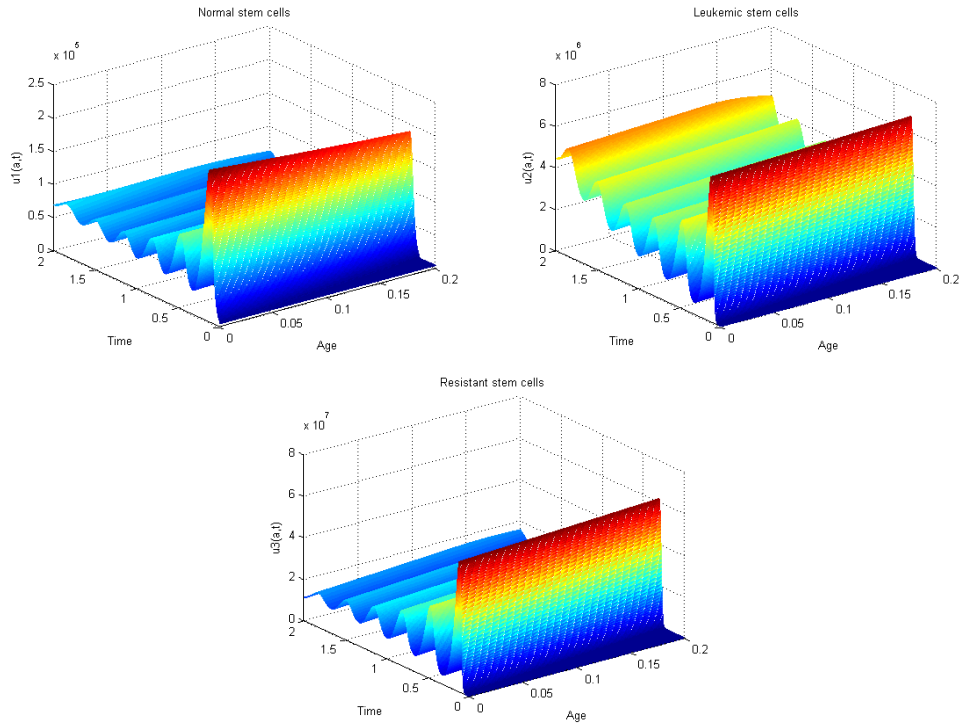


FIGURE 4.4 – Simulations des cellules souches normales, leucémiques et résistantes pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = 2 \times \exp(-a)$; $\phi_{2,0}(a) = 4 \times \exp(-a)$; $\phi_{3,0}(a) = 4.7 \times \exp(-a)$; $\mu_1 = 0.025$; $\mu_2 = 0.005$; $\mu_3 = 0.003$; $\theta = 1, 62 \times 10^8$; $\alpha = 0.52$; $\beta = 0.52$; $\delta = 0.63$; $\gamma = 0.8$; $n = 1$; $k_1 = 1$; $k_2 = k_3 = 6$; $c_1 = 2$; $c_2 = 4$; $c_3 = 4.7$. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 1.9512 > 1$, $\mathcal{R}_2 = 3.9801 > 1$, $\mathcal{R}_3 = 4.6859 > 1$, $\mathcal{R}_2^* = 6.7073$, $\mathcal{R}_2^{**} = 3.9801$, $\mathcal{R}_2^{***} = 3.4058$, $\mathcal{R}_3^* = 6.7073$, $\mathcal{R}_3^{**} = 4.6491$, $\mathcal{R}_3^{***} = 4.6491$. Ce qui signifie que u^0 est instable (Th 4.10, 2); u^{c_3} est instable (Th 4.14); u^{b_1} est instable (Th 4.15); u^{b_3} est stable (Th 4.18, 1) et u^p est instable (Th 4.16, 2).

