

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 : Nacéra BOUIZEM

Spécialité : Mathématiques

Option : Systèmes dynamiques

Intitulée

Modèles mathématiques sur le cancer

Soutenue le : 15/12/2020

Devant le jury composé de :

Président: Soufiane MOKKEDEM, Pr à l'Université Djillali LIABES Sidi Bel Abbas.

Examineurs: Bedr'Eddine AINSEBA, Pr à l'Université de Bordeaux France.

Sidi Mohamed BOUGUIMA, Pr à L'Université Abou bekr BELKAID Tlemcen.

Habib HABIB , M. C. A. à 'Université Djillali LIABES Sidi Bel Abbas.

Mustapha YEBDRI Pr à L'Université Abou Bekr BELKAID Tlemcen.

Directeur de thèse: Abdelkader LAKMECHE Pr à L'Université Djillali LIABES Sidi Bel Abbas.

Année universitaire 2019 / 2020

Dedicace

A mes très chères parents que j'aime.

A ma très chère soeur Amara et son mari Nadjib Sid Ali.

A tous mes frères en particulier Boubekour Seddik et à tous les membres de ma famille chacun par son nom ici et en France précisément mon oncle Salah, ma tante Rabia ; Zakia, Fatine et tante Rahma.

Remerciements

J'aimerais remercier mon encadreur le professeur Abdelkader LAKMECHE pour m'avoir donné la chance de travailler sur un sujet tout aussi intéressant que passionnant et pour son suivi permanent enrichi de beaucoup d'encouragements. Il a été disponible jusqu'au bout ne négligeant aucun détail.

Merci au professeur Soufiane Mokkedem, il me fait honneur de presider le jury.

Je remercie le professeur Bedreddine AINSEBA pour m'avoir appris à être plus autonome en se basant sur la littérature, il m'a donné le courage d'affronter toutes les complications comme les simulations numériques par exemple, et grâce à DIEU et à lui j'étais toujours la bienvenue au laboratoire de recherche C.N.R.S de l'institut de mathématiques de Bordeaux France, ainsi je remercie profondément Mme Ingrid ROCHEL, Mme Muriel MICHEL, Mme Muriel HACHEMI de m'avoir bien accueillie.

Je remercie infiniment le professeur Sidi Mohamed BOUGUIMA et il me fait un grand honneur qu'il soit membre de jury.

Je remercie Mr Habib HABIB d'avoir accepté d'examiner ma thèse.

Mes remerciements aussi sincères que profonds s'adressent au professeur Mustapha YEB-DRI pour avoir accepté d'expertiser ce travail et il me fait un grand honneur qu'il soit membre de jury.

Ma gratitude s'adresse à Mr Mekki HOUBAD, Mr Lotfi MOUHADJER et à Mr Yazid BENSID pour leur aide, conseil et leur disponibilité permanente.

Mes remerciements vont également à tous les membres de ma famille précisément Nadjia Mous, Khdidja Bourdim, Hadjera Bouizem, Zakia Souali, mes tantes Aicha et Hadhoum, Faiza Benais, Sara Bourdim et Saadia Belabassi.

Enfin je remercie mes meilleurs amis pour leur soutien quotidien infailible Fatima Dib, Naouel Belkhir, Meriem Houalef, Meriem Amrani, Meriem Kada Kloucha, Fadela Sehouli, Zakia Belabid, Lamia Boubekour et Faiza Debal.

Table des matières

1	Partie biologique	8
1.0.1	Différents types de cellules souches	9
1.0.2	Origine des cellules souches	10
1.0.3	L'hématopoïèse	11
1.0.4	Les compartiments de l'hématopoïèse	12
1.0.5	Cycle cellulaire	13
1.0.6	Les cellules sanguines	14
1.0.7	La leucémie	15
1.0.8	La leucémie myéloïde chronique	16
1.0.9	Traitement par l'Imatinib (Glivec)	17
1.0.10	La résistance à la chimiothérapie	19
2	Préliminaires	20
2.1	Théorème de Cauchy- Lipschitz	20
2.2	Théorème général d'existence et unicité de solution du problème de Cauchy avec contrôle	20
2.3	Stabilité au sens de Lyapunov	22
2.3.1	Stabilités locale et globale	22
2.3.2	Fonction de Lyapunov et stabilité	23
2.4	Diagonalisation	24
2.5	Théorème du point fixe de Banach	24
2.6	Equations différentielles à retard	25
2.7	Définition du contrôle optimal	25
2.7.1	Le principe du maximum de Pontryagin	26
2.7.2	Définition de la fonction switching	27
2.7.3	Condition de Legendre-Clebsch généralisée	27
2.7.4	Définition du contrôle singulier	28
3	Analyse de la stabilité du modèle de leucémie avec résistance	29
3.1	Le problème bien posé	30
3.2	Etude de la stabilité des équilibres	31
3.2.1	La stabilité locale des points d'équilibre	37
3.2.2	La stabilité globale des points d'équilibre	43
3.3	Cas particulier ($g_0 = g_{0r}$)	49
3.4	Conclusions	50

4	Contrôle pour un modèle de leucémie avec résistance	52
4.1	Problème du contrôle optimal	52
4.1.1	Calcul de l'adjoint	53
4.1.2	Calcul du contrôle optimal	57
4.2	Contrôle singulier pour (4.1)	60
4.3	Les simulations numériques	66
4.3.1	Les simulations numériques sans contrôle	66
4.3.2	Les simulations numériques avec contrôle	68
4.3.3	Interprétations des simulations numériques	70
4.4	Conclusions	70
4.5	Annexe	70
5	Modèle de leucémie avec retard	77
5.1	L'existence et l'unicité des solutions positives	78
5.2	L'existence des états d'équilibre	78
5.3	Stabilité des équilibres	82
5.3.1	Stabilité de E_0	82
5.3.2	Stabilité de E_1	83
5.3.3	Stabilité de E_2	84
5.3.4	L'instabilité de E_3	86
5.4	Conclusions	90
6	Perspectives	91
	Bibliographie	92

Introduction

La leucémie est un cancer du sang et de la moelle osseuse, il est caractérisé par une prolifération excessive des globules blancs. La modélisation mathématique de l'hématopoïèse a reçu une attention considérable au cours des dernières années, les modèles considérés dans cette thèse sont inspirés des travaux de [1]-[3] et [24]. Le premier modèle mathématique a été proposé par Mackey [54] en 1978. Dans le travail de Adimy et al [1] en 2005, les auteurs ont fait l'analyse d'un modèle mathématique de la production des cellules sanguines dans la moelle osseuse, c'est un système qui décrit l'évolution de la population cellulaire. En construisant une fonction de Lyapunov ils ont montré que l'équilibre trivial est globalement asymptotiquement stable, si c'est le seul équilibre. Ils ont prouvé aussi que l'équilibre non trivial peut devenir instable via une bifurcation de Hopf, ensuite ils ont illustré les résultats par des simulations numériques. Nous mentionnons aussi le travail de D. Dingli et Michor [24] qui ont considéré que l'homéostasie dépend seulement du nombre total des cellules souches hématopoïétiques et pas d'information sur la coexistence des cellules normales et d'autre chercheurs comme B. Ainseba et C. Benosman [2] qui ont présenté un modèle mathématique dont ils ont défini l'état d'équilibre blast, non pathologique et chronique, aussi ils ont étudié la stabilité asymptotique locale et la stabilité globale des états d'équilibre avec des simulations numériques qui montrent la dynamique des cellules normales et leucémiques.

Nous présentons dans cette thèse les effets de la thérapie comme un problème de contrôle optimal pour minimiser le coût du traitement et le nombre des cellules cancéreuses, c'est pour cela que nous nous intéressons au problème de contrôle de B. Ainseba et C. Benosman [3] qui considère la dynamique de la leucémie myéloïde chronique décrite par un modèle de quatre équations différentielles ordinaires, ils ont analysé la dynamique globale des cellules souches hématopoïétiques, différenciées normales et cancéreuses en utilisant le principe de Bendixon-Dulac après ils ont introduit les effets du traitement.

Tandis que Horst Bencke [8] a présenté plusieurs modèles du contrôle optimal sur les épidémies SIR.

D'autre part, dans le livre de Urszula Ledzewicz [72], elle a appliqué les outils et les méthodes du contrôle optimal pour analyser plusieurs modèles qui décrivent la dynamique de la population des cellules cancéreuses sous différentes thérapie anticancéreuses. Parmi les travaux concernant les modèles mathématiques de la leucémie myéloïde chronique, nous citons [1]-[3], [12], [16], [18], [20]-[22], [24]-[27], [32], [34], [37], [42], [50], [51], [57], [58], [62], [67],[70], [71], [78], [81], [82] et [85].

Dans cette thèse, nous considérons quelques modèles de la leucémie myéloïde chronique défini par des équations différentielles ordinaires ou à retard.

Dans le premier chapitre, nous donnons une idée générale sur les différents types des cel-

lules souches, nous définissons l'hématopoïèse et ses compartiments, les étapes du cycle cellulaire ainsi que les cellules sanguines, nous précisons comment se produit la leucémie myéloïde chronique (LMC) et nous mentionnons quelques médicaments de cette maladie. Dans le deuxième chapitre, nous indiquons les définitions, les propositions, les corollaires et les théorèmes utiles pour la suite de cette thèse.

Dans le troisième chapitre, nous proposons le modèle mathématique, sur la maladie de la leucémie suivant

$$\begin{cases} x'_0 &= n\Phi(x_0 + y_0 + z_0)x_0 - d_0x_0 \\ x'_1 &= rx_0 - (d - d_2)x_1 \\ y'_0 &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)y_0 - g_0y_0 \\ y'_1 &= qy_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \\ z'_0 &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)z_0 - g_{0r}z_0 \\ z'_1 &= qz_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \end{cases} \quad (1)$$

où les variables sont

x_0, y_0 et z_0 : nombre des cellules souches normales, cancéreuses et cancéreuses résistantes respectivement,

x_1, y_1 et z_1 : nombre des cellules différenciées normales, cancéreuses et cancéreuses résistantes respectivement.

Nous faisons l'étude de la stabilité des états d'équilibre du modèle (1) en fonction des paramètres.

Dans le quatrième chapitre, nous étudions le modèle suivant

$$\begin{cases} x'_0 &= n\Phi(x_0 + y_0 + z_0)x_0 - d_0x_0 \\ x'_1 &= rx_0 - (d - d_2)x_1 \\ y'_0 &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)y_0 - g_0y_0 \\ y'_1 &= qy_0 - (g - g_2 + u)y_1 \\ z'_0 &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)z_0 - g_{0r}z_0 \\ z'_1 &= qz_0 - (d_r - d_{2r} + u)z_1. \end{cases} \quad (2)$$

Nous démontrons l'existence et l'unicité du contrôle optimal en utilisant le théorème du point fixe de Banach et nous cherchons les conditions pour avoir un contrôle singulier.

Dans le dernier chapitre, notre modèle est inspiré du travail de [37]. Plus exactement, nous considérons un modèle mathématique avec retard donné par

$$\begin{cases} \dot{x} &= -\beta_0x - \beta_3(\beta_1 + \beta_2 + 1 - \beta_1 - \beta_2)\frac{1}{1+c_1(x+y)}x \\ &\quad + 2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2)\frac{1}{1+c_1(x_\tau+y_\tau)}e^{-\beta_0\tau}x_\tau + \beta_3\beta_1\frac{1}{1+c_1(x_\tau+y_\tau)}e^{-\beta_0\tau}x_\tau, \\ \dot{y} &= -\gamma_0y - \gamma_3(\gamma_1 + \gamma_2 + 1 - \gamma_1 - \gamma_2)\frac{1}{1+c_2(x+\alpha y)}y \\ &\quad + 2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2)\frac{1}{1+c_2(x_\tau+\alpha y_\tau)}e^{-\gamma_0\tau}y_\tau + \gamma_3\gamma_1\frac{1}{1+c_2(x_\tau+\alpha y_\tau)}e^{-\gamma_0\tau}y_\tau, \end{cases} \quad (3)$$

où les variables sont

x (y resp.) : la densité des cellules souches normales (leucémiques resp.),

τ : période de la division du cycle cellulaire.

Nous étudions l'existence et la stabilité des équilibres suivant les paramètres du modèle (3).

Chapitre 1

Partie biologique

En 1845 deux médecins l'anglais John Hughes Benett et l'allemand Rudolf Virchow décrivent une maladie (augmentation de la rate, du foie et des globules blancs).

Le docteur John Hughes Benett pensait que l'origine de cette maladie était infectieuse alors que le docteur Rudolf Virchow a remarqué que le problème se situait au niveau de la moelle osseuse et proposa le nom de la leucémie (leucose en grec qui signifie blanc).

En 1960 deux chercheurs américains Peter Nowell et David Ingerford de l'université de Philadelphie publient dans la prestigieuse revue Science la découverte de la moelle d'un patient atteint de la leucémie myéloïde chronique d'un petit chromosome anormal, c'est la première fois qu'une anomalie chromosomique est associée à une maladie du sang. A cette époque les techniques de coloration des chromosomes sont moins performantes qu'aujourd'hui et le marquage en bandes des chromosomes n'existait pas, ce chromosome n'étant pas identifié les deux chercheurs le nomme chromosome de Philadelphie.

En 1970 on met au point les techniques de bandes performantes.

En 1973 à Chicago, le docteur Jannett Rowley montre grâce aux nouvelles techniques de coloration que ce chromosome de Philadelphie n'est pas tout seul, il résulte d'un échange de matériel chromosomique, entre un chromosome 9 et un chromosome 22.

Au début des années 80 les gènes impliqués dans cette translocation sont identifiés, sur le chromosome 9 le gène s'appelle Abelson (ABL) et sur le chromosome 22 le gène s'appelle (BCR).

Dans la leucémie myéloïde chronique 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 retrouver rapproché et du fait de ce rapprochement, la protéine kinase ABL va s'emballer et capter de plus en plus de phosphate sans arrêt, elle va les mettre dans sa poche et elle va venir activer les autres protéines d'une façon débridée beaucoup trop par rapport à la normale, d'où la leucémie myéloïde chronique. Pour empêcher cet emballement et essayer de traiter les patients, en 1998 un premier médicament a été mis au point, c'est un anti-tyrosine kinase qui va agir de façon précise au niveau de la protéine Abelson, en venant se nicher dans la poche destinée au groupement de phosphate et empêcher ainsi la fixation du groupement de phosphate.

Ce médicament a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique, et depuis d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase sont apparus sur le marché en particulier

en 2006 et en 2007.

Maintenant nous allons donner une idée générale sur les cellules souches.

Une cellule souche est une cellule indifférenciée qui possède la capacité d'auto-renouvellement, elles proviennent majoritairement de l'embryon.

L'auto-renouvellement des cellules souches se fait par division cellulaire après laquelle une cellule fille reste une cellule souche alors que l'autre est soit également une cellule souche (division symétrique) soit une cellule différenciée (division asymétrique). (voir Figure 1.1).

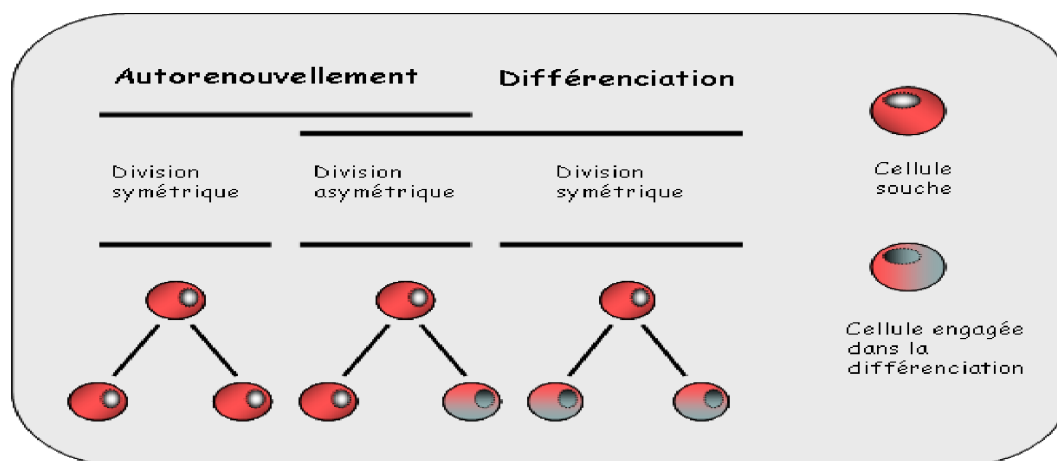


FIGURE 1.1 – Autorenewement et différenciation [87]

1.0.1 Différents types de cellules souches

On distingue plusieurs types de cellules souches selon leurs capacité de différenciation : (voir Figure 1.2 et 1.3)

a) Les cellules souches totipotentes

Ovule fécondée ou cellules issues des premières division de cet œuf jusqu'au quatrième jour. Ces cellules sont les seules à permettre le développement d'un individu complet à condition d'être placé in vivo pour permettre une orientation de l'embryon impossible in-vitro.

Ces cellules peuvent être différenciées en tout type cellulaire de l'organisme qu'elles devaient conduire à former (cellules épithéliales, neuronales, hépatiques).

b) Les cellules souches pluripotentes

Ce sont des cellules souches embryonnaires, elles ne peuvent à elles seules aboutir à la création d'un individu complet, elles proviennent de la masse cellulaire interne du blastocyste (au stade de 40 cellules) elles ont vocation à former tous les tissus de l'organisme mais ne peuvent pas être seule à l'origine de l'être humain.

c) Les cellules souches multipotentes

Elles sont présentées dans l'embryon ou dans l'organisme adulte, elles sont à l'origine de plusieurs types de cellules différenciées mais conservent leur capacité à s'autorenouveler. Elles peuvent donner naissance à plusieurs types de cellules, elles peuvent se différencier

en plus de 200 types de tissus (cellules nerveuses, sanguines, ...).

d) Les cellules souches unipotentes

Elles ne peuvent produire qu'un seul type cellulaire (tout en s'autorenouvelant) comme la peau, le foie, et la testicule.

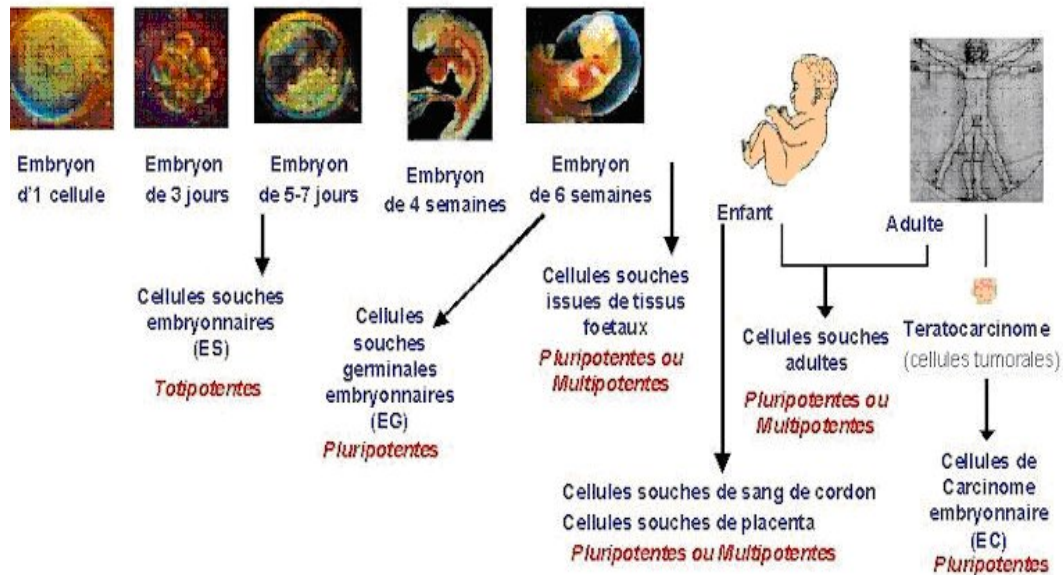


FIGURE 1.2 – Différents type des cellules souches [88]

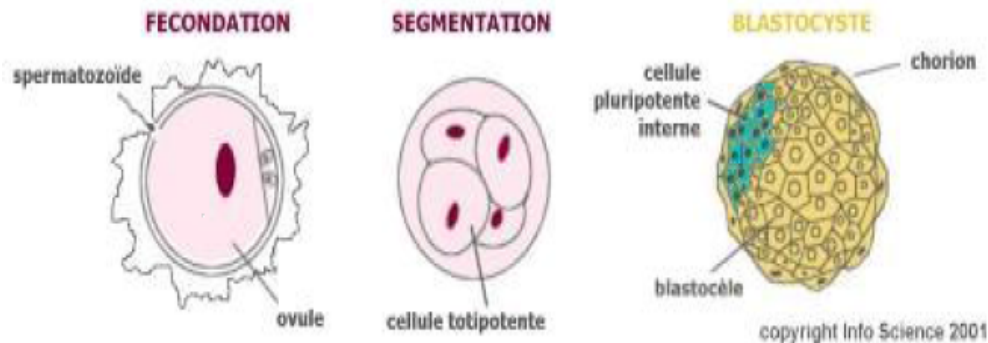


FIGURE 1.3 – Ovule fécondé et segmentation des cellules souches [89]

1.0.2 Origine des cellules souches

a) Les cellules souches embryonnaires

Elles sont présentées dans l'embryon peu de temps après la fécondation jusqu'au stade de développement dit de blastocyste où elles constituent encore la masse cellulaire interne. Ces cellules sont à l'origine de tous les tissus de l'organisme adulte.

b) Les cellules souches fœtales

Une cellule souche fœtale est un type de cellule souche multipotente d'origine fœtale. Elles peuvent être prélevées sur des fœtus issus d'une interruption volontaire de grossesse. Elles peuvent être orientées vers un type cellulaire particulier.

c) Les cellules souches adultes ou somatiques

Les cellules souches adultes sont des cellules indifférenciées que l'on trouve au sein des tissus qui sont composés en majorité de cellules différenciées, ce sont des cellules multipotentes. Elles sont capables de donner naissance à différentes lignées cellulaires d'un tissu donné, elles sont la base de renouvellement naturel d'un tissu et de sa réparation à la suite d'une lésion. Elles ont été identifiées dans la plupart des organes : la peau, l'intestin, l'os, le cerveau, la moelle osseuse, le foie, le cœur, le pancréas.

Dans un tissu normal on trouve un équilibre entre le maintien du nombre des cellules souches par auto-renouvellement et l'entrée en différenciation, il s'agit alors d'une homéostasie (l'homéostasie est la maintenance de l'ensemble des paramètres physico-chimiques de l'organisme qui doivent rester relativement constants comme la glycémie, la température, le taux de sel dans le sang).

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). Mais la moelle osseuse contient plusieurs types de cellules souches principalement les cellules souches hématopoïétiques (C.S.H) donnant naissance aux différentes lignées des cellules sanguines. D'autre part, les cellules souches hématopoïétiques permettent à elles seules de recréer toutes les cellules sanguines.

d) Les cellules souches amniotiques

Elles sont considérées comme représentant d'un intermédiaire entre les cellules souches embryonnaires et les cellules souches adultes, elles peuvent se différencier en un grand nombre de lignées cellulaires. Ces cellules ont un énorme potentiel de multiplication et elles ne représentent que 1 à 2 % du liquide amniotique dans lequel baigne le bébé.

1.0.3 L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu des cellules sanguines, elles sont très différenciées.

L'hématopoïèse assure une production quantitativement très importante, chaque jour elle produit environ 10^{13} cellules sanguines. Cette production est assurée par une population de cellules de la moelle osseuse appelées cellules souches hématopoïétiques. Après la naissance l'hématopoïèse normale est localisée exclusivement dans la moelle osseuse jusqu'à l'âge 5 ans tous les os ont une activité hématopoïétique, ensuite cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques). Trois éléments jouent un rôle important pour obtenir une hématopoïèse correcte et régulière : le micro-environnement médullaire, certaines vitamines et oligoéléments, et les facteurs de croissance.

a) Le micro-environnement médullaire

Le micro-environnement médullaire constitue le cadre dans lequel se développent les cellules hématopoïétiques.

b) Certaines vitamines et oligoéléments

Certaines vitamines et oligoéléments sont indispensables à l'hématopoïèse, certaines agissent sur l'ensemble des lignées cellulaires, c'est le cas de la vitamine B12 et de l'acide folique qui sont nécessaires à la synthèse de l'ADN et donc à la division cellulaire, leur déficit entraînera des anomalies de formation dans toutes les lignées.

c) Les facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont nécessaires pour la survie, la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules de l'hématopoïèse.

Les facteurs de croissance sont des glycoprotéines agissant comme des hormones hématopoïétiques. On distingue trois types de facteurs de croissance selon leur lieu d'action au cours de l'hématopoïèse.

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.

1.0.4 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 matures.

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 perdu 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.

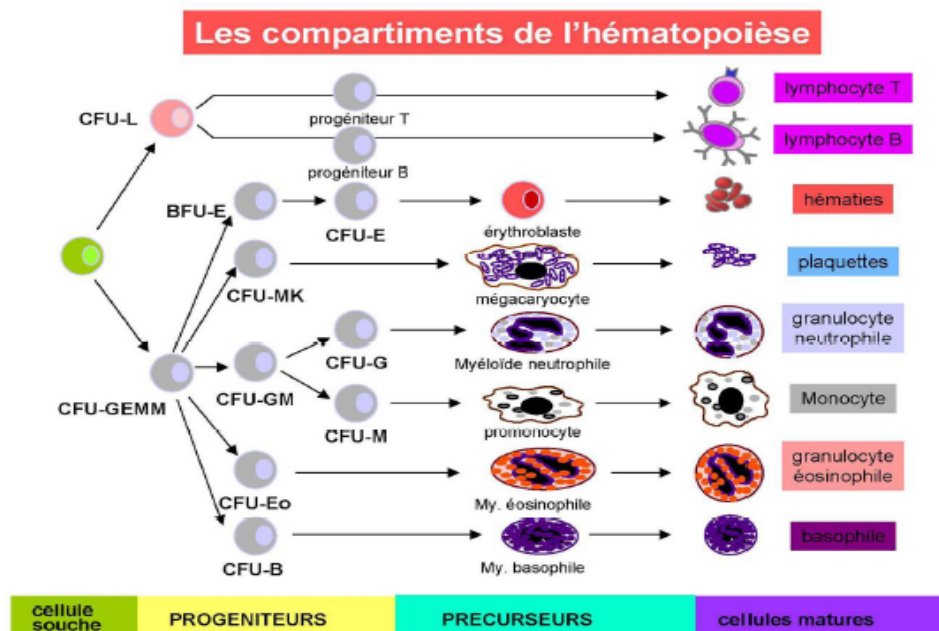


FIGURE 1.4 – Les compartiments de l'hématopoïèse [90]

1.0.5 Cycle cellulaire

Sous l'influence de signaux mitogènes, les cellules en phase de repos entament la phase de prolifération dans deux principales phases.

a) L'inter-phase

Durant cette étape les chromosomes sont répliqués suivant les phases G_1 , S, et G_2 .

- La phase G_1

Dans cette phase les cellules passent par le point de restriction, c'est un point de non retour à partir duquel la cellule est irréversiblement engagée dans la division qui ne dépend plus des facteurs mitogènes.

- La phase S

Au cours de cette phase, la duplication de l'ADN se réalise et chaque chromosome est copié.

- La phase G_2

C'est une phase de vérification voire de réparation de l'ADN dupliqué dans la phase S.

b) La mitose

Division indirecte de la cellule dans laquelle chaque chromosome se dédouble de sorte que les deux cellules résultant de cette division possèdent en nombre égal les mêmes chromosomes de la cellule d'origine.

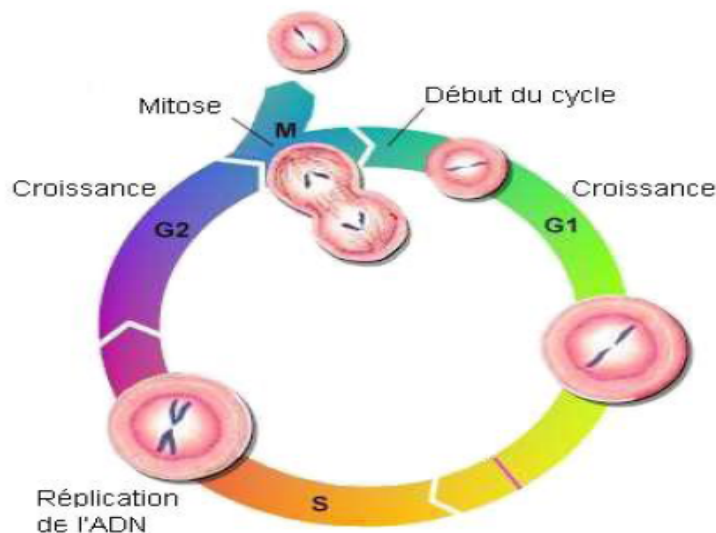


FIGURE 1.5 – Cycle cellulaire [91]

1.0.6 Les cellules sanguines

a) Les globules rouges ou l'hématies

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 120 jours.

b) Les globules blancs ou leucocytes

Ce sont des cellules du système immunitaire, elles sont présentées dans le sang au cas d'infection ou de réaction inflammatoire le nombre des globules augmente, on retrouve trois principales classes de leucocytes.

- 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.

- 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).

- 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, la durée de vie 24 heures.

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 quelque jours.

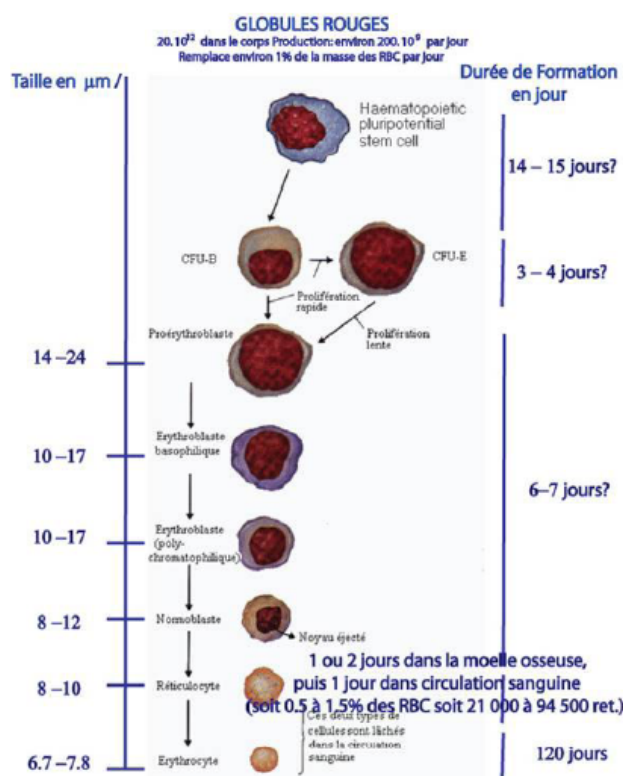


FIGURE 1.6 – Globules rouges [92]

1.0.7 La leucémie

La leucémie est un cancer de la moelle osseuse et le sang ou est caractérisée par une prolifération (la production par multiplication) des cellules sanguines généralement les globules blancs. Elle est subdivisée en une aigüe et chronique.

Le mot la leucémie signifie sang blanc est dérivé du même non de la maladie des globules blancs élevé, il y a deux types de leucémie : **La leucémie lymphoïde** (aigüe ou chronique) et **La leucémie myéloïde** (aigüe ou chronique).

a) **La leucémie aigüe** est caractérisée par l'augmentation des cellules sanguines immatures, cette surpopulation rend la moelle osseuse incapable de produire des cellules sanguines saines.

b) **La leucémie chronique** se distingue par l'accumulation excessive relativement mature mais toujours anormale des globules blancs, les cellules sont produites à un taux beaucoup plus élevé que les cellules normales, ce qui entraîne de nombreux globules blancs anormaux dans le sang.

c) Les symptômes de leucémie

Un manque de plaquettes sanguines, la leucémie empêche le système immunitaire de fonctionner normalement, certaines patients éprouvent d'autres symptômes comme des

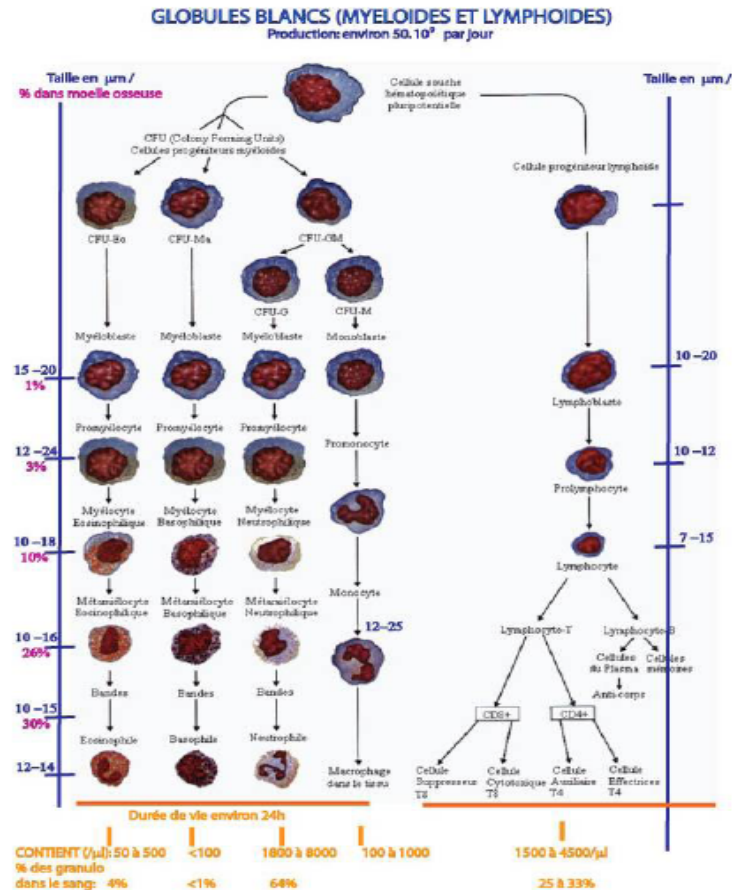


FIGURE 1.7 – Les globules blancs [93]

nausées, la fièvre, des frissons, des sueurs nocturnes ou sensation de fatigue, les os peuvent être douloureux.

d) Cause de leucémie

Il n'y a aucun moyen de prévenir la maladie comme parmi des causes naturelles et artificielles ionizing radiation, virus tel que le virus T- lymphotrope humain et certains produits chimiques.

