

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*

Isma YOUNES

*Spécialité : MATHÉMATIQUES*

*Option : Analyse non linéaire*

*Intitulée*

*Equations différentielles à retards et  
applications*

*Soutenu le 01/07/2018*

*Devant le jury composé de :*

***Président :***

*Mr. Mohamed HELAL, Maître de Conférences A à l'Université de Sidi Bel Abbès*

***Examineurs :***

*Mr. Ahmed HAMMOUDI, Professeur au Centre universitaire de Aïn Temouchent*

*Mr. Mustapha YEBDRI, Professeur à l'Université de Tlemcen*

***Directeur de thèse :***

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

# Remerciements

---

Je tiens à remercier sincèrement mon directeur de thèse, Professeur Abdelkader Lakmeche, pour son soutien constant depuis le premier travail effectué sous sa tutelle en Magistère jusqu'à aujourd'hui. Son ouverture d'esprit, sa patience et son honnêteté sont autant de qualités qui ont fait de ces années un réel moment d'échange et de découverte mathématique.

Je tiens à remercier sincèrement Monsieur Mohamed Helal, qui a eu l'honneur de présider le jury, ainsi que pour ses indications et ses conseils prodigués avec pédagogie et clarté qui m'ont permis de surmonter les principales difficultés rencontrées au cours du travail de cette thèse.

Mes vifs remerciements vont aux membres du jury, à savoir Messieurs les Professeurs Ahmed Hammoudi et Mustapha Yebdri, pour avoir pris la peine de s'intéresser à mon travail et acceptée son expertise.

Je dois à Mohamed Bouizem et Assia Bourouba, la chance d'avoir pu me consacrer à plein temps à mon travail de recherche. Merci aux membres du laboratoire de Biomathématiques, pour leur disponibilité et leur gentillesse.

Merci enfin à ma famille, qui m'a toujours soutenue dans mes choix dès lors qu'ils étaient motivés par l'envie d'apprendre, et à mes amies pour tous les bons moments passés ensemble.

# Table des matières

---

<b>Introduction</b>	<b>3</b>
<b>1 Préliminaires</b>	<b>6</b>
1.1 Sur la Leucémie . . . . .	6
1.1.1 Cycle cellulaire . . . . .	7
1.1.2 Les cellules souches . . . . .	9
1.1.3 L'hématopoïèse . . . . .	13
1.1.4 Leucémie myéloïde chronique . . . . .	14
1.2 Quelques résultats de l'analyse complexe . . . . .	16
1.3 Résultats préliminaires sur les équations différentielles à retard . . . . .	20
<b>2 Quelques méthodes d'analyse des équations caractéristiques transcendantes</b>	<b>22</b>
2.1 Méthodes fréquentielles . . . . .	23
2.2 Le cas des équations différentielles à retard de type neutre . . . . .	34
<b>3 Analyse mathématique d'un modèle de la leucémie</b>	<b>47</b>
3.1 Existence et unicité des solutions . . . . .	48
3.2 Existence des équilibres . . . . .	50
3.3 Stabilité des états d'équilibre . . . . .	52
<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>70</b>

# INTRODUCTION

---

On décrit de nombreux phénomènes biologiques à l'aide des modèles mathématiques formulés sous la forme d'un système d'équations différentielles ou d'équations aux dérivées partielles de plusieurs types. Dans le cas des systèmes d'équations différentielles à retard, la dérivée de l'état à l'instant présent est une fonction de l'état à un instant passé. Le cas particulier où la dérivée de l'état est une combinaison linéaire de l'état au même instant peut être décrite par l'équation différentielle ordinaire suivante :

$$(1) \quad \dot{x}(t) = Ax(t),$$

où  $A$  est une matrice carrée d'ordre  $n$ . Quand il s'agit des systèmes d'équations différentielles à retard, le cas le plus simple est le cas des équations différentielles à retard linéaire, comme par exemple, l'équation suivante :