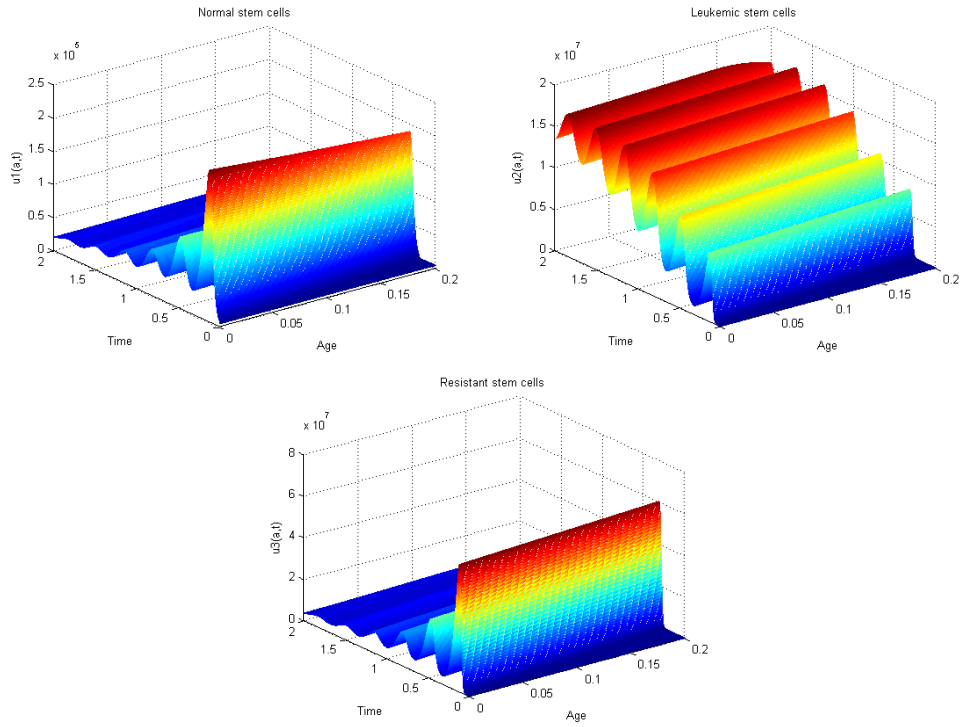


FIGURE 4.5 – Simulations des cellules souches normales, leucémiques et résistantes pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = 2 \times \exp(-a)$; $\phi_{2,0}(a) = 4 \times \exp(-a)$; $\phi_{3,0}(a) = 4.7 \times \exp(-a)$; $\mu_1 = 0.025$; $\mu_2 = 0.005$; $\mu_3 = 0.003$; $\theta = 1, 62 \times 10^8$; $\alpha = 0.52$; $\beta = 0.46$; $\delta = 0.66$; $\gamma = 0.63$; $n = 1$; $k_1 = 1$; $k_2 = k_3 = 6$; $c_1 = 2$; $c_2 = 4$; $c_3 = 4.7$. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 1.9512 > 1$, $\mathcal{R}_2 = 3.9801 > 1$, $\mathcal{R}_3 = 4.6859 > 1$, $\mathcal{R}_2^* = 6.7073$, $\mathcal{R}_2^{**} = 3.9801$, $\mathcal{R}_2^{***} = 4.0102$, $\mathcal{R}_3^* = 6.7073$, $\mathcal{R}_3^{**} = 4.8116$, $\mathcal{R}_3^{***} = 5.2351$. Ce qui signifie que u^0 est instable (Th 4.10, 2); u^{c_1} est instable (Th 4.4, 1); u^{b_2} est instable (Th 4.17, 2); u^{b_3} est instable (Th 4.18, 2) et u^p est stable (Th 4.16, 1).