1.0.8 La leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique est une maladie caractérisée par une anomalie chromosomique acquise (dite chromosome Philadelphie) c'est à dire la translocation entre les chromosomes 9 et 22 donnant naissance à un chromosome anormal appelé chromosome Philadelphie, cette translocation génère une protéine provenant de la fusion entre les gènes Bcr du chromosome 22 et Abl du chromosome 9, cette protéine est une tyrosine kinase (figure 1.9).

Cette anomalie est retrouvée dans toutes les lignées hématopoïétiques et elle n'est pas retrouvée dans les cellules non hématopoïétiques.

La tyrosine kinase est une enzyme qui peut transférer un groupe de phosphate à partir du tri-phosphate d'adénosine à une protéine dans une cellule.

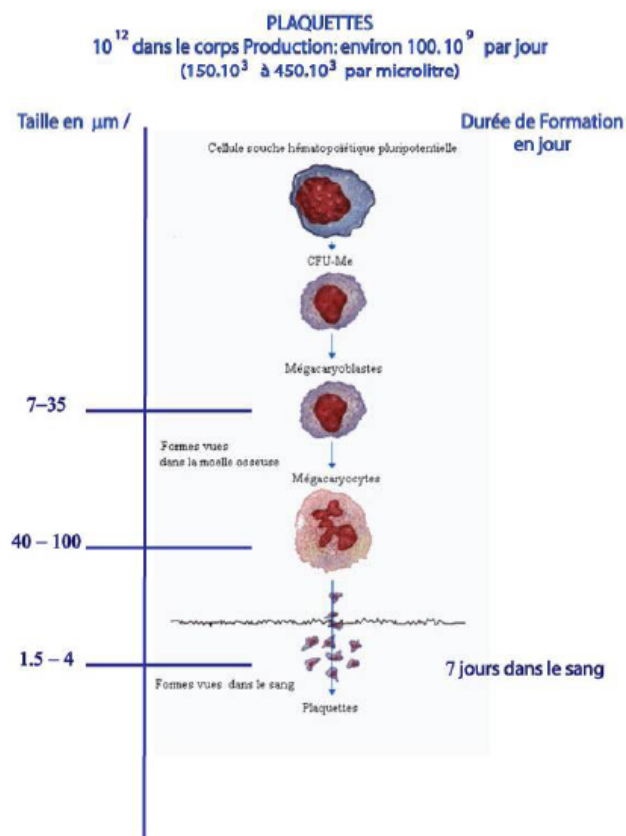


FIGURE 1.8 – Les plaquettes [94]

La phosphorylation des protéines par des kinases est un mécanisme important dans les signaux des communications dans une cellule (transduction de signal) et l'activité cellulaire de réglementation, tel que la division cellulaire.

La tyrosine kinase peut devenir une enzyme non réglée dans une organisation due aux influences comme des mutations (figure 1.10-A).

Depuis quelques années, les personnes atteintes de la leucémie myéloïde chronique ont bénéficié de meilleurs traitements. Les traitements sont prescrits dans certain ordre, ces traitements sont dits de première, deuxième ou troisième intention.

Un patient va probablement prendre un inhibiteur de BCR-ABL, ces inhibiteurs réduisent l'activité de BCR-ABL qui est le gène responsable de la leucémie.

1.0.9 Traitement par l'Imatinib (Glivec)

L'Imatinib est un inhibiteur compétitif de l'activité tyrosine kinase Bcr-Abl, cette dernière donne l'ordre aux cellules de proliférer de façon anarchique et les empêche de subir l'apoptose (mort cellulaire programmée). Il a été approuvé par l'agence européenne des médicaments (A E M) en 2001.

L'Imatinib empêche la protéine de fonctionner correctement car il va se fixer sur le site

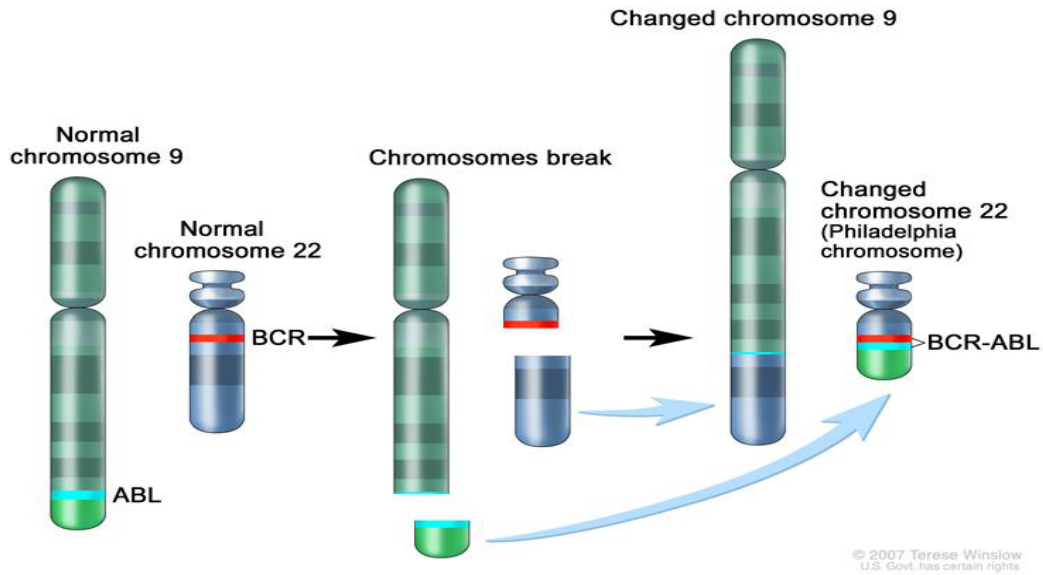


FIGURE 1.9 – Chromosome de philadelphie [95]

de liaison du tri-phosphate d'adénosine l'empêchant de donner ces ordres de prolifération cancéreuse, c'est un traitement ciblé à ce jour qui est maintenant utilisé en 1^{er} intention, il a peu d'effets secondaires et peut être pris à voie orale à domicile, avec ce médicament plus de 90% des patients seront en mesure de vivre avec la maladie même parfois jusqu'à cocher cinq ans. L'Imatinib reste le traitement de choix (figure 1.10-B).

L'Imatinib n'est pas indiqué chez les patients durant la grossesse ou ayant une espérance de vie limitée. Il y a aussi **Dasatinib** approuvé par l'AEM en 2006, et **Nilotinib** approuvé par l'AEM en 2007.

Depuis que l'Imatinib a été approuvé les médecins ont acquis de l'expérience sur la meilleure manière d'utiliser ces médicaments pour le traitement des patients.

Aujourd'hui le but de traitement est de faire en sorte que les patients atteints de la leucémie myéloïde chronique survivent et bénéficient d'une bonne qualité de vie, c'est pour cette raison que le réseau Européen Leukemia Net (ELN) a choisi de publier une mise à jour des recommandations thérapeutiques en 2009.

a) Transplantation des cellules souches

Si le patient est dans la phase accélérée (PA) ou la phase blastique (PB) de la maladie, la solution peut être consister à obtenir des cellules souches saines d'un donneur, c'est ce que l'on appelle une transplantation allogénique des cellules souches, les nouvelles cellules souches peuvent aider l'organisme à fabriquer suffisamment de cellules sanguines saines (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Si elle est couronnée de succès, une telle transplantation peut guérir la maladie mais les transplantations comportent aussi un risque important pour la santé et peuvent même se révéler fatales, c'est pourquoi dans la plupart des cas la transplantation n'est pas la première option.

b) Interféron Alpha

Avant l'introduction de l'Imatinib, Interféron Alpha était le traitement médical privilégié

si la transplantation de cellules n'était pas disponible l'Interféron Alpha provoque la mort des cellules leucémiques administrés à haute dose en monothérapie on obtient des réponses satisfaisantes.

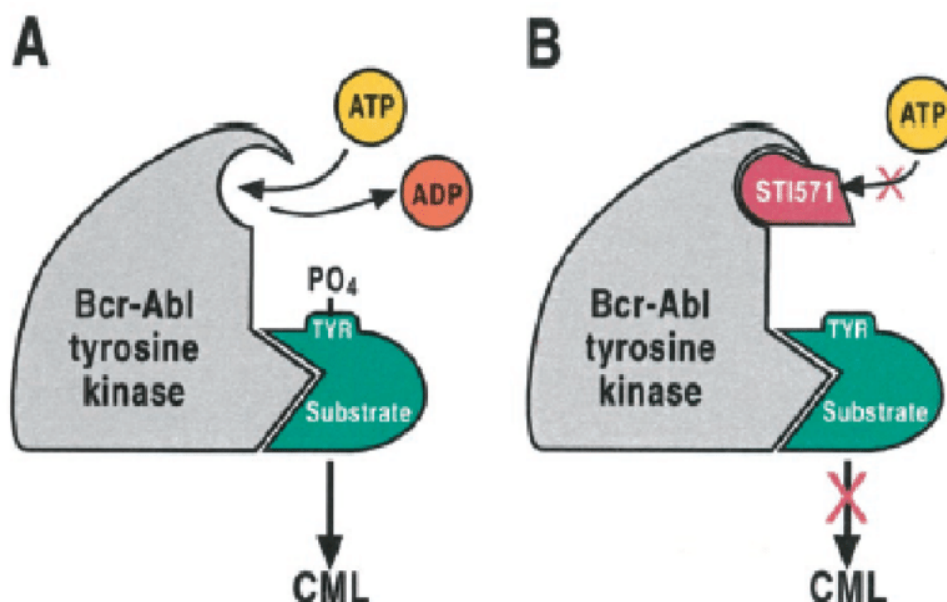


FIGURE 1.10 – Tyrosine kinase [96]

1.0.10 La résistance à la chimiothérapie

La résistance à la chimiothérapie a été découverte récemment (voir [52]). C'est un mécanisme dû à plusieurs raisons, parmi les quelles :

- La surexpression des protéines membranaires qui entraînent un flux cytotoxique du milieu intracellulaire vers l'extracellulaire alors la concentration intracellulaire du médicament réduit son efficacité.
- Le médicament ne reconnaît plus sa cible ou la quantité du médicament est insuffisante.
- Les phénomènes de la réparation de l'ADN peuvent être dérégulés, et entraînent la réduction de la cytotoxicité.
- Les mutations représentent un pourcentage assez important des causes de résistance au traitement par exemple l'Imatinib ou Glivec mais lors de l'évolution de la maladie le traitement perd son efficacité.

On distingue plusieurs types de résistance. Les résistances BCR-ABL (dépendantes) sont dûes soit à une amplification du gène BCR-ABL, ou une augmentation de la concentration intracellulaire du BCR-ABL. L'évolution clonale de la maladie c'est-à-dire les anomalies chromosomiques additionnelles au chromosome Philadelphie met en jeu d'autres oncogènes que BCR-ABL responsable de la maladie. Les cellules souches leucémiques quiescentes chez les patients traités par l'Imatinib, in vitro il a été prouvé qu'il existe un compartiment de progéniteurs primitifs quiescents qui est insensible au traitement.

Nous citons quelques références ayant trait à la modélisation de la résistance du cancer, [10], [11], [30], [31], [33], [35], [41], [42], [44], [46], [47], [49], [52], [53] et [63]-[65].

Chapitre 2

Préliminaires

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

Pour plus de détails nous pouvons consulter les références suivantes [43], [45], [72], [75], [80], [86].

2.1 Théorème de Cauchy- Lipschitz

Théorème 1. [23] *Soit I un intervalle ouvert de \mathbb{R} , Ω un ouvert de \mathbb{R}^n et $f : I \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ une application continue, et localement lipschitzienne par rapport à la seconde variable. Alors, si $t_0 \in I$ et $x_0 \in \Omega$ sont données, le problème de Cauchy suivant admet une unique solution maximale.*

$$\begin{cases} \dot{x}(t) &= f(t, x(t)) \\ x(t_0) &= x_0 \end{cases} \quad (2.1)$$

2.2 Théorème général d'existence et unicité de solution du problème de Cauchy avec contrôle

L'évolution au cours du temps de plusieurs phénomènes en sciences appliquées (Physique, Chimie, Biologie, ... etc) se modélise par des systèmes d'équations différentielles avec condition initiale, du type suivant

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)), \quad x(t_0) = x_0 \quad (2.2)$$

où

- La variable réelle $t \in I$ et $I \subset \mathbb{R}$ un intervalle contenant t_0 .
(t représente en général le temps).

L'état du système $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)) \in \Omega$ un ouvert de \mathbb{R}^n contenant x_0 .

- Le vecteur de contrôle $u(t) = (u_1(t), u_2(t), \dots, u_m(t)) \in U \subset \mathbb{R}^m$.
- $f : \Omega \times U \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction possédant une certaine régularité.

Le théorème classique de Cauchy-Lipschitz assure l'existence et l'unicité de la solution maximale du problème de Cauchy (2.2) pourvu que f soit continue par rapport à t et x , et localement lipschitzienne par rapport à x . Mais en pratique, généralement le contrôle $t \mapsto u(t)$ est une fonction discontinue (continu par morceaux par exemple), par suite le second membre du système n'est pas continu (par rapport à t). En particulier, la solution

2.2. THÉORÈME GÉNÉRAL D'EXISTENCE ET UNICITÉ DE SOLUTION DU PROBLÈME DE CAUCHY

si elle existe, elle n'est pas en général dérivable partout. Donc il faut redéfinir la notion de solution de manière adéquate.

Notons par $L^1_{loc}(I, \mathbb{R})$ l'ensemble des fonctions réelles localement intégrable sur l'intervalle I , on a

$$L^1_{loc}(I, \mathbb{R}^+) = \left\{ \psi : I \rightarrow \mathbb{R} : \int_a^b |\psi(t)| dt < \infty, \forall a, b \in I \right\}.$$

Considérons l'ensemble des contrôles admissibles \mathcal{U} définie par

$$\mathcal{U} = \{u : I \rightarrow U \text{ mesurable}\}.$$

Supposons de plus que

$$1. \text{ La fonction } t \mapsto f(x, u(t)) \text{ est mesurable pour chaque } x \in \Omega \text{ et } u \in \mathcal{U}. \quad (H1)$$

$$2. \text{ La fonction } x \mapsto f(x, u_0) \text{ est continue pour chaque } u_0 \in U. \quad (H2)$$

Définition 1. [75] *On appelle solution du problème de Cauchy (2.2), tout couple (J, ψ) où $J \subset I$ est un intervalle contenant t_0 et où $\psi : J \rightarrow \Omega$ est absolument continue sur J (i.e dérivable p.p sur J), telle que pour tout $t \in J$ et pour tout $u \in \mathcal{U}$ on a*

$$\psi(t) = x_0 + \int_{t_0}^t f(\psi(s), u(s)) ds.$$

Définition 2. [75] *Une solution (J, ψ) du problème de Cauchy (2.2) est dite maximale si pour toute autre solution $(\tilde{J}, \tilde{\psi})$ on a $\tilde{J} \subset J$ et $\psi = \tilde{\psi}$ sur \tilde{J} .*

On donne maintenant le théorème d'existence de Cauchy-Lipschitz suivant

Théorème 2. [75] *On suppose que la fonction $f : \Omega \times U \rightarrow \Omega$ vérifie les deux hypothèses (H1) et (H2). Supposons de plus, que les deux conditions suivantes sont satisfaites :*

(i) *f est localement lipschitzienne par rapport à x au sens suivant*

$$\forall x \in \Omega, \exists \rho > 0, B(x, \rho) \subset \Omega, \exists g \in L^1_{loc}(I, \mathbb{R}^+) : \forall t \in I, \forall x, y \in B(x, \rho), \forall u \in \mathcal{U} :$$

$$\|f(y, u(t)) - f(x, u(t))\| \leq g(t) \|y - x\|.$$

(ii) *f est localement intégrable par rapport à t au sens suivant*

$$\forall x \in \Omega, \forall u \in \mathcal{U}, \exists h \in L^1_{loc}(I, \mathbb{R}^+) : \|f(x, u(t))\| \leq h(t)$$

alors, pour toute donnée initiale $(t_0, x_0) \in I \times \Omega$, il existe une unique solution maximale (J, ψ) du problème de Cauchy (2.2).

Remarque 1. [75] *Généralement J est strictement inclus dans I . Dans le cas où $J = I$ alors on dit que la solution (J, ψ) est globale. Un tel cas se produit si f est globalement lipschitzienne, i.e f vérifie l'hypothèse (i) du théorème précédent en remplaçant la boule $B(x, \rho)$ par \mathbb{R}^n .*

2.3 Stabilité au sens de Lyapunov

Considérons le système autonome

$$\dot{x} = f(x) \tag{2.3}$$

où $f : \Omega \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, $f(x) = (f_1(x), f_2(x), \dots, f_n(x))$, $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$.

Définition 3. [60] *Un point $x_e \in \Omega$ est appelé point d'équilibre (ou état d'équilibre) du système (2.3) si $f(x_e) = 0 \in \mathbb{R}^n$.*

Nous rappelons ici la notion importante de stabilité du système (2.3). Intuitivement, la stabilité signifie que si on perturbe légèrement l'état d'équilibre du système (2.3), alors ce système reste proche de cet état d'équilibre.

2.3.1 Stabilités locale et globale

Définition 4. [60] *On dit qu'un point d'équilibre x_e du système (2.3) est localement stable au sens de Lyapunov (ou tout simplement stable) si pour tout choix de $\varepsilon > 0$ il existe au moins un $\delta > 0$ tel que chaque solution $t \mapsto \psi(t)$ du système (2.3) qui en $t = t_0$ satisfait à $\|\psi(t_0) - x_e\| < \delta$ existe pour tout $t \geq t_0$ et satisfait à*

$$\|\psi(t) - x_e\| < \varepsilon, \quad \forall t \geq t_0.$$

La stabilité locale signifie que toutes les solutions qui débutent suffisamment près du point d'équilibre x_e demeurent près de x_e .

Définition 5. [60] *On dit qu'un point d'équilibre x_e du système (2.3) est instable lorsqu'il n'est pas stable au sens de la définition 4.*

Définition 6. [60] *(Stabilité asymptotique)*

Le point d'équilibre x_e du système $\dot{x} = f(x)$ est asymptotiquement stable à condition

1. *qu'il soit stable au sens de Lyapunov.*
2. *qu'il existe une boule de conditions initiales $\|x_0\| < r_0$ telles que les solutions résultantes $t \mapsto \varphi(t, x_0)$ telles que $\lim_{t \rightarrow +\infty} \varphi(t, x_0) = x_e$.*

Définition 7. [60] *On dit qu'un point d'équilibre x_e du système (2.3) est asymptotiquement stable s'il vérifie la définition 4 et il existe $r > 0$ tel que si une solution $t \mapsto \psi(t)$ satisfait à $\|\psi(t_0) - x_e\| < r$ alors $\lim_{t \rightarrow \infty} \psi(t) = x_e$.*

La stabilité locale asymptotique signifie que toutes les solutions qui débutent suffisamment près du point d'équilibre x_e doivent non seulement rester près mais doivent finir par s'approcher de x_e lorsque $t \rightarrow +\infty$.

Définition 8. [60] *(Stabilité globale)*

On dit qu'un point d'équilibre x_e du système (2.3) est globalement asymptotiquement stable s'il est stable et si

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \psi(t) = x_e, \quad \forall x_0 \in \mathbb{R}^n$$

où $t \mapsto \psi(t)$ est la solution du problème de Cauchy $\dot{x} = f(x)$, $x(t_0) = x_0$.

Considérons le système autonome (2.3), soit x_e un point d'équilibre de ce système, supposons aussi que f est de classe C^1 au voisinage de x_e . Considérons la matrice Jacobienne de f en x_e définie par

$$A = \left(\begin{array}{cccc} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{array} \right) \Big|_{x_e}.$$

Le théorème suivant donne des résultats sur la stabilité locale du système (2.3) en utilisant les valeurs propres de la matrice jacobienne A .

Théorème 3. [60]

1. Si chaque valeur propre λ de la matrice A est tel que $Re(\lambda) < 0$, alors le point d'équilibre x_e est asymptotiquement stable.
2. S'il existe au moins une valeur propre λ de A pour laquelle $Re(\lambda) > 0$, alors le point d'équilibre x_e est instable.
3. Si toutes les valeurs propres de A ont des parties réelles négatives, et qu'au moins une valeur propre λ_0 est telle que $Re(\lambda_0) = 0$, alors il n'est pas possible de conclure sur la stabilité du point d'équilibre x_e .

2.3.2 Fonction de Lyapunov et stabilité

Définition 9. [60] Soit $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1 sur Ω . La dérivée temporelle de V projetée le long du système (2.3) est définie par

$$\dot{V}(x) = \sum_{k=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_k}(x) f_k(x) = \nabla V(x)^T f(x), \quad \text{sachant que } \dot{x} = f(x).$$

Définition 10 (fonction de Lyapunov). [60] Soit x_e un point d'équilibre du système (2.3). Soit $V : W \rightarrow \mathbb{R}$ une fonction de classe C^1 sur un voisinage W de x_e . On dit que V est une fonction de Lyapunov (associée au système (2.3)) si

1. $V(x) \neq 0, \forall x \neq x_e, V(x_e) = 0$, et
2. $\dot{V}(x) \leq 0, \forall x \neq x_e$.

Théorème 4. [60] Si la fonction de Lyapunov V existe et définie sur un voisinage d'un point d'équilibre x_e du système (2.3), alors ce point d'équilibre est stable. De plus si $\dot{V}(x) < 0, \forall x \neq x_e$ alors la stabilité est asymptotique. D'autre part si $W = \mathbb{R}^n$ et si on a

1. $\dot{V}(x) < 0, \forall x \neq x_e$ et
2. $\|x\| \rightarrow +\infty$ implique $V(x) \rightarrow +\infty$,

alors x_e est globalement asymptotiquement stable.

Théorème 5. [48] Soit G un ensemble ouvert positivement invariant dans $G^* \subset \mathbb{R}^n$ avec la propriété que chaque solution commence dans G est bornée et n'admet pas des points limites positives sur la frontière de G . Si

- (i) V est une fonction de Lyapunov de $\dot{x} = f(x)$ sur G ,
- (ii) $M^0 = \overline{M} \cap G \subset G$, et
- (iii) M^0 est un compact, alors M^0 est un attracteur et $G \in (M^0)$. Si en plus,
- (iv) V est constant sur la frontière de M^0 , alors M^0 est asymptotiquement stable.

2.4 Diagonalisation

On rappelle ici la notion de diagonalisation d'une matrice en dimension finie.

Définition 11. [6] Soit $A \in \mathbb{C}^{n \times n}$ et $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_p$ les valeurs propres de A de multiplicités m_1, m_2, \dots, m_p respectivement. ($m_1 + m_2 + \dots + m_p = n$, $p \leq n$).

On appelle sous espace propre de A associé à la valeur propre λ_i l'espace E_i défini par

$$E_i = \{v \in \mathbb{C}^n : Av = \lambda_i v\} = \ker(A - \lambda_i I).$$

Définition 12. [6] On dit qu'une matrice $A \in \mathbb{C}^{n \times n}$ est diagonalisable s'il existe une matrice $P \in \mathbb{C}^{n \times n}$ inversible et une matrice diagonale $D \in \mathbb{C}^{n \times n}$ tel que $D = P^{-1} A P$.

Le résultat fondamental sur la diagonalisation est le suivant

Théorème 6. [6] Pour qu'une matrice $A \in \mathbb{C}^{n \times n}$ soit diagonalisable il faut et il suffit que chaque sous-espace propre de A ait pour dimension l'ordre de multiplicité de la valeur propre correspondante. i.e

$$A \text{ est diagonalisable} \iff \dim(E_i) = m_i.$$

De ce théorème, nous déduisons le résultat suivant

Corollaire 1. [6] Si une matrice $A \in \mathbb{C}^{n \times n}$ possède n valeurs propres distinctes, alors A est diagonalisable.

2.5 Théorème du point fixe de Banach

Soit (\mathbb{E}, d) un espace métrique.

Définition 13. [86] (Application contractante)

Soit $F : \Omega \subset \mathbb{E} \rightarrow \mathbb{E}$ une application.

On dit que F est k -Lipschitzienne ($k > 0$) si :

$$\forall x, y \in \Omega : d(F(x), F(y)) \leq k d(x, y).$$

Si $0 \leq k < 1$, alors on dit que F est une application contractante, où F est une contraction, le nombre k est appelé constante de contraction.

Théorème 7. [86] Soit (\mathbb{E}, d) un espace métrique complet et soit $\Omega \subset \mathbb{E}$ un ensemble non vide et fermé.

Soit $T : \Omega \rightarrow \mathbb{E}$ une application telle que : $T(\Omega) \subset \Omega$.

Si T est une contraction alors T admet un point fixe unique $x^* \in \Omega$, $T(x^*) = x^*$ i.e de plus la suite $(x_n)_{n \geq 0}$ est donnée par $x_n = T(x_{n-1})$, $x_0 \in \Omega$ converge vers x^* .

Théorème 8. (de la valeur moyenne) [86] Soit $(\mathbb{E}, \|\cdot\|)$ un espace de Banach.

Soit $\Omega \subset \mathbb{E}$ un ensemble non vide convexe et fermé.

Soit $T : \Omega \rightarrow \mathbb{E}$ une application de classe C^1 sur Ω .

Alors : $\forall u, v \in \Omega$, $\|T(u) - T(v)\| \leq \sup_{z \in [u, v]} \|DT(z)\| \cdot \|u - v\|$,

où $[u, v] = \{\omega = tu + (1-t)v, 0 \leq t \leq 1\}$.

Corollaire 2. [86] Reprenons les notations du théorème précédent. Si $\|DT(u)\| \leq q < 1$, alors $T : \Omega \rightarrow \mathbb{E}$ est une contraction.

2.6 Equations différentielles à retard

On présente dans cette section un bref rappel sur les équations différentielles à retard. Notons par $C([a, b]; \mathbb{R}^n)$ l'espace des fonctions continues sur l'intervalle $[a, b]$ et à valeurs dans \mathbb{R}^n . Muni de la norme de la convergence uniforme, cet espace est un espace de Banach. Considérons les nombres réels $r > 0$, $b > a \geq 0$ et $t_0 \in \mathbb{R}$.

Soit $x \in C([t_0 - r, t_0 + a]; \mathbb{R}^n)$, alors pour tout $t \in [t_0, t_0 + a]$ on définit $x_t \in C([t_0 - r, t_0]; \mathbb{R}^n)$ par

$$x_t(s) = x(t + s), \quad \forall s \in [-r, 0].$$

Définition 14. [45] Soit D est un sous ensemble non vide de $\mathbb{R} \times C([-r, 0]; \mathbb{R}^n)$ et $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction donnée, la relation

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t), \quad x_t(s) = x(t + s) \quad \forall s \in [-r, 0] \quad (2.4)$$

est appelée une équation différentielle fonctionnelle à retard sur D , notée parfois EDR, le nombre r est appelé le retard.

Théorème 9. [38] On suppose que Ω est un ensemble ouvert dans $\mathbb{R} \times C([-r, 0])$ où C est l'ensemble des fonctions continues, $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ est continue, et $f(t, \phi)$ est lipschitzienne en ϕ en chaque ensemble compact dans Ω : si $(\sigma, \phi) \in \Omega$, $f(\sigma, \phi) \in \Omega$ alors il y a une unique solution de l'équation

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t) \text{ par rapport à } (\sigma, \phi).$$

Théorème 10. [38] On suppose que Ω est un ensemble ouvert dans $\mathbb{R} \times C([-r, 0])$ et $f \in C(\Omega, \mathbb{R}^n)$. Si x est une solution non continuable de l'équation

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t) \text{ sur } [\sigma - \tau, b)$$

alors pour tout ensemble compact w dans Ω , il existe t_w tel que $(t, x_t) \notin w$ pour $t_w \leq t < b$.

Proposition 1. [74] Supposons que $\dot{x} = f(t, x)$ ait la propriété que les solutions du problème de valeur initiale $x(t_0) = x_0 \geq 0$ sont uniques et pour tout i , $f_i(t, x) \geq 0$ chaque fois que $x \geq 0$ satisfait $x_i = 0$. Alors $x(t) \geq 0$ pour tout $t \geq t_0$ pour lequel il est défini à condition que $x(t_0) \geq 0$.

2.7 Définition du contrôle optimal

Un problème de contrôle optimal se décompose en deux parties : - Déterminer une trajectoire optimale joignant un ensemble initial à une cible, il faut d'abord savoir si cette cible est atteignable, c'est le problème de contrôlabilité. Ensuite chercher parmi toutes ces trajectoires possibles celles qui le font en coût minimal.

La théorie du contrôle optimal sert à étudier les systèmes (système paramétrée par une fonction appelée contrôle ou bien commande) en optimisant une certaine fonctionnelle (une application ou une fonction définie sur un certain espace fonctionnel et à valeurs scalaire). La fonctionnelle représente par exemple une énergie. Par exemple dans cette

thèse, on traite des problèmes de contrôle de type suivant.
On considère une équation différentielle

$$\dot{X} = f(X, u),$$

avec une fonction coût J à minimiser par rapport au contrôle u , où

$$J(u) = \int_0^T L(x(t), u(t)) dt.$$

2.7.1 Le principe du maximum de Pontryagin

Le principe du maximum du contrôle optimal donne les conditions nécessaires fondamentales, pour que la trajectoire contrôlée (x, u) soit optimale. Il est développé au milieu des années 1950 dans l'union soviétique par le groupe des mathématiciens sous la direction de L. S. Pontryagin, comprenant V. G. Boltyanskii, R. V. Gamkrelidze, et E. F. Mishchenko, et est connu comme le principe du maximum de Pontryagin.

Définition [72] (Hamiltonien)

L'Hamiltonien est donné par

$$\begin{aligned} H &: [0, \infty) \times \mathbb{R}^{*n} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \longrightarrow \mathbb{R} \\ &(\lambda_0, \lambda, x, u) \mapsto H(\lambda_0, \lambda, x, u) \\ H(\lambda_0, \lambda, x, u) &= \lambda_0 L(x, u) + \lambda f(x, u). \end{aligned}$$

Théorème [72] Principe du maximum de Pontryagin (1956)

Soit (x_*, u_*) est la trajectoire contrôlée définie sur l'intervalle $[0, T]$. Si (x_*, u_*) est optimale, alors il existe une constante $\lambda_0 \geq 0$ et un covecteur $\lambda : [0, T] \longrightarrow \mathbb{R}^{*n}$, dite variable adjointe, telle que les conditions suivantes sont satisfaites :

- 1- Non trivialité des multiplicateurs $(\lambda_0, \lambda(t)) \neq 0$ pour tout $t \in [0, T]$.
- 2- Equation adjointe : la variable adjointe λ est une solution de l'équation différentielle linéaire

$$\dot{\lambda}(t) = -\lambda_0 \frac{\partial L}{\partial x}(x_*(t), u_*(t)) - \lambda(t) \frac{\partial f}{\partial x}(x_*(t), u_*(t)),$$

où L est Lagrangien [72] avec $L : M \times U \longrightarrow \mathbb{R}$, $(x, u) \mapsto L(x, u)$, ϕ est le terme de pénalité [72] avec $\phi : \mathbb{R} \times M \longrightarrow \mathbb{R}$, $(t, x) \mapsto \phi(t, x)$, et $\Psi : \mathbb{R} \times M \longrightarrow \mathbb{R}^{n+1-k}$, $(t, x) \mapsto \Psi(t, x) = (\Psi_0(t, x), \dots, \Psi_{n-k}(t, x))^T$ sont des fonctions continument différentiables, $f : M \times U \longrightarrow \mathbb{R}^n$, $(t, x) \mapsto f(t, x, u)$, telle que $\dot{x} = f(t, x, u)$, avec M est un sous ensemble ouvert de \mathbb{R}^n , U est un sous ensemble de \mathbb{R}^m et l'objectif est donné par la fonctionnelle coût suivante

$$J(u) = \int_0^T L(x(s), u(s)) ds + \phi(T, x(T)).$$

- 3 - Condition minimal : presque partout dans $[0, T]$, nous avons

$$H(\lambda_0, \lambda(t), x_*(t), u_*(t)) = \min_{v \in U} H(\lambda_0, \lambda(t), x_*(t), v) = \text{const.}$$

4 - Condition de transversalité : au point final de la trajectoire contrôlée le covecteur $(H + \lambda_0 \frac{\partial \phi}{\partial t}, -\lambda + \lambda_0 \frac{\partial \phi}{\partial x}) \in \mathbb{R}^{*(n+1)}$ est orthogonal à N , avec $N = \{(t, x) \in \mathbb{R} \times M : \Psi(t, x) = 0\}$.

C'est équivalent à l'existence du multiplicateur $v \in \mathbb{R}^{*(n+1-k)}$ tel que

$$H + \lambda_0 \frac{\partial \phi}{\partial t} + v \frac{\partial \Psi}{\partial t} = 0$$

et

$$\lambda = \lambda_0 \frac{\partial \phi}{\partial x} + v \frac{\partial \Psi}{\partial x} \quad \text{à} \quad (T, x_*(T)).$$

2.7.2 Définition de la fonction switching

La fonction

$$\Phi_i : [0, T] \longrightarrow \mathbb{R}$$

$$t \mapsto \Phi_i(t) = \frac{\partial H}{\partial u_i}(\lambda_0, \lambda(t), x_*(t), u_*(t)),$$

est appelée la fonction switching correspondante au contrôle u_i .

A priori, le contrôle u_i n'est pas déterminé par la condition minimale aux instants où $\Phi_i(\tau) = 0$. Dans un tel cas, toutes les valeurs de contrôle satisfont trivialement à la condition minimale et donc en principe, toutes sont des candidates pour l'optimalité cependant, les fonctions switching sont absolument continues et si les dérivées $\dot{\Phi}_i(\tau)$ ne disparaissent pas, alors le contrôle switch à l'instant τ de $u_i = 0$ à $u_i = u_i^{max}$ si $\dot{\Phi}_i(\tau)$ est négative et de $u_i = u_i^{max}$ à $u_i = 0$ si $\dot{\Phi}_i(\tau)$ est positive. Un tel τ est appelé temps de switch bang-bang.

D'autre part, si $\Phi_i(t)$ devait disparaître à l'identique sur un intervalle ouvert I , alors bien que la propriété de minimisation en elle-même ne donne aucune information sur le contrôle dans ce cas également toutes les dérivées de $\Phi_i(t)$ disparaissent et cette condition impose de fortes limites sur les contrôles.

Les contrôles extrêmes pour lesquelles la fonction switching disparaît à l'identique sur un intervalle ouvert I sont appelés singuliers tandis que les contrôles constants $u_i = 0$ et u_i^{max} sont appelés contrôles bang-bang, les contrôles ne font que switcher entre 0 et les valeurs du contrôle maximale sont appelées les contrôles bang-bang.