$$(2) \quad \dot{x}(t) = A_0x(t) + A_1x(t - \tau_1),$$

ou à plusieurs retards, comme par exemple

$$(3) \quad \dot{x}(t) = A_0x(t) + \sum_{k=1}^m A_kx(t - \tau_k),$$

où  $\tau_k$  sont des constantes positives,  $k \in \{1, \dots, m\}$ ,  $m \in \mathbb{N}^*$  avec  $A_k$  sont des matrices carrées d'ordre  $n$ , i.e. la dérivée de l'état est une combinaison linéaire de l'état actuel et un ou plusieurs états précédents. Il faut souligner la généralisation du cas des équations différentielles ordinaires (ODE) au cas des équations différentielles à retard. De nombreux événements physiques ne se produisent pas de manière spontanée, mais sont modélisés avec des retards. On peut citer certains modèles à retard en ingénierie, en physique et en chimie. On notera l'existence de plusieurs types d'équations différentielles à retard.

- Équations différentielles aux différences.
- Équations intégro-différentielles avec retard.
- Équations différentielles à retard de type neutre.
- Équations différentielles à retard dépendants de l'état.

Dans cette thèse, on s'intéresse aux modèles biologiques avec application à la maladie de la leucémie. L'étude des modèles biologiques est souvent organisée comme suit : l'analyse de l'existence des solutions positives, la bornitudes des solutions, l'étude des équilibres et leurs stabilités, l'analyse numérique et la simulation des solutions.

Pour l'existence des solution et leurs positivités on applique, en général, des calculs simples et directs basés sur les théorèmes et la comparaison des solutions. Pour l'étude des équilibres, on utilise la linéarisation autour des points d'équilibre, comme on est dans un cas de dimension infinie, à cause du retard, on obtient des équations transcendantale, contenant des polynômes et fonctions exponentielle en  $\lambda$  complexe, qui représente les valeurs propres possibles associées à l'équation caractéristique à l'équilibre en étude.

Le traitement de ces équations est principalement axé sur les concepts de l'analyse complexes. En particulier le théorème de Rouché, le théorème des fonctions implicites sous sa version complexes et le principes des zéros isolés [28], [101].

Nos principaux résultats sont présentés dans le chapitre 3, où nous considérons le modèle développé par I.R. Rădelescu et al [84]. Dans ce chapitre, on considère le modèle suivant :

$$(*) \quad \begin{cases} \dot{Q} &= -\gamma_Q Q - \eta_1 k_0 Q - \eta_2 k_0 Q - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q)Q \\ &+ 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma_Q \tau} \beta(Q_\tau)Q_\tau + \eta_1 k_0 e^{-\gamma_Q \tau} Q_\tau - \tilde{r}_q(P)Q^{q+1}, \\ \dot{D} &= -\kappa D + K, \\ \dot{P} &= -vP + \kappa D, \end{cases}$$

où  $Q$  est la densité de la population des cellules souches,  $\eta_1$  est le taux de la division asymétrique. La population de cellules souches a un taux  $\eta_2$  de la division symétrique donnant des cellules matures. Le terme  $(1 - \eta_1 - \eta_2)$  est le taux de s'auto-renouveler. Il est supposé que tous les types de divisions ont la même durée  $\tau$  du cycle cellulaire. La densité de la population des cellules souches  $Q$  est décrite par la première équation de (\*). La quantité du médicament dans le compartiment d'absorption est décrite par la deuxième équation de (\*), et la quantité de médicament dans le compartiment plasmatique est décrite par la troisième équation de (\*), où  $Q_\tau(t) = Q(t - \tau)$ . avec les définitions suivantes :