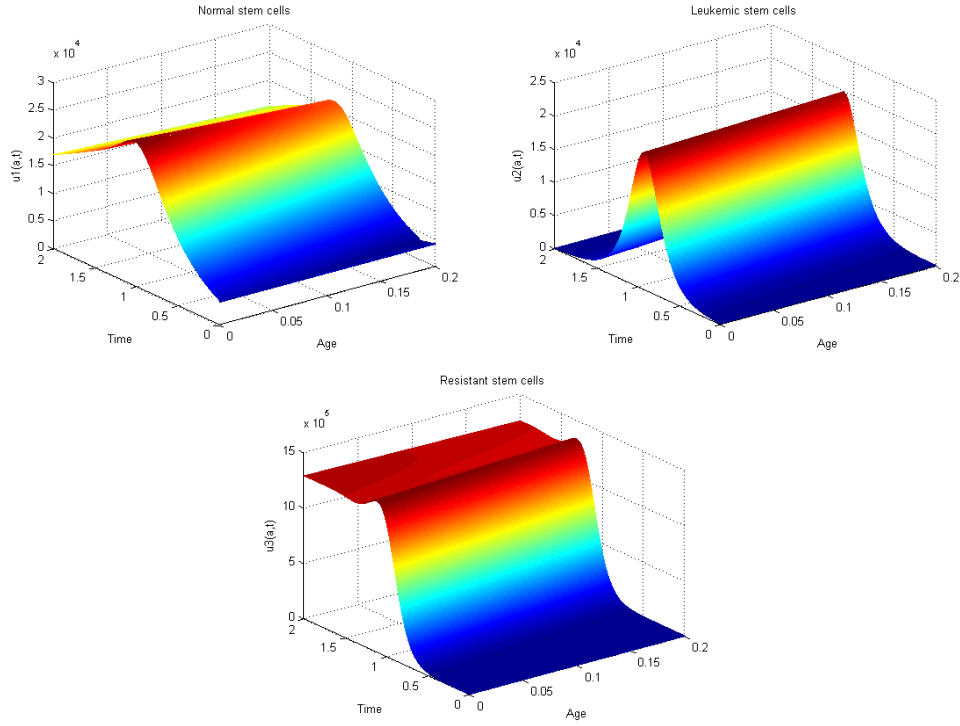


FIGURE 4.6 – Simulations des cellules souches normales, leucémiques et résistantes pour les paramètres : $\phi_{1,0}(a) = 1.1 \times \exp(-a)$; $\phi_{2,0}(a) = 1.2 \times \exp(-a)$; $\phi_{3,0}(a) = 1.3 \times \exp(-a)$; $\mu_1 = 0.025$; $\mu_2 = 0.005$; $\mu_3 = 0.003$; $\theta = 1,62 \times 10^8$; $\alpha = 0.35$; $\beta = 0.95$; $\delta = 0.7$; $\gamma = 0.8$; $n = 1$; $k_1 = 1$; $k_2 = k_3 = 6$; $c_1 = 1.1$; $c_2 = 1.2$; $c_3 = 1.3$. Nous avons $\mathcal{R}_1 = 1.0732 > 1$, $\mathcal{R}_2 = 1.1940 > 1$, $\mathcal{R}_3 = 1.2961 > 1$, $\mathcal{R}_2^* = 1.4390$, $\mathcal{R}_2^{**} = 1.1552$, $\mathcal{R}_2^{***} = 1.1309$, $\mathcal{R}_3^* = 1.4390$, $\mathcal{R}_3^{**} = 1.3073$, $\mathcal{R}_3^{***} = 1.1430$. Ce qui signifie que u^0 est instable (Th 4.10, 2); u^{c_2} est instable (Th 4.13); u^{b_1} est instable (Th 4.15); u^{b_2} est stable (Th 4.17, 1); u^{b_3} est stable (Th 4.18, 1) et u^p est stable (Th 4.16, 1).

4.5 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons considéré un modèle de leucémie avec la présence des cellules résistantes. Nous avons démontré l'existence d'une solution globale unique et positive. Nous avons trouvé les conditions d'existence des états d'équilibre et leur stabilité, nous avons montré l'importance des paramètres de compétition α , β , δ , γ , des coefficients de prolifération c_1 , c_2 , c_3 et des taux de mortalité μ_1 , μ_2 , μ_3 pour obtenir un état d'équilibre non trivial.

Nous avons considéré les différents états d'équilibre non triviaux, notamment les états d'équilibre chronique u^{c_1} , u^{c_2} et u^{c_3} ; les états d'équilibre blast u^{b_1} , u^{b_2} et u^{b_3} et enfin l'état d'équilibre non pathologique u^p .

Nous avons mis l'accent sur l'importance des taux de reproduction nets \mathcal{R}_i , ($i \in \{1, 2, 3\}$) des cellules souches normales, leucémiques et résistantes dans l'existence et la stabilité des états d'équilibre. En effet, dans ce chapitre nous avons introduit des seuils \mathcal{R}_i^* , \mathcal{R}_i^{**} , et \mathcal{R}_i^{***} , ($i \in \{1, 2, 3\}$) qui nous permettent de définir les zones de stabilité et d'instabilité. Dans le Tableau récapitulatif de la sous-section (4.3.1) nous résumons tous les résultats trouvés dans ce chapitre.

Nous remarquons que lorsque l'état d'équilibre trivial est stable, les états d'équilibre non triviaux n'existent pas et lorsque les états d'équilibre chroniques u^{c_2} et u^{c_3} existent, ils sont instables. Nous avons obtenu les conditions d'instabilité de l'état d'équilibre chronique u^{c_1} et l'état d'équilibre blast u^{b_1} .

Nous avons obtenu aussi les conditions pour l'existence et la stabilité de l'état d'équilibre non pathologique u^p et les états d'équilibre blasts u^{b_2} , u^{b_3} .

Nous notons aussi que dans le cas où les cellules résistantes sont égale à zéro, on obtient le cas de [9], [10] et [18].

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

Perspectives

Dans cette thèse nous avons développé un modèle mathématique décrivant une dynamique de population cellulaire structurée en âge. Cette dynamique concerne les cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et résistantes.

Dans un premier temps, nous avons considéré le modèle de Ainseba et Benosman [10] inspiré des travaux d'Adimy [5] et Dyson [38]. Nous avons étudié la dynamique des cellules souches hématopoïétiques normales et leucémiques.

Les chapitres 3 et 4 contiennent l'essentiel de nos travaux. Dans le chapitre 3, nous avons fait l'étude de l'existence et de la stabilité des états d'équilibre du modèle développé par Ainseba et Benosman [10] où ils ont étudié l'existence du contrôle optimal. En effet, nous avons mis en valeur le rôle important du paramètre de compétition α , les coefficients d'interaction k_i , ($i \in \{1, 2\}$) et les taux de reproduction nets \mathcal{R}_i , ($i \in \{1, 2\}$).

Par conséquent, dans le but de réduire voire d'éradiquer les cellules cancéreuses par un traitement médical, nous devons travailler sur les paramètres de mortalité μ_i , ($i \in \{1, 2\}$) et les paramètres de prolifération $\phi_{i,0}$, ($i \in \{1, 2\}$) qui apparaissent dans les taux de reproduction nets \mathcal{R}_i , ($i \in \{1, 2\}$).

Dans le chapitre 4, nous nous sommes intéressé à l'analyse mathématique d'un modèle structuré en âge comportant un système de trois équations aux dérivées partielles. Dans ce cas l'homéostasie dépend des cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et résistantes. Dans ce cas aussi nous avons mis en exergue l'importance des taux de reproduction nets \mathcal{R}_i , ($i \in \{1, 2, 3\}$) pour avoir l'existence et la stabilité des états d'équilibre.

En perspective, et à partir des résultats obtenus dans cette thèse il serait intéressant

d'étudier la stabilité globale des équilibres, et d'analyser la bifurcation de Hopf pour obtenir des solutions périodiques observées dans les simulations numériques en chapitres 3 et 4. Il est prévu de traiter une variété de modèles de la leucémie myéloïde chronique. Nous citons quelques uns :

- Modèles LMC avec contrôle.
- Modèles tenant compte des cellules quiescentes.
- Modèles avec retard.
- Modèles hybrides (contenant des équations aux dérivées partielles et des équations différentielles).
- Modèles tenant compte des mécanismes moléculaires.
- Modèles tenant compte de la combinaison de la chimiothérapie et de l'immunothérapie.