2.7.3 Condition de Legendre-Clebsch généralisée

Soit un changement extrême singulier pour le problème de contrôle optimal consistant en une trajectoire contrôlée (x_*, u_*) avec le multiplicateur correspondant λ_0 et le vecteur adjoint $\lambda : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^{*n}$. Si la trajectoire contrôlée (x_*, u_*) est optimale et que le contrôle u est singulier d'ordre k sur un intervalle ouvert $I \subset [0, T]$, alors

$$(-1)^k \frac{\partial}{\partial u} \frac{d^{2k}}{dt^{2k}} \frac{\partial H}{\partial u}(\lambda_0, \lambda(t), x_*(t), u_*(t)) \geq 0 \quad \forall t \in I,$$

on dit que la condition de Legendre-Clebsch de minimalité d'un contrôle singulier d'ordre k est satisfaite si l'inégalité est vraie.

2.7.4 Définition du contrôle singulier

Soit (N_*, u_*) une trajectoire contrôlée extrême avec le vecteur adjoint correspondant λ . Le changement extrême (N_*, u_*, λ) est appelé singulier sur un intervalle ouvert $I \subset [0, T]$, si la fonction switching Φ disparaît sur I . On dit que le contrôle u_* est singulier sur I et appelé la partie correspondante de la trajectoire contrôlée un arc singulier et la fonction switching peut être exprimée comme

$$\Phi(t) = \frac{\partial H}{\partial u}(\lambda(t), N_*(t), u_*(t)),$$

la condition $\Phi(t) = 0$ est la condition nécessaire de premier ordre pour que l'Hamiltonien ait un minimum à l'intérieur de l'intervalle de contrôle correspondant. Pour un problème de contrôle optimal général éventuellement à entrées multiples des extrêmes sont appelés singuliers respectivement non singuliers, sur un intervalle ouvert I si la condition nécessaire de premier ordre

$$\Phi(t) = \frac{\partial H}{\partial u}(\lambda(t), N_*(t), u_*(t)) = 0,$$

est satisfaite pour $t \in I$.

Les contrôles singuliers ne sont pas nécessairement minimisés mais ils peuvent aussi être maximisés. La condition de Legendre-Clebsch est une condition nécessaire d'ordre optimal, pour l'optimalité des contrôles singuliers permet de distinguer ces deux classes, si un contrôle minimisant u est singulier d'ordre 1 sur un intervalle ouvert I , alors la condition de Legendre-Clebsch indique que

$$\frac{\partial}{\partial u} \frac{d^2}{dt^2} \frac{\partial H}{\partial u}(\lambda(t), N_*(t), u_*(t)) \leq 0 \quad \forall t \in I.$$

Définition 15. [79] (La différentielle de Fréchet)

Soient E et F deux espaces vectoriels normés, U un ouvert de E et $f : U \rightarrow F$ une application de U dans F .

On dira que f est différentiable (au sens de Fréchet) au point $x_0 \in U$ s'il existe une application linéaire continue noté $Df(x_0) \in L(E, F)$ et une application $\varepsilon : E \rightarrow F$ telle que pour tout $h \in E$ avec $(x_0 + h) \in U$, on a

$$f(x_0 + h) = f(x_0) + Df(x_0)h + \|h\|_E \varepsilon(h)$$

avec $\|\cdot\|_E$ la norme dans E .

On dira que f est différentiable sur l'ouvert U si elle est différentiable en tout point $x \in U$. Dans ce cas l'application définie de U dans $L(E, F)$, qui à tout point $x \in U$ associe la différentielle de f au point x est appelée différentielle de f ou dérivée de f et notée df , Df ou f' .

Si l'application $x \in U \mapsto Df(x) \in L(E, F)$ est continue on dit que f est de classe C^1 sur U ou on dit que f est continument différentiable sur U .

Chapitre 3

Analyse de la stabilité du modèle de leucémie avec résistance

Dans ce chapitre, nous proposons un modèle mathématique décrivant la maladie de la leucémie, plus général que celui de F. Michor [24]. Plus précisément nous considérons un système d'équations différentielles décrivant l'évolution des cellules souches normales, cancéreuses sensibles et cancéreuses résistantes, ainsi que les cellules différenciées normales, cancéreuses sensibles et cancéreuses résistantes, avec traitement à l'aide de l'Imatinib.

Nous déterminons les équilibres du système et nous étudions leurs stabilité locale et globale.

Le modèle considéré est le suivant

$$\begin{cases} x'_0 &= n\Phi(x_0 + y_0 + z_0)x_0 - d_0x_0 \\ x'_1 &= rx_0 - (d - d_2)x_1 \\ y'_0 &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)y_0 - g_0y_0 \\ y'_1 &= qy_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \\ z'_0 &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)z_0 - g_{0r}z_0 \\ z'_1 &= qz_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \end{cases} \quad (3.1)$$

avec

$$\begin{aligned} \Phi &= \frac{1}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)}, & \Psi &= \frac{1}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)}, \\ g_{0r} &< g_0, \\ h_2, h_{2r} &: [0, u_{max}] \longrightarrow \mathbb{R}_+ \\ h_2 \nearrow, h_{2r} \nearrow, h_2(0) &= 0 = h_{2r}(0). \end{aligned}$$

Les paramètres et les variables	signification
x_0	nombre des C.S.N,
y_0	nombre des C.S.C,
z_0	nombre des C.S.C.R,
x_1	nombre des C.D.N,
y_1	nombre des C.D.C,
z_1	nombre des C.D.C.R,
n	le taux de division des C.S.N,
d_0	le taux de mortalité des C.S.N,
r	le taux de production des C.D.N,
d	le taux de mortalité des C.D.N,
d_2	le taux de prolifération des C.D.N,
m	le taux de division des C.S.C,
α	le coefficient de compétition,
g_0	le taux de mortalité des C.S.C,
q	le taux de production des C.D.C,
g	le taux de mortalité des C.D.C,
g_2	le taux de prolifération des C.D.C,
$h_2(u)$	effet du traitement par l'Imatinib sur les C.C,
g_{0r}	le taux de mortalité des C.S.C.R,
d_r	le taux de mortalité des C.D.C.R,
d_{2r}	le taux de prolifération des C.D.C.R,
$h_{2r}(u)$	effet du traitement par l'Imatinib sur les C.C.R,
u	la dose du médicament administré.

Table des paramètres et des variables

3.1 Le problème bien posé

Si les solutions du système (3.1) existent, sont positives et bornées alors le problème est bien posé.

Théorème 11. *Le modèle (3.1) admet une solution unique positive bornée, pour toutes les conditions initiales positives : $x_i(0) \geq 0$, $y_i(0) \geq 0$, $z_i(0) \geq 0$, pour $i = 0, 1$.*

Preuve.

1. Comme dans le modèle (3.1) les fonctions sont localement lipschitziennes pour les valeurs positives de x_i , y_i et z_i , donc on a l'existence locale et l'unicité des solutions de (3.1).
2. D'après le théorème de quazi positivité, on a
 - pour $x_0 = 0$ on a $\dot{x}_0 = 0 \geq 0$,
 - pour $x_1 = 0$ on a $\dot{x}_1 = rx_0 \geq 0$,
 - pour $y_0 = 0$ on a $\dot{y}_0 = 0 \geq 0$,
 - pour $y_1 = 0$ on a $\dot{y}_1 = qy_0 \geq 0$,
 - pour $z_0 = 0$ on a $\dot{z}_0 = 0 \geq 0$, et
 - pour $z_1 = 0$ on a $\dot{z}_1 = qz_0 \geq 0$, par suite les solutions de (3.1) sont positives.

3. On a

$$\begin{aligned} x_0' &= n\Phi(x_0 + y_0 + z_0)x_0 - d_0x_0 \\ &\leq nx_0 - d_0x_0 \\ &\leq (n - d_0)x_0, \end{aligned}$$

alors

$$x_0(t) \leq x_0(0)e^{(n-d_0)t} \text{ qui est bornée } \forall t \geq 0,$$

par suite

$$\dot{x}_1(t) + (d - d_2)x_1 \leq rx_0,$$

ainsi

$$x_1(t) \leq x_1(0)e^{-(d-d_2)t} + \int_0^t e^{-(d-d_2)(t-s)}rx_0(s)ds \text{ qui est bornée.}$$

De la même façon on peut démontrer que y_i et z_i ($i = 0, 1$) sont bornées pour t borné.

Par suite on a l'existence, l'unicité, la positivité et la bornitude des solutions de (3.1) pour tout t positive.

■

3.2 Etude de la stabilité des équilibres

Théorème 12. *Le système (3.1) admet des points d'équilibre suivants*

1. *Le point trivial $\mathbb{E}_0 = (0, 0, 0, 0, 0, 0)$ existe toujours.*
2. *Si $d_0 < n$ et $d_2 < d$ le point d'équilibre $\mathbb{E}_1 = (x_0^1, x_1^1, 0, 0, 0, 0)$ existe.*
3. *Si $d_2 < d$, $g_2 < g + h_2(u)$, $g_0 < m$ et $\frac{\alpha c_y g_0 n}{\alpha c_y g_0 + c_x(m - g_0)} < d_0 < \frac{c_y g_0 n}{c_y g_0 + c_x(m - g_0)}$ le point d'équilibre $\mathbb{E}_2 = (x_0^2, x_1^2, y_0^2, y_1^2, 0, 0)$ existe.*
4. *Si $d_2 < d$, $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_{0r} < m$ et $\frac{\alpha c_y g_{0r} n}{\alpha c_y g_{0r} + c_x(m - g_{0r})} < d_0 < \frac{c_y g_{0r} n}{c_y g_{0r} + c_x(m - g_{0r})}$ le point d'équilibre $\mathbb{E}_3 = (x_0^3, x_1^3, 0, 0, z_0^3, z_1^3)$ existe.*
5. *Si $g_0 < m$ et $g_2 < g + h_2(u)$ le point d'équilibre $\mathbb{E}_4 = (0, 0, y_0^4, y_1^4, 0, 0)$ existe.*
6. *Si $g_{0r} < m$ et $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$ le point d'équilibre $\mathbb{E}_5 = (0, 0, 0, 0, z_0^5, z_1^5)$ existe.*

Preuve. Les points d'équilibre du modèle (3.1) sont solutions du système

$$[n\Phi(x_0 + y_0 + z_0) - d_0]x_0 = 0 \tag{3.2}$$

$$(d - d_2)x_1 = rx_0 \tag{3.3}$$

$$[m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) - g_0]y_0 = 0 \tag{3.4}$$

$$(g - g_2 + h_2(u))y_1 = qy_0 \tag{3.5}$$

$$[m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) - g_{0r}]z_0 = 0 \tag{3.6}$$

$$(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 = qz_0 \tag{3.7}$$

(3.2) implique que $x_0 = 0$ ou $n\Phi(x_0 + y_0 + z_0) - d_0 = 0$.

La deuxième condition peut être développée de la manière suivante

$$\begin{aligned} \text{si } n\Phi(x_0 + y_0 + z_0) - d_0 = 0, \quad \text{on a } d_0 &= n\Phi(x_0 + y_0 + z_0) \\ \text{alors } x_0 &= \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - y_0 - z_0. \end{aligned}$$

L'équation(3.3) donne

$$x_1 = \frac{r}{d - d_2} x_0,$$

(3.4) implique que $y_0 = 0$ ou $m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) - g_0 = 0$.

La troisième condition peut être réduite sous la forme suivante

$$\begin{aligned} \text{si } m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) - g_0 = 0, \quad \text{on a } g_0 &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) \\ \text{alors } y_0 &= \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - z_0. \end{aligned}$$

L'équation(3.5) donne

$$y_1 = \frac{q}{g - g_2 + h_2(u)} y_0,$$

(3.6) implique que $z_0 = 0$ ou $m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) - g_{0r} = 0$.

La cinquième condition peut être calculer de la manière suivante

$$\begin{aligned} \text{si } m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) - g_{0r} = 0, \quad \text{on a } g_{0r} &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) \\ \text{alors } z_0 &= \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - y_0. \end{aligned}$$

L'équation (3.7) donne

$$z_1 = \frac{q}{d_r - d_{2r} + h_{2r}(u)} z_0.$$

On obtient les cas suivants.

Le premier cas

$$x_0 = 0, y_0 = 0 \text{ et } z_0 = 0 \text{ alors } x_1 = 0, y_1 = 0 \text{ et } z_1 = 0,$$

par suite le point d'équilibre est

$$\mathbb{E}_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

Le deuxième cas

$$x_0 = \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - y_0 - z_0, y_0 = 0 \text{ et } z_0 = 0.$$

Ceci donne

$$x_1 = \frac{r}{(d-d_2)} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - y_0 - z_0 \right], y_1 = 0 \text{ et } z_1 = 0,$$

par suite le deuxième point d'équilibre est

$$\mathbb{E}_1 = \begin{pmatrix} \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \\ \frac{r}{c_x(d-d_2)} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

avec $n > d_0$ et $d > d_2$.

Le troisième cas

Le troisième point d'équilibre est de la forme

$$x_0 = \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - y_0 - z_0, y_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - z_0 \text{ et } z_0 = 0.$$

Ceci donne

$$\begin{aligned} x_1 &= \frac{r}{(d-d_2)} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - y_0 - z_0 \right], \\ y_1 &= \frac{q}{(g-g_2+h_2(u))} \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - z_0 \right], \\ z_1 &= 0. \end{aligned}$$

Mais

$$x_0 = \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - y_0 \text{ car } z_0 = 0.$$

Remplaçant la valeur y_0 , on trouve

$$x_0 = \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} \right] \text{ alors } x_0 = \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) + \frac{x_0}{\alpha}$$

$$x_0 = \frac{1}{(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right],$$

$$x_1 = \frac{r}{(d-d_2)(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right].$$

Or $z_0 = 0$ ce qui donne

$$y_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha}. \quad (3.8)$$

Ainsi

$$(3.8) \text{ implique que } y_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{1}{\alpha} \left[\frac{1}{(1-\alpha)} \left(\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right) \right],$$

$$\text{ce qui donne } y_0 = \frac{1}{(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \right],$$

$$\text{alors } y_1 = \frac{q}{(g - g_2 + h_2(u))(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \right],$$

par suite le troisième point d'équilibre est

$$\mathbb{E}_2 = \begin{pmatrix} \frac{1}{(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right] \\ \frac{r}{(d - d_2)(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right] \\ \frac{1}{(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \right] \\ \frac{q}{(g - g_2 + h_2(u))(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \right] \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

avec $d > d_2$, $g + h_2(u) > g_2$, $m > g_0$, et $\frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) < \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) < \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right)$.

On va calculer l'inégalité précédente, on a

$$\begin{aligned} \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) &< \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \\ \alpha c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) &< c_x \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \\ \alpha c_y \left(\frac{n - d_0}{d_0} \right) &< c_x \left(\frac{m - g_0}{g_0} \right) \\ \alpha c_y g_0 (n - d_0) &< c_x d_0 (m - g_0) \\ \alpha c_y g_0 n - \alpha c_y g_0 d_0 &< c_x d_0 (m - g_0) \\ \alpha c_y g_0 n &< d_0 [\alpha c_y g_0 + c_x (m - g_0)] \\ \frac{\alpha c_y g_0 n}{\alpha c_y g_0 + c_x (m - g_0)} &< d_0, \end{aligned}$$

alors

$$\begin{aligned} \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) &< \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \\ c_x \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) &< c_x \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \\ c_x \left(\frac{m - g_0}{g_0} \right) &< c_x \left(\frac{n - d_0}{d_0} \right) \\ c_x d_0 (m - g_0) &< c_y g_0 (n - d_0) \\ c_x d_0 (m - g_0) &< c_y g_0 n - c_y g_0 d_0 \\ d_0 [c_y g_0 + c_x (m - g_0)] &< c_y g_0 n \\ d_0 &< \frac{c_y g_0 n}{c_y g_0 + c_x (m - g_0)}. \end{aligned}$$

De ces deux inégalités, on obtient

$$\frac{\alpha c_y g_0 n}{\alpha c_y g_0 + c_x(m - g_0)} < d_0 < \frac{c_y g_0 n}{c_y g_0 + c_x(m - g_0)}.$$

Le quatrième cas

$$x_0 = \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - y_0 - z_0, y_0 = 0 \text{ et } z_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - y_0,$$

$$(3.3) \quad \text{implique que } x_1 = \frac{r}{d - d_2} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - y_0 - z_0 \right],$$

$$(3.5) \quad \text{donne } y_1 = 0,$$

$$(3.7) \quad \text{conclut que } z_1 = \frac{q}{(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))} \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - y_0 \right].$$

Or

$$x_0 = \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - z_0 \text{ car } y_0 = 0,$$

remplaçant z_0 par sa valeur, on obtient

$$x_0 = \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} \right] \quad \text{alors} \quad x_0 = \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) + \frac{x_0}{\alpha},$$

$$x_0 = \frac{1}{(1 - \alpha)} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right],$$

$$x_1 = \frac{r}{(d - d_2)(1 - \alpha)} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right],$$

tandis que

$$z_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - y_0.$$

Ceci implique que

$$z_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} \text{ car } y_0 = 0,$$

remplaçant x_0 par sa valeur, on trouve

$$z_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{1}{\alpha} \left[\frac{1}{(1 - \alpha)} \left(\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right) \right] \quad (3.9)$$

donne

$$(3.9) \quad \text{dédit que } z_0 = \frac{1}{\alpha} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{1}{(1 - \alpha)c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) + \frac{\alpha}{(1 - \alpha)c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right],$$

$$\text{par suite } z_0 = \frac{1}{(1 - \alpha)} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \right],$$

$$\text{alors } z_1 = \frac{q}{(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))(1 - \alpha)} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \right],$$

par conséquent l'équilibre

$$\mathbb{E}_3 = \begin{pmatrix} \frac{1}{(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right], \\ \frac{r}{(d-d_2)(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right] \\ 0 \\ 0 \\ \frac{1}{(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \right] \\ \frac{q}{(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \right] \end{pmatrix}$$

avec $d > d_2$, $d_r + h_{2r}(u) > d_{2r}$, $m > g_{0r}$, et $\frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) < \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) < \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right)$.

On va calculer l'inégalité précédente, on a

$$\begin{aligned} \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) &< \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \\ \alpha c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) &< c_x \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \\ \alpha c_y \left(\frac{n - d_0}{d_0} \right) &< c_x \left(\frac{m - g_{0r}}{g_{0r}} \right) \\ \alpha c_y g_{0r} (n - d_0) &< c_x d_0 (m - g_{0r}) \\ \alpha c_y g_{0r} n - \alpha c_y g_{0r} d_0 &< c_x d_0 (m - g_{0r}) \\ \alpha c_y g_{0r} n &< d_0 [\alpha c_y g_{0r} + c_x (m - g_{0r})] \\ \frac{\alpha c_y g_{0r} n}{\alpha c_y g_{0r} + c_x (m - g_{0r})} &< d_0, \end{aligned}$$

alors

$$\begin{aligned} \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) &< \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \\ c_x \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) &< c_x \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \\ c_x \left(\frac{m - g_{0r}}{g_{0r}} \right) &< c_x \left(\frac{n - d_0}{d_0} \right) \\ c_x d_0 (m - g_{0r}) &< c_y g_{0r} (n - d_0) \\ c_x d_0 (m - g_{0r}) &< c_y g_{0r} n - c_y g_{0r} d_0 \\ d_0 [c_y g_{0r} + c_x (m - g_{0r})] &< c_y g_{0r} n \\ d_0 &< \frac{c_y g_{0r} n}{c_y g_{0r} + c_x (m - g_{0r})}. \end{aligned}$$

De ces deux inégalités, on obtient

$$\frac{\alpha c_y g_{0r} n}{\alpha c_y g_{0r} + c_x (m - g_{0r})} < d_0 < \frac{c_y g_{0r} n}{c_y g_{0r} + c_x (m - g_{0r})}.$$

Le cinquième cas

$$x_0 = 0, y_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - z_0 \text{ et } z_0 = 0,$$

(3.3) implique que $x_1 = 0$,

(3.5) donne $y_1 = \frac{q}{g - g_2 + h_2(u)} \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - z_0 \right]$,

(3.7) déduit que $z_1 = 0$,

par suite le cinquième point d'équilibre est

$$\mathbb{E}_4 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \\ \frac{q}{\alpha c_y (g - g_2 + h_2(u))} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

avec $m > g_0$ et $g + h_2(u) > g_2$.

Le sixième cas

$$x_0 = 0, y_0 = 0 \text{ et } z_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \frac{x_0}{\alpha} - y_0,$$

(3.3) implique que $x_1 = 0$,

(3.5) déduit que $y_1 = 0$,

(3.7) donne $z_1 = \frac{q}{d_r - d_{2r} + h_{2r}(u)} \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - y_0 \right]$,

par suite le sixième point d'équilibre est

$$\mathbb{E}_5 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \\ \frac{q}{(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))} \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \right] \end{pmatrix}$$

avec $m > g_{0r}$ et $d_r + h_{2r}(u) > d_{2r}$. ■

3.2.1 La stabilité locale des points d'équilibre

La forme générale de la jacobienne par rapport à chaque point d'équilibre, après calcul on obtient

$$\mathcal{J}_{\mathbb{E}_i} = \begin{pmatrix} b_{11} & 0 & b_{13} & 0 & b_{15} & 0 \\ b_{21} & b_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_{31} & 0 & b_{33} & 0 & b_{35} & 0 \\ 0 & 0 & b_{43} & b_{44} & 0 & 0 \\ b_{51} & 0 & b_{53} & 0 & b_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b_{65} & b_{66} \end{pmatrix},$$

tels que

$$\begin{aligned}
b_{11} &= n\Phi - d_0 + n x_0^i \frac{d\Phi}{dx_0^i}, & b_{13} &= n x_0^i \frac{d\Phi}{dy_0^i}, \\
b_{15} &= n x_0^i \frac{d\Phi}{dz_0^i}, & b_{21} &= r, & b_{22} &= d_2 - d, \\
b_{31} &= m y_0^i \frac{d\Psi}{dx_0^i}, & b_{33} &= m\Psi - g_0 + m y_0^i \frac{d\Psi}{dy_0^i}, \\
b_{35} &= m y_0^i \frac{d\Psi}{dz_0^i}, & b_{43} &= q, & b_{44} &= g_2 - g - h_2(u), \\
b_{51} &= m z_0^i \frac{d\Psi}{dx_0^i}, & b_{53} &= m z_0^i \frac{d\Psi}{dy_0^i}, \\
b_{55} &= m\Psi - g_{0r} + m z_0^i \frac{d\Psi}{dz_0^i}, & b_{65} &= q, & b_{66} &= d_{2r} - d_r - h_{2r}(u).
\end{aligned}$$

$$\det(\mathcal{J} - \lambda I) = (d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda) (g_2 - g - h_2(u) - \lambda) (d_2 - d - \lambda) \det C_i,$$

où

$$C_i = \begin{pmatrix} n\Phi - d_0 + n x_0^i \frac{d\Phi}{dx_0^i} - \lambda & n x_0^i \frac{d\Phi}{dy_0^i} & n x_0^i \frac{d\Phi}{dz_0^i} \\ m y_0^i \frac{d\Psi}{dx_0^i} & m\Psi - g_0 + m y_0^i \frac{d\Psi}{dy_0^i} - \lambda & m y_0^i \frac{d\Psi}{dz_0^i} \\ m z_0^i \frac{d\Psi}{dx_0^i} & m z_0^i \frac{d\Psi}{dy_0^i} & m\Psi - g_{0r} + m z_0^i \frac{d\Psi}{dz_0^i} - \lambda \end{pmatrix}.$$

Théorème 13.

1. Le point d'équilibre $\mathbb{E}_0 = (0, 0, 0, 0, 0, 0)$ est localement asymptotiquement stable si et seulement si $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_2 < g + h_2(u)$, $d_2 < d$, $n < d_0$ et $m < g_{0r}$.
2. Le point d'équilibre $\mathbb{E}_1 = (x_0^1, x_1^1, 0, 0, 0, 0)$ est localement asymptotiquement stable si et seulement si $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_2 < g + h_2(u)$, $d_2 < d$, $d_0 < n$ et $\frac{m c_x d_0}{c_x d_0 + c_y (n - d_0)} < g_{0r}$.
3. Le point d'équilibre $\mathbb{E}_2 = (x_0^2, x_1^2, y_0^2, y_1^2, 0, 0)$ est instable.
4. Le point d'équilibre $\mathbb{E}_3 = (x_0^3, x_1^3, 0, 0, z_0^3, z_1^3)$ est instable.
5. Le point d'équilibre $\mathbb{E}_4 = (0, 0, y_0^4, y_1^4, 0, 0)$ est instable.
6. Le point d'équilibre $\mathbb{E}_5 = (0, 0, 0, 0, z_0^5, z_1^5)$ est localement asymptotiquement stable si et seulement si $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_2 < g + h_2(u)$, $d_2 < d$, $g_{0r} < m$ et $\frac{n \alpha c_y g_{0r}}{\alpha c_y g_0 + c_x (m - g_{0r})} < d_0$.

Preuve.

1. Pour le point d'équilibre \mathbb{E}_0 , on a

$$\mathcal{J}_{\mathbb{E}_0} = \begin{pmatrix} n-d_0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ r & d_2-d & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & m-g_0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q & g_2-g-h_2(u) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & m-g_{0r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & q & d_{2r}-d_r-h_{2r}(u) \end{pmatrix}.$$

$$\det(\mathcal{J} - \lambda I) = (d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda)(g_2 - g - h_2(u) - \lambda)(d_2 - d - \lambda) \det C_0,$$

où

$$C_0 = \begin{pmatrix} n-d_0-\lambda & 0 & 0 \\ 0 & m-g_0-\lambda & 0 \\ 0 & 0 & m-g_{0r}-\lambda \end{pmatrix}.$$

$$\begin{aligned} \det(\mathcal{J} - \lambda I) &= (d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda)(g_2 - g - h_2(u) - \lambda)(d_2 - d - \lambda) \\ &\quad (n - d_0 - \lambda)(m - g_0 - \lambda)(m - g_{0r} - \lambda). \end{aligned}$$

Alors les valeurs propres sont $\lambda_1 = d_{2r} - d_r - h_{2r}(u)$, $\lambda_2 = g_2 - g - h_2(u)$, $\lambda_3 = d_2 - d$, $\lambda_4 = n - d_0$, $\lambda_5 = m - g_0$, $\lambda_6 = m - g_{0r}$.

2. Pour le point d'équilibre \mathbb{E}_1 , on a

$$\mathcal{J}_{\mathbb{E}_1} = \begin{pmatrix} b_{11} & 0 & b_{13} & 0 & b_{15} & 0 \\ b_{21} & b_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_{43} & b_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b_{65} & b_{66} \end{pmatrix},$$

tels que

$$\begin{aligned} b_{11} &= d_0 \left(\frac{d_0}{n} - 1 \right), & b_{13} &= d_0 \left(\frac{d_0}{n} - 1 \right), \\ b_{15} &= d_0 \left(\frac{d_0}{n} - 1 \right), & b_{21} &= r, & b_{22} &= d_2 - d, \\ b_{33} &= \frac{mc_x d_0}{c_x d_0 + c_y(n - d_0)} - g_0, & b_{43} &= q, & b_{44} &= g_2 - g - h_2(u), \\ b_{55} &= \frac{mc_x d_0}{c_x d_0 + c_y(n - d_0)} - g_{0r}, & b_{65} &= q, & b_{66} &= d_{2r} - d_r - h_{2r}(u). \end{aligned}$$

$$\det(\mathcal{J} - \lambda I) = (d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda)(g_2 - g - h_2(u) - \lambda)(d_2 - d - \lambda) \det C_1,$$

où

$$C_1 = \begin{pmatrix} d_0 \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \lambda & d_0 \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \lambda & d_0 \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \lambda \\ 0 & \frac{mc_x d_0}{c_x d_0 + c_y(n - d_0)} - g_0 - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \frac{mc_x d_0}{c_x d_0 + c_y(n - d_0)} - g_{0r} - \lambda \end{pmatrix}.$$

$$\begin{aligned} \det(\mathcal{J} - \lambda I) &= \left(d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda\right) \left(g_2 - g - h_2(u) - \lambda\right) \left(d_2 - d - \lambda\right) \\ &\quad \left(\frac{mc_x d_0}{c_x d_0 + c_y(n - d_0)} - g_0 - \lambda\right) \left(\frac{mc_x d_0}{c_x d_0 + c_y(n - d_0)} - g_{0r} - \lambda\right) \\ &\quad \left(d_0 \left(\frac{n}{d_0} - 1\right) - \lambda\right). \end{aligned}$$

Les valeurs propres sont $\lambda_1 = d_{2r} - d_r - h_{2r}(u)$, $\lambda_2 = g_2 - g - h_2(u)$, $\lambda_3 = d_2 - d$, $\lambda_4 = \frac{mc_x d_0}{c_x d_0 + c_y(n - d_0)} - g_0$, $\lambda_5 = \frac{mc_x d_0}{c_x d_0 + c_y(n - d_0)} - g_{0r}$, $\lambda_6 = d_0 \left(\frac{n}{d_0} - 1\right)$.

3. Pour le point d'équilibre \mathbb{E}_2 , on a

$$\mathcal{J}_{\mathbb{E}_2} = \begin{pmatrix} b_{11} & 0 & b_{13} & 0 & b_{15} & 0 \\ r & d_2 - d & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_{13} & 0 & b_{33} & 0 & b_{35} & 0 \\ 0 & 0 & q & g_2 - g - h_2(u) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & g_0 - g_{0r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & q & d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) \end{pmatrix},$$

tels que

$$\begin{aligned} b_{11} &= \frac{d_0^2}{(1 - \alpha)nc_y} \left[\alpha c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1\right) - c_x \left(\frac{m}{g_0} - 1\right) \right], \\ b_{13} &= \frac{d_0^2}{(1 - \alpha)nc_y} \left[\alpha c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1\right) - c_x \left(\frac{m}{g_0} - 1\right) \right], \\ b_{15} &= \frac{\alpha d_0^2}{(1 - \alpha)n} \left(\frac{n}{d_0} - 1\right) - \frac{d_0^2 c_x}{(1 - \alpha)nc_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1\right), \\ b_{31} &= \frac{g_0^2}{(1 - \alpha)mc_x} \left[c_x \left(\frac{m}{g_0} - 1\right) - c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1\right) \right], \\ b_{33} &= \frac{\alpha g_0^2}{(1 - \alpha)mc_x} \left[c_x \left(\frac{m}{g_0} - 1\right) - c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1\right) \right], \\ b_{35} &= \frac{\alpha g_0^2}{(1 - \alpha)mc_x} \left[c_x \left(\frac{m}{g_0} - 1\right) - c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1\right) \right]. \end{aligned}$$

$$\det(\mathcal{J} - \lambda I) = \left(d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda\right) \left(g_2 - g - h_2(u) - \lambda\right) \left(d_2 - d - \lambda\right) \det C_2,$$

où

$$\det C_2 = (b_{55} - \lambda) [\lambda^2 - (b_{11} + b_{33})\lambda + b_{11}b_{33} - b_{13}b_{31}].$$

On remarque que b_{55} est une valeur propre positive ceci implique que \mathbb{E}_2 est instable.

4. Pour le point d'équilibre \mathbb{E}_3 , on a

$$\mathcal{J}_{\mathbb{E}_3} = \begin{pmatrix} b_{11} & 0 & b_{13} & 0 & b_{15} & 0 \\ r & d_2 - d & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q & g_2 - g - h_2(u) & 0 & 0 \\ b_{51} & 0 & b_{53} & 0 & b_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & q & d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) \end{pmatrix},$$

tels que

$$\begin{aligned}
b_{11} &= \frac{d_0^2}{(1-\alpha)nc_y} \left[\alpha c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - c_x \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \right], \\
b_{13} &= \frac{d_0^2}{(1-\alpha)nc_y} \left[\alpha c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - c_x \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \right], \\
b_{15} &= \frac{d_0^2}{(1-\alpha)nc_y} \left[\alpha c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - c_x \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \right], \\
b_{33} &= g_{0r} - g_0, \\
b_{51} &= \frac{g_{0r}^2}{(1-\alpha)mc_x} \left[c_x \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right], \\
a_{53} &= \frac{\alpha g_{0r}^2}{(1-\alpha)mc_x} \left[c_x \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right], \\
b_{55} &= \frac{\alpha g_{0r}^2}{(1-\alpha)mc_x} \left[c_x \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - c_y \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right].
\end{aligned}$$

$$\det(\mathcal{J} - \lambda I) = (d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda)(g_2 - g - h_2(u) - \lambda)(d_2 - d - \lambda) \det C_3,$$

où

$$\det C_3 = (b_{33} - \lambda)[\lambda^2 - (b_{11} + b_{55})\lambda + b_{11}b_{55} - b_{15}b_{51}].$$

D'après les conditions d'existence du point d'équilibre \mathbb{E}_3 , on a $\Delta > 0$ car $b_{15} < 0$, $b_{51} < 0$, ce qui donne $b_{15}b_{51} > 0$.

Maintenant, on va voir les signes des valeurs propres, on a

$$\lambda + \lambda' = b_{11} + b_{55} < 0,$$

car $b_{11} < 0$ et $b_{55} < 0$ et

$$\lambda.\lambda' = b_{11}b_{55} - b_{15}b_{51} < 0.$$

Ceci prouve que l'une des valeurs propres est positive, ceci implique que \mathbb{E}_3 est instable.