- Le taux d'auto-renouvellement :  $\beta(Q) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + Q^n}$ ,  $n > 1$ ,
- Le taux de mortalité instantanée :  $\gamma_Q$ ,
- Le taux de différenciation et de diversion asymétrique :  $k_0$ ,
- La dose constante du médicament administré (Imatinib) :  $K$ .
- La fonction qui modélise l'effet du traitement est la suivante

$$(4) \quad \tilde{r}_q(P) = r(P) \frac{x_0 - R_0}{x_0^{q+1}} > 0$$

$$\text{avec } r(P) = \frac{P^m}{P^m + P_0^m},$$

où

- $P_0$  la concentration d'activité demi-maximale,

- $m$  est le coefficient de Hill,
- $x_0$  est le nombre de cellules infectées au moment de diagnostique,
- $R_0$  est le nombre de cellules résistantes au traitement au moment de diagnostique,
- $p$  est la probabilité de mutation,  $q = -p \in (-1, 0]$ ,
- $\kappa$  est le taux d'absorption,
- $v$  est la vitesse plasmatique totale du médicament divisée par le volume de distribution du médicament.

Nous considérons tous les cas des équilibres, contrairement à ce qu'a été fait dans [84]. Et nous analysons leurs stabilités en nous basant sur les résultats du chapitre deux, où nous présentons les principaux résultats sur les équations caractéristiques. Nous terminons cette thèse par des conclusions et des perspectives. Des références bibliographiques sont données à la fin de la thèse.

# PRÉLIMINAIRES

---

## 1.1 Sur la Leucémie

La recherche sur les cellules souches a vu une avancée spectaculaire, en voici quelques dates importantes.

**1950-1960** : Le concept de cellules souches adultes (CSA) est avancé pour rendre compte du renouvellement du sang et de la peau [62].

**1961** : La découverte des premières cellules souches sanguines [62].

**1964** : La découverte des cellules souches dans les carcinomes embryonnaires [10].

**1968** : La première greffe de la moelle osseuse [62].

**1981** : L'isolement et la culture des cellules souches embryonnaires (ES) de souris [32].

**1994** : L'isolement des cellules de la masse cellulaire interne (ICM) de blastocystes humains et leur maintien en culture [16].

**1995** : L'isolement des lignées des cellules souches embryonnaires de primates. Ces cellules souches embryonnaires sont diploïdes et ont un caryotype normal [102]. Elles sont pluripotentes et se différencient en types cellulaires dérivés de tous les trois feuilletts primordiaux. On constate que les cellules souches embryonnaires de primates ressemblent aux cellules souches de carcinomes embryonnaires humaines, et permettent de penser qu'il pourrait être possible de produire et de maintenir en vie des cellules souches embryonnaires humaines in vitro [102].

**1998-2000** : La Production de cellules souches embryonnaires humaines à partir de la masse cellulaire interne de blastocystes. On a constaté que les cellules souches embryonnaires prolifèrent in vitro sur des périodes prolongées, tout en conservant un caryotype normal. Ces cellules se différencient spontanément en lignées cellulaires somatiques issues des trois feuilletts primordiaux, et forment des tératomes que l'on injecte dans des souris immuno-déficientes [103], [87].

**2000** : La production de cellules souches embryonnaires. Différenciation en neurones [97].

**2003** La production des cellules souches embryonnaires humaines à partir de dents de lait [61].

**2004** L'obtention de cellules souches embryonnaires par transfert du noyau d'une cellule somatique dans un ovocyte énucléé [53].

**2006** L'obtention des cellules souches embryonnaires à partir d'embryons humains considérés comme morts naturellement [104].

### 1.1.1 Cycle cellulaire

La cellule est le plus petit composant de l'être vivant. Elle est l'unité structurelle et fonctionnelle élémentaire. Elle prend de multiples formes et tailles, fruits de la différenciation cellulaire. Elle mesure environ 1 micron. Individuellement, elle est capable de respirer, de se nourrir, de dépenser de l'énergie, de se développer, de grandir et de se reproduire. Pour fonctionner, chaque cellule doit disposer d'oxygène, de nutriments, d'eau et de chaleur [26].

Le corps humain est constitué de milliards de cellules, regroupées et organisées dans un seul but : assurer le fonctionnement général de l'organisme et en particulier assurer l'équilibre entre toutes les grandes fonctions. Dans ce but, les cellules se regroupent pour former des tissus, qui s'assemblent pour former des organes, l'ensemble constituant des systèmes qui assurent une fonction particulière [15].