Bibliographie

- [1] A.S. Ackleh, H.T. Banks and K. Deng, *A finite difference approximation for a coupled system of nonlinear size-structured populations*, Nonlinear Analysis RWA, **50** (2002) 727-748.
- [2] M. Adimy and F. Crauste, *Existence, positivity and stability for a model of cellular proliferation*, Nonlinear Analysis RWA, **6** (2) (2005) 337-366.
- [3] M. Adimy, F. Crauste and C. Marquet, *Asymptotic behavior and stability switch for a mature-immature model of cell differentiation*, Nonlinear Analysis RWA, **11** (4) (2010) 2913-2929.
- [4] M. Adimy, F. Crauste and S. Ruan, *Stability and Hopf bifurcation in a mathematical model of pluripotent stem cell dynamics*, Nonlinear Analysis RWA, **6** (4) (2005) 651-670.
- [5] M. Adimy, O. Angulo, F. Crauste and J.C. López-Marcos, *Numerical integration of a mathematical model of hematopoietic stem cell dynamics*, Computers and Mathematics with Applications, **56** (3) (2008) 594-606.
- [6] M. Adimy, S. Bernard, J. Clairambault, F. Crauste, S. Génieys and L. Pujol-Menjouet, *Modelling the dynamics of normal and pathological haematopoiesis*, Hématologie, **14** (2008) 339-350.
- [7] Z.K. Agur, *Y. Optimizing Cancer Chemotherapy : From Mathematical Theories to Clinical Treatment*, New Chalendes for Cancer Systems, (2012) 285-299.
- [8] B. Aïnseba, *Age-dependent population dynamics diffusive systems*, Discrete & Continuous Dynamical Systems-B, **4** (4) (2004) 1233-1247.

- [9] B. Ainseba and C. Benosman, *Global dynamics of hematopoietic Stem cells and differentiated cells in a chronic myeloid leukemia model*, J. Math. Biol., **62** (6) (2011) 975-997.
- [10] B. Ainseba and C. Benosman, *CML dynamics : optimal control of age-structured stem cell population*, Mathematics and Computers in Simulation, **81** (10) (2010) 1962-1977.
- [11] W.P. Angerer, *An explicit representation of the Luria-Delbrück distribution*, Journal of Mathematical Biology, **42** (2001) 145-174.
- [12] V. Barroca, *Renouvellement des cellules souches : plasticité des progéniteurs germinaux et rôle du gène *Fancg* dans la fonction des cellules souches hématopoïétiques*, Thèse de doctorat, Laboratoire Gamétogenèse Apoptose et Génotoxicité, Université d'Orléans, 2009.
- [13] C. Benosman, *Contrôle de la Dynamique de la Leucémie Myéloïde Chronique par *Imatinib**, Thèse de doctorat, Université de Bordeaux 1, 2010.
- [14] M. Bichet, *Stratégie Thérapeutique dans la LMC : Arrêt du traitement : Mythe ou Réalité*, Thèse de doctorat, Université de Lorraine, 2016.
- [15] B.G. Birkhead, E.M. Rakin, S. Gallivan, L. Dones and R.D. Rubens, *A mathematical model of the development of drug resistance to cancer chemotherapy*, Eur. J. Cancer Clin. Oncol., **23** (1987) 1421-1427.
- [16] B.G. Birkhead and W.M. Gregory, *A mathematical model of the effects of drug resistance in cancer chemotherapy*, Math. Biosci., **72** (1984) 59-69.
- [17] T. Bondar and R. Medzhitov, *p53-Mediated hematopoietic stem and progenitor cell competition*, Cell Stem Cell, **6** (2010) 309-322.
- [18] M. Bouizem, B. Ainseba and A. Lakmeche, *Mathematical analysis of an age structured Leukemia model*, Communications on Applied Nonlinear Analysis, **25** (2018) 1-20.
- [19] A. Bouzinab, *Sur les modèles de croissance des populations avec dépendance en âge*, Thèse de Doctorat d'Etat Es Sciences, Centre Universitaire de Recherche Scientifique de Pau, Académie de Bordeaux, 1994.
- [20] H. Brezis, *Analyse fonctionnelle, Théorie et applications*, Dunod, Paris, 1999.