5. Pour le point d'équilibre \mathbb{E}_4 , on a

$$\mathcal{J}_{\mathbb{E}_4} = \begin{pmatrix} b_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_{21} & b_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_{31} & 0 & b_{33} & 0 & b_{35} & 0 \\ 0 & 0 & b_{43} & b_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b_{65} & b_{66} \end{pmatrix},$$

tels que

$$\begin{aligned}
b_{11} &= \frac{n\alpha c_y g_0}{\alpha c_y g_0 + c_x(m - g_0)} - d_0, \quad b_{21} = r, \quad b_{22} = d_2 - d, \\
b_{31} &= \frac{g_0}{\alpha} \left(\frac{g_0}{m} - 1 \right), \quad b_{33} = g_0 \left(\frac{g_0}{m} - 1 \right), \\
b_{35} &= g_0 \left(\frac{g_0}{m} - 1 \right), \quad b_{43} = q, \quad b_{44} = g_2 - g - h_2(u), \\
b_{55} &= g_0 - g_{0r}, \quad b_{65} = q, \quad b_{66} = d_{2r} - d_r - h_{2r}(u).
\end{aligned}$$

$$\det(\mathcal{J} - \lambda I) = (d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda)(g_2 - g - h_2(u) - \lambda)(d_2 - d - \lambda) \det C_4,$$

où

$$C_4 = \begin{pmatrix} \frac{n\alpha c_y g_0}{\alpha c_y g_0 + c_x(m - g_0)} - d_0 - \lambda & 0 & 0 \\ \frac{g_0}{\alpha} \left(\frac{g_0}{m} - 1 \right) & g_0 \left(\frac{g_0}{m} - 1 \right) - \lambda & g_0 \left(\frac{g_0}{m} - 1 \right) \\ 0 & 0 & g_0 - g_{0r} - \lambda \end{pmatrix}.$$

$$\det(\mathcal{J} - \lambda I) = (d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda)(g_2 - g - h_2(u) - \lambda)(d_2 - d - \lambda) \left(\frac{n\alpha c_y g_0}{\alpha c_y g_0 + c_x(m - g_0)} - d_0 - \lambda \right) \left(g_0 \left(\frac{g_0}{m} - 1 \right) - \lambda \right) (g_0 - g_{0r} - \lambda).$$

On remarque que $\lambda = g_0 - g_{0r}$ est une valeur propre positive ceci implique que \mathbb{E}_4 est instable.

6. Pour le point d'équilibre \mathbb{E}_5 , on a

$$\mathcal{J}_{\mathbb{E}_5} = \begin{pmatrix} b_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b_{21} & b_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & b_{43} & b_{44} & 0 & 0 \\ b_{51} & 0 & b_{53} & 0 & b_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & b_{65} & b_{66} \end{pmatrix},$$

tels que

$$\begin{aligned} b_{11} &= \frac{n\alpha c_y g_{0r}}{\alpha c_y g_{0r} + c_x(m - g_{0r})} - d_0, & b_{21} &= r, \\ b_{22} &= d_2 - d, & b_{33} &= g_{0r} - g_0, & b_{43} &= q, \\ b_{44} &= g_2 - g - h_2(u), & b_{51} &= \frac{g_{0r}}{\alpha} \left(\frac{g_{0r}}{m} - 1 \right), \\ b_{53} &= g_{0r} \left(\frac{g_{0r}}{m} - 1 \right), & b_{55} &= g_{0r} \left(\frac{g_{0r}}{m} - 1 \right), \\ b_{65} &= q, & b_{66} &= d_{2r} - d_r - h_{2r}(u). \end{aligned}$$

$$\det(\mathcal{J} - \lambda I) = (d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda)(g_2 - g - h_2(u) - \lambda)(d_2 - d - \lambda) \det C_5,$$

où

$$C_5 = \begin{pmatrix} \frac{n\alpha c_y g_{0r}}{\alpha c_y g_{0r} + c_x(m - g_{0r})} - d_0 - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & g_{0r} - g_0 - \lambda & 0 \\ \frac{g_{0r}}{\alpha} \left(\frac{g_{0r}}{m} - 1 \right) & g_{0r} \left(\frac{g_{0r}}{m} - 1 \right) & g_{0r} \left(\frac{g_{0r}}{m} - 1 \right) - \lambda \end{pmatrix}.$$

$$\det(\mathcal{J} - \lambda I) = (d_{2r} - d_r - h_{2r}(u) - \lambda)(g_2 - g - h_2(u) - \lambda)(d_2 - d - \lambda) \left(\frac{n\alpha c_y g_{0r}}{\alpha c_y g_{0r} + c_x(m - g_{0r})} - d_0 - \lambda \right) (g_{0r} - g_0 - \lambda) \left(g_{0r} \left(\frac{g_{0r}}{m} - 1 \right) - \lambda \right).$$

Les valeurs propres sont $\lambda_1 = d_{2r} - d_r - h_{2r}(u)$, $\lambda_2 = g_2 - g - h_2(u)$, $\lambda_3 = d_2 - d$, $\lambda_4 = \frac{n\alpha c_y g_{0r}}{\alpha c_y g_{0r} + c_x(m - g_{0r})} - d_0$, $\lambda_5 = g_{0r} - g_0$, $\lambda_6 = g_{0r} \left(\frac{g_{0r}}{m} - 1 \right)$.

■

3.2.2 La stabilité globale des points d'équilibre

Théorème 14. 1. Le point d'équilibre $\mathbb{E}_0 = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$ est globalement stable si et seulement si $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_2 < g + h_2(u)$, $d_2 < d$, $n < d_0$ et $m < g_{0r}$ dans $\Omega_0 = \mathbb{R}_+^6$.

2. Le point d'équilibre $\mathbb{E}_1 = (x_0^1, x_1^1, 0, 0, 0, 0)$ est globalement stable si et seulement si $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_2 < g + h_2(u)$, $d_2 < d$, $d_0 < n$ et $m < g_{0r}$ dans $\Omega_1 = \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}^4$.

3. Le point d'équilibre $\mathbb{E}_5 = (0, 0, 0, 0, z_0^5, z_1^5)$ est globalement stable si et seulement si $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_2 < g + h_2(u)$, $d_2 < d$, $n < d_0$ et $g_{0r} < m < g_0$ dans $\Omega_1 = \mathbb{R}_+^4 \times \mathbb{R}_+^* \times \mathbb{R}^*$.

Preuve.

1. La stabilité du point d'équilibre \mathbb{E}_0

$$\mathbb{E}_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

La fonction de Lyapunov est

$$V_0 = x_0 + \left(\frac{d_0 - n}{r}\right)x_1 + y_0 + \left(\frac{g_0 - m}{q}\right)y_1 + z_0 + \left(\frac{g_{0r} - m}{q}\right)z_1.$$

On vérifie que la fonction V_0 est positive.

On sait que

$$x_0 > 0, x_1 > 0, y_0 > 0, y_1 > 0, z_0 > 0, z_1 > 0, r > 0, q > 0.$$

Donc si

$$\begin{aligned} n < d_0 & \text{ i.e. } d_0 - n > 0, \\ m < g_0 & \text{ i.e. } g_0 - m > 0, \text{ et} \\ m < g_{0r} & \text{ i.e. } g_{0r} - m > 0, \end{aligned}$$

alors la fonction V_0 est positive.

On vérifie que la fonction $V_0 = 0$ pour le point d'équilibre $\mathbb{E}_0 = (0, 0, 0, 0, 0, 0)$.

On a

$$\begin{aligned} V_0 &= 0 + \left(\frac{d_0 - n}{r}\right)0 + 0 + \left(\frac{g_0 - m}{q}\right)0 + 0 + \left(\frac{g_{0r} - m}{q}\right)0 \\ V_0 &= 0. \end{aligned}$$

On vérifie que la fonction $\frac{dV_0}{dt} < 0$.

On a

$$\begin{aligned} \frac{dV_0}{dt} &= x'_0 + \left(\frac{d_0 - n}{r}\right)x'_1 + y'_0 + \left(\frac{g_0 - m}{q}\right)y'_1 + z'_0 + \left(\frac{g_{0r} - m}{q}\right)z'_1 \\ &= -\left(\frac{nc_x(x_0 + y_0 + z_0)}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)}\right)x_0 - \frac{(d_0 - n)}{r}(d - d_2)x_1 \\ &\quad - \left(\frac{mc_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)}\right)y_0 - \frac{(g_0 - m)}{q}(g - g_2 + h_2(u))y_1 \\ &\quad - \left(\frac{mc_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)}\right)z_0 - \frac{(g_{0r} - m)}{q}(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1. \end{aligned}$$

Donc si

$$\begin{aligned} d_0 - n &> 0, \quad d - d_2 > 0, \\ g_0 - m &> 0, \quad g_{0r} - m > 0, \text{ et} \\ g - g_2 + h_2(u) &> 0, \quad d_r - d_{2r} + h_{2r}(u) > 0, \end{aligned}$$

alors on a

$$\frac{dV_0}{dt} < 0.$$

On montre que le point d'équilibre $\mathbb{E}_0 = (0, 0, 0, 0, 0, 0)$ est la solution unique de $\frac{dV_0}{dt} = 0$.

$$\frac{dV_0}{dt} = 0 \text{ alors } \left\{ \begin{array}{l} -\left[\frac{nc_x(x_0 + y_0 + z_0)}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)}\right]x_0 = 0, \\ -\frac{(d_0 - n)}{r}(d - d_2)x_1 = 0, \\ -\left[\frac{mc_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)}\right]y_0 = 0, \\ -\frac{(g_0 - m)}{q}(g - g_2 + h_2(u))y_1 = 0, \\ -\left[\frac{mc_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)}\right]z_0 = 0, \\ -\frac{(g_{0r} - m)}{q}(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 = 0. \end{array} \right.$$

$$\text{Ceci implique que } \left\{ \begin{array}{l} x_0 = 0, \\ x_1 = 0, \\ y_0 = 0, \\ y_1 = 0, \\ z_0 = 0, \\ z_1 = 0. \end{array} \right.$$

2. La stabilité globale du point d'équilibre \mathbb{E}_1

$$\mathbb{E}_1 = \begin{pmatrix} \frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \\ \frac{r}{c_x(d-d_2)} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

La fonction de Lyapunov est

$$V_1 = \left(x_0 - x_0^* - x_0^* \ln \frac{x_0}{x_0^*} \right) + \frac{nc_x x_0^*}{(g_0 - m)(1 + c_x x_0^*)} y_0 + \frac{nc_x x_0^*}{(g_{0r} - m)(1 + c_x x_0^*)} z_0$$

avec

$$m < \min(g_0, g_{0r}).$$

On vérifie que la fonction de Lyapunov V_1 est positive.

On sait que que la fonction

$$x_0 - x_0^* - x_0^* \ln \frac{x_0}{x_0^*}$$

est positive, et que

$$y_0 > 0, z_0 > 0, x_0^* > 0, n > 0, c_x > 0.$$

Donc la fonction V_1 est positive.

On vérifie que $V_1 = 0$ pour le point d'équilibre $\mathbb{E}_1 = (x_0^*, x_1^*, 0, 0, 0, 0)$.

On a

$$\begin{aligned} V_1 &= \left(x_0^* - x_0^* - x_0^* \ln \frac{x_0^*}{x_0^*} \right) + \frac{nc_x x_0^*}{(g_0 - m)(1 + c_x x_0^*)} 0 + \frac{nc_x x_0^*}{(g_{0r} - m)(1 + c_x x_0^*)} 0 \\ V_1 &= 0. \end{aligned}$$

On montre que $\frac{dV_1}{dt} < 0$.

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt} &= \left(x_0 - x_0^* - x_0^* \ln \frac{x_0}{x_0^*} \right)' + \frac{nc_x x_0^*}{(g_0 - m)(1 + c_x x_0^*)} y_0' + \frac{nc_x x_0^*}{(g_{0r} - m)(1 + c_x x_0^*)} z_0' \\ \frac{dV_1}{dt} &= -nc_x K [1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)](x_0 - x_0^*)^2 - nc_x K (y_0 + z_0) \\ &\quad [1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]x_0 - K c_y \frac{nc_x x_0^* m}{(g_0 - m)} (x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) y_0 \\ &\quad - K c_y \frac{nc_x x_0^* m}{(g_{0r} - m)} (x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) z_0 - nc_x x_0^* K c_x (x_0 + y_0 + z_0) y_0 \\ &\quad - \frac{nc_x x_0^*}{(g_0 - m)} K c_x c_y g_0 (x_0 + y_0 + z_0)(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) y_0 \\ &\quad - nc_x x_0^* K c_x (x_0 + y_0 + z_0) z_0 - \frac{nc_x x_0^*}{(g_{0r} - m)} K c_x c_y g_{0r} (x_0 + y_0 + z_0) \\ &\quad (x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) z_0, \end{aligned}$$

où

$$K = \frac{1}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)][1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)](1 + c_x x_0^*)}.$$

Si

$$m < g_0 \text{ et } m < g_{0r},$$

alors

$$\frac{dV_1}{dt} < 0.$$

On montre que le point d'équilibre $\mathbb{E}_1 = (x_0^*, x_1^*, 0, 0, 0, 0)$ est la solution unique de $\frac{dV_1}{dt} = 0$,

$$\frac{dV_1}{dt} = 0 \text{ alors } \left\{ \begin{array}{l} -nc_x K [1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)](x_0 - x_0^*)^2 = 0, \\ -nc_x K (y_0 + z_0)[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]x_0 = 0, \\ -K c_y \frac{nc_x x_0^* m}{(g_0 - m)} (x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) y_0 = 0, \\ -K c_y \frac{nc_x x_0^* m}{(g_{0r} - m)} (x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) z_0 = 0, \\ -nc_x x_0^* K c_x (x_0 + y_0 + z_0) y_0 = 0, \\ -\frac{nc_x x_0^*}{(g_0 - m)} K c_x c_y g_0 (x_0 + y_0 + z_0)(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) y_0 = 0, \\ -nc_x x_0^* K c_x (x_0 + y_0 + z_0) z_0 = 0, \\ -\frac{nc_x x_0^*}{(g_{0r} - m)} K c_x c_y g_{0r} (x_0 + y_0 + z_0)(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0) z_0 = 0. \end{array} \right.$$

$$\text{Ceci implique que } \left\{ \begin{array}{l} x_0 = x_0^*, \\ x_1 = x_1^*, \\ y_0 = 0, \\ y_1 = 0, \\ z_0 = 0, \\ z_1 = 0. \end{array} \right.$$

3. La stabilité globale du point d'équilibre \mathbb{E}_5

$$\mathbb{E}_5 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \\ \frac{q}{(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))} \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) \right] \end{pmatrix}.$$

La fonction de Lyapunov est

$$V_5 = \frac{m z_0^* c_y}{(d_0 - n)(1 + c_y \alpha z_0^*)} x_0 + \frac{m c_y \alpha z_0^*}{(g_0 - m)(1 + c_y \alpha z_0^*)} y_0 + \left(z_0 - z_0^* - z_0^* \ln \frac{z_0}{z_0^*} \right),$$

avec

$$d_0 > n \text{ et } g_0 > m.$$

On vérifie que V_5 est positive.

On sait que la fonction

$$z_0 - z_0^* - z_0^* \ln \frac{z_0}{z_0^*}$$

est positive et que

$$x_0 > 0, y_0 > 0, z_0^* > 0, \alpha > 0, m > 0, c_y > 0.$$

Donc V_5 est positive.

On vérifie que $V_5 = 0$ pour le point d'équilibre $\mathbb{E}_5 = (0, 0, 0, 0, z_0^*, z_1^*)$.
On a

$$\begin{aligned} V_5 &= \frac{m z_0^* c_y}{(d_0 - n)(1 + c_y \alpha z_0^*)} 0 + \frac{m c_y \alpha z_0^*}{(g_0 - m)(1 + c_y \alpha z_0^*)} 0 + \left(z_0^* - z_0^* - z_0^* \ln \frac{z_0^*}{z_0^*} \right) \\ V_5 &= -z_0^* \ln 1 \\ V_5 &= 0. \end{aligned}$$

On vérifie que $\frac{dV_5}{dt} < 0$.

$$\begin{aligned}
\frac{dV_5}{dt} &= \frac{mz_0^*c_y}{(d_0-n)(1+c_y\alpha z_0^*)}x_0' + \frac{mc_y\alpha z_0^*}{(g_0-m)(1+c_y\alpha z_0^*)}y_0' + \left(z_0 - z_0^* - z_0^* \ln \frac{z_0}{z_0^*}\right)' \\
\frac{dV_5}{dt} &= -mc_yz_0^*Kc_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)x_0 \\
&\quad - \frac{mc_yz_0^*}{(d_0-n)}Kd_0c_xc_y(x_0 + y_0 + z_0)(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)x_0 \\
&\quad - Kc_x \frac{(mc_yz_0^*n)}{(d_0-n)}(x_0 + y_0 + z_0)x_0 \\
&\quad - \frac{m\alpha c_yz_0^*}{(g_0-m)}Kc_yg_0(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)]y_0 \\
&\quad - Kmc_y(x_0 + \alpha y_0)[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)]z_0 \\
&\quad - Kmc_y\alpha[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)](z_0 - z_0^*)^2,
\end{aligned}$$

où

$$K = \frac{1}{[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)][1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)](1 + c_y\alpha z_0^*)}.$$

Si on choisit

$$n < d_0 \text{ et } m < g_0,$$

alors

$$\frac{dV_5}{dt} < 0.$$

On montre que $\mathbb{E}_5 = (0, 0, 0, 0, z_0^*, z_1^*)$ est la solution unique de $\frac{dV_5}{dt} = 0$.

$$\frac{dV_5}{dt} = 0 \text{ alors } \left\{ \begin{array}{l} -mc_yz_0^*Kc_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)x_0 = 0, \\ -\frac{mc_yz_0^*}{(d_0-n)}Kd_0c_xc_y(x_0 + y_0 + z_0)(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)x_0 = 0, \\ -Kc_x \frac{(mc_yz_0^*n)}{(d_0-n)}(x_0 + y_0 + z_0)x_0 = 0, \\ -\frac{m\alpha c_yz_0^*}{(g_0-m)}Kc_yg_0(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)]y_0 = 0, \\ -Kmc_y(x_0 + \alpha y_0)[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)]z_0 = 0, \\ -Kmc_y\alpha[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)](z_0 - z_0^*)^2 = 0. \end{array} \right.$$

$$\text{Ceci implique que } \left\{ \begin{array}{l} x_0 = 0, \\ x_1 = 0, \\ y_0 = 0, \\ y_1 = 0, \\ z_0 = z_0^*, \\ z_1 = z_1^*. \end{array} \right.$$

■

3.3 Cas particulier ($g_0 = g_{0r}$)

En plus des points E_i ($i = 0, \dots, 5$), on obtient d'autres points d'équilibre.

Le septième cas

$$x_0 = 0, y_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - z_0 \text{ et } z_0 = \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - y_0,$$

implique que

$$x_1 = 0 \text{ et } y_1 = \frac{q}{(g - g_2 + h_2(u))} \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - z_0 \right]$$

et

$$z_1 = \frac{q}{(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))} \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - \frac{x_0}{\alpha} - y_0 \right].$$

D'où le septième point d'équilibre

$$\mathbb{E}_7 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - z_0 \\ \frac{q}{g - g_2 + h_2(u)} \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - z_0 \right] \\ \frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - y_0 \\ \frac{q}{(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))} \left[\frac{1}{\alpha c_y} \left(\frac{m}{g_{0r}} - 1 \right) - y_0 \right] \end{pmatrix},$$

avec

$$\begin{aligned} g_0 &< m, \quad g_{0r} < m, \quad g_2 < g + h_2(u), \\ d_{2r} &< d_r + h_{2r}(u), \quad z_0^* < \frac{m - g_0}{\alpha c_y g_0}, \quad y_0^* < \frac{m - g_{0r}}{\alpha c_y g_{0r}}. \end{aligned}$$

On a

$$\begin{aligned} y_0 &\neq 0 \quad \text{i.e.} \quad g_0 = m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0), \\ z_0 &\neq 0 \quad \text{i.e.} \quad g_{0r} = m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0), \end{aligned}$$

donc il y a une infinité de points d'équilibre de la forme

$$(0, 0, f(z_0^*), f_1(z_0^*), z_0^*, f_2(z_0^*)).$$

Le huitième cas

Le huitième point d'équilibre est

$$\left(\begin{array}{c} \frac{1}{1-\alpha} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right] \\ \frac{r}{(d-d_2)(1-\alpha)} \left[\frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \right] \\ \frac{1}{1-\alpha} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \right] + (\alpha-1)z_0^* \\ \frac{q}{(1-\alpha)(g-g_2+h(u))} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{\alpha}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \right] \\ z_0^* \\ z_0^* \frac{1}{d_r - d_{2r} + h_{2r}(u)} \end{array} \right),$$

avec

$$\begin{aligned} d &> d_2, \quad g + h(u) > g_2, \quad d_r + h_{2r}(u) > d_{2r}, \\ \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) &> \frac{\alpha}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) \text{ et } z_0^* < \frac{1}{1-\alpha} \left[\frac{1}{c_x} \left(\frac{n}{d_0} - 1 \right) - \frac{1}{c_y} \left(\frac{m}{g_0} - 1 \right) \right], \end{aligned}$$

or

$$\begin{aligned} x_0 \neq 0 \quad \text{i.e.} \quad d_0 &= n\Phi(x_0 + y_0 + z_0), \\ y_0 \neq 0 \quad \text{i.e.} \quad g_0 &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0), \\ z_0 \neq 0 \quad \text{i.e.} \quad g_{0r} &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0), \end{aligned}$$

donc il y a une infinité de points d'équilibre de la forme

$$(x_0^*, x_1^*, f(z_0^*), f_1(z_0^*), z_0^*, f(z_0^*)).$$

3.4 Conclusions

Dans ce chapitre, nous avons considéré un modèle mathématique sur la leucémie myéloïde chronique inspiré de celui de F. Michor [24], plus général que celui considéré par Ainseba et Benosman [2], où ils n'ont pas considéré le cas de la résistance. Nous avons étudié l'existence et la stabilité des points d'équilibre. L'équilibre trivial E_0 existe toujours et il est globalement stable si $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_2 < g + h_2(u)$, $d_2 < d$, $n < d_0$ et $m < g_{0r}$. Le point E_1 (non-pathologique) existe, il est globalement stable si $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_2 < g + h_2(u)$, $d_2 < d$, $d_0 < n$ et $m < g_0$. Les points E_2 (chronique), E_3 (chronique) et E_4 (blast) existent mais ils sont instables. Le point E_5 (blast) existe, il est globalement stable si $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_2 < g + h_2(u)$, $d_2 < d$ et $g_{0r} < m < g_0$.

Les points d'équilibre et leurs stabilité sont données dans le tableau suivant

m \ n		d_0	
		existence et stabilité des équilibres	existence et stabilité des équilibres
g_{0r}	$n < d_0$	E_0^s, E_1^i, E_2^i E_3^i, E_4^i, E_5^i	E_0^i, E_1^s, E_2^i E_3^i, E_4^i, E_5^i
	$n > d_0$	E_0^i, E_1^i, E_2^i E_3^i, E_4^i, E_5^s	E_0^i, E_1^i, E_2^i E_3^i, E_4^i, E_5^i
g_0	$n < d_0$	E_0^i, E_1^i, E_2^i E_3^i, E_4^i, E_5^i	E_0^i, E_1^i, E_2^i E_3^i, E_4^i, E_5^i

Tableau avec les conditions $d_{2r} < d_r + h_{2r}(u)$, $g_2 < g + h_2(u)$, $d_2 < d$.

On remarque dans le tableau ci-dessus, que dans chaque carré du tableau, on peut savoir si les points d'équilibre sont instables ou stables suivant les valeurs de n par rapport à d_0 , et m par rapport aux deux valeurs g_{0r} et g_0 .

Si $n < d_0$ et $m < g_{0r}$, on a la stabilité asymptotique locale de l'équilibre trivial et l'instabilité des autres équilibres. Pour $n > d_0$ et $m < g_{0r}$, on a la stabilité asymptotique locale de l'équilibre non-pathologique E_1 et l'instabilité des autres équilibres. C'est cette région qui nous intéresse, dans laquelle tous les équilibres sont instables, sauf l'équilibre sans maladie, dans ce cas on peut ne pas faire un traitement médical. Pour $n < d_0$ et $g_{0r} < m < g_0$ on a la stabilité asymptotique locale de l'équilibre blast E_5 et l'instabilité des autres équilibres, c'est un cas indésirable, c'est pour ça qu'il faut faire un traitement pour éviter les conditions de stabilité de E_5 . Pour le reste, ie $n > d_0$ avec $m > g_{0r}$ ou $n < d_0$ avec $m > g_0$, on a l'instabilité de tous les points d'équilibre. Comme les solutions du modèle sont bornées, alors on peut prévoir une analyse de bifurcation de Hopf quand on passe des carrés où il y a stabilité aux carrés où il n'y a pas d'équilibre stable.

Chapitre 4

Contrôle pour un modèle de leucémie avec résistance

Dans ce chapitre, nous considérons le modèle du chapitre trois, avec un contrôle u représentant le traitement pour réduire les cellules cancéreuses.

Le modèle est donné par

$$\begin{cases} x'_0 &= n\Phi(x_0 + y_0 + z_0)x_0 - d_0x_0 \\ x'_1 &= rx_0 - (d - d_2)x_1 \\ y'_0 &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)y_0 - g_0y_0 \\ y'_1 &= qy_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \\ z'_0 &= m\Psi(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)z_0 - g_{0r}z_0 \\ z'_1 &= qz_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1, \end{cases} \quad (4.1)$$

avec

$$h_2, h_{2r} : [0, u_{max}] \longrightarrow \mathbb{R}_+.$$

4.1 Problème du contrôle optimal

Soit J la fonction coût définie par

$$J = \int_0^T f_0(x(t), u(t))dt,$$

où

$$f_0 = \beta y_1(t) + \gamma z_1(t) + \varepsilon u^2(t),$$

et H l'Hamiltonien donnée par

$$\begin{aligned} H &= w_0f_0 + w_1f_1 + w_2f_2 + w_3f_3 + w_4f_4 + w_5f_5 + w_6f_6, \\ w_0 &= -1, \end{aligned}$$

en appliquant le théorème du principe du maximum de Pontryaguin [72], on a

$$\begin{aligned} H &= -f_0 + w_1f_1 + w_2f_2 + w_3f_3 + w_4f_4 + w_5f_5 + w_6f_6, \\ w'_i &= -\frac{\partial H}{\partial x_i} \quad \text{tel que } i = 1, \dots, 6, \end{aligned}$$

avec

$$\begin{aligned} x_1 &= x_0, & x_2 &= x_1, & x_3 &= y_0, \\ x_4 &= y_1, & x_5 &= z_0, & x_6 &= z_1. \end{aligned}$$

4.1.1 Calcul de l'adjoint

$$\dot{w}_1 = -\frac{\partial H}{\partial x_0}$$

$$\begin{aligned} \dot{w}_1 = & \frac{\partial}{\partial x_0}(\beta y_1(t) + \gamma z_1(t) + \varepsilon u^2(t)) \\ & - \frac{\partial w_1}{\partial x_0} \left[(n\Phi - d_0)x_0 \right] - w_1 \frac{\partial}{\partial x_0} \left[\frac{n}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)} x_0 - d_0 x_0 \right] \\ & - \frac{\partial w_2}{\partial x_0} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] - w_2 \frac{\partial}{\partial x_0} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] \\ & - \frac{\partial w_3}{\partial x_0} \left[(m\Psi - g_0)y_0 \right] - w_3 \frac{\partial}{\partial x_0} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} y_0 - g_0 y_0 \right] \\ & - \frac{\partial w_4}{\partial x_0} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] - w_4 \frac{\partial}{\partial x_0} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] \\ & - \frac{\partial w_5}{\partial x_0} \left[(m\Psi - g_{0r})z_0 \right] - w_5 \frac{\partial}{\partial x_0} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} z_0 - g_{0r} z_0 \right] \\ & - \frac{\partial w_6}{\partial x_0} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] - w_6 \frac{\partial}{\partial x_0} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] \end{aligned}$$

alors

$$\begin{aligned} \dot{w}_1 = & -w_1 \left[\frac{n(1 + c_x y_0 + c_x z_0)}{(1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0))^2} - d_0 \right] - r w_2 + w_3 \left[\frac{c_y m y_0}{(1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0))^2} \right] \\ & + w_5 \left[\frac{c_y m z_0}{(1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0))^2} \right], \end{aligned}$$

et

$$\dot{w}_2 = -\frac{\partial H}{\partial x_1}$$

$$\begin{aligned} \dot{w}_2 = & \frac{\partial}{\partial x_1}(\beta y_1(t) + \gamma z_1(t) + \varepsilon u^2(t)) \\ & - \frac{\partial w_1}{\partial x_1} \left[(n\Phi - d_0)x_0 \right] - w_1 \frac{\partial}{\partial x_1} \left[\frac{n}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)} x_0 - d_0 x_0 \right] \\ & - \frac{\partial w_2}{\partial x_1} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] - w_2 \frac{\partial}{\partial x_1} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] \\ & - \frac{\partial w_3}{\partial x_1} \left[(m\Psi - g_0)y_0 \right] - w_3 \frac{\partial}{\partial x_1} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} y_0 - g_0 y_0 \right] \\ & - \frac{\partial w_4}{\partial x_1} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] - w_4 \frac{\partial}{\partial x_1} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] \\ & - \frac{\partial w_5}{\partial x_1} \left[(m\Psi - g_{0r})z_0 \right] - w_5 \frac{\partial}{\partial x_1} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} z_0 - g_{0r} z_0 \right] \\ & - \frac{\partial w_6}{\partial x_1} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] - w_6 \frac{\partial}{\partial x_1} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] \end{aligned}$$

donc

$$\dot{w}_2 = (d - d_2)w_2,$$

et

$$\dot{w}_3 = -\frac{\partial H}{\partial y_0}$$

$$\begin{aligned} \dot{w}_3 &= \frac{\partial}{\partial y_0}(\beta y_1(t) + \gamma z_1(t) + \varepsilon u^2(t)) \\ &\quad - \frac{\partial w_1}{\partial y_0} \left[(n\Phi - d_0)x_0 \right] - w_1 \frac{\partial}{\partial y_0} \left[\frac{n}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)} x_0 - d_0 x_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_2}{\partial y_0} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] - w_2 \frac{\partial}{\partial y_0} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_3}{\partial y_0} \left[(m\Psi - g_0)y_0 \right] - w_3 \frac{\partial}{\partial y_0} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} y_0 - g_0 y_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_4}{\partial y_0} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] - w_4 \frac{\partial}{\partial y_0} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_5}{\partial y_0} \left[(m\Psi - g_{0r})z_0 \right] - w_5 \frac{\partial}{\partial y_0} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} z_0 - g_{0r} z_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_6}{\partial y_0} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] - w_6 \frac{\partial}{\partial y_0} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] \end{aligned}$$

donc

$$\begin{aligned} \dot{w}_3 &= \frac{c_x n x_0}{\left[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0) \right]^2} w_1 - \left[\frac{m(1 + c_y x_0 + \alpha c_y z_0)}{(1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0))^2} - g_0 \right] w_3 - q w_4 \\ &\quad + \frac{\alpha m c_y z_0}{(1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0))^2} w_5, \end{aligned}$$

et

$$\dot{w}_4 = -\frac{\partial H}{\partial y_1}$$

$$\begin{aligned} \dot{w}_4 &= \frac{\partial}{\partial y_1}(\beta y_1(t)) - \frac{\partial w_1}{\partial y_1} \left[(n\Phi - d_0)x_0 \right] - w_1 \frac{\partial}{\partial y_1} \left[\frac{n}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)} x_0 - d_0 x_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_2}{\partial y_1} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] - w_2 \frac{\partial}{\partial y_1} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_3}{\partial y_1} \left[(m\Psi - g_0)y_0 \right] - w_3 \frac{\partial}{\partial y_1} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} y_0 - g_0 y_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_4}{\partial y_1} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] - w_4 \frac{\partial}{\partial y_1} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_5}{\partial y_1} \left[(m\Psi - g_{0r})z_0 \right] - w_5 \frac{\partial}{\partial y_1} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} z_0 - g_{0r} z_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_6}{\partial y_1} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] - w_6 \frac{\partial}{\partial y_1} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] \\ &= \frac{\partial}{\partial y_1}(\beta y_1(t)) + (g - g_2 + h_2(u))w_4 \end{aligned}$$

donc

$$\dot{w}_4 = \beta + (g - g_2 + h_2(u))w_4,$$

et

$$\dot{w}_5 = -\frac{\partial H}{\partial z_0}$$

$$\begin{aligned} \dot{w}_5 &= \frac{\partial}{\partial z_0}(\beta y_1(t) + \gamma z_1(t) + \varepsilon u^2(t)) \\ &\quad - \frac{\partial w_1}{\partial z_0} \left[(n\Phi - d_0)x_0 \right] - w_1 \frac{\partial}{\partial z_0} \left[\frac{n}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)} x_0 - d_0 x_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_2}{\partial z_0} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] - w_2 \frac{\partial}{\partial z_0} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_3}{\partial z_0} \left[(m\Psi - g_0)y_0 \right] - w_3 \frac{\partial}{\partial z_0} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} y_0 - g_0 y_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_4}{\partial z_0} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] - w_4 \frac{\partial}{\partial z_0} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_5}{\partial z_0} \left[(m\Psi - g_{0r})z_0 \right] - w_5 \frac{\partial}{\partial z_0} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} z_0 - g_{0r} z_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_6}{\partial z_0} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] - w_6 \frac{\partial}{\partial z_0} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] \end{aligned}$$

alors

$$\begin{aligned} \dot{w}_5 &= \frac{c_x n x_0}{[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)]^2} w_1 + \frac{\alpha c_y m y_0}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2} w_3 \\ &\quad - w_5 \left[\frac{m(1 + c_y x_0 + \alpha y_0 c_y)}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2} - g_{0r} \right] - q w_6, \end{aligned}$$

et

$$\dot{w}_6 = -\frac{\partial H}{\partial z_1}$$

$$\begin{aligned} \dot{w}_6 &= \frac{\partial}{\partial z_1}(\beta y_1(t) + \gamma z_1(t) + \varepsilon u^2(t)) \\ &\quad - \frac{\partial w_1}{\partial z_1} \left[(n\Phi - d_0)x_0 \right] - w_1 \frac{\partial}{\partial z_1} \left[\frac{n}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)} x_0 - d_0 x_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_2}{\partial z_1} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] - w_2 \frac{\partial}{\partial z_1} \left[r x_0 - (d - d_2)x_1 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_3}{\partial z_1} \left[(m\Psi - g_0)y_0 \right] - w_3 \frac{\partial}{\partial z_1} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} y_0 - g_0 y_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_4}{\partial z_1} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] - w_4 \frac{\partial}{\partial z_1} \left[q y_0 - (g - g_2 + h_2(u))y_1 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_5}{\partial z_1} \left[(m\Psi - g_{0r})z_0 \right] - w_5 \frac{\partial}{\partial z_1} \left[\frac{m}{1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)} z_0 - g_{0r} z_0 \right] \\ &\quad - \frac{\partial w_6}{\partial z_1} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] - w_6 \frac{\partial}{\partial z_1} \left[q z_0 - (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u))z_1 \right] \\ &= \frac{\partial}{\partial z_1}(\gamma z_1(t)) + w_6(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u)) \end{aligned}$$

donc

$$\dot{w}_6 = \gamma + w_6(d_r - d_{2r} + h_{2r}(u)).$$

Finalement

$$\begin{aligned}
\dot{w}_1 &= \left[d_0 - \frac{n(1 + c_x y_0 + c_x z_0)}{(1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0))^2} \right] w_1 - r w_2 + \frac{m c_y y_0}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2} w_3 \\
&\quad + \frac{m c_y z_0}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2} w_5 \\
\dot{w}_2 &= (d - d_2) w_2 \\
\dot{w}_3 &= \frac{n c_x x_0}{[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)]^2} w_1 + \left[g_0 - \frac{m(1 + c_y x_0 + \alpha c_y z_0)}{(1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0))^2} \right] w_3 - q w_4 \\
&\quad + \frac{\alpha m c_y z_0}{(1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0))^2} w_5 \\
\dot{w}_4 &= \beta + (g - g_2 + h_2(u)) w_4 \\
\dot{w}_5 &= \frac{n c_x x_0}{[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)]^2} w_1 + \frac{\alpha c_y m y_0}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2} w_3 \\
&\quad - w_5 \left[\frac{m(1 + c_y x_0 + \alpha y_0 c_y)}{(1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0))^2} - g_{0r} \right] - q w_6 \\
\dot{w}_6 &= \gamma + (d_r - d_{2r} + h_{2r}(u)) w_6.
\end{aligned}$$

Par conséquent, on obtient

$$w' = Aw + P$$

i.e.

$$\begin{pmatrix} \dot{w}_1 \\ \dot{w}_2 \\ \dot{w}_3 \\ \dot{w}_4 \\ \dot{w}_5 \\ \dot{w}_6 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & 0 & a_{15} & 0 \\ 0 & a_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ a_{13} & 0 & a_{33} & a_{34} & a_{35} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & a_{44} & 0 & 0 \\ a_{51} & 0 & a_{53} & 0 & a_{55} & a_{56} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & a_{66} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} w_1 \\ w_2 \\ w_3 \\ w_4 \\ w_5 \\ w_6 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \beta \\ 0 \\ \gamma \end{pmatrix},$$

tels que

$$\begin{aligned}
a_{11} &= d_0 - \frac{n(1 + c_x y_0 + c_x z_0)}{[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)]^2}, \quad a_{12} = -r, \\
a_{13} &= \frac{m c_y y_0}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2}, \quad a_{15} = \frac{m c_y z_0}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2}, \\
a_{22} &= d - d_2, \quad a_{31} = \frac{n c_x x_0}{[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)]^2}, \\
a_{33} &= g_0 - \frac{m(1 + c_y x_0 + \alpha c_y z_0)}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2}, \quad a_{34} = -q, \\
a_{35} &= \frac{\alpha m c_y z_0}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2}, \quad a_{44} = g - g_2 + h_2(u), \\
a_{51} &= \frac{n c_x x_0}{[1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)]^2}, \quad a_{53} = \frac{\alpha c_y m y_0}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2}, \\
a_{55} &= g_{0r} - \frac{m(1 + c_y x_0 + \alpha c_y y_0)}{[1 + c_y(x_0 + \alpha y_0 + \alpha z_0)]^2}, \quad a_{56} = -q, \quad a_{66} = d_r - d_{2r} + h_{2r}(u).
\end{aligned}$$

Ainsi

$$w(t) = w(0)e^{tA} + \int_0^t e^{(t-s)A} P(s) ds.$$

Comme $w(T) = 0$, alors $w(0) = -e^{-TA} \int_0^T e^{(T-s)A} P(s) ds$, d'où

$$w(t) = -e^{(t-T)A} \int_0^T e^{(T-s)A} P(s) ds + \int_0^t e^{(t-s)A} P(s) ds.$$

4.1.2 Calcul du contrôle optimal

On pose $h_2(u) = u$ et $h_{2r}(u) = u$.