- [21] F.J. Burns and I.F. Tannock, *On the existence of a G_0 -phase in the cell cycle*, Cell Tissue Kinet., **3** (4) (1970) 321-34.
- [22] S. Busenberg, M. Iannelli and H. Thieme, *Global behaviour of an age-structured SIS epidemic model*, SIAM J. Appl. Math., **22** (4) (1991) 1065-1080.
- [23] S.N. Catlin, P. Gutterop and J.L. Abkowitz, *The kinetics of clonal dominance in myeloproliferative disorders*, Blood, **106** (8) (2005) 2688-2692.
- [24] D.S. Chen and I. Mellman, *Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle*, Immunity, **39** (2013) 1-10.
- [25] A.J. Coldman and J.H. Goldie, *Role of mathematical modeling in protocol formulation in cancer chemotherapy*, Cancer Treat. Rep., **69** (1985) 1041-1045.
- [26] C. Colijn and M.C. Mackey, *A mathematical model of hematopoiesis II. Cyclical neutropenia*, J. Theoret. Biol., **237** (2) (2005) 133-146.
- [27] F. Crauste, *Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles hyperboliques modélisant le processus de régulation des cellules sanguines. Applications aux maladies hématologiques cycliques*, Thèse de doctorat, Université de Pau et des pays de l'Adour, 2005.
- [28] F. Crauste, I. Demin, O. Gandrillon and V. Volpert, *Mathematical study of feedback control roles and relevance in stress erythropoiesis*, Journal of Theoretical Biology, **263** (2010) 303-316.
- [29] J.M. Cushing, *Existence and stability of equilibria in age-structured population dynamics*, J. Math. Biol., **20** (3) (1984) 259-276.
- [30] M.W. Deininger, J.M. Goldman and J.V. Melo, *The molecular biology of chronic myeloid leukemia*, Blood, **96** (2000) 3343-56.
- [31] A. Dewanji, E.G. Luebeck and S.H. Moolgavkar, *A generalized Luria-Delbruck model*, Math. Biosci., **197** (2005) 140-152.
- [32] D. Dingli and F. Michor, *Successful therapy must eradicate cancer stem cells*, Stem cells, **24** (12) (2006) 2603-2610.
- [33] D. Dingli, A. Traulsen and J.M. Pacheco, *Stochastic dynamics of hematopoietic tumor stem cells*, Cell Cycle, **6** (4) (2007) 461-466.

- [34] D. Dingli and J.M. Pacheco, *Ontogenic growth of the hematopoietic stem cell pool in humans*, Proc. R. Sci.B., **274** (1624) (2007) 2497-2501.
- [35] G. Doetsch, *Intoduction to the Theory and Application of the Laplace Transformation*, Springer-Verlag, 1974.
- [36] J.C. Dreyfus, *Un gène de résistance aux agents anticancéreux gouverne la synthèse d'une protéine de transport*, Médecine/Sciences, **3** (1987) 114-115.
- [37] B.J. Druker, M. Talpaz, D.J. Resta, B. Peng, E. Buchdunger and J.M. Ford, *Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia*, N. Engl. J. Med., **344** (14) (2001) 1031-1037.
- [38] J. Dyson, R. Vilella-Bressan and G.F. Webb, *Asynchronous exponential growth in an age structured population of proliferating and quiescent cells*, Mathematical Biosciences, **177** (2002) 73-83.
- [39] S. Faderl, M. Talpaz and Z. Estrov, *The Biology of Chronic Myeloid Leukemia*, N. Engl. J. Med., **341** (1999) 164-172.
- [40] S. Farber, R.D. Mercer, R.F. Sylvester and J.A. Wolff, *Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin)*, N. Eng. J. Med., **238** (1948) 787-793.
- [41] J. Foo and F. Michor, *Evolution of resistance to targeted anti-cancer therapies during continuous and pulsed administration strategies*, PLoS. Comput. Biol., **5** (2009) e1000557.
- [42] J. Foo and F. Michor, *Evolution of resistance to anti-cancer therapy during general dosing schedules*, J. Theor. Biol., **263** (2010) 179-188.
- [43] J. Foo and F. Michor, *Evolution of acquired resistance to anti-cancer therapy*, J. Theor. Biol., **21** (2014) 10-20.
- [44] S.A. Frank, *Somatic mosaicism and cancer : inference based on a conditional Luria-Delbruck distribution*, J. Theor. Biol., **223** (2003) 405-412.
- [45] L.Q. Gao and H.W. Hethcote, *Disease transmission models with density-dependent demographics*, J. Math. Biol., **30** (7) (1992) 717-731.
- [46] M.G. Garroni and M. Langlais, *Age dependent population diffusion with external constraints*, J. Math. Biol., **14** (1) (1982) 77-94.

- [47] A. Ghaffour, *Evaluation des explorations hématologiques dans le service de pédiatrie et aux UMCp de l'EHS (mère-enfant) de Tlemcen*, Thèse de doctorat, Université de Tlemcen, 2014.
- [48] A. Gilman, *The initial clinical trial of nitrogen mustard*, Am. J. Surg., **105** (1963) 574-578.
- [49] S. Giroux, *Analyse fonctionnelle de facteurs impliqués dans l'émergence des précurseurs hématopoïétiques de l'embryon de souris*, Thèse de doctorat, Université de Paris-sud XI, 2006.
- [50] J.M. Goldman and J.V. Melo, *Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment*, N. Engl. J. Med., **349** (2003) 1451-64.
- [51] L.S. Goodman, M.X. Wintrobe, W. Damshek and M.J. Goodman, *Nitrogen Mustard Therapy*, J. Am. Med. Assoc., **132** (1946) 126-132.
- [52] M.M. Gottesman, *Mechanisms of cancer drug resistance*, Annu. Rev. Med., **53** (2002) 615-627.
- [53] M. Govaert, *Imatinib : les débuts de la thérapie ciblée en oncologie Bataille juridique autour de son brevet en Inde*, Thèse de doctorat, Université de Lille 2, 2017.
- [54] F. Guilhot, C. Chastang and M. Michallet, *Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group*, N. Engl. J. Med., **337** (1997) 223-229.
- [55] D. Guyotat, *Cellules souches hématopoïétiques*, Transfusion Clinique et Biologique, **10** (3) (2003) 206-208.
- [56] S.M. Graham, *Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro*, Blood, **99** (1) (2002) 319-325.
- [57] A. Gratwohl, H. Baldomero, J. Passweg, *The role of hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia*, Ann. Hematol., **94** (2) (2015) 177-186.
- [58] D. Greenhalgh, S.O. Londen and O. Staffans, *Volterra Integral and Functional Equations*, Cambridge University Press, Cambridge, 1990.