Maintenant on applique la condition nécessaire d'optimalité est

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0$$

$$\frac{\partial(-f_0 + w_1 f_1 + w_2 f_2 + w_3 f_3 + w_4 f_4 + w_5 f_5 + w_6 f_6)}{\partial u} = 0$$

$$\frac{\partial(-\beta y_1(t) - \gamma z_1(t) - \varepsilon u^2(t) + w_1 f_1 + w_2 f_2 + w_3 f_3 + w_4 f_4 + w_5 f_5 + w_6 f_6)}{\partial u} = 0$$

$$-2\varepsilon u - y_1 w_4 - z_1 w_6 = 0$$

$$u = \frac{1}{2\varepsilon}(-y_1 w_4 - z_1 w_6).$$

On doit chercher l'expression de w_4 et w_6 .

Calcul de w_4

$$\begin{aligned} \dot{w}_4 &= \beta + (g - g_2 + u)w_4 \\ (e^{-\int_T^t (g-g_2+u(s))ds} w_4(t))' &= \beta e^{-\int_T^t (g-g_2+u(s))ds} \\ w_4(t) e^{-\int_T^t (g-g_2+u(s))ds} - w_4(T) &= \int_T^t \beta e^{-\int_T^\sigma (g-g_2+u(s))ds} d\sigma \\ w_4(t) &= \beta \int_T^t e^{-\int_T^\sigma (g-g_2+u(s))ds} e^{\int_T^t (g-g_2+u(s))ds} d\sigma \\ w_4(t) &= \beta \int_T^t e^{\int_\sigma^T (g-g_2+u(s))ds} e^{\int_T^t (g-g_2+u(s))ds} d\sigma \\ w_4(t) &= \beta \int_T^t e^{\int_\sigma^t (g-g_2+u(s))ds} d\sigma. \end{aligned}$$

Calcul de w_6

$$\begin{aligned}
\dot{w}_6 &= \gamma + (d_r - d_{2r} + u)w_6 \\
(e^{-\int_T^t (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} w_6(t))' &= \gamma e^{-\int_T^t (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} \\
w_6(t) e^{-\int_T^t (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} - w_6(T) &= \int_T^t \gamma e^{-\int_T^\sigma (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} d\sigma \\
w_6(t) &= \gamma \int_T^t e^{-\int_T^\sigma (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} e^{\int_T^t (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} d\sigma \\
w_6(t) &= \gamma \int_T^t e^{\int_\sigma^T (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} e^{\int_T^t (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} d\sigma \\
w_6(t) &= \gamma \int_T^t e^{\int_\sigma^t (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} d\sigma.
\end{aligned}$$

Finalement, on obtient

$$u = \frac{1}{2\varepsilon} \left(-y_1 \beta \int_T^t e^{\int_\sigma^t (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma - z_1 \gamma \int_T^t e^{\int_\sigma^t (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} d\sigma \right).$$

Calcul de y_1

$$y_1' = qy_0 - (g - g_2 + u(t))y_1 \text{ alors } y_1' + (g - g_2 + u(t))y_1 = qy_0.$$

D'abord, on résout l'équation sans second membre

$$\begin{aligned}
y_1' + (g - g_2 + u(t))y_1 &= 0 \\
y_1' &= -(g - g_2 + u(t))y_1 \\
\frac{dy_1}{dt} &= -(g - g_2 + u(t))y_1 \\
\frac{dy_1}{y_1} &= -(g - g_2 + u(t))dt \\
\ln|y_1| &= e^{-\int_0^t (g - g_2 + u(\sigma)) d\sigma} + c \\
y_1 &= k e^{-\int_0^t (g - g_2 + u(\sigma)) d\sigma}.
\end{aligned}$$

Maintenant l'équation avec second membre

$$y_1' + (g - g_2 + u(t))y_1 = qy_0$$

$$\begin{aligned}
k' e^{-\int_0^t (g - g_2 + u(\sigma)) d\sigma} &= qy_0 \\
k' &= qy_0 e^{\int_0^t (g - g_2 + u(\sigma)) d\sigma} \\
k &= qy_0 \int_0^t e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma.
\end{aligned}$$

Par suite

$$y_1 = \left(qy_0 \int_0^t e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \right) \left(e^{-\int_0^t (g - g_2 + u(\sigma)) d\sigma} \right)$$

$$y_1 = qy_0 \int_0^t e^{\int_0^\sigma (g-g_2+u(s))ds} e^{-\int_0^t (g-g_2+u(s))ds} d\sigma$$

$$y_1 = qy_0 \int_0^t e^{\int_t^\sigma (g-g_2+u(s))ds} d\sigma.$$

Calcul de z_1

$$z_1' = qz_0 - (d_r - d_{2r} + u(t))z_1 \text{ alors } z_1' + (d_r - d_{2r} + u(t))z_1 = qz_0.$$

D'abord, on résoud l'équation sans second membre

$$z_1' + (d_r - d_{2r} + u(t))z_1 = 0$$

$$z_1' = -(d_r - d_{2r} + u(t))z_1$$

$$\frac{dz_1}{dt} = -(d_r - d_{2r} + u(t))z_1$$

$$\frac{dz_1}{z_1} = -(d_r - d_{2r} + u(t))dt$$

$$\ln|z_1| = e^{-\int_0^t (d_r - d_{2r} + u(\sigma))d\sigma} + c_1$$

$$z_1 = k_1 e^{-\int_0^t (d_r - d_{2r} + u(\sigma))d\sigma}.$$

Maintenant l'équation avec second membre

$$z_1' + (d_r - d_{2r} + u(t))z_1 = qz_0$$

$$k_1' e^{-\int_0^t (d_r - d_{2r} + u(\sigma))d\sigma} = qz_0$$

$$k_1' = qz_0 e^{\int_0^t (d_r - d_{2r} + u(\sigma))d\sigma}$$

$$k_1 = qz_0 \int_0^t e^{\int_0^\sigma (d_r - d_{2r} + u(s))ds} d\sigma.$$

Par suite

$$z_1 = \left(qz_0 \int_0^t e^{\int_0^\sigma (d_r - d_{2r} + u(s))ds} d\sigma \right) \left(e^{-\int_0^t (d_r - d_{2r} + u(\sigma))d\sigma} \right)$$

$$z_1 = qz_0 \int_0^t e^{\int_0^\sigma (d_r - d_{2r} + u(s))ds} e^{-\int_0^t (d_r - d_{2r} + u(s))ds} d\sigma$$

$$z_1 = qz_0 \int_0^t e^{\int_t^\sigma (d_r - d_{2r} + u(s))ds} d\sigma.$$

D'après la condition d'optimalité

$$u = \frac{1}{2\varepsilon} (-y_1 w_4 - z_1 w_6)$$

et les expressions de w_4 et w_6 , données par

$$w_4(t) = \beta \int_T^t e^{\int_\sigma^t (g-g_2+u(s))ds} d\sigma$$

$$w_6(t) = \gamma \int_T^t e^{\int_\sigma^t (d_r - d_{2r} + u(s))ds} d\sigma.$$

On obtient

$$\begin{aligned} u &= \frac{1}{2\varepsilon} \left(-y_1 \beta \int_T^t e^{\int_\sigma^t (g-g_2+u(s)) ds} d\sigma - z_1 \gamma \int_T^t e^{\int_\sigma^t (d_r-d_{2r}+u(s)) ds} d\sigma \right) \\ u &= \frac{1}{2\varepsilon} \left(y_1 \beta \int_t^T e^{\int_\sigma^t (g-g_2+u(s)) ds} d\sigma + z_1 \gamma \int_t^T e^{\int_\sigma^t (d_r-d_{2r}+u(s)) ds} d\sigma \right). \end{aligned}$$

On remplace aussi y_1 et z_1 par leurs expressions, on obtient

$$\begin{aligned} u(t) &= \frac{1}{2\varepsilon} \left[\left(qy_0 \int_0^t e^{\int_t^\sigma (g-g_2+u(s)) ds} d\sigma \right) \left(\beta \int_t^T e^{\int_\sigma^t (g-g_2+u(s)) ds} d\sigma \right) \right. \\ &\quad \left. + \left(qz_0 \int_0^t e^{\int_t^\sigma (d_r-d_{2r}+u(s)) ds} d\sigma \right) \left(\gamma \int_t^T e^{\int_\sigma^t (d_r-d_{2r}+u(s)) ds} d\sigma \right) \right]. \end{aligned}$$

Théorème 15. *Pour $\varepsilon > \frac{q}{2} (\max_{t \in [0, T]} y_0 \beta \theta_1 + \max_{t \in [0, T]} z_0 \gamma \theta_2)$ alors l'existence et l'unicité du contrôle optimal du système (4.1) est satisfaite.*

Pour démontrer le théorème, nous utilisons le théorème du point fixe de Banach.

Preuve. La preuve détaillée du théorème (14) est donnée dans l'annexe (page 71). ■

4.2 Contrôle singulier pour (4.1)

Soit la fonction coût

$$\mathcal{J} = \int_0^T f_0(x(t), u(t)) dt,$$

en appliquant le théorème du principe du maximum de pontryagin, on aura

$$H = w_0 f_0 + w_1 f_1 + w_2 f_2 + w_3 f_3 + w_4 f_4 + w_5 f_5 + w_6 f_6, \quad \text{avec } w_0 = -1.$$

On pose $f_0 = \beta y_1(t) + \gamma z_1(t)$ avec $\beta, \gamma > 0$, alors

$$\begin{aligned} \varphi &= \frac{\partial H}{\partial u} \\ \varphi &= \frac{\partial(-\beta y_1(t) - \gamma z_1(t))}{\partial u} + \frac{\partial w_1}{\partial u} f_1 + w_1 \frac{\partial f_1}{\partial u} + \frac{\partial w_2}{\partial u} f_2 + w_2 \frac{\partial f_2}{\partial u} + \frac{\partial w_3}{\partial u} f_3 + w_3 \frac{\partial f_3}{\partial u} \\ &\quad + \frac{\partial w_4}{\partial u} f_4 + w_4 \frac{\partial f_4}{\partial u} + \frac{\partial w_5}{\partial u} f_5 + w_5 \frac{\partial f_5}{\partial u} + \frac{\partial w_6}{\partial u} f_6 + w_6 \frac{\partial f_6}{\partial u} = w_4 \frac{\partial f_4}{\partial u} + w_6 \frac{\partial f_6}{\partial u} \\ \varphi &= w_4 \frac{\partial}{\partial u} (qy_0 - (g - g_2 + u)y_1) + w_6 \frac{\partial}{\partial u} (qz_0 - (d_r - d_{2r} + u)z_1) = -w_4 y_1 - w_6 z_1. \end{aligned}$$

Donc

$$\frac{\partial^2 H}{\partial u^2} = -\frac{\partial w_4}{\partial u} y_1 - w_4 \frac{\partial y_1}{\partial u} - \frac{\partial w_6}{\partial u} z_1 - w_6 \frac{\partial z_1}{\partial u} = 0.$$

On a

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0, \quad \text{alors} \quad -w_4 y_1 - w_6 z_1 = 0, \quad \text{i.e.} \quad w_6 = \frac{-w_4 y_1}{z_1}.$$

On va chercher la formule explicite du contrôle singulier, i.e. il faut trouver les expressions de w_4 et w_6 .

$$\begin{aligned}
\dot{w}_4 &= -\frac{\partial H}{\partial y_1} \\
\dot{w}_4 &= \frac{\partial(\beta y_1(t) + \gamma z_1(t))}{\partial y_1} - \frac{\partial w_1}{\partial y_1} \left(\frac{nx_0}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)} - d_0 x_0 \right) \\
&\quad - w_1 \frac{\partial}{\partial y_1} \left(\frac{nx_0}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)} - d_0 x_0 \right) - \frac{\partial w_2}{\partial y_1} \left(r x_0 - (d - d_2) x_1 \right) \\
&\quad - w_2 \frac{\partial}{\partial y_1} \left(r x_0 - (d - d_2) x_1 \right) - \frac{\partial w_3}{\partial y_1} \left(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0 + \alpha z_0)} - g_0 y_0 \right) \\
&\quad - w_3 \frac{\partial}{\partial y_1} \left(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0 + \alpha z_0)} - g_0 y_0 \right) - \frac{\partial w_4}{\partial y_1} \left(q y_0 - (g - g_2 + u) y_1 \right) \\
&\quad - w_4 \frac{\partial}{\partial y_1} \left(q y_0 - (g - g_2 + u) y_1 \right) - \frac{\partial w_5}{\partial y_1} \left(\frac{m z_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0 + \alpha z_0)} - g_{0r} z_0 \right) \\
&\quad - w_5 \frac{\partial}{\partial y_1} \left(\frac{m z_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0 + \alpha z_0)} - g_{0r} z_0 \right) - \frac{\partial w_6}{\partial y_1} \left(q z_0 - (d_r - d_{2r} + u) z_1 \right) \\
&\quad - w_6 \frac{\partial}{\partial y_1} \left(q z_0 - (d_r - d_{2r} + u) z_1 \right),
\end{aligned}$$

donc

$$\dot{w}_4 = \beta + (g - g_2 + u) w_4.$$

Aussi

$$\begin{aligned}
\dot{w}_6 &= -\frac{\partial H}{\partial z_1} \\
\dot{w}_6 &= \frac{\partial(\beta y_1(t) + \gamma z_1(t))}{\partial z_1} - \frac{\partial w_1}{\partial z_1} \left(\frac{nx_0}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)} - d_0 x_0 \right) \\
&\quad - w_1 \frac{\partial}{\partial z_1} \left(\frac{nx_0}{1 + c_x(x_0 + y_0 + z_0)} - d_0 x_0 \right) - \frac{\partial w_2}{\partial z_1} \left(r x_0 - (d - d_2) x_1 \right) \\
&\quad - w_2 \frac{\partial}{\partial z_1} \left(r x_0 - (d - d_2) x_1 \right) - \frac{\partial w_3}{\partial z_1} \left(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0 + \alpha z_0)} - g_0 y_0 \right) \\
&\quad - w_3 \frac{\partial}{\partial z_1} \left(\frac{m y_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0 + \alpha z_0)} - g_0 y_0 \right) - \frac{\partial w_4}{\partial z_1} \left(q y_0 - (g - g_2 + u) y_1 \right) \\
&\quad - w_4 \frac{\partial}{\partial z_1} \left(q y_0 - (g - g_2 + u) y_1 \right) - \frac{\partial w_5}{\partial z_1} \left(\frac{m z_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0 + \alpha z_0)} - g_{0r} z_0 \right) \\
&\quad - w_5 \frac{\partial}{\partial z_1} \left(\frac{m z_0}{1 + c_y(\lambda + \alpha y_0 + \alpha z_0)} - g_{0r} z_0 \right) - \frac{\partial w_6}{\partial z_1} \left(q z_0 - (d_r - d_{2r} + u) z_1 \right) \\
&\quad - w_6 \frac{\partial}{\partial z_1} \left(q z_0 - (d_r - d_{2r} + u) z_1 \right),
\end{aligned}$$

alors

$$\dot{w}_6 = \gamma + (d_r - d_{2r} + u) w_6.$$

Maintenant, on calcule $\varphi'(t)$ et $\varphi''(t)$, on a

$$\begin{aligned}
\varphi(t) &= \frac{\partial H}{\partial u} \\
\varphi(t) &= -y_1 w_4 - z_1 w_6
\end{aligned}$$

et par suite

$$\begin{aligned}
\varphi'(t) &= -y_1' w_4 - y_1 w_4' - z_1' w_6 - z_1 w_6' \\
&= -\left(qy_0 - (g - g_2 + u)y_1\right)w_4 - y_1\left(\beta + (g - g_2 + u)w_4\right) \\
&\quad -\left(qz_0 - (d_r - d_{2r} + u)z_1\right)w_6 - z_1\left(\gamma + (d_r - d_{2r} + u)w_6\right) \\
\varphi'(t) &= -qy_0 w_4 + (g - g_2 + u)y_1 w_4 - y_1 \beta - (g - g_2 + u)y_1 w_4 - qz_0 w_6 \\
&\quad + (d_r - d_{2r} + u)z_1 w_6 - z_1 \gamma - (d_r - d_{2r} + u)z_1 w_6.
\end{aligned}$$

Donc

$$\varphi'(t) = -qy_0 w_4 - y_1 \beta - qz_0 w_6 - z_1 \gamma. \quad (4.2)$$

$$\begin{aligned}
\varphi''(t) &= -qy_0' w_4 - qy_0 w_4' - y_1' \beta - y_1 \beta' - qz_0' w_6 - qz_0 w_6' - z_1' \gamma \\
&= -q\left(m\Psi y_0 - g_0 y_0\right)w_4 - qy_0\left(\beta + (g - g_2 + u)w_4\right) - \beta\left(qy_0 - (g - g_2 + u)y_1\right) \\
&\quad -q\left(m\Psi z_0 - g_{0r} z_0\right)w_6 - qz_0\left(\gamma + (d_r - d_{2r} + u)w_6\right) \\
&\quad -\gamma\left(qz_0 - (d_r - d_{2r} + u)z_1\right).
\end{aligned}$$

Par conséquent

$$\begin{aligned}
\varphi''(t) &= -q\left(m\Psi y_0 - g_0 y_0\right)w_4 - 2qy_0 \beta - qy_0(g - g_2 + u)w_4 + \beta y_1(g - g_2 + u) \\
&\quad -q\left(m\Psi z_0 - g_{0r} z_0\right)w_6 - 2qz_0 \gamma - (d_r - d_{2r} + u)qz_0 w_6 + (d_r - d_{2r} + u)\gamma z_1.
\end{aligned} \quad (4.3)$$

On sait que

$$\varphi(t) = 0, \quad \text{alors} \quad -w_4 y_1 - w_6 z_1 = 0, \quad \text{i.e.} \quad w_6 = \frac{-w_4 y_1}{z_1}.$$

On remplace w_6 dans l'équation (4.2), alors

$$\begin{aligned}
\varphi'(t) &= -qy_0 w_4 - y_1 \beta - qz_0 \left(\frac{-w_4 y_1}{z_1}\right) - z_1 \gamma \\
\varphi'(t) &= w_4 \left(-qy_0 + qy_1 \frac{z_0}{z_1}\right) - y_1 \beta - z_1 \gamma
\end{aligned}$$

$\varphi'(t) = 0$, donc $w_4 \left(-qy_0 + qy_1 \frac{z_0}{z_1}\right) = y_1 \beta + z_1 \gamma$, c'est à dire

$$w_4 = \frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-qy_0 z_1 + qz_0 y_1}.$$

On remplace w_4 et w_6 dans l'équation (4.3), alors

$$\begin{aligned}
\varphi''(t) &= -q\left(m\Psi y_0 - g_0 y_0\right) \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-qy_0 z_1 + qz_0 y_1}\right) - 2qy_0 \beta - qy_0(g - g_2 + u) \\
&\quad \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-qy_0 z_1 + qz_0 y_1}\right) + \beta y_1(g - g_2 + u) - q\left(m\Psi z_0 - g_{0r} z_0\right) \\
&\quad \left[\frac{-y_1}{z_1} \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-qy_0 z_1 + qz_0 y_1}\right)\right] - 2qz_0 \gamma - (d_r - d_{2r} + u)qz_0 \left[\frac{-y_1}{z_1} \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-qy_0 z_1 + qz_0 y_1}\right)\right] \\
&\quad + (d_r - d_{2r} + u)\gamma z_1.
\end{aligned}$$

Par suite

$$\begin{aligned}
\varphi''(t) &= -q\left(m\Psi y_0 - g_0 y_0\right)\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right) - 2qy_0\beta - qy_0(g - g_2)\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right) \\
&\quad - qy_0u\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right) + \beta y_1(g - g_2) + \beta y_1u \\
&\quad - q\left(m\Psi z_0 - g_{0r}z_0\right)\left[\frac{-y_1}{z_1}\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right)\right] - 2qz_0\gamma \\
&\quad - (d_r - d_{2r})qz_0\left[\frac{-y_1}{z_1}\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right)\right] \\
&\quad - qz_0u\left[\frac{-y_1}{z_1}\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right)\right] + (d_r - d_{2r})\gamma z_1 + \gamma z_1u.
\end{aligned}$$

Alors

$$\begin{aligned}
\varphi''(t) &= u\left\{-qy_0\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right) + \beta y_1 - qz_0\left[\frac{-y_1}{z_1}\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right)\right] + \gamma z_1\right\} \\
&\quad - q\left(m\Psi y_0 - g_0 y_0\right)\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right) - \\
&\quad + \beta y_1(g - g_2) - q\left(m\Psi z_0 - g_{0r}z_0\right)\left[\frac{-y_1}{z_1}\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right)\right] - 2qz_0\gamma \\
&\quad - (d_r - d_{2r})qz_0\left[\frac{-y_1}{z_1}\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right)\right] + (d_r - d_{2r})\gamma z_1.
\end{aligned}$$

Notons $\hat{\eta} = u\left\{-qy_0\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right) + \beta y_1 - qz_0\left[\frac{-y_1}{z_1}\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right)\right] + \gamma z_1\right\}$.
Ainsi $\varphi''(t) = 0$ ce qui implique que

$$\begin{aligned}
\hat{\eta} &= +q\left(m\Psi y_0 - g_0 y_0\right)\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right) + 2qy_0\beta \\
&\quad + qy_0(g - g_2)\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right) - \beta y_1(g - g_2) \\
&\quad + q\left(m\Psi z_0 - g_{0r}z_0\right)\left[\frac{-y_1}{z_1}\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right)\right] + 2qz_0\gamma \\
&\quad + (d_r - d_{2r})qz_0\left[\frac{-y_1}{z_1}\left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}\right)\right] - (d_r - d_{2r})\gamma z_1.
\end{aligned}$$

Ce qui donne

$$\begin{aligned}
u_{sing}(t) = & \frac{q(m\Psi y_0 - g_0 y_0) \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) + 2q y_0 \beta}{-q y_0 \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) + \beta y_1 - q z_0 \left[\frac{-y_1}{z_1} \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) \right] + \gamma z_1} \\
+ & \frac{q y_0 (g - g_2) \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) - \beta y_1 (g - g_2)}{-q y_0 \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) + \beta y_1 - q z_0 \left[\frac{-y_1}{z_1} \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) \right] + \gamma z_1} \\
+ & \frac{q(m\Psi z_0 - g_{0r} z_0) \left[\frac{-y_1}{z_1} \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) \right] + 2q z_0 \gamma}{-q y_0 \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) + \beta y_1 - q z_0 \left[\frac{-y_1}{z_1} \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) \right] + \gamma z_1} \\
+ & \frac{(d_r - d_{2r}) q z_0 \left[\frac{-y_1}{z_1} \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) \right]}{-q y_0 \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) + \beta y_1 - q z_0 \left[\frac{-y_1}{z_1} \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) \right] + \gamma z_1} \\
- & \frac{(d_r - d_{2r}) \gamma z_1}{-q y_0 \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) + \beta y_1 - q z_0 \left[\frac{-y_1}{z_1} \left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) \right] + \gamma z_1}.
\end{aligned}$$

Donc

$$\begin{aligned}
u_{sing}(t) = & \frac{\left(\frac{(y_1 \beta + z_1 \gamma) z_1}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) \left(q y_0 (m\Psi - g_0 + g - g_2) \right) - \beta y_1 (g - g_2) + 2q y_0 \beta + 2q z_0 \gamma}{2\beta y_1 + 2\gamma z_1} \\
+ & \frac{-(d_r - d_{2r}) \gamma z_1 + \left(\frac{-y_1 (y_1 \beta + z_1 \gamma)}{-q y_0 z_1 + q z_0 y_1} \right) \left(q z_0 (m\Psi - g_{0r} + d_r - d_{2r}) \right)}{2\beta y_1 + 2\gamma z_1},
\end{aligned}$$

avec

$$\beta > 0, \quad \gamma > 0, \quad y_1 > 0, \quad \text{et} \quad z_1 > 0.$$

On a trouvé la formule explicite du contrôle singulier, maintenant on doit vérifier la condition de Legendre Clebsh pour la minimalité du contrôle singulier, i.e. $\frac{\partial}{\partial u} \frac{d^2}{dt^2} \frac{\partial H}{\partial u} \leq 0$.

Theorem 2. *Le système (4.1) admet un contrôle singulier non minimal.*

Preuve. On a

$$\frac{\partial H}{\partial u} = -y_1(t)w_4(t) - z_1(t)w_6(t).$$

Ainsi

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} \frac{\partial H}{\partial u} &= \frac{d}{dt} \left(-y_1(t)w_4(t) - z_1(t)w_6(t) \right) \\
&= -y_1'(t)w_4(t) - y_1(t)w_4'(t) - z_1'(t)w_6(t) - z_1(t)w_6'(t) \\
&= -\left(qy_0(t) - (g - g_2 + u)y_1(t) \right) w_4(t) - y_1(t) \left(\beta + (g - g_2 + u)w_4(t) \right) \\
&\quad - \left(qz_0(t) - (d_r - d_{2r} + u)z_1(t) \right) w_6(t) - z_1(t) \left(\gamma + (d_r - d_{2r} + u)w_6(t) \right).
\end{aligned}$$

Donc

$$\frac{d}{dt} \frac{\partial H}{\partial u} = -qy_0(t)w_4(t) - \beta y_1(t) - qz_0(t)w_6(t) - \gamma z_1(t).$$

Alors

$$\frac{d^2}{dt^2} \frac{\partial H}{\partial u} = -q \left(y_0'(t)w_4(t) + y_0(t)w_4'(t) \right) - \beta y_1'(t) - q \left(z_0'(t)w_6(t) + z_0(t)w_6'(t) \right) - \gamma z_1'(t).$$

Par conséquent

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial u} \frac{d^2}{dt^2} \frac{\partial H}{\partial u} &= -q \frac{\partial y_0'(t)}{\partial u} w_4(t) - q y_0'(t) \frac{\partial w_4(t)}{\partial u} - q \frac{\partial y_0(t)}{\partial u} w_4'(t) \\
&\quad - q y_0(t) \frac{\partial w_4'(t)}{\partial u} - \beta \frac{\partial y_1'(t)}{\partial u} - q \frac{\partial z_0'(t)}{\partial u} w_6(t) \\
&\quad - q z_0'(t) \frac{\partial w_6(t)}{\partial u} - q \frac{\partial z_0(t)}{\partial u} w_6'(t) - q z_0(t) \frac{\partial w_6'(t)}{\partial u} - \gamma \frac{\partial z_1'(t)}{\partial u} \\
\frac{\partial}{\partial u} \frac{d^2}{dt^2} \frac{\partial H}{\partial u} &= -qy_0(t)w_4(t) + \beta y_1(t) - qz_0(t)w_6(t) + \gamma z_1(t).
\end{aligned}$$

On sait que

$$w_4 = \frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1} \text{ et } w_6 = \frac{-y_1(y_1\beta + z_1\gamma)}{-qy_0z_1 + qz_0y_1}.$$

Ainsi

$$\frac{\partial}{\partial u} \frac{d^2}{dt^2} \frac{\partial H}{\partial u} = -qy_0(t) \left(\frac{(y_1\beta + z_1\gamma)z_1}{-qy_0z_1 + qz_0y_1} \right) + \beta y_1(t) - qz_0(t) \left(\frac{-y_1(y_1\beta + z_1\gamma)}{-qy_0z_1 + qz_0y_1} \right) + \gamma z_1(t).$$

Par suite

$$\frac{\partial}{\partial u} \frac{d^2}{dt^2} \frac{\partial H}{\partial u} = 2\beta y_1 + 2\gamma z_1 > 0,$$

donc le contrôle singulier n'est pas minimal.

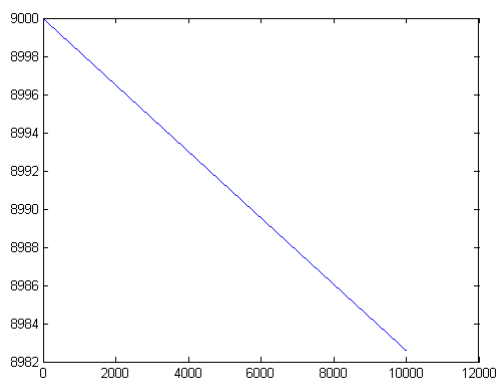
■

4.3 Les simulations numériques

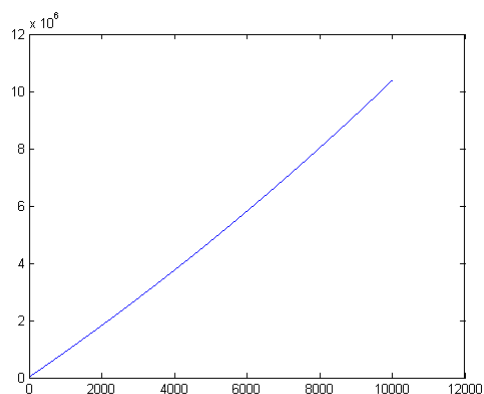
4.3.1 Les simulations numériques sans contrôle

Les valeurs des paramètres sont

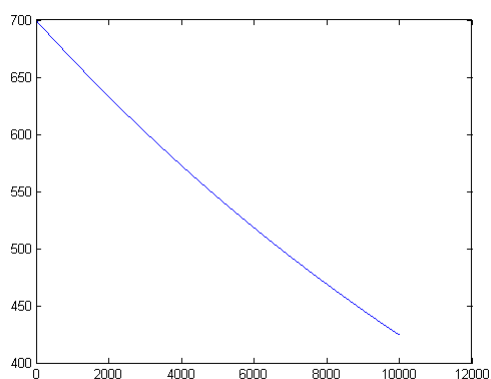
$$\begin{aligned} n &= 5 \times 10^{-3}, \quad m = 0.00041, \quad \alpha = 0.1, \quad q = 700, \quad d = 0.68, \\ d_0 &= 2 \times 10^{-3}, \quad d_2 = 1, \quad d_r = 1.2, \quad d_{2r} = 0.4, \quad c_x = 0.75 \times 10^{-2}, \\ c_y &= 0.38 \times 10^{-3}, \quad g = 2.4, \quad g_0 = 0.5, \quad g_{0r} = 0.21, \quad g_2 = 0.4, \\ u &= 0, \quad \beta = 0.5, \quad \gamma = 0.2, \quad \varepsilon = 0.0001, \quad r = 1295. \end{aligned}$$



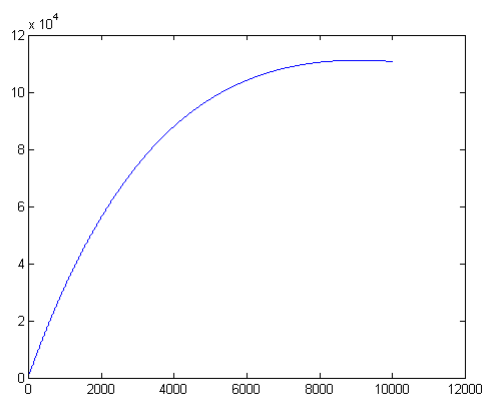
Cellules souches normales



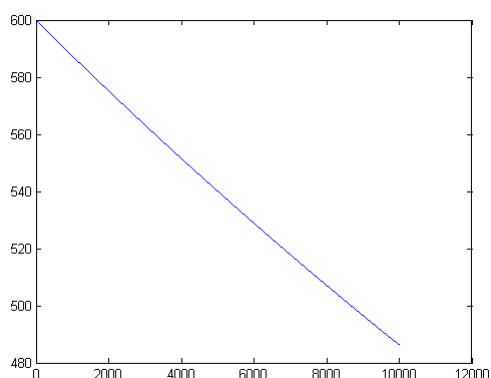
Cellules différenciées normales



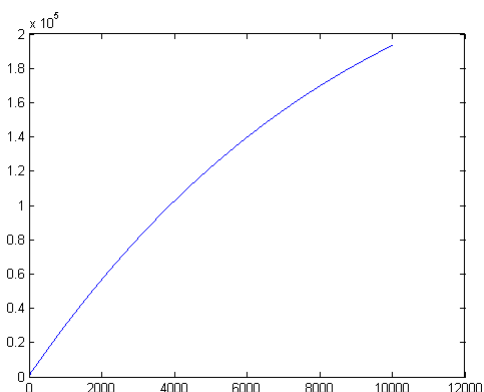
Cellules souches cancéreuses



Cellules différenciées cancéreuses



Cellules souches résistantes



Cellules différenciées résistantes

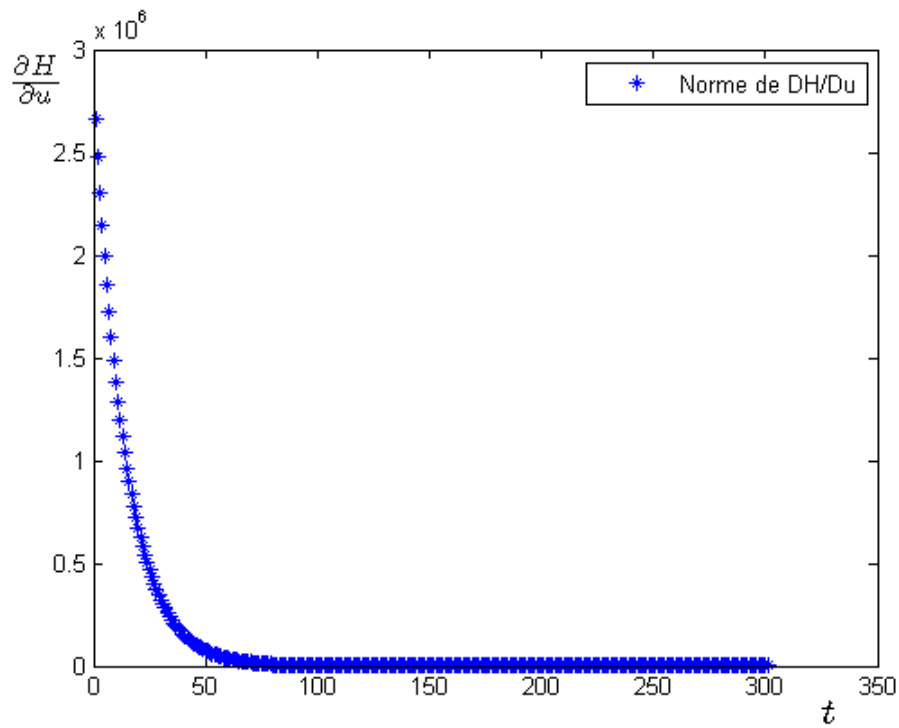


FIGURE 4.1 – La condition d'optimalité

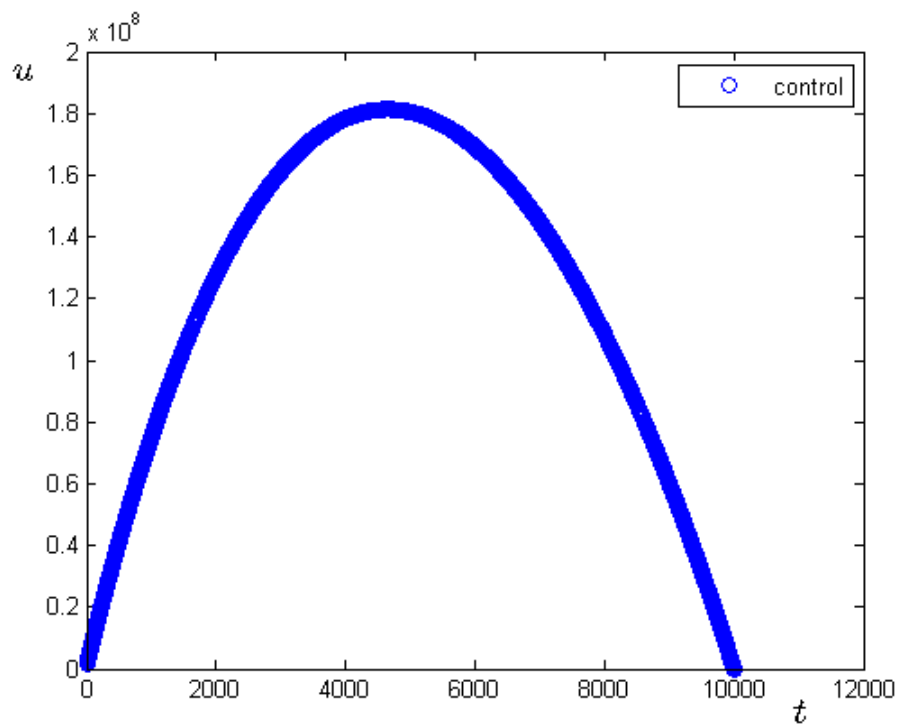
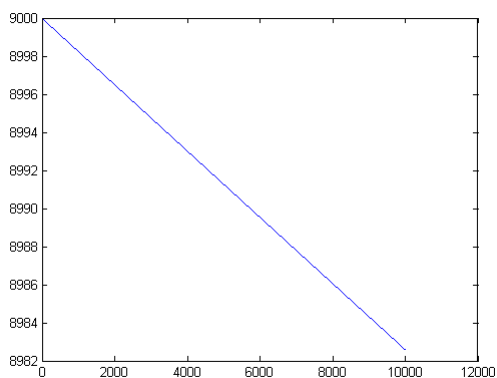


FIGURE 4.2 – La courbe du contrôle optimal

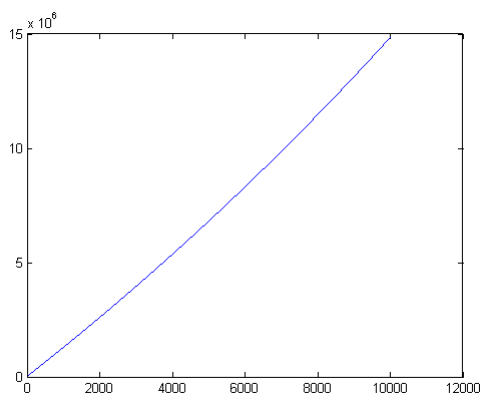
4.3.2 Les simulations numériques avec contrôle

Les valeurs des paramètres sont

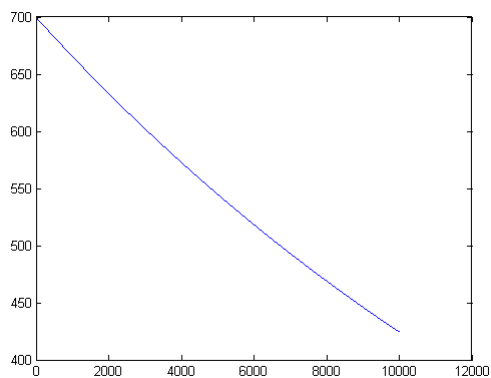
$$\begin{aligned} n &= 5 \times 10^{-3}, \quad m = 0.00041, \quad \alpha = 0.1, \quad q = 700, \quad d = 0.68, \\ d_0 &= 2 \times 10^{-3}, \quad d_2 = 1, \quad d_r = 1.2, \quad d_{2r} = 0.4, \quad c_x = 0.75 \times 10^{-2}, \\ c_y &= 0.38 \times 10^{-3}, \quad g = 2.4, \quad g_0 = 0.5, \quad g_{0r} = 0.21, \quad g_2 = 0.4, \\ u &= 550, \quad \beta = 0.5, \quad \gamma = 0.2, \quad \varepsilon = 0.0001, \quad r = 1295. \end{aligned}$$



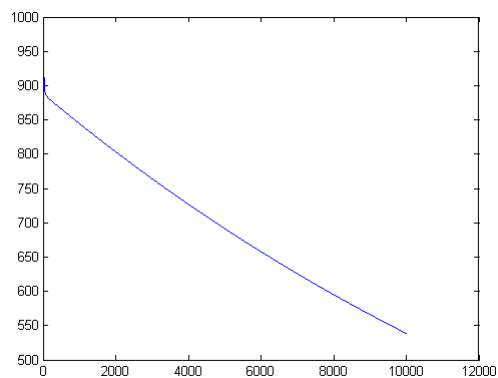
Cellules souches normales



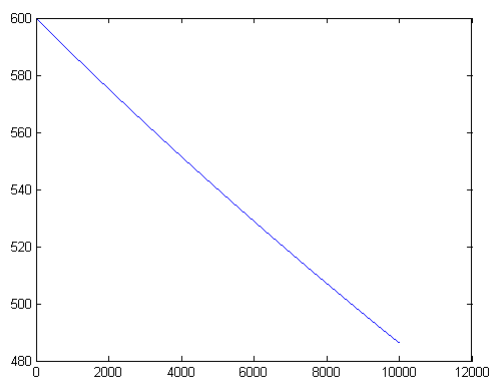
Cellules différenciées normales



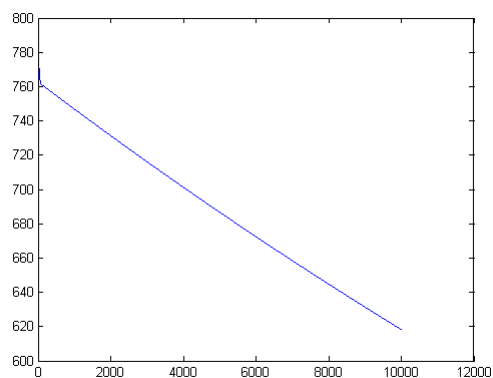
Cellules souches cancéreuses



Cellules différenciées cancéreuses



Cellules souches résistantes



Cellules différenciées résistantes

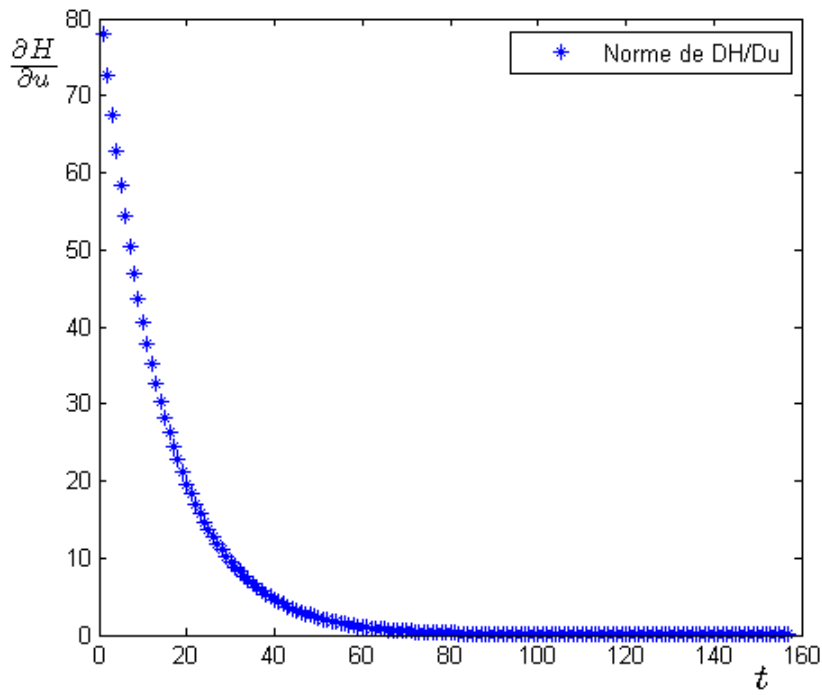


FIGURE 4.3 – La condition d’optimalité

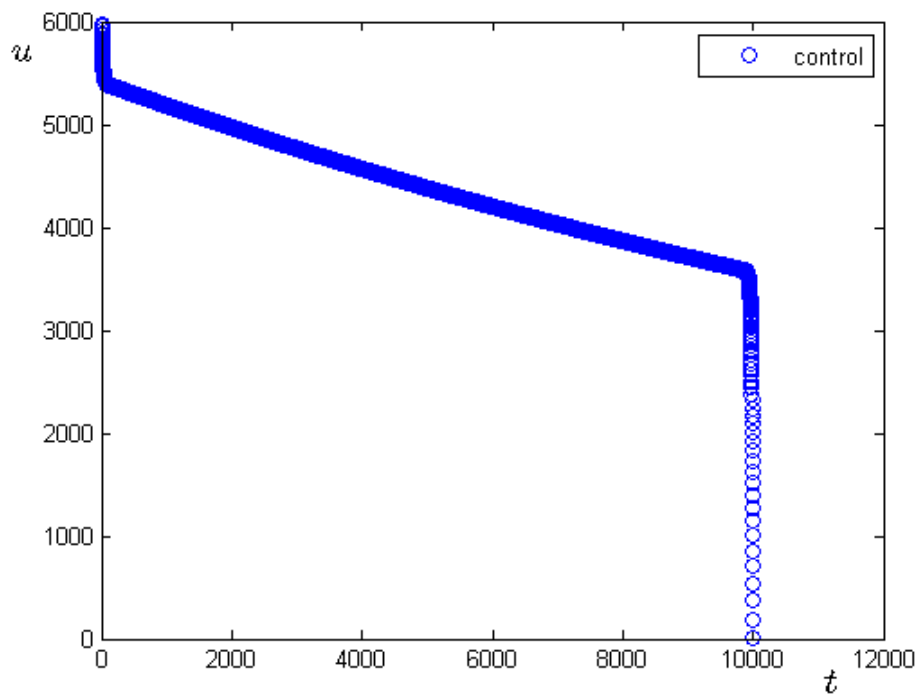


FIGURE 4.4 – La courbe du contrôle optimal

4.3.3 Interprétations des simulations numériques

1) **Pour** $u = 0$

On remarque que

- Le nombre des cellules souches normales diminue.
- Le nombre des cellules différenciées normales augmente.
- Le nombre des cellules souches cancéreuses diminue.
- Le nombre des cellules différenciées cancéreuses augmente.
- Le nombre des cellules souches cancéreuses résistantes diminue.
- Le nombre des cellules différenciées cancéreuses résistantes augmente.

2) **Pour** $u > 0$

On remarque que

- Le nombre des cellules souches normales diminue d'une petite quantité c'est dû au traitement administré.
- Le nombre des cellules différenciées normales augmente.
- Le nombre des cellules souches cancéreuses diminue.
- Le nombre des cellules différenciées cancéreuses diminue.
- Le nombre des cellules souches cancéreuses résistantes diminue.
- Le nombre des cellules différenciées cancéreuses résistantes diminue.

Aussi on voit clairement que la condition nécessaire d'optimalité tend vers 0.

4.4 Conclusions

Dans ce chapitre nous avons considéré un modèle mathématique pour la leucémie avec résistance. Nous avons démontré l'existence et l'unicité du contrôle optimal. Puis nous avons démontré que le contrôle singulier n'est pas minimal. A la fin du chapitre nous avons donné des simulations pour illustrer les résultats obtenus.

4.5 Annexe

Soit $T > 0$ et considérons l'espace E tel que

$$E = \{u : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^+ : u \text{ est continue par morceaux et borné}\}.$$

E est muni de la norme $\|\cdot\|$ définie par

$$\|u\| = \sup_{t \in [0, T]} |u(t)|.$$

Il est clair que si

$$u \in E \Rightarrow \sup_{t \in [0, T]} |u(t)| < +\infty.$$

Donc

$$\exists M > 0 \text{ tq } : \forall u \in E : \|u\| \leq M.$$

Considérons l'opérateur $R : E \rightarrow E$ défini par : $R = R_1 + R_2$ tel que $\forall u \in E, \forall t \in [0, T], R(u)(t) = R_1(u)(t) + R_2(u)(t)$ et

$$R_1(u)(t) = c_1(t) \left(\int_0^t e^{\int_t^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \right) \left(\int_t^T e^{\int_\sigma^t (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \right),$$

et

$$R_2(u)(t) = c_2(t) \left(\int_0^t e^{\int_t^\sigma (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} d\sigma \right) \left(\int_t^T e^{\int_\sigma^t (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} d\sigma \right),$$

avec

$$c_1(t) = \frac{qy_0(t)\beta}{2\varepsilon} \quad \text{et} \quad c_2(t) = \frac{qz_0(t)\gamma}{2\varepsilon}.$$

Question sous quelle condition R est une contraction ?

Cherchons une estimation de $\|DR(u)\|$.

On a

$$\begin{aligned} \|DR(u)\| &= \|DR_1(u) + DR_2(u)\| \\ &\leq \|DR_1(u)\| + \|DR_2(u)\|. \end{aligned}$$

Comme R_1 et R_2 sont similaires, il suffit de trouver une estimation de $\|DR_1\|$ et d'en déduire celle de $\|DR_2\|$.

Tout d'abord on a

$$\begin{aligned} \int_0^t e^{\int_t^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma &= \int_0^t e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds - \int_0^t (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \\ &= \int_0^t e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} e^{-\int_0^t (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \\ &= e^{-\int_0^t (g - g_2 + u(s)) ds} \int_0^t e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma. \end{aligned}$$

D'autre part

$$\int_t^T e^{\int_\sigma^t (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma = e^{\int_0^t (g - g_2 + u(s)) ds} \int_t^T e^{-\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma,$$

donc

$$R_1(u)(t) = c_1(t) \left(\int_0^t e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \right) \left(\int_t^T e^{-\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \right).$$

De la même manière on trouve que

$$R_2(u)(t) = c_2(t) \left(\int_0^t e^{\int_0^\sigma (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} d\sigma \right) \left(\int_t^T e^{-\int_0^\sigma (d_r - d_{2r} + u(s)) ds} d\sigma \right).$$

Maintenant cherchons l'expression de $DR(u)$ et l'estimation de $\|DR(u)\|$.

On pose

$$\begin{aligned} H_1(u)(t) &= \int_0^t e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma, \\ H_2(u)(t) &= \int_t^T e^{-\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma, \end{aligned}$$

ainsi

$$R_1(u) = c_1(t) H_1(u) H_2(u),$$

donc

$$DR_1(u)v = c_1(t) (DH_1(u)v) H_2(u) + c_1(t) H_1(u) (DH_2(u)v), \quad \forall u, v \in E.$$

De plus

$$H_1 = Q \circ N$$

avec $Q : E \rightarrow E$ opérateur linéaire défini par

$$Q(u)(t) = \int_0^t u(s) ds$$

et $N : E \rightarrow E$ opérateur non linéaire défini par

$$N(u)(t) = e^{\int_0^t (g - g_2 + u(s)) ds}.$$

Donc

$$\begin{aligned} Q(N)(u)(t) &= \int_0^t N(u)(\sigma) d\sigma \\ &= \int_0^t e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \\ &= H_1(u)(t), \quad \forall t \in [0, T], \quad \forall u \in E. \end{aligned}$$

Ainsi

$$\begin{aligned} DH_1(u)(v) &= DQ(N(u)) \circ (DN(u)v) \\ &= Q(DN(u)v). \end{aligned}$$

On pose

$$\Psi(u)(\sigma) = \int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds,$$

donc

$$\begin{aligned} N(u) &= e^{\Psi(u)}, \quad \Psi \text{ est affine} \\ DN(u)v &= e^{\Psi(u)} D\Psi(u)v \end{aligned}$$

$$(D\Psi(u)v)(\sigma) = \int_0^\sigma v(s) ds, \quad \forall u \in E, \quad \forall v \in E,$$

par conséquent

$$\begin{aligned} DH_1(u)v &= \int_0^t (DN(u)v)(\sigma) d\sigma \\ &= \int_0^t \left(\int_0^\sigma v(s) ds \right) e^{\Psi(u)(\sigma)} d\sigma \\ &= \int_0^t \left(\int_0^\sigma v(s) ds \right) e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma. \end{aligned}$$

En suite

$$\begin{aligned} \|DH_1(u)v\| &= \sup_{t \in [0, T]} \left| \int_0^t \left(\int_0^\sigma v(s) ds \right) e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \right| \\ &\leq \sup_{t \in [0, T]} \int_0^t \int_0^\sigma |v(s)| ds e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \\ &\leq \|v\| \sup_{t \in [0, T]} \int_0^t \sigma e^{\int_0^\sigma (g - g_2) ds + \int_0^\sigma u(s) ds} d\sigma \\ &\leq \|v\| \sup_{t \in [0, T]} \int_0^t \sigma e^{(g - g_2 + M)\sigma} d\sigma. \end{aligned}$$

Par intégration par partie, on calcule

$$\int_0^t \sigma e^{a\sigma} d\sigma \text{ avec } a = g - g_2 + M$$

$$\begin{cases} \varphi = \sigma \\ \varphi' = e^{a\sigma} \end{cases}$$

alors

$$\begin{cases} \varphi' = 1 \\ \phi = \frac{1}{a} e^{a\sigma} \end{cases}$$

$$\begin{aligned} \int_0^t \sigma e^{a\sigma} d\sigma &= \left[\frac{\sigma}{a} e^{a\sigma} \right]_0^t - \frac{1}{a} \int_0^t e^{a\sigma} d\sigma \\ &= \frac{t}{a} e^{at} - \frac{1}{a^2} (e^{at} - 1) \\ &= \frac{e^{at}}{a^2} (at - 1) + \frac{1}{a^2} \\ &= \xi(t). \end{aligned}$$

Donc

$$\|DH_1(u)\| \leq \sup_{t \in [0, T]} \xi(t),$$

or

$$\begin{aligned} \xi'(t) &= \frac{e^{at}}{a} + te^{at} - \frac{1}{a} e^{at} \\ \xi'(t) &= te^{at} > 0. \end{aligned}$$

Comme ξ est croissante, alors

$$\begin{aligned} \|\xi\| &= \sup_{t \in [0, T]} |\xi(t)| \\ &= \sup_{t \in [0, T]} \xi(t) \\ &= \xi(T). \end{aligned}$$

Par conséquent

$$\|DH_1(u)\| \leq \frac{e^{aT}}{a^2} (aT - 1) + \frac{1}{a^2}.$$

On calcule de la même manière $DH_2(u)v$, on trouve

$$DH_2(u)v = \int_t^T \left(- \int_0^\sigma v(s) ds \right) e^{-\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma,$$

donc

$$\|DH_2(u)\| \leq \sup_{t \in [0, T]} \int_t^T \sigma e^{-a\sigma} d\sigma.$$

Par intégration par partie, on calcule

$$\int_0^t \sigma e^{-a\sigma} d\sigma$$

$$\begin{cases} \varphi &= \sigma \\ \phi' &= e^{-a\sigma} \end{cases}$$

alors

$$\begin{cases} \varphi' &= 1 \\ \phi &= \frac{-1}{a} e^{-a\sigma} \end{cases}$$

$$\begin{aligned} \int_t^T \sigma e^{-a\sigma} d\sigma &= \left[\frac{-\sigma}{a} e^{-a\sigma} \right]_t^T + \frac{1}{a} \int_t^T e^{-a\sigma} d\sigma \\ &= \frac{-T}{a} e^{-aT} + \frac{t}{a} e^{-at} - \frac{1}{a^2} (e^{-aT} - e^{-at}) \\ &= \frac{-e^{-aT}}{a^2} (aT + 1) + \frac{e^{-at}}{a^2} (at + 1) \\ &= K(t). \end{aligned}$$

Or

$$\begin{aligned} K'(t) &= \frac{1}{a} e^{-at} - t e^{-at} - \frac{1}{a} e^{-at} \\ K'(t) &= -t e^{-at} < 0. \end{aligned}$$

Comme K est décroissante, alors

$$\|DH_2(u)\| \leq K(0) = \frac{1}{a^2} - \frac{e^{-aT}}{a^2} (aT + 1).$$

De plus

$$\begin{aligned} \|H_1(u)\| &= \sup_{t \in [0, T]} |H_1(u)(t)| \\ &= \sup_{t \in [0, T]} \int_0^t e^{\int_0^\sigma (g - g_2 + u(s)) ds} d\sigma \\ &\leq \sup_{t \in [0, T]} \int_0^t e^{(g - g_2 + M)\sigma} d\sigma \\ &\leq \sup_{t \in [0, T]} \frac{1}{a} (e^{at} - 1) \\ &\leq \frac{1}{a} (e^{aT} - 1). \end{aligned}$$

D'autre part

$$\begin{aligned}
\|H_2(u)\| &= \sup_{t \in [0, T]} |H_2(u)(t)| \\
&= \sup_{t \in [0, T]} \int_t^T e^{-\int_0^\sigma (g-g_2+u(s)) ds} d\sigma \\
&\leq \sup_{t \in [0, T]} \int_t^T e^{-\int_0^\sigma (g-g_2) ds} d\sigma \\
&\leq \sup_{t \in [0, T]} \int_t^T e^{-(g-g_2)\sigma} d\sigma \\
&\leq \sup_{t \in [0, T]} \left[\frac{-e^{-(g-g_2)\sigma}}{g-g_2} \right]_t^T \\
&\leq \sup_{t \in [0, T]} \frac{1}{g-g_2} (e^{-(g-g_2)t} - e^{-(g-g_2)T}) \\
&\leq \frac{1}{g-g_2} (1 - e^{-(g-g_2)T}).
\end{aligned}$$

Par suite

$$\begin{aligned}
\|DR_1(u)\| &\leq \max(c_1)(\|H_1(u)\| \|DH_2(u)\| + \|DH_1(u)\| \|H_2(u)\|) \\
&\leq \max(c_1) \left\{ \frac{1}{a} (e^{aT} - 1) \left[\frac{1}{a^2} - \frac{e^{-aT}}{a^2} (aT + 1) \right] \right. \\
&\quad \left. + \left[\frac{e^{aT}}{a^2} (aT - 1) + \frac{1}{a^2} \right] \left[\frac{1}{g-g_2} (1 - e^{-(g-g_2)T}) \right] \right\} \\
&\leq \max(c_1) \left\{ \frac{e^{aT}}{a^2} \left[a(1 - e^{-aT}) \left(\frac{1}{a^2} - \frac{e^{-aT}}{a^2} (aT + 1) \right) \right. \right. \\
&\quad \left. \left. + \frac{1}{g-g_2} (aT - 1 + e^{-aT}) (1 - e^{-(g-g_2)T}) \right] \right\} \\
&\leq \max(c_1) \frac{e^{aT}}{a^2} \left[a \frac{1}{a^2} (1 - e^{-aT} (aT + 1)) + \frac{1}{g-g_2} (aT) \right] \\
&\leq \max(c_1) \frac{e^{aT}}{a^2} \left[\frac{1}{a} (1 - e^{-aT} (aT + 1)) + \frac{aT}{g-g_2} \right] \\
&\leq \max(c_1) \frac{e^{aT}}{a^2} \left(\frac{1}{a} - \frac{e^{-aT}}{a} (aT + 1) + \frac{aT}{g-g_2} \right).
\end{aligned}$$

Ainsi

$$\|DR_1(u)\| \leq \max(c_1) \frac{e^{aT}}{a^2} \left(\frac{1}{a} - \frac{e^{-aT}}{a} (aT + 1) + \frac{aT}{g-g_2} \right) = \max(c_1) \theta_1,$$

avec

$$\theta_1 = \frac{e^{aT}}{a^2} \left(\frac{1}{a} - \frac{e^{-aT}}{a} (aT + 1) + \frac{aT}{g-g_2} \right).$$

Notons par

$$\Gamma_1(T) = \frac{1}{a} - \frac{e^{-aT}}{a} (aT + 1) + \frac{aT}{g-g_2},$$

ce qui donne

$$\begin{aligned}\Gamma_1(T) &\longrightarrow -\infty \text{ si } T < 0, \\ \Gamma_1(T) &= 0 \text{ si } T = 0, \\ \Gamma_1(T) &\longrightarrow +\infty \text{ si } T > 0.\end{aligned}$$

Par suite

$$\Gamma'_1(T) = ae^{-aT}T + \frac{aT}{g - g_2} > 0,$$

d'où

$$\text{si } T \in]0, +\infty[\text{ alors } \Gamma_1(T) > 0 \text{ implique que } \theta_1 > 0.$$

De la même manière, on trouve

$$\|DR_2(u)\| \leq \max(c_2) \frac{e^{a'T}}{a'^2} \left(\frac{1}{a'} - \frac{e^{-a'T}}{a'}(a'T + 1) + \frac{a'T}{d_r - d_{2r}} \right) = \max(c_2)\theta_2,$$

avec

$$\theta_2 = \frac{e^{a'T}}{a'^2} \left(\frac{1}{a'} - \frac{e^{-a'T}}{a'}(a'T + 1) + \frac{a'T}{d_r - d_{2r}} \right) \text{ et } a' = d_r - d_{2r} + M.$$

Notons par

$$\Gamma_2(T) = \frac{1}{a'} - \frac{e^{-a'T}}{a'}(a'T + 1) + \frac{a'T}{g - g_2},$$

ce qui donne

$$\begin{aligned}\Gamma_2(T) &< 0 \text{ si } T < 0, \\ \Gamma_2(T) &= 0 \text{ si } T = 0, \\ \Gamma_2(T) &> 0 \text{ si } T > 0.\end{aligned}$$

Par suite

$$\Gamma'_2(T) = a'e^{-a'T}T + \frac{a'T}{g - g_2} > 0,$$

d'où

$$\text{si } T \in]0, +\infty[\text{ alors } \Gamma_2(T) > 0 \text{ implique que } \theta_2 > 0.$$

Par conséquent

$$\|DR(u)\| \leq \max(c_1)\theta_1 + \max(c_2)\theta_2.$$

Si $\max(c_1)\theta_1 + \max(c_2)\theta_2 < 1$ alors R est une contraction, c'est-à-dire

$$\frac{q \max y_0 \beta}{2\varepsilon} \theta_1 + \frac{q \max z_0 \gamma}{2\varepsilon} \theta_2 = \frac{q}{2\varepsilon} (\max y_0 \beta \theta_1 + \max z_0 \gamma \theta_2) < 1,$$

ce qui implique que pour $\varepsilon > \frac{q}{2} (\max_{t \in [0, T]} y_0(t) \beta \theta_1 + \max_{t \in [0, T]} z_0(t) \gamma \theta_2)$ alors R est une contraction.

Ceci est possible car y_0, z_0 sont bornées, puisque les solutions du modèle (4.1) sont bornées.

Chapitre 5

Modèle de leucémie avec retard

Dans ce chapitre, nous sommes intéressés par quelques modèles mathématiques de la leucémie chronique. La leucémie est un cancer du sang caractérisé par la production excessive des cellules sanguines blanches, qui est due au gène anormal dans le chromosome de Philadelphie responsable de la maladie du cancer.

Notre modèle est inspiré du le travail de [37]. Plus exactement, on considère le modèle suivant

$$\begin{cases} \dot{x} = -\beta_0 x - \beta_3(\beta_1 + \beta_2 + 1 - \beta_1 - \beta_2) \frac{1}{1+c_1(x+y)} x \\ \quad + 2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) \frac{1}{1+c_1(x_\tau+y_\tau)} e^{-\beta_0\tau} x_\tau + \beta_3\beta_1 \frac{1}{1+c_1(x_\tau+y_\tau)} e^{-\beta_0\tau} x_\tau, \\ \dot{y} = -\gamma_0 y - \gamma_3(\gamma_1 + \gamma_2 + 1 - \gamma_1 - \gamma_2) \frac{1}{1+c_2(x+\alpha y)} y \\ \quad + 2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) \frac{1}{1+c_2(x_\tau+\alpha y_\tau)} e^{-\gamma_0\tau} y_\tau + \gamma_3\gamma_1 \frac{1}{1+c_2(x_\tau+\alpha y_\tau)} e^{-\gamma_0\tau} y_\tau, \end{cases} \quad (5.1)$$

où les variables et les paramètres sont

x (y resp.) : la densité des cellules souches normales (leucémiques resp.),

β_0 (γ_0 resp.) : taux de mortalité des cellules souches normales (leucémiques resp.),

β_1 (γ_1 resp.) valeur de pourcentage de la division asymétrique pour les cellules souches normales (leucémiques resp.),

β_2 (γ_2 resp.) : valeur de pourcentage de la différenciation symétrique des cellules souches normales (leucémiques resp.),

β_3 (γ_3 resp.) : taux de différenciation et de la division asymétrique des cellules souches normales (leucémiques resp.),

c_1 (c_2 resp.) : paramètres de compétition des cellules souches normales (leucémiques resp.), et

τ : période de la division du cycle cellulaire.

Le terme $1 - \beta_1 - \beta_2 < 1$ ($1 - \gamma_1 - \gamma_2 < 1$ resp.) décrit la valeur en pourcentage de l'auto-renouvellement symétrique pour les cellules souches normales (leucémiques resp.).

On considère le système (5.1) avec les conditions initiales, $x(t) = \varphi_1(t)$, $y(t) = \varphi_2(t)$, $t \in [-\tau, 0]$, $x(0) = x_0$ et $y(0) = y_0$.

Tout au long de ce travail, on suppose que les conditions

$$\beta_0 > \gamma_0, \quad (5.2)$$

$$\beta_1 < \gamma_1, \quad (5.3)$$

$$\beta_2 < \gamma_2, \quad (5.4)$$

$$\beta_3 < \gamma_3 \quad (5.5)$$

et

$$c_1 > c_2. \quad (5.6)$$

Dans ce travail, nous allons étudier le modèle (5.1) quantitativement et qualitativement. Dans la prochaine section, nous étudions le problème bien posé, c'est-à-dire, l'existence et l'unicité des solutions positives. Dans la troisième section, nous étudions l'existence des équilibres puis leurs stabilité dans la quatrième section. Les conclusions sont données à la fin de ce chapitre.

5.1 L'existence et l'unicité des solutions positives

Proposition 3. *Pour la condition initiale $(\varphi_1, \varphi_2) \in \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbf{R}_+) \times \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbf{R}_+)$ le système (5.1) admet une solution positive unique sur $[0, +\infty)$.*

Preuve. Soit $(\varphi_1, \varphi_2) \in \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbf{R}_+) \times \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbf{R}_+)$. Les seconds membres de (5.1) sont Lipschitzienne, alors de [38] (Th. 2.3 page 44) nous déduisons l'existence et l'unicité de la solution de (5.1) pour $t \in [0, T)$ pour $T > 0$.