- [59] W.M. Gregory, B.G. Birkhead and R.L. Souhami, *A mathematical model of drug resistance applied to treatment for small-cell lung cancer*, J. Clin. Oncol., **6** (1988) 457-461.
- [60] B. Gwiazdowska, J. Tolwinski, W. Bulski, *Marie Curie-Sklodowska et l'institut de Radium de Varsovie*, Cancer/Radiothérapie, **3** (1) (1999) 13-18.
- [61] I. Gyori, S. Michelson and J. Leith, *Time-dependent subpopulation induction in heterogeneous tumors*, Bull. Math. Biol., **50** (1988) 681-696.
- [62] H. Haeno, Y. Iwasa and F. Michor, *The evolution of two mutations during clonal expansion*, Genetics, **177** (2007) 2209-2221.
- [63] E.A. Hahn and al., *Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine : results from the IRIS Study*, J. Clin. Oncol., **21** (2003) 2138-2146.
- [64] P. Hahnfeldt, J. Folkman and L. Hlatky, *Minimizing long-term tumor burden : the logic for metronomic chemotherapeutic dosing and its antiangiogenic basis*, J. Theor. Biol., **220** (2003) 545-554.
- [65] L. Han and A. Pugliese, *Epidemics in two competing species*, Nonlinear Analysis RWA, **10** (2009) 723-744.
- [66] O. Hantschel and G. Superti-Furga, *Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases*, Nature Reviews Molecular Cell Biology, **5** (2004) 33-44.
- [67] W. Hryniuk, *Dosage parameters in chemotherapy of breast cancer*, Breast Dis, **14** (2001) 21-30.
- [68] Y. Iwasa, M.A. Nowak and F. Michor, *Evolution of resistance during clonal expansion*, Genetics, **172** (2006) 2557-2566.
- [69] 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.
- [70] 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.

- [71] J. Kaeda, D. O'Shea, R.M. Szydlo, E. Olavarria, F. Dazzi and al., *Serial measurement of BCR-ABL transcripts in the peripheral blood after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia : an attempt to define patients who may not require further therapy*, Blood, **107** (2006) 4171-4176.
- [72] B. Kaleem, S. Shahab, N. Ahmed and T.S. Shamsi, *Chronic Myeloid Leukemia - Prognostic Value of Mutations*, Asian Pacific journal of cancer prevention, **17** (2015) 7415-7423.
- [73] C. Kerdelhue and J.Y. Rasplus, *Le séquençage des acides nucléiques et les méthodes d'analyse des données moléculaires en phylogénie*, Bulletin de la Société Entomologique de France, 2002.
- [74] R.K. Khouri, G. Rigotti, R.K. Khouri Jr and al., *Tissue-Engineered Breast Reconstruction with Brava-Assisted Fat Grafting : A 7-Year, 488-Patient, Multicenter Experience*, Plastic and Reconstructive Surgery, **135** (2015) 643-658.
- [75] D. Kirschner and J.C. Panetta, *Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction*, J. Math. Biol., **37** (1998) 235-252.
- [76] N.L. Komarova and D. Wodarz, *Drug resistance in cancer : principles of emergence and prevention*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., **102** (2005) 9714-9719.
- [77] N.L. Komarova and D. Wodarz, *Effect of cellular quiescence on the success of targeted CML therapy*, PLoS One, **2** (2007) e990.
- [78] N.L. Komarova and V. Mironov, *On the role of endothelial progenitor cells in tumor neovascularization*, J. Theor. Biol., **235** (2005) 338-349.
- [79] 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, (1959), 173-82.
- [80] D.E. Lake and C.A. Hudis, *High-dose chemotherapy in breast cancer*, Drugs, **64** (2004) 1851-1860.
- [81] A. Lakmeche and O. Arino, *Nonlinear mathematical model of pulsed-therapy of heterogeneous tumors*, Nonlinear Analysis RWA, **2** (4) (2001) 455-465.
- [82] AH. Lakmeche, M. Helal and A. Lakmeche, *Pulsed chemotherapy model*, Electronic Journal of Mathematical Analysis and Applications, **2** (1) (2014) 127-148.