Pour avoir l'existence de la solution unique sur $[0, +\infty)$ nous devons prouver que les solutions de (5.1) sont bornées pour tout $T > 0$ ([38], Th 3.1 page 45). En effet, pour $t \in [0, T)$, on a

$$\begin{aligned} S(t) &= x(t) + y(t) \\ &= e^{-\beta_0 t} x(0) - \beta_3 \int_0^t \frac{e^{-\beta_0(t-s)}}{1 + c_1(x(s) + y(s))} ds \\ &\quad + \beta_3(2 - \beta_1 - 2\beta_2)e^{-\beta_0 \tau} \int_0^t \frac{e^{-\beta_0(t-s)}}{1 + c_1(x_\tau(s) + y_\tau(s))} ds \\ &\quad + e^{-\gamma_0 t} y(0) - \gamma_3 \int_0^t \frac{e^{-\gamma_0(t-s)}}{1 + c_2(x(s) + \alpha y(s))} ds \\ &\quad + \gamma_3(2 - \gamma_1 - 2\gamma_2)e^{-\gamma_0 \tau} \int_0^t \frac{e^{-\gamma_0(t-s)}}{1 + c_2(x_\tau(s) + \alpha y_\tau(s))} ds \\ &\leq e^{-\beta_0 t} x(0) - \beta_3 e^{\beta_0(\tau-t)} (1 - (2 - \beta_1 - 2\beta_2)e^{-\beta_0 \tau}) \int_{-\tau}^{t-\tau} \frac{e^{\beta_0 \theta}}{1 + c_1(x(\theta) + y(\theta))} d\theta \\ &\quad + e^{-\gamma_0 t} y(0) - \gamma_3 e^{\gamma_0(\tau-t)} (1 - (2 - \gamma_1 - 2\gamma_2)e^{-\gamma_0 \tau}) \int_{-\tau}^{t-\tau} \frac{e^{\gamma_0 \theta}}{1 + c_2(x(\theta) + \alpha y(\theta))} d\theta \\ &\leq e^{-\beta_0 t} x(0) + \beta_3(2 - \beta_1 - 2\beta_2) \frac{(1 - e^{-\beta_0 t})e^{-\beta_0 \tau}}{\beta_0} \\ &\quad + e^{-\gamma_0 t} y(0) + \gamma_3(2 - \gamma_1 - 2\gamma_2) \frac{(1 - e^{-\gamma_0 t})e^{-\gamma_0 \tau}}{\gamma_0} \\ &\leq S(0) + \beta_3(2 - \beta_1 - 2\beta_2) \frac{e^{-\beta_0 \tau}}{\beta_0} + \gamma_3(2 - \gamma_1 - 2\gamma_2) \frac{e^{-\gamma_0 \tau}}{\gamma_0}. \end{aligned}$$

Par conséquent, (5.1) a une solution positive unique sur \mathbf{R}_+ . ■

5.2 L'existence des états d'équilibre

Posons

$$\beta = 2 - \beta_1 - 2\beta_2 > 0,$$

$$\begin{aligned}\gamma &= 2 - \gamma_1 - 2\gamma_2 > 0, \\ \tau_1 &= \frac{1}{\beta_0} \ln \frac{\beta\beta_3}{\beta_0+\beta_3} = \frac{1}{\beta_0} \ln \left(\frac{\beta_0 F(0)c_1}{\beta_0+\beta_3} + 1 \right) = \frac{1}{\beta_0} \ln \left(\frac{-F'(0)c_1}{\beta_0+\beta_3} \right), \\ \tau_2 &= \frac{1}{\gamma_0} \ln \frac{\gamma\gamma_3}{\gamma_0+\gamma_3} = \frac{1}{\gamma_0} \ln \left(\frac{\gamma_0 G(0)c_2}{\gamma_0+\gamma_3} + 1 \right) = \frac{1}{\gamma_0} \ln \left(\frac{-G'(0)c_2}{\gamma_0+\gamma_3} \right), \\ \tau_3 &= \frac{1}{(\beta_0-\gamma_0)} \ln \frac{\beta\beta_3 c_2}{\gamma\gamma_3 c_1}, \\ F(\tau) &= \frac{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1) - \beta_0}{\beta_0 c_1}, \\ G(\tau) &= \frac{\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1) - \gamma_0}{\gamma_0 c_2},\end{aligned}$$

$$H_1(\beta) = \gamma_0(\beta_0 + \beta_3) \left(\frac{\beta_3\beta}{\beta_0+\beta_3} - 1 \right) - \frac{\beta_0^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}} (\gamma_0+\gamma_3)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}} \left(\frac{\gamma_3\gamma}{\gamma_0+\gamma_3} - 1 \right)}{\left((\beta_0-\gamma_0)(\gamma_3\gamma)^{\frac{\beta_0}{\beta_0-\gamma_0}} (\beta_3\beta)^{\frac{-\gamma_0}{\beta_0-\gamma_0}} + \gamma_0(\beta_0+\beta_3) \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0-\gamma_0}}},$$

$$H_2(\beta) = \gamma_0 \left(\frac{\beta_3\beta}{\beta_0+\beta_3} \right) - \beta_0 \left(1 - \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3\gamma} \right) \left(\frac{\beta_3\beta}{\beta_0+\beta_3} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0}} - \gamma_0,$$

$$H_3(\beta) = \left(\frac{\frac{\beta_0(\gamma_0+\gamma_3)}{\beta_0-\gamma_0}}{\frac{\beta_0}{(\gamma_3\gamma)^{\frac{\beta_0}{\beta_0-\gamma_0}} (\beta_3\beta)^{\frac{-\gamma_0}{\beta_0-\gamma_0}} + \gamma_0(\beta_0+\beta_3)}} \right)^{\frac{\beta_0-\gamma_0}{\gamma_0}} > 0,$$

$$H_4(\gamma) = (\beta_0 + \beta_3) \left(\frac{\gamma_3\gamma}{\gamma_0+\gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}} - \frac{\beta_0(\gamma_0+\gamma_3)}{\gamma_0} \left(\frac{\gamma_3\gamma}{\gamma_0+\gamma_3} \right) + \frac{\beta_0\gamma_3 - \gamma_0\beta_3}{\gamma_0},$$

$$H_5(\gamma) = \gamma_0 + \beta_0 \left(\frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3\gamma} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}} - \beta_0 \left(\frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3\gamma} \right)^{\frac{\beta_0-\gamma_0}{\gamma_0}} > 0,$$

$$\text{(H1)} \quad \beta_0 < \beta_3, \beta_2 < \frac{\beta_3 - \beta_0}{2\beta_3}, \beta_1 < 1 - \frac{\beta_0}{\beta_3} - 2\beta_2,$$

$$\text{(H2)} \quad \gamma_0 < \gamma_3, \gamma_2 < \frac{\gamma_3 - \gamma_0}{2\gamma_3}, \gamma_1 < 1 - \frac{\gamma_0}{\gamma_3} - 2\gamma_2,$$

$$\text{(C0)} \quad \alpha < \frac{G(\tau)}{F(\tau)},$$

$$\text{(C1)} \quad \beta > \frac{\beta_0+\beta_3}{\beta_3},$$

$$\text{(C2)} \quad \gamma > \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3},$$

$$\text{(C3)} \quad \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3} < \gamma < \frac{\beta_0(\gamma_0+\gamma_3)}{\gamma_3(\beta_0-\gamma_0)}, \beta > \max \left(\frac{\beta_0\gamma_3}{\gamma_0\beta_3} \left(\gamma - \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3} \right) + \frac{\beta_0+\beta_3}{\beta_3}, \frac{\left(\frac{\gamma_0(\beta_0+\beta_3)}{\beta_3(\beta_0-\gamma_0)} \right) \gamma}{\frac{\beta_0(\gamma_0+\gamma_3)}{\gamma_3(\beta_0-\gamma_0)} - \gamma} \right),$$

$$\max \left(1, \frac{\beta_3\beta}{\gamma_3\gamma} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \frac{\gamma_0\beta_3 \left(\beta - \frac{\beta_0+\beta_3}{\beta_3} \right)}{\beta_0\gamma_3 \left(\gamma - \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3} \right)},$$

$$\text{(C4)} \quad \beta_0 + \beta_3 < \gamma_0 + \gamma_3, \gamma > \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3}, \max \left(\frac{\gamma_3\gamma}{\beta_3}, \frac{(\beta_0-\gamma_0)^{\frac{\beta_0-\gamma_0}{\gamma_0}} (\gamma_3\gamma)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}}{\beta_3(\beta_0\gamma_3 - \gamma_0\beta_3)^{\frac{\beta_0-\gamma_0}{\gamma_0}}} \right) < \beta < \frac{(\gamma_3\gamma)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}}{\beta_3(\beta_0+\beta_3)^{\frac{\beta_0-\gamma_0}{\gamma_0}}},$$

$$\max \left(1, \frac{\beta_3\beta}{\gamma_0+\gamma_3} \left(\frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3\gamma} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \min \left(\frac{\beta_3\beta}{\gamma_3\gamma}, H_3(\beta) \right),$$

$$\text{(C5)} \quad \gamma > \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3}, \beta > \max \left(\frac{\beta_0+\beta_3}{\beta_3} \left(\frac{\gamma\gamma_3}{\gamma_0+\gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}, \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\beta_3} \left(\frac{\gamma\gamma_3}{\gamma_0+\gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}, \frac{\beta_0\gamma_3}{\beta_3\gamma_0} \left(\gamma - \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3} \right) + \frac{\beta_0+\beta_3}{\beta_3} \right),$$

$$1 < \frac{c_1}{c_2} < \min \left(\frac{\beta_3\beta}{\gamma_0+\gamma_3} \left(\frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3\gamma} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}, \frac{\gamma_0\beta_3 \left(\beta - \frac{\beta_0+\beta_3}{\beta_3} \right)}{\beta_0\gamma_3 \left(\gamma - \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3} \right)} \right),$$

$$\text{(C6)} \quad \gamma > \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3}, \beta > \frac{\beta_0+\beta_3}{\beta_3} \left(\frac{\gamma\gamma_3}{\gamma_3+\gamma_0} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}, \frac{c_1}{c_2} > \max \left(1, \frac{\beta_3\beta}{\gamma_3\gamma}, \frac{\gamma_0\beta_3 \left(\beta - \frac{\beta_0+\beta_3}{\beta_3} \right)}{\beta_0\gamma_3 \left(\gamma - \frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3} \right)} \right),$$

$$\text{(C7)} \quad \max \left(\frac{\gamma_0+\gamma_3}{\gamma_3}, \frac{\beta_0\gamma_3 - \gamma_0\beta_3}{\gamma_3(\beta_0-\gamma_0)} \right) < \gamma < \frac{\beta_0(\gamma_0+\gamma_3)}{\gamma_3(\beta_0-\gamma_0)},$$

$$\max \left(\frac{\beta_0+\beta_3}{\beta_3} \left(\frac{\gamma\gamma_3}{\gamma_0+\gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}, \frac{\gamma_3\gamma}{\beta_3} \right) < \beta < \frac{\frac{\gamma_0(\beta_0+\beta_3)}{(\beta_0-\gamma_0)} \gamma}{\beta_3 \left(\frac{\beta_0(\gamma_3+\gamma_0)}{\gamma_3(\beta_0-\gamma_0)} - \gamma \right)},$$

$$(C16) \quad \frac{(\gamma_0 + \gamma_3)}{(\beta_0 + \beta_3)} < \left(\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}}, \left(\frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}, \frac{(\gamma_0 + \gamma_3)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}}}{\gamma_3(\beta_0 + \beta_3)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}}}, \frac{\beta_0 \gamma_3 - \gamma_0 \beta_3}{\gamma_3(\beta_0 - \gamma_0)} \right) < \gamma < \frac{\beta_0(\gamma_0 + \gamma_3)}{\gamma_3(\beta_0 - \gamma_0)},$$

$$\max \left(\frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}, \frac{\gamma_3 \gamma}{\beta_3} \right) < \beta < \min \left(\frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left(\frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}, \frac{\gamma_0(\beta_0 + \beta_3)}{\beta_0 \beta_3 \left(\frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} - \frac{\beta_0 - \gamma_0}{\beta_0} \right)} \right),$$

$$\max \left(1, \frac{\beta_0 + \beta_3}{\gamma_3 \gamma} \left(\frac{\beta_3 \beta}{\beta_0 + \beta_3} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0}}, \frac{\gamma_0 \beta_3 \left(\beta - \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \right)}{\beta_0 \gamma_3 \left(\gamma - \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3} \right)} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma},$$

$$(C17) \quad \beta_0 + \beta_3 > \gamma_0 + \gamma_3, \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3} < \gamma, \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \max \left(1, \left(\frac{\gamma_3 \gamma}{\beta_0 + \beta_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}} \right) < \beta < \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left(\frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}},$$

$$H_2(\beta) < 0, \max \left(1, \frac{\gamma_0 \beta_3 \left(\beta - \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \right)}{\beta_0 \gamma_3 \left(\gamma - \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3} \right)} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \frac{\beta_0 + \beta_3}{\gamma_3 \gamma} \left(\frac{\beta_3 \beta}{\beta_0 + \beta_3} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0}}.$$

Théorème 16. *Supposons que les conditions (5.2)-(5.6) sont satisfaites. Alors le système (5.1) admet les équilibres suivants*

1. L'équilibre trivial $E_0 = (0, 0)$ existe toujours.
2. L'équilibre non pathologique $E_1 = (F(\tau), 0)$ existe quand $F(\tau) > 0$.
3. L'équilibre blast $E_2 = (0, G(\tau))$ existe quand $G(\tau) > 0$.
4. L'équilibre chronique $E_3 = \left(\frac{G(\tau) - \alpha F(\tau)}{1 - \alpha}, \frac{F(\tau) - G(\tau)}{1 - \alpha} \right)$ existe quand $0 < \alpha F(\tau) < G(\tau) < F(\tau)$.

Remarque 4.

1. La condition (H1) est équivalente à (C1).
2. La condition (H2) est équivalente à (C2).

Lemme 1.

1. Si (H1) est satisfaite alors l'inégalité $F(\tau) > 0$ est équivalente à $\tau < \tau_1$.
2. Si (H2) est satisfaite alors l'inégalité $G(\tau) > 0$ est équivalente à $\tau < \tau_2$.

Théorème 17. *Supposons que les conditions (5.2)-(5.6) sont satisfaites. Alors on a*

1. Si (H1) est satisfaite, alors pour tout $\tau < \tau_1$ le système (5.1) a un équilibre non pathologique $E_1 = (F(\tau), 0)$.
2. Si (H2) est satisfaite, alors pour tout $\tau < \tau_2$ le système (5.1) a un équilibre blast $E_2 = (0, G(\tau))$.

Lemme 2.

1. Si l'une des conditions suivantes (C3), (C4) ou (C5) est satisfaite alors pour tout $\tau < \min(\tau_1, \tau_2) = \tau_2$ on a $0 < G(\tau) < F(\tau)$.
2. Si l'une des conditions suivantes (C6), (C7) ou (C8) est satisfaite alors il existe $0 < \tau_* < \min(\tau_1, \tau_2) = \tau_2$ tel que pour tout $\tau_* < \tau < \tau_2$ on a $0 < G(\tau) < F(\tau)$ et pour tout $\tau < \tau_*$ on a $0 < F(\tau) < G(\tau)$.
3. Si l'une des conditions suivantes (C9) ou (C10) est satisfaite alors il existe $0 < \tau_{**} < \tau_3 < \tau_* < \min(\tau_1, \tau_2) = \tau_2$ tel que pour tout $\tau < \tau_{**}$ ou $\tau_* < \tau < \tau_2$ on a $0 < G(\tau) < F(\tau)$ et pour tout $\tau_{**} < \tau < \tau_*$ on a $0 < F(\tau) < G(\tau)$.
4. Si l'une des conditions suivantes (C11), (C12) ou (C13) est satisfaite alors il existe $0 < \tau_{**} < \min(\tau_1, \tau_2) = \tau_1$ tel que pour tout $\tau < \tau_{**}$ on a $0 < G(\tau) < F(\tau)$ et pour tout $\tau_{**} < \tau < \tau_1$ on a $0 < F(\tau) < G(\tau)$.

5. Si l'une des conditions suivantes **(C14)**, **(C15)**, **(C16)** ou **(C17)** est satisfaite alors pour tout $\tau < \min(\tau_1, \tau_2) = \tau_1$ on a $0 < F(\tau) < G(\tau)$.

Théorème 18. *Supposons que les conditions (5.2)-(5.6) et (C0) sont satisfaites. Alors on a*

1. Si l'une des conditions suivantes **(C3)**, **(C4)** ou **(C5)** est satisfaite, alors pour tout $\tau < \tau_2$ le système (5.1) a un équilibre chronique $E_3 = (\frac{G(\tau) - \alpha F(\tau)}{1 - \alpha}, \frac{F(\tau) - G(\tau)}{1 - \alpha})$.
2. Si l'une des conditions suivantes **(C6)**, **(C7)** ou **(C8)** est satisfaite alors il existe $0 < \tau_* < \tau_2$ tel que pour tout $\tau_* < \tau < \tau_2$ le système (5.1) a un équilibre chronique $E_3 = (\frac{G(\tau) - \alpha F(\tau)}{1 - \alpha}, \frac{F(\tau) - G(\tau)}{1 - \alpha})$.
3. Si l'une des conditions suivantes **(C9)** ou **(C10)** est satisfaite alors il existe $0 < \tau_{**} < \tau_3 < \tau_* < \tau_2$ tel que pour tout $\tau < \tau_{**}$ ou $\tau_* < \tau < \tau_2$ le système (5.1) a un équilibre chronique $E_3 = (\frac{G(\tau) - \alpha F(\tau)}{1 - \alpha}, \frac{F(\tau) - G(\tau)}{1 - \alpha})$.
4. Si l'une des conditions suivantes **(C11)**, **(C12)** ou **(C13)** est satisfaite alors il existe $0 < \tau_{**} < \tau_1$ tel que pour tout $\tau < \tau_{**}$ le système (5.1) a un équilibre chronique $E_3 = (\frac{G(\tau) - \alpha F(\tau)}{1 - \alpha}, \frac{F(\tau) - G(\tau)}{1 - \alpha})$.

5.3 Stabilité des équilibres

Pour analyser la stabilité des états d'équilibre nous considérons la linéarisation du système (5.1). Pour le point $E_i = (\eta_i, \zeta_i)$, $i = \overline{0, 3}$, nous obtenons la linéarisation

$$\begin{cases} \dot{x} = -\beta_0 x - \beta_3 \frac{1}{1+c_1(\eta_i+\zeta_i)} x + \beta_3 \frac{c_1}{[1+c_1(\eta_i+\zeta_i)]^2} \eta_i x + \beta_3 \frac{c_1}{[1+c_1(\eta_i+\zeta_i)]^2} \eta_i y \\ \quad + \beta_3 \beta \frac{1}{1+c_1(\eta_i+\zeta_i)} e^{-\beta_0 \tau} x_\tau - \beta_3 \beta \frac{c_1}{[1+c_1(\eta_i+\zeta_i)]^2} e^{-\beta_0 \tau} \eta_i x_\tau \\ \quad - \beta_3 \beta \frac{c_1}{[1+c_1(\eta_i+\zeta_i)]^2} e^{-\beta_0 \tau} \eta_i y_\tau, \\ \dot{y} = \gamma_3 \frac{c_2}{[1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)]^2} \zeta_i x - \gamma_0 y - \gamma_3 \frac{1}{1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)} y + \gamma_3 \frac{\alpha c_2}{[1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)]^2} \zeta_i y \\ \quad - \gamma_3 \gamma \frac{c_2}{[1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)]^2} e^{-\gamma_0 \tau} \zeta_i x_\tau \\ \quad + \gamma_3 \gamma \frac{1}{1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)} e^{-\gamma_0 \tau} y_\tau - \gamma_3 \gamma \frac{\alpha c_2}{[1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)]^2} e^{-\gamma_0 \tau} \zeta_i y_\tau. \end{cases}$$

L'équation caractéristique est donnée par

$$\Delta_i(\lambda, \tau) = \det(\lambda I - M_i - e^{-\lambda \tau} N_i) = 0, \quad (5.7)$$

où

$$M_i = \begin{pmatrix} -\beta_0 - \beta_3 \frac{1}{1+c_1(\eta_i+\zeta_i)} + \beta_3 \frac{c_1}{[1+c_1(\eta_i+\zeta_i)]^2} \eta_i & \beta_3 \frac{c_1}{[1+c_1(\eta_i+\zeta_i)]^2} \eta_i \\ \gamma_3 \frac{c_2}{[1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)]^2} \zeta_i & -\gamma_0 - \gamma_3 \frac{1}{1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)} + \gamma_3 \frac{\alpha c_2}{[1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)]^2} \zeta_i \end{pmatrix}$$

et

$$N_i = \begin{pmatrix} \frac{\beta_3 \beta}{1+c_1(\eta_i+\zeta_i)} e^{-\beta_0 \tau} \left(\frac{1+c_1 \zeta_i}{1+c_1(\eta_i+\zeta_i)} \right) & -\frac{\beta_3 \beta c_1}{[1+c_1(\eta_i+\zeta_i)]^2} e^{-\beta_0 \tau} \eta_i \\ -\frac{\gamma_3 \gamma c_2}{[1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)]^2} e^{-\gamma_0 \tau} \zeta_i & \frac{\gamma_3 \gamma}{1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)} e^{-\gamma_0 \tau} \left(\frac{1+c_2 \eta_i}{1+c_2(\eta_i+\alpha\zeta_i)} \right) \end{pmatrix}.$$

5.3.1 Stabilité de E_0

Au point E_0 on a

$$-M_0 = \begin{pmatrix} \beta_0 + \beta_3 & 0 \\ 0 & \gamma_0 + \gamma_3 \end{pmatrix},$$

$$-e^{-\lambda\tau}N_0 = \begin{pmatrix} -\beta_3\beta e^{-\beta_0\tau}e^{-\lambda\tau} & 0 \\ 0 & -\gamma_3\gamma e^{-\gamma_0\tau}e^{-\lambda\tau} \end{pmatrix}$$

et l'équation caractéristique (5.7) est équivalente à

$$(\lambda + A_1(\tau) - B_1(\tau)e^{-\lambda\tau})(\lambda + A_2(\tau) - B_2(\tau)e^{-\lambda\tau}) = 0,$$

où

$$\begin{cases} A_1(\tau) &= \beta_0 + \beta_3, \\ B_1(\tau) &= \beta_3\beta e^{-\beta_0\tau}, \\ A_2(\tau) &= \gamma_0 + \gamma_3, \\ B_2(\tau) &= \gamma_3\gamma e^{-\gamma_0\tau}. \end{cases}$$

Notre but est d'examiner les solutions de l'équation

$$\lambda + A(\tau) - B(\tau)e^{-\lambda\tau} = 0. \quad (5.8)$$

Proposition 5. ([85])

1. Si $A(\tau) - B(\tau) > 0$, alors toutes les solutions $\lambda \in \mathbf{C}$ de (5.8) satisfont $\operatorname{Re}(\lambda) < 0$.
2. Si $A(\tau) - B(\tau) < 0$, alors (5.8) admet une solution réelle $\lambda_0 > 0$.

Remarque 6. Si $A(\tau) - B(\tau) = 0$, alors on a un cas critique.

Théorème 19.

1. Si $\tau > \max(\tau_1, \tau_2)$, alors l'équilibre trivial E_0 est localement asymptotiquement stable.
2. Si $\tau < \max(\tau_1, \tau_2)$, alors l'équilibre trivial E_0 est instable.

Preuve. On a

$$A_1(\tau) - B_1(\tau) = \beta_0 + \beta_3 - \beta_3\beta e^{-\beta_0\tau}$$

et

$$A_2(\tau) - B_2(\tau) = \gamma_0 + \gamma_3 - \gamma_3\gamma e^{-\gamma_0\tau}.$$

Alors $A_1(\tau) - B_1(\tau) > 0$ (resp. $A_2(\tau) - B_2(\tau) > 0$) si et seulement si $\tau > \tau_1 = \frac{1}{\beta_0} \ln\left(\frac{\beta_3\beta}{\beta_0 + \beta_3}\right)$ (resp. $\tau > \tau_2 = \frac{1}{\gamma_0} \ln\left(\frac{\gamma_3\gamma}{\gamma_0 + \gamma_3}\right)$).

Par conséquent, l'équilibre trivial E_0 est localement asymptotiquement stable pour $\tau > \max(\tau_1, \tau_2)$ et instable pour $\tau < \max(\tau_1, \tau_2)$. ■

5.3.2 Stabilité de E_1

Au point E_1 on a

$$-M_1 = \begin{pmatrix} \beta_0 + \beta_3 \frac{1}{1+c_1\eta_1} - \beta_3 \frac{c_1}{(1+c_1\eta_1)^2} \eta_1 & -\beta_3 \frac{c_1}{(1+c_1\eta_1)^2} \eta_1 \\ 0 & \gamma_0 + \gamma_3 \frac{1}{1+c_2\eta_1} \end{pmatrix},$$

$$-e^{-\lambda\tau}N_1 = \begin{pmatrix} -\frac{\beta_3\beta}{(1+c_1\eta_1)^2} e^{-\beta_0\tau} e^{-\lambda\tau} & \frac{\beta_3\beta c_1}{(1+c_1\eta_1)^2} e^{-\beta_0\tau} \eta_1 e^{-\lambda\tau} \\ 0 & -\frac{\gamma_3\gamma}{1+c_2\eta_1} e^{-\gamma_0\tau} e^{-\lambda\tau} \end{pmatrix}$$

et l'équation caractéristique (5.7) est équivalente à

$$(\lambda + A_1(\tau) - B_1(\tau)e^{-\lambda\tau})(\lambda + A_2(\tau) - B_2(\tau)e^{-\lambda\tau}) = 0,$$

où

$$\left\{ \begin{array}{l} A_1(\tau) = \beta_0 + \frac{\beta_0^2}{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1)^2}, \\ B_1(\tau) = \frac{\beta_0^2 \beta e^{-\beta_0\tau}}{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1)^2}, \\ A_2(\tau) = \gamma_0 + \frac{\gamma_3 \beta_0 c_1}{(\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1) - \beta_0)c_2 + \beta_0 c_1}, \\ B_2(\tau) = \frac{\gamma_3 \gamma \beta_0 c_1 e^{-\gamma_0\tau}}{(\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1) - \beta_0)c_2 + \beta_0 c_1}. \end{array} \right.$$

Théorème 20.

1. Si $F(\tau) > G(\tau)$, alors l'équilibre non pathologique E_1 est localement asymptotiquement stable.
2. Si $F(\tau) < G(\tau)$, alors l'équilibre non pathologique E_1 est instable.

Preuve. De

$$\begin{aligned} A_1(\tau) - B_1(\tau) &= \beta_0 + \frac{\beta_0^2 - \beta_0^2 \beta e^{-\beta_0\tau}}{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1)^2} \\ &= \beta_0 \left(\frac{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1) - \beta_0}{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1)} \right) \\ &= \beta_0 \left(\frac{c_1 F(\tau)}{c_1 F(\tau) + 1} \right) > 0, \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} A_2(\tau) - B_2(\tau) &= \gamma_0 + \frac{\beta_0 c_1 \gamma_3 - \beta_0 c_1 \gamma_3 \gamma e^{-\gamma_0\tau}}{(\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1) - \beta_0)c_2 + \beta_0 c_1} \\ &= \gamma_0 - \frac{\beta_0 c_1 \gamma_3 (\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1)}{\beta_0 c_1 c_2 F(\tau) + \beta_0 c_1} \\ &= \gamma_0 - \frac{\gamma_0 (c_2 G(\tau) + 1)}{c_2 F(\tau) + 1} \\ &= \gamma_0 c_2 \left(\frac{F(\tau) - G(\tau)}{c_2 F(\tau) + 1} \right). \end{aligned}$$

Alors $A_2(\tau) - B_2(\tau) > 0$ si et seulement si $F(\tau) > G(\tau)$.

Par conséquent, l'équilibre non pathologique E_1 est localement asymptotiquement stable pour $F(\tau) > G(\tau)$ et instable pour $F(\tau) < G(\tau)$. ■

5.3.3 Stabilité de E_2

Au point E_2 on a

$$-M_2 = \begin{pmatrix} \beta_0 + \beta_3 \frac{1}{1+c_1\zeta_2} & 0 \\ -\gamma_3 \frac{c_2}{(1+c_2\alpha\zeta_2)^2} \zeta_2 & \gamma_0 + \gamma_3 \frac{1}{1+c_2\alpha\zeta_2} - \gamma_3 \frac{\alpha c_2}{(1+c_2\alpha\zeta_2)^2} \zeta_2 \end{pmatrix},$$

$$-e^{-\lambda\tau} N_2 = \begin{pmatrix} -\frac{\beta_3\beta}{1+c_1\zeta_2} e^{-\beta_0\tau} e^{-\lambda\tau} & 0 \\ \frac{\gamma_3\gamma c_2}{(1+c_2\alpha\zeta_2)^2} e^{-\gamma_0\tau} \zeta_2 e^{-\lambda\tau} & -\frac{\gamma_3\gamma}{(1+c_2\alpha\zeta_2)^2} e^{-\gamma_0\tau} e^{-\lambda\tau} \end{pmatrix}$$

et l'équation caractéristique (5.7) est équivalente à

$$(\lambda + A_1(\tau) - B_1(\tau)e^{-\lambda\tau})(\lambda + A_2(\tau) - B_2(\tau)e^{-\lambda\tau}) = 0,$$

où

$$\left\{ \begin{array}{l} A_1(\tau) = \beta_0 + \frac{\alpha c_2 \gamma_0 \beta_3}{(\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1) - \gamma_0)c_1 + \alpha \gamma_0 c_2}, \\ B_1(\tau) = \frac{\alpha c_2 \gamma_0 \beta_3 \beta e^{-\beta_0\tau}}{(\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1) - \gamma_0)c_1 + \alpha \gamma_0 c_2}, \\ A_2(\tau) = \gamma_0 + \frac{\gamma_0^2}{\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1)^2}, \\ B_2(\tau) = \frac{\gamma_0^2 \gamma e^{-\gamma_0\tau}}{\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1)^2}. \end{array} \right.$$

Théorème 21.

1. Si $\alpha F(\tau) < G(\tau)$, alors l'équilibre blast E_2 est Localement asymptotiquement stable.
2. Si $\alpha F(\tau) > G(\tau)$, alors l'équilibre blast E_2 est instable.

Preuve. De

$$\begin{aligned} A_2(\tau) - B_2(\tau) &= \gamma_0 + \frac{\gamma_0^2 - \gamma_0^2 \gamma e^{-\gamma_0\tau}}{\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1)^2} \\ &= \gamma_0 \left(\frac{\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1) - \gamma_0}{\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1)} \right) \\ &= \gamma_0 \left(\frac{c_2 G(\tau)}{c_2 G(\tau) + 1} \right) > 0, \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} A_1(\tau) - B_1(\tau) &= \beta_0 + \frac{\alpha c_2 \gamma_0 \beta_3 - \alpha c_2 \gamma_0 \beta_3 \beta e^{-\beta_0\tau}}{(\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1) - \gamma_0)c_1 + \alpha c_2 \gamma_0} \\ &= \beta_0 - \frac{\alpha c_2 \gamma_0 \beta_3 (\beta e^{-\beta_0\tau} - 1)}{c_2 \gamma_0 c_1 G(\tau) + \alpha c_2 \gamma_0} \\ &= \beta_0 - \frac{\alpha \beta_0 (c_1 F(\tau) + 1)}{c_1 G(\tau) + \alpha} \\ &= \beta_0 c_1 \left(\frac{G(\tau) - \alpha F(\tau)}{c_1 G(\tau) + \alpha} \right), \end{aligned}$$

alors $A_1(\tau) - B_1(\tau) > 0$ si et seulement si $\alpha F(\tau) < G(\tau)$.

C'est-à-dire, l'équilibre blast E_2 est localement asymptotiquement stable pour $\alpha F(\tau) < G(\tau)$ et instable pour $\alpha F(\tau) > G(\tau)$. ■

5.3.4 L'instabilité de E_3

Au point E_3 on a

$$-M_3 = \begin{pmatrix} \beta_0 + \beta_3 \frac{1}{1+c_1(\eta_3+\zeta_3)} - \beta_3 \frac{c_1}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} \eta_3 & -\beta_3 \frac{c_1}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} \eta_3 \\ -\gamma_3 \frac{c_2}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2} \zeta_3 & \gamma_0 + \gamma_3 \frac{1}{1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3)} - \gamma_3 \frac{\alpha c_2}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2} \zeta_3 \end{pmatrix},$$

$$-e^{-\lambda\tau} N_3 = \begin{pmatrix} -\frac{\beta_3\beta}{1+c_1(\eta_3+\zeta_3)} e^{-\beta_0\tau} \left(\frac{1+c_1\zeta_3}{1+c_1(\eta_3+\zeta_3)}\right) e^{-\lambda\tau} & \frac{\beta_3\beta c_1}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} e^{-\beta_0\tau} \eta_3 e^{-\lambda\tau} \\ \frac{\gamma_3\gamma c_2}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2} e^{-\gamma_0\tau} \zeta_3 e^{-\lambda\tau} & -\frac{\gamma_3\gamma}{1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3)} e^{-\gamma_0\tau} \left(\frac{1+c_2\eta_3}{1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3)}\right) e^{-\lambda\tau} \end{pmatrix}$$

et l'équation caractéristique (5.7) est équivalente à

$$\Delta_3(\lambda, \tau) = \lambda^2 + A_1(\tau)\lambda + A_2(\tau) + [-A_3(\tau)\lambda - A_4(\tau)]e^{-\lambda\tau} + A_5(\tau)e^{-2\lambda\tau} = 0, \quad (5.9)$$

où

$$A_1(\tau) = \beta_0 + \frac{\beta_3(1+c_1\zeta_3)}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} + \gamma_0 + \frac{\gamma_3(1+c_2\eta_3)}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2},$$

$$A_2(\tau) = \left(\beta_0 + \frac{\beta_3(1+c_1\zeta_3)}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2}\right) \left(\gamma_0 + \frac{\gamma_3(1+c_2\eta_3)}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2}\right) - \left(\frac{\beta_3 c_1 \eta_3}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2}\right) \left(\frac{\gamma_3 c_2 \zeta_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2}\right),$$

$$A_3(\tau) = \left(\frac{\gamma_3(1+c_2\eta_3)}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2}\right) \gamma e^{-\gamma_0\tau} + \left(\frac{\beta_3(1+c_1\zeta_3)}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2}\right) \beta e^{-\beta_0\tau},$$

$$A_4(\tau) = \left(\gamma_0 + \frac{\gamma_3(1+c_2\eta_3)}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2}\right) (1+c_1\zeta_3) \left(\frac{\beta_3}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2}\right) \beta e^{-\beta_0\tau} - \left(\frac{\gamma_3 c_1 c_2 \eta_3 \zeta_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2}\right) \left(\frac{\beta_3}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2}\right) \beta e^{-\beta_0\tau} + \left(\beta_0 + \frac{\beta_3(1+c_1\zeta_3)}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2}\right) (1+c_2\eta_3) \left(\frac{\gamma_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2}\right) \gamma e^{-\gamma_0\tau} - \left(\frac{\beta_3 c_1 c_2 \eta_3 \zeta_3}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2}\right) \left(\frac{\gamma_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2}\right) \gamma e^{-\gamma_0\tau},$$

$$A_5(\tau) = \left(\frac{\beta_3(1+c_2\eta_3+c_1\zeta_3)}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2}\right) \left(\frac{\gamma_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha\zeta_3))^2}\right) \beta e^{-\beta_0\tau} \gamma e^{-\gamma_0\tau}.$$

Théorème 22. *Supposons que l'une des conditions du théorème 18 est satisfaite, alors l'équilibre chronique E_3 est instable.*

Preuve. Pour montrer l'instabilité de l'équilibre chronique E_3 , nous examinons les solutions de l'équation (5.9) pour $\lambda \in \mathbf{R}_+$, on a

$$\begin{aligned}
\Delta_3(0, \tau) &= A_2(\tau) + A_5(\tau) - A_4(\tau) \\
&= \left(\frac{\beta_3 c_1 \eta_3}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))^2} \right) \left(\frac{\gamma_3 c_2 \zeta_3}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))^2} \right) \beta e^{-\beta_0 \tau} \\
&\quad + \left(\frac{\beta_3 c_1 \eta_3}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))^2} \right) \left(\frac{\gamma_3 c_2 \zeta_3}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))^2} \right) \gamma e^{-\gamma_0 \tau} \\
&\quad - \left(\frac{\beta_3 c_1 \eta_3}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))^2} \right) \left(\frac{\gamma_3 c_2 \zeta_3}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))^2} \right) \\
&\quad - \left(\frac{\beta_3 c_1 \eta_3}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))^2} \right) \left(\frac{\gamma_3 c_2 \zeta_3}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))^2} \right) \beta e^{-\beta_0 \tau} \gamma e^{-\gamma_0 \tau} \\
&\quad - \left(\beta_0 + \frac{\beta_3(1 + c_1 \zeta_3)}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))^2} \right) \left(\frac{\gamma_3(1 + c_2 \eta_3)}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))^2} \right) \gamma e^{-\gamma_0 \tau} \\
&\quad - \left(\gamma_0 + \frac{\gamma_3(1 + c_2 \eta_3)}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))^2} \right) \left(\frac{\beta_3(1 + c_1 \zeta_3)}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))^2} \right) \beta e^{-\beta_0 \tau} \\
&\quad + \left(\beta_0 + \frac{\beta_3(1 + c_1 \zeta_3)}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))^2} \right) \left(\gamma_0 + \frac{\gamma_3(1 + c_2 \eta_3)}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))^2} \right) \\
&\quad + \left(\frac{\beta_3(1 + c_1 \zeta_3)}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))^2} \right) \left(\frac{\gamma_3(1 + c_2 \eta_3)}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))^2} \right) \beta e^{-\beta_0 \tau} \gamma e^{-\gamma_0 \tau} \\
&= - \frac{\beta_3 c_1 \eta_3 (\beta e^{-\beta_0 \tau} - 1)}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))^2} \frac{\gamma_3 c_2 \zeta_3 (\gamma e^{-\gamma_0 \tau} - 1)}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))^2} \\
&\quad + \left(\beta_0 + \frac{\beta_3(1 + c_1 \zeta_3)(1 - \beta e^{-\beta_0 \tau})}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))^2} \right) \left(\gamma_0 + \frac{\gamma_3(1 + c_2 \eta_3)(1 - \gamma e^{-\gamma_0 \tau})}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))^2} \right) \\
&= - \frac{\beta_0 c_1 \eta_3}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))} \frac{\gamma_0 c_2 \zeta_3}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))} \\
&\quad + \left(\beta_0 - \frac{\beta_0(1 + c_1 \zeta_3)}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))} \right) \left(\gamma_0 - \frac{\gamma_0(1 + c_2 \eta_3)}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))} \right) \\
&= - \frac{\beta_0 c_1 \eta_3}{(1 + c_1(\eta_3 + \zeta_3))} \frac{\gamma_0 c_2 \zeta_3}{(1 + c_2(\eta_3 + \alpha \zeta_3))} (1 - \alpha) < 0.
\end{aligned}$$

Aussi, $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} \Delta_3(\lambda, \tau) = +\infty$. Donc, il existe $\lambda^* > 0$ tel que $\Delta_3(\lambda^*, \tau) = 0$. ■

Pour résumer on a

conditions	$\tau > 0$
(C1) et (C2)	E_0^S

TABLE 5.1 – Dans ce cas, $\tau_1 < 0$ et $\tau_2 < 0$.

Conditions	$\tau < \tau_1$	$\tau > \tau_1$
(C1) et (C2)	E_0^I E_1^S	E_0^S

TABLE 5.2 – Dans ce cas, $\tau_2 < 0 < \tau_1$.

Conditions	$\tau < \tau_2$	$\tau > \tau_2$
(C1) et (C2)	E_0^I E_2^S	E_0^S

TABLE 5.3 – Dans ce cas, $\tau_1 < 0 < \tau_2$.

Conditions	$\tau < \tau_2$	$\tau_2 < \tau < \tau_1$	$\tau > \tau_1$
(C0), (C1), (C2) et au moins (Ci) $3 \leq i \leq 5$ est satisfaite	E_0^I E_1^S E_2^I	E_0^I E_1^S	E_0^S

TABLE 5.4 – Dans ce cas, $0 < \tau_2 < \tau_1$ et $G(\tau) < \alpha F(\tau) < F(\tau)$ pour tout $\tau < \tau_1$.

Conditions	$\tau_* < \tau < \tau_2$	$\tau_2 < \tau < \tau_1$	$\tau > \tau_1$
(C0), (C1), (C2) et au moins (Ci) $6 \leq i \leq 8$ est satisfaite	E_0^I E_1^S E_2^I	E_0^I E_1^S	E_0^S

TABLE 5.5 – Dans ce cas, $0 < \tau_2 < \tau_1$ et $G(\tau) < \alpha F(\tau) < F(\tau)$ pour tout $\tau_* < \tau < \tau_1$.

Conditions	$\tau < \tau_{**}$	$\tau_* < \tau < \tau_2$	$\tau_2 < \tau < \tau_1$	$\tau > \tau_1$
(C0), (C1), (C2) et au moins (Ci) $9 \leq i \leq 10$ est satisfaite	E_0^I E_1^S E_2^I	E_0^I E_1^S E_2^I	E_0^I E_1^S	E_0^S

TABLE 5.6 – Dans ce cas, $0 < \tau_2 < \tau_1$ et $G(\tau) < \alpha F(\tau) < F(\tau)$ pour tout $\tau < \tau_{**}$ où $\tau_* < \tau < \tau_1$.

Conditions	$\tau < \tau_{**}$
(C0), (C1), (C2) et au moins (Ci) $11 \leq i \leq 13$ est satisfaite	E_0^I E_1^S E_2^I

TABLE 5.7 – Dans ce cas, $0 < \tau_1 < \tau_2$ et $G(\tau) < \alpha F(\tau) < F(\tau)$ pour tout $\tau < \tau_{**} < \tau_1$.

Conditions	$\tau < \tau_2$	$\tau_2 < \tau < \tau_1$	$\tau > \tau_1$
(C0), (C1), (C2) et au moins (Ci) $3 \leq i \leq 5$ est satisfaite	E_0^I E_1^S E_2^S E_3^I	E_0^I E_1^S	E_0^S

TABLE 5.8 – Dans ce cas, $0 < \tau_2 < \tau_1$ et $\alpha F(\tau) < G(\tau) < F(\tau)$ pour tout $\tau < \tau_2$.

Conditions	$\tau < \tau_*$	$\tau_* < \tau < \tau_2$	$\tau_2 < \tau < \tau_1$	$\tau > \tau_1$
(C0), (C1), (C2) et au moins (Ci) $6 \leq i \leq 8$ est satisfaite	E_0^I E_1^S E_2^S	E_0^I E_1^S E_2^S E_3^I	E_0^I E_1^S	E_0^S

TABLE 5.9 – Dans ce cas, $0 < \tau_2 < \tau_1$ et $\alpha F(\tau) < G(\tau) < F(\tau)$ pour tout $\tau_* < \tau < \tau_2$.

Conditions	$\tau < \tau_{**}$	$\tau_{**} < \tau < \tau_*$	$\tau_* < \tau < \tau_2$	$\tau_2 < \tau < \tau_1$	$\tau > \tau_1$
(C0), (C1), (C2) et au moins (Ci) $9 \leq i \leq 10$ est satisfaite	E_0^I E_1^S E_2^S E_3^I	E_0^I E_1^I E_2^S	E_0^I E_1^S E_2^S E_3^I	E_0^I E_1^S	E_0^S

TABLE 5.10 – Dans ce cas, $0 < \tau_2 < \tau_1$ et $\alpha F(\tau) < G(\tau) < F(\tau)$ pour tout $\tau < \tau_{**}$ où $\tau_* < \tau < \tau_2$.

Conditions	$\tau < \tau_{**}$	$\tau_{**} < \tau < \tau_1$	$\tau_1 < \tau < \tau_2$	$\tau > \tau_2$
(C0), (C1), (C2) et au moins (Ci) $11 \leq i \leq 13$ est satisfaite	E_0^I E_1^S E_2^S E_3^I	E_0^I E_1^I E_2^S	E_0^I E_2^S	E_0^S

TABLE 5.11 – Dans ce cas, $0 < \tau_1 < \tau_2$ et $\alpha F(\tau) < G(\tau) < F(\tau)$ pour tout $\tau < \tau_{**} < \tau_1$.

Conditions	$\tau < \tau_1$	$\tau_1 < \tau < \tau_2$	$\tau > \tau_2$
(C0), (C1), (C2) et au moins (Ci) $14 \leq i \leq 17$ est satisfaite	E_0^I E_1^I E_2^S	E_0^I E_2^S	E_0^S

TABLE 5.12 – Dans ce cas, $0 < \tau_1 < \tau_2$ et $\alpha F(\tau) < F(\tau) < G(\tau)$ pour tout $\tau < \tau_1$.

Maintenant, nous étudions la stabilité globale de l'équilibre trivial E_0 .

Théorème 23. *Si $\tau > \max(\tau_1, \tau_2)$, alors l'équilibre trivial E_0 est globalement asymptotiquement stable dans $\mathcal{C} = \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbf{R}_+^2)$, l'espace de Banach des fonctions continues sont définies de $[-\tau, 0]$ vers \mathbf{R}_+^2 .*

Preuve. La preuve se base sur la construction des fonctions Lyapunov globale.

Nous considérons la fonction de Lyapunov

$$V_0 = \frac{1}{\beta_0 + \beta_3} x + \int_{t-\tau}^t \frac{1}{1 + c_1(x(s) + y(s))} x(s) ds + \frac{1}{\gamma_0 + \gamma_3} y + \int_{t-\tau}^t \frac{1}{1 + c_2(x(s) + \alpha y(s))} y(s) ds.$$

Nous voyons facilement que $V_0 \geq 0$ et $V_0 = 0$ si et seulement si $x = y = 0$. En calculant la dérivée par rapport au temps de V_0 le long des solutions positives du modèle (5.1), satisfait

$$\begin{aligned} \dot{V}_0 &= \frac{1}{\beta_0 + \beta_3} \left(-\beta_0 x - \frac{\beta_3}{1 + c_1(x+y)} x + \frac{\beta_3 \beta e^{-\beta_0 \tau}}{1 + c_1(x_\tau + y_\tau)} x_\tau \right) + \frac{1}{1 + c_1(x+y)} x - \frac{1}{1 + c_1(x_\tau + y_\tau)} x_\tau \\ &\quad + \frac{1}{\gamma_0 + \gamma_3} \left(-\gamma_0 y - \frac{\gamma_3}{1 + c_2(x+\alpha y)} y + \frac{\gamma_3 \gamma e^{-\gamma_0 \tau}}{1 + c_2(x_\tau + \alpha y_\tau)} y_\tau \right) + \frac{1}{1 + c_2(x+\alpha y)} y - \frac{1}{1 + c_2(x_\tau + \alpha y_\tau)} y_\tau \\ &= -\frac{\beta_0}{\beta_0 + \beta_3} x + \left(1 - \frac{\beta_3}{\beta_0 + \beta_3} \right) \frac{1}{1 + c_1(x+y)} x + \left(\frac{\beta_3 \beta e^{-\beta_0 \tau}}{\beta_0 + \beta_3} - 1 \right) \frac{1}{1 + c_1(x_\tau + y_\tau)} x_\tau \\ &\quad - \frac{\gamma_0}{\gamma_0 + \gamma_3} y + \left(1 - \frac{\gamma_3}{\gamma_0 + \gamma_3} \right) \frac{1}{1 + c_2(x+\alpha y)} y + \left(\frac{\gamma_3 \gamma e^{-\gamma_0 \tau}}{\gamma_0 + \gamma_3} - 1 \right) \frac{1}{1 + c_2(x_\tau + \alpha y_\tau)} y_\tau \\ &= -\frac{\beta_0}{\beta_0 + \beta_3} \frac{c_1(x+y)}{1 + c_1(x+y)} x + \left(\frac{\beta_3 \beta e^{-\beta_0 \tau}}{\beta_0 + \beta_3} - 1 \right) \frac{1}{1 + c_1(x_\tau + y_\tau)} x_\tau \\ &\quad - \frac{\gamma_0}{\gamma_0 + \gamma_3} \frac{c_2(x+\alpha y)}{1 + c_2(x+\alpha y)} y + \left(\frac{\gamma_3 \gamma e^{-\gamma_0 \tau}}{\gamma_0 + \gamma_3} - 1 \right) \frac{1}{1 + c_2(x_\tau + \alpha y_\tau)} y_\tau. \end{aligned}$$

Il suit de $\frac{\beta_3 \beta e^{-\beta_0 \tau}}{\beta_0 + \beta_3} < 1$ (i.e. $\tau > \tau_1$) et $\frac{\gamma_3 \gamma e^{-\gamma_0 \tau}}{\gamma_0 + \gamma_3} < 1$ (i.e. $\tau > \tau_2$) où $\dot{V}_0 \leq 0$ pour tout x, y et $\dot{V}_0 = 0$, quand $x = y = 0$, par conséquent le théorème de LaSalle [48] implique la convergence des solutions vers l'équilibre, pour toute valeur initiale dans $\mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbf{R}_+^2)$. Ceci montre que l'équilibre trivial E_0 est globalement asymptotiquement stable dans $\mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbf{R}_+^2)$ pour $\tau > \max(\tau_1, \tau_2)$. ■

5.4 Conclusions

Dans ce chapitre, nous avons considéré un modèle mathématique sur la leucémie chronique inspiré de celui de Halanay et al. [37]. Nous avons étudié l'existence et la stabilité des équilibres. L'équilibre trivial E_0 existe toujours et il est globalement asymptotiquement stable quand les autres équilibres (non pathologique E_1 , blast E_2 et chronique E_3) n'existent pas. Dans ce cas la maladie disparaît avec le temps. Les équilibres non-pathologique (resp. Blast) existent si $\tau < \tau_1$ (resp. $\tau < \tau_2$), et la stabilité de chaque un dépend des valeurs de $F(\tau)$ et $G(\tau)$, i.e. des valeurs des paramètres β_i, γ_i et τ . Si le cycle cellulaire τ est assez grand ($\tau > \max(\tau_1, \tau_2)$) alors il n'y a que E_0 et il est globalement asymptotiquement stable, i.e. il n'y a pas de maladie. Si le cycle cellulaire τ est assez petit ($\tau < \min(\tau_1, \tau_2)$) alors l'équilibre de la maladie E_2 existe et peut être stable, ce qui signifie l'installation de la maladie. Quand l'équilibre chronique existe, l'équilibre non-pathologique E_1 et l'équilibre blast E_2 sont tous les deux stables, dans ce cas les conditions sur les tailles des densités des cellules saines et des cellules malades doivent être dans le bassin d'attraction de l'équilibre non-pathologique E_1 pour éviter la maladie.

6. Perspectives

Dans cette thèse, nous avons considéré quelques modèles mathématiques décrivant l'évolution des cellules normales, cancéreuses et cancéreuses résistantes dans le cas de la maladie de la leucémie, avec un traitement médical dans certains cas.

Nous avons déterminé les points d'équilibre et leurs stabilité suivant les valeurs des paramètres du modèle considéré, dans le chapitre 3 pour le cas sans retard, et le chapitre 5, pour le cas avec retard.

Nous avons considéré aussi le cas de contrôle optimal, en particulier le cas singulier, dans le chapitre 4. Nous avons donné des simulations numériques, pour illustrer les résultats obtenus.

Les problèmes considérés dans cette thèse, nous inspire pour continuer, dans le futur, des projets de recherche sur certains thèmes, comme par exemple :

- Le cas des modèles avec équations aux dérivées partielles sur la leucémie, avec contrôle.
- Le cas des modèles avec impulsions.
- Le cas des modèles avec retard.
- L'application des modèles considérés dans cette thèse à d'autres phénomènes naturels d'actualité.

Bibliographie

- [1] M. Adimy, F. Crauste and S. Ruan, A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 65 : (2005) 1328-1352.
- [2] B. Aïnseba 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.
- [3] B. Aïnseba and C. Benosman, Optimal control for resistance and suboptimal response in CML, *Mathematical Biosciences*, 227 : (2010) 81-93.
- [4] B. Aïnseba, S. Anita and M. Langlais, Optimal control for a nonlinear age-structured population dynamics model, *Electronic Journal of Differential Equations*, 28 : (2002) 1-9.
- [5] G. Angstreich, B. Smith and J. Jones, Treatment options for chronic myeloid Leukemia : Imatinib versus interferon versus allogeneic transplant, *curr, Opin Oncol.*, 16 : (2) (2004) 95-99.
- [6] E. Azoulay and J. Avignant, *Mathématiques 4. Algèbre. Cours et exercices*, Mcgraw-Hill (1984).
- [7] V. Barbu and M. Iannelli, Optimal control of population dynamics, *Journal of Optimization Theory and Applications*, 102 : (1999) 1-14.
- [8] H. Behncke, Optimal control of deterministic epidemics, *Optim. Control. Appl. Math.*, 21, (2000) 269-285.
- [9] C. Benosman, *Contrôle de la Dynamique de la Leucémie Myéloïde Chronique par Imatinib*, Thèse de doctorat, Université de Bordeaux 1, 2010.
- [10] B. Birkhead, E. Rakin, S. Gallivan, L. Dones and R. Rubens, A mathematical model of the development of drug resistance to cancer chemotherapy, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 23 (1987) 1421-1427.
- [11] B. Birkhead and W. Gregory, A mathematical model of the effects of drug resistance in cancer chemotherapy, *Math. Biosci.*, 72 (1984) 59-69.
- [12] T. Bondar and R. Medzhitov, p 53-Mediated hematopoietic stem and progenitor cell competition, *Cell Stem Cell*, 6 : (2010) 309-322.
- [13] N. Bouizem, M. Helal, N. Kherbouche and A. Lakmeche, Stability Analysis of Leukemia Mathematical Model with Delay, January 2020, *Communications on Applied Nonlinear Analysis* 27 (3) : 25-57.
- [14] N. Bouizem, M. Helal, B. Aïnseba and A. Lakmeche, Leukemia mathematical model, *ITM Web of Conferences* 4 (01006) (2015), 1-13.
- [15] H. Brezis, *Analyse fonctionnelle, Théorie et applications*, Dunod, Paris (1999).

- [16] P. Casassus, L'imatinib (Glivec) : Une révolution dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC)mt, vol. 11,n 6, novembre-décembre (2005).
- [17] S. Chakrabarty and F. Hanson, Optimal control of drug delivery to brain tumors for a distributed parameters model, Proceedings of the American Control Conference (2005).
- [18] C. Colijn and M. Mackey, A mathematical model of hematopoiesis : periodic chronic myelogenous leukemia, part I. Journal of Theoretical Biology, 237 : (2005) 117-132.
- [19] W. Coppel, Stability and asymptotic behavior of differential equations. Health, Boston (1995).
- [20] J. Cortes, M. Talpaz, S. O'brien, D ; Jones, R ; Luthra, J. Shan, F. Giles, S. Faderl, S. Verstovsek, G. Garcia-manero, M. B. Rios and H. Kantarjian, Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with Imatinib mesylate, Clin Cancer Res., 11(9) : (2005) 3425-3432.
- [21] C. Cotta and C. Bueso-ramos, New insights into the pathobiology and treatment of chronic myelogenous leukemia, Annals of Diagnostic Pathology, 11 : (2007) 68-78.
- [22] M. Deininger, S. O'Brien, J. Ford and B. Druker, Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib, Journal of Clinical Oncology, 21 : (2003) 1637-1647.
- [23] J. Demailly, Analyse numérique et équations différentielles, EDP, Sciences, (2006).
- [24] D. Dingli and F. Michor, Successful therapy must eradicate cancer stem cells, Stem Cells, 24 (12) (2006) 2603-2610.
- [25] D. Dingli, A. Traulsen and J. Pacheco, Stochastic dynamics of hematopoietic tumor stem cells, Cell Cycle, 6 (4) (2007) 461-466.
- [26] D. Dingli and J. Pacheco, Ontogenic growth of the hematopoietic stem cell pool in humans, Proc. R. Sci.B., 274 (1624) (2007) 2497-2501.
- [27] M. Doumic-Jauffret, P. Kim and B. Perthame, Stability Analysis of a Simplified Yet Complete Model for Chronic Myelogenous Leukemia, Bulletin of Mathematical Biology 72 : (2010) 1732-1759.
- [28] K. Fister and J. Panetta, Optimal control applied to cell-cycle-specific cancer chemotherapy,SIAM j. Appl. Math, 60 (2000) 1059-1072.
- [29] W. Fleming and R. Rishel, Deterministic and Stochastic Optimal Control, Springer-Verlag, New York Heidelberg Berlin, (1975).
- [30] 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.
- [31] J. Foo and F. Michor, Evolution of resistance to anti-cancer therapy during general dosing schedules, J. Theor. Biol., 263 (2010) 179-188.
- [32] P. Fortin and M. Mackey, Periodic chronic myelogenous leukemia : Spectral analysis of blood cell counts and aetiological implications, British Journal of Haematology 104 (1999) 336-345.
- [33] M. Gottesman, Mechanisms of cancer drug resistance, Annu. Rev. Med., 53 (2002) 615-627.
- [34] S. Graham, Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI 571 in vitro, Blood, 99 (1) (2002) 319-325.

- [35] W. Gregory, B. Birkhead and R. Souhami, A mathematical model of drug resistance applied to treatment for small-cell lung cancer, *J. Clin. Oncol.*, 6 (1988) 457-461.
- [36] D. Guyotat, Cellules souches hématopoïétiques, *Transfusion Clinique et Biologique*, 10 (2003) 206-208.
- [37] A. Halanay, D. Căndeia and I. Radulescu, Stability analysis of equilibria in a delay differential equations model of CML including asymmetric division and treatment, *Math. Comp. Simul.*, **110**, (2015) 69-82.
- [38] J. Hale and S. Verduyn Lunel, *Introduction to Functional Differential Equations*, Springer-Verlag, (1993).
- [39] X. Huang, S. Cho and G. Spangrude, Hematopoietic stem cells : Generation and self-renewal. *Cell Death and Differentiation* 14 (2007) 1851-1859.
- [40] A. Iliadis and D. Barbolosi, Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy by an efficacy toxicity mathematical model. *Computers and Biomedical Research* 33 (2000) 211-226.
- [41] Y. Iwasa, M. Nowak and F. Michor, Evolution of resistance during clonal expansion, *Genetics*, 172 (2006) 2557-2566.
- [42] M. 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).
- [43] H. Khalil, *Nonlinear Systems*, 2nd edn. Prentice-Hall, Englewood cliffs, New Jersey (1996).
- [44] N. Komarova and D. Wodarz, Drug resistance in cancer : principles of emergence and prevention, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 102 (2005) 9714-9719.
- [45] Y. Kuang, *Delay Differential Equations with Applications in Population Dynamics*, *Mathematics in Science and Engineering*, tome 191, New-York : Academic Press (1993).
- [46] A. Lakmeche and O. Arino, Nonlinear mathematical model of pulsed-therapy of heterogeneous tumors, *Nonlinear Analysis RWA*, 2 (4) (2001) 455-465.
- [47] AH. Lakmeche, M. Helal and A. Lakmeche, Pulsed chemotherapy model, *Electronic Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 2 (1) (2014) 127-148.
- [48] J. LaSalle, *The Stability of Dynamical Systems*, *CBMS-NSF Regional Conf. Ser. in Appl. Math.*, **25**, SIAM, Philadelphia, (1976).
- [49] O. Lavi, M. Gottesman and D. Levy, The dynamics of drug resistance : A mathematical perspective, *Drug Resistance Updates*, 15 (2012) 90-97.
- [50] S. Lee, Chronic myelogenous leukemia, *Br J Haematol.*, 111 (4) (2000) 993-1009.
- [51] T. Leguay and F. Mahon, Leucémie myéloïde chronique. *EMC-Hématologie*, 2 (3) (2005) 187-205.
- [52] F. Lucien, P. Pelletier, 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.
- [53] S. Luria and M. Delbrück, Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance, *Genetics*, 28 (1943) 491-511.
- [54] M. Mackey, A unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hemathopoiesis, *Blood*, 51 (5) (1978) 941-956.

- [55] F. Mahon, M. 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.
- [56] L. Meijer, Le cycle de division cellulaire et sa régulation, *Oncologie*, 5 (2003) 311-326.
- [57] F. Michor, T. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N. Shah, C. Sawyers and M. Nowak, Dynamics of chronic myeloid leukemia., *Nature*, 435 (2005) 1267-1270.
- [58] H. Moore and N. Li, A Mathematical model of chronic myelogenous leukemia (CML) and T cell interaction. *Journal of Theoretical Biology*, 227 (2004) 513-523.
- [59] S. Morrison and J. Kimble. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 441 (2006) 1068-74.
- [60] P. Mullhaupt, Introduction A L'Analyse et A la commande des systèmes non linéaires, Presses Polytechniques Romandes (2009).
- [61] J. Murray, *Mathematical Biology*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1993.
- [62] S. Nanda, H. Moore and S. Lenhart, Optimal control of treatment in a mathematical model of chronic myelogenous leukemia. *Mathematical Biosciences* 210 (2007) 143-156.
- [63] F. Nicolini, S. Ducastelle and S. Corm, Résistance à l'Imatinib mésylate par mutation BCR-ABL au cours de la leucémie myéloïde chronique. Quelle stratégie adopter ?, *Hématologie*, 13 (2007) 457-464.
- [64] J. Panetta, A Logistic Model of Periodic Chemotherapy with Drug Resistance, *Appl. Math. Lett.*, 10 (1997) 123-127.
- [65] J. Panetta, A mathematical model of drug resistance : Heterogeneous tumors, *Mathematical Biosciences*, 147 (1998) 41-61.
- [66] E. Pinch, *Optimal Control and the Calculus of Variations*. Apr 29 (1993).
- [67] L. Pujol-Menjouet and M. Mackey, Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia, *Comptes Rendus Biologies*, 327 (3) (2004) 235-244.
- [68] M. Raff, Social controls on cell survival and cell death. *Nature*, 356 (1992) 397-400.
- [69] J. Robert, From conventional chemotherapy to targeted therapies of cancer : Mechanisms of oncogenesis at the molecular and cellular levels, formation SFC, John Libbey Eurotext, *Bull Cancer ; Hors Serie* : (2006) 5-16.
- [70] 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, *Nat Med.*, 12 (10) (2006) 1181-1184.
- [71] P. Rousselot, Critères et traitement des réponses insuffisantes à l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*, 12 (2006) 19-25.
- [72] H. Schattler and U. Ledzewicz, *Optimal Control for Mathematical Models of Cancer Therapies*, Springer.
- [73] B. Scheijen and J. Griffin, Tyrosine kinase oncogenes in normal hematopoiesis and hematological disease. *Oncogene*, 21 (2002) 3314-3333.
- [74] H. Smith and P. Waltman, *The theory of the Chemostat, Dynamics of Microbial Competition*, Cambridge studies in mathematical Biology, 1995.
- [75] E. Sontag. *Mathematical Control Theory in Texts Application Mathematics*, New York, NY, USA : Springer, Vol.6, (1998).

- [76] L. Spinelli, A. Torricelli, P. Ubezio and B. Basse, Modelling the balance between quiescence and cell death in normal and tumor cell population. *Mathematical Biosciences*, 202 (2006) 349-370.
- [77] M. Tang, J. Foo, M. Gonen, J. Guilhot, F. Mahon and F. Michor, Selection pressure exerted by Imatinib therapy leads to disparate outcomes of Imatinib discontinuation trials, *Haematologica*, 97 (10) (2012) 1553-1561.
- [78] B. Ten Cate, M. de Bruyn, Y. Wei, E. Bremer, W. Helfrich, M. El Mourabet, S. El-Hachem, J. R. Harrison and D. Binion, Targeted elimination of leukemia stem cells; a new therapeutic approach in hemato-oncology. *Current Drug Targets*, 11 (2010) 95-110.
- [79] L. Todjihounde, *Calcul Differentiel*, Editions Cépadues (2013).
- [80] E. Trelat, *Contrôle Optimal, Théories et Applications*, Deuxième édition, Mathématiques concrètes, Vuibert (2005).
- [81] M. Tulliez, *Traitement de la leucémie myéloïde chronique en (2007)*, Nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques en hématologie, 25-29 (2007).
- [82] G. Volpe, C. Panuzzo, S. Ulisciani and D. Cilloni, Imatinib resistance in CML. *Cancer Letters* 274 (2009) 1-9.
- [83] A. Wilson, E. Laurenti and A. Trumpp, Balancing dormant and self renewing hematopoietic stem cells *Current Opinion in Genetics and Development*, 19 (2009) 461-468.
- [84] B. You and V. Trillet-Lenoir, Thérapeutiques anticancéreuses ciblées. *La revue de médecine interne*, 27 (2006) S285-S288.
- [85] I. Younes, M. Helal and A. Lakmeche, Existence and Stability of Steady States for a Delay Model of Stem Cells in Leukemia under treatment, *Communications on Applied Nonlinear Analysis*, 24 (4) (2017) 1-15.
- [86] E. Zeidler, *Applied Functional Analysis. Fixed point theorems*. Springer Verlag (1986).
- [87] [http://www.semanticscholar.org/paper/R%C3%B4le-des-facteurs-de-transcription-HIF-\(Hypoxia-le-Rouault-Pierre/880fd1098440f1c965c476b807f4e43f518d27cc](http://www.semanticscholar.org/paper/R%C3%B4le-des-facteurs-de-transcription-HIF-(Hypoxia-le-Rouault-Pierre/880fd1098440f1c965c476b807f4e43f518d27cc).
- [88] <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-01348136/document>.
- [89] <http://cellulesouches.tripod.com/id9.html>.
- [90] [www.univ-usto.dz/faculte/fac-snv/images/Graduation_snv/Cours en Ligne/2017_2018/cours_2_IAP_tf.pdf](http://www.univ-usto.dz/faculte/fac-snv/images/Graduation_snv/Cours_en_Ligne/2017_2018/cours_2_IAP_tf.pdf).
- [91] <https://www.slideserve.com/lucian/division-cellulaire>.
- [92] <https://slideplayer.fr/slide/1315418/>.
- [93] <https://www.slideserve.com/lyn/programme>.
- [94] <https://slideplayer.fr/slide/1315418/>.
- [95] <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/logiciels/anagene/programmes-de-1ere-s-2011/variabilite-genetique-et-sante/perturbation-du-genome-et-cancerisation/traitement-des-cancers/de-lidentification-de-la-cause-dun-cancer-a-son-traitement>.
- [96] www.researchgate.net/figure/Mode-daction-du-STI571-A-La-tyrosine-kinase-Bcr-Abl-constitutivement-activee_fig12_50358696.

ملخص :

في هذه الأطروحة نعتبر نماذج رياضية تصف تطور فئة من خلايا عادية، سرطانية و سرطانية مقاومة تحت تأثير العلاج المسمى إيماتينب. نقوم بتحديد نقاط التوازن وتأسيس ظروف الاستقرار المحلي و الشامل لهذه النقاط. بعد ذلك ندرس التحكم من خلال إيجاد صيغته الصريحة ثم ندرس نموذج يحتوي على عامل تأخر.

الكلمات المفتاحية : نموذج لوكيميا المزمنة، علاج إيماتينب، التحكم الامثل، المعادلات التفاضلية العادية، المعادلات التفاضلية بالتأخر، وجود حالات التوازن، الإستقرار المحلي، الإستقرار الشامل.

Résumé :

Dans cette thèse, on considère des modèles mathématiques décrivant l'évolution d'une population de cellules contenant les cellules normales, cancéreuses susceptibles et cancéreuses résistantes sous le traitement par l'Imatinib. Dans la première partie, on détermine les points d'équilibre et on établit les conditions de leur stabilité locale et globale. Dans la deuxième partie, on étudie le contrôle en trouvant la formule explicite. Dans la dernière partie, on étudie un modèle de leucémie avec des termes contenant du retard.

Mots clés : Modèle de leucémie chronique, Traitement par l'Imatinib, Contrôle optimale, Equations différentielles ordinaires, Equations différentielles à retard, Existence des équilibres, Stabilité locale, Stabilité globale.

Summary :

In this thesis, we consider mathematical models describing the evolution of a population of cells containing normal, susceptible cancerous and resistant cancerous cells under Imatinib treatment. We determine the equilibrium points and conditions of their local and global stability. We study the optimal control by finding its explicit formula. Finally, we study a model of leukemia with delay.

Key words : Chronic leukemia model, Imatinib treatment, Optimal control, Ordinary differentielle equations, Delay differentielles equations, Equilibrium stats existence, Local stability, Global stability.