- [83] O. Lavi, M.M. Gottesman and D. Levy, *The dynamics of drug resistance : A mathematical perspective*, Drug Resistance Updates, **15** (2012) 90-97.
- [84] T. Leguay and F.X. Mahon, *Leucémie myéloïde chronique*, EMC-Hématologie, **2** (3) (2005) 187-205.
- [85] C.R. Lestienne, F.X. Mahon and Claude Preudhomme, *Origines de la résistance au traitement par imatinib mésylate :un exemple riche d'enseignements*, Médecine/Sciences, **20** (2004) 1125-1130.
- [86] F. Lucien, P.P. Pelletier, R.R. Lavoie, D. Arsenault and al., *Hypoxia-induced mobilization of NHE6 to the plasma membrane triggers endosome hyperacidification and chemoresistance*, Nature Communications, **8** (2017) 10-38.
- [87] S.E. Luria and M. Delbrück, *Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance*, Genetics, **28** (1943) 491-511.
- [88] M.C. Mackey, *A unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis*, Blood, **51** (5) (1978) 941-956.
- [89] M.C. Mackey, *Mathematical models of hematopoietic cell replication and control. The Art of Mathematical Modelling : Case Studies in Ecology, Physiology and Biofluids (H.G. Othmer, F.R. Adler, M.A. Lewis, and J.C. Dallon eds)*, Prentice Hall, (1997) 149-178.
- [90] F.X. Mahon, M.W. Deininger and B. Schultheis, *Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571 : diverse mechanisms of resistance*, Blood, **96** (2000) 1070-1079 .
- [91] P.H. Malthus, *An Essay on the Principe of Population*, (First edition), London, 1798.
- [92] M. Mauzon, *Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques*, Thèse de doctorat, Université Henri Poincare de Nancy 1, 2011.
- [93] B.S. McEwen and J.C. Wingfield, *What is in a name ? Integrating homeostasis, allostasis and stress*, Hormones and Behavior, **57** (2010) 105-111.

- [94] L. Meijer, *Le cycle de division cellulaire et sa régulation*, *Oncologie*, **5** (2003) 311-326.
- [95] S. Michelson, B.E. Miller, A.S. Glicksman and J.T. Leith, *Tumor microecology and competitive interactions*, *J. Theor. Biol.*, **128** (1987) 233-246.
- [96] S. Michelson and J.T. Leith, *Unexpected equilibria resulting from differing growth rates of subpopulations within heterogeneous tumors*, *Math. Biosci.*, **91** (1988) 119-129.
- [97] S. Michelson and J.T. Leith, *Tumor heterogeneity : a review of the theory*, *Drug News Perspect*, **6** (1993) 655-661.
- [98] F. Michor, T.P. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N. Shah, C.L. Sawyers and M.A. Nowak, *Dynamics of chronic myeloid leukemia.*, *Nature*, **435** (2005) 1267-1270.
- [99] F. Michor, *Evolutionary dynamics of cancer*, These de doctorat, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, 2005.
- [100] F.E. Nicolini, S. Ducastelle and S. Corm, *Résistances à l'imatinib mésylate par mutation BCR-ABL au cours de la leucémie myéloïde chronique. Quelle stratégie adopter ?*, *Hématologie*, **13** (2007) 457-464.
- [101] L. Norton and R. Simon, *Growth curve of an experimental solid tumor following radiotherapy*, *J. Natl. Cancer Institue*, **58** (1977) 1735-1741.
- [102] A. Olshen, M. Tang, J. Cortes, M. Gonen, T. Hughes, S. Branford, A. Quintás-Cardama and F. Michor, *Dynamics of chronic myeloid leukemia response to dasatinib, nilotinib, and high-dose imatinib*, *haematologica*, **99** (2014) 1700-1709.
- [103] A.G. d'Onforio and S.Gattoni, *The Norton-Simon hypothesis and the onset of non-genetic resistance to chemotherapy induced by stochastic fluctuations*, *Physica A. Statistical Mechanics and it's Applications*, **39** (2012).
- [104] J.C. Panetta, *A mathematical model of periodically pulsed chemotherapy : Tumor recurrence and metastasis in a competitive environment*, *Bulletin of Mathematical Biology*, **58** (1996) 425-447.
- [105] J.C. Panetta, *A Logistic Model of Periodic Chemotherapy with Drug Resistance*, *Appl. Math. Lett.*, **10** (1997) 123-127.

- [106] J.C. Panetta, *A mathematical model of drug resistance : Heterogeneous tumors*, Mathematical, Biosciences, **147** (1998) 41-61.
- [107] A.B. Patel, B.W. Wilds and M.W. Deininger, *Treating the chronic-phase chronic myeloid leukemia patient : which TKI, when to switch and when to stop ?*, Expert Review of Hematology, **10** (2017) 659-674.
- [108] C. Preudhomme, J.M. Cayuela, J.C. Chomel, S. Corm, S. Hayette and F.X. Mahon, *Recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hémopathies malignes à chromosome Philadelphie*, Hematologie, **16** (2010) 65-79.
- [109] L. Pujo-Menjouet, S. Bernard and M.C. Mackey, *Long period oscillations in a G_0 model of hematopoietic stem cells*, SIAM J. Appl. Dynam. Syst., **4** (2) (2005) 312-332.
- [110] L. Pujo-Menjouet and M.C. Mackey, *Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia*, Comptes Rendus Biologies, **327** (3) (2004) 235-244.
- [111] I.A. Rodriguez, N.L. Komarova and D. Wodarz, *Tumor growth dynamics : insights into evolutionary processes*, Trends Ecol. Evol., **28** (2013) 597-604.
- [112] I. Roeder, M. Horn, I. Glauche, A. Hochhaus, M. Mueller and M. Loeffler, *Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia : functional insights and clinical implications*, Nature Medecine, **12** (2006) 1181-1184.
- [113] R. Rosen, *Role of mathematical modeling in protocol formulation in cancer chemotherapy*, Cancer Treat. Rep., **70** (1986) 1461-1462.
- [114] P. Rousselot, *Critères et traitement des réponses insuffisantes à l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique*, Hématologie, **12** (2006) 19-25.
- [115] D.G. Savage and J.M. Goldman, *Allografting for chronic myeloid leukemia*, Curr. Opin. Hematol., **4** (1997) 369-76.
- [116] C. Sawyers, *Targeted cancer therapy*, Nature, **432** (2004) 294-297.
- [117] N. Sorel, E. Cayssials, F. Brizard and J.C. Chomel, *Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique*, Ann. Biol. Clin., **75** (2017) 129-45.

- [118] R.L. Souhami, W.M. Gregory and B.G. Birkhead, *Mathematical models in high-dose chemotherapy*, *Antibiot. Chemother.*, **41** (1988) 21-28.
- [119] R. Spiegel. Murray, *Analyse de Fourier et Application Aux problèmes De Valeurs Aux Limites*, Serie Schaum McGraw-Hill Inc. New York, 1974.
- [120] M. Talpaz, H. Kantarjian, R. Kurzrock, J.M. Trujillo and J.U. Gutterman, *Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. Philadelphia chromosome-positive patients*, *Ann. Intern. Med.*, **114** (1991) 532-538.
- [121] M. Talpaz, H. Kantarjian, R. Kurzrock and J.U. Gutterman, *Recent advances in the therapy of chronic myelogenous leukemia*, *Important advances in oncology*, **114** (1988) 297-321.
- [122] M. Tang, J. Foo, M. Gonen, J. Guilhot, F.X. Mahon and F. Michor, *Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to disparate outcomes of imatinib discontinuation trials*, *Haematologica*, **97** (10) (2012) 1553-1561.
- [123] V.B. Teif and K. Bohinc, *Condensed DNA : Condensing the concepts*, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **105** (2011) 208-222.
- [124] J.E. Till and E.A. McCulloch, *A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells*, *Radiat. Res.*, **14** (1961) 213-222.
- [125] C. Tomasetti, *On the probability of random genetic mutations for various types of tumor growth*, *Bull. Math. Biol.*, **74** (2012) 1379-1395.
- [126] W. Vainchenker and J. Reiffers, *Thérapie cellulaire*, Collection FMC hématologie, Edition, John Libbey Eurotext, 2005.
- [127] E. Venturino, *Nonlinearly interacting age-dependent populations*, *Comput. Math. Applic.*, **13** (9-11) (1987) 901-911.
- [128] G.F. Webb, *Theory of nonlinear age-dependent population dynamics*, Marcel Dekker, New York, 1985.
- [129] P.J. Welch and J. Wang, *A C-terminal protein-binding domain in the retinoblastoma protein regulates nuclear c-Abl tyrosine kinase in the cell cycle*, *Cell*, **75** (1993) 779-90.

في هذه الأطروحة، نعتبر نماذج رياضية مكونة من معادلات تفاضلية جزئية تصف ديناميكيات مجموعة الخلايا الجذعية المكونة للدم في سرطان الدم النخاعي المزمن. تصف النماذج تطور الخلايا الجذعية المكونة للدم الطبيعية، السرطانية والسرطانية المقاومة. أولاً، نبرهن على الوجود الشامل والوحيد للحلول الموجبة. بعد ذلك، ندرس شروط وجود واستقرار حالات التوازن. وأخيراً، نقدم محاكاة عددية لتوضيح نتائجنا.

الكلمات المفتاحية: الخلايا الجذعية المكونة للدم، اللوكيميا النخاعية المزمنة، المعادلات التفاضلية الجزئية، نماذج منظمة من حيث السن، حالات التوازن، وجود الحلول الموجبة، الاستقرار.

RESUME

Dans cette thèse, nous considérons des modèles mathématiques composés d'équations aux dérivées partielles décrivant la dynamique de populations de cellules souches hématopoïétiques dans le cas de la maladie de la leucémie myéloïde chronique. Les modèles décrivent l'évolution des cellules souches hématopoïétiques normales, leucémiques et leucémiques résistantes. Nous démontrons, tout d'abord, l'existence globale et l'unicité de solutions positives. Puis, nous étudions les conditions d'existence et de stabilité des états d'équilibre. Enfin, des simulations numériques sont données pour illustrer nos résultats.

Mots clé: Cellules souches hématopoïétiques, Leucémie myéloïde chronique, Equations aux dérivées partielles, Modèles structurés en âge, Etats d'équilibre, Existence de solutions positives, Stabilité, Simulations numériques.

ABSTRACT

In this thesis, we consider a mathematical models composed by a partial differential equations describing the dynamics of hematopoietic stem cell population in the chronic myeloid leukemia diseases. The models describe the evolution of normal, leukemic and leukemic resistant hematopoietic stem cells. First, we prove the global existence and uniqueness of a positive solutions. After that, we investigate conditions for existence and stability of steady states. Finally, numerical simulations are given to illustrate our results.

Key words: Hematopoietic stem cells, Chronic myeloid leukemia, Partial differential equations, Age-structured models, Steady states, Existence of positive solutions, Stability, Numerical simulations.