Le noyau constitue le centre de l'activité de la cellule. Il est capable d'organiser la synthèse des protéines et la division cellulaire (voir figure 1.1) Il est composé de quatre éléments principaux : la membrane nucléaire, le nucléoplasme, les nucléoles et la chromatine, qui contient le matériel génétique de l'organisme.

Un tissu est composé de plusieurs cellules juxtaposées dans un espace limité, réunies pour assurer une même fonction. Les cellules qui le composent sont multiples et différentes en tailles, formes et fonctions.

Un ensemble de tissus différents concourant à une même fonction constitue un organe, un ensemble d'organes associés dans une même fonction constitue un appareil. Quatre grandes familles de tissus composent l'organisme.

Le cycle cellulaire est l'ensemble des étapes qui constituent et délimitent la vie d'une cellule (voir figure 1.2) Ce cycle est composé de plusieurs phases. La durée d'un cycle varie selon le type de cellule. Chez la plupart des mammifères, ce cycle dure entre 10 heures et 30 heures.

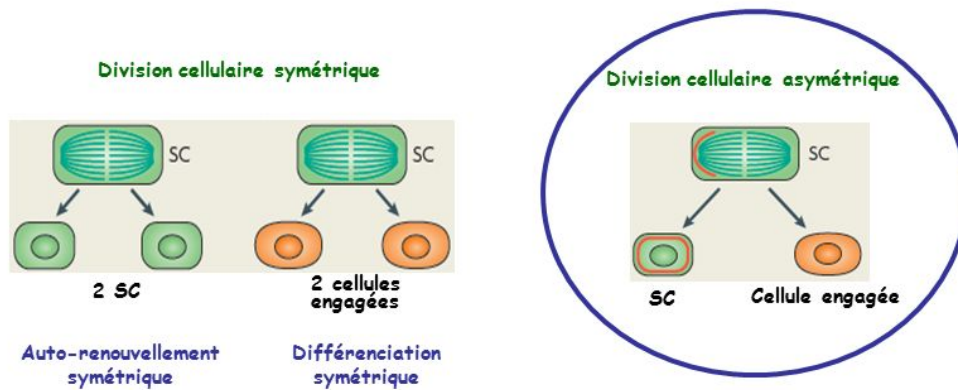
**La phase G1 :** C'est le moment de la naissance d'une nouvelle cellule et le début de la réplication de l'ADN, c'est une phase de croissance initiale, caractérisée par la synthèse des protéines. La durée de cette phase est variable selon la nature de la cellule. Cette croissance nécessite un apport important de nutriment pour la synthèse de l'ADN. Lorsque les facteurs deviennent insuffisants (facteurs de croissance, hormonaux) le cycle s'arrête et la cellule entre dans une phase de repos G0 (ou appelée quiescence) [90].

**Phase S :** Lorsque la cellule atteint une certaine taille, elle entre dans la phase S, phase de duplication de matériel génétique. C'est une phase de durée constante de 6 à 8



## Notion d'Auto-renouvellement

### Homéostasie tissulaire : division symétrique vs asymétrique



La division d'une cellule souche est asymétrique : les cellules filles ne sont pas identiques, et seule une des deux est identique à la cellule mère

### Maintien d'un nombre constant de cellules souches (SC)

FIGURE 1.1 – La division d'une cellule souche est symétrique : les cellules filles sont identiques. (Source : Les Cellules Souches. Matthieu ROULEAU. INSERM U898 Université de Nice-Sophia Antipolis - FRANCE)

heures.

**La phase G2 :** C'est une phase de contrôle de la réplication de la molécule d'ADN de durée très courte (5 à 6 heures). La cellule déclenche le mécanisme de la réparation de l'ADN à la fin de la réplication et prépare la division cellulaire. En phase G2, les cellules contiennent deux fois plus de chromosomes qu'en phase G1. La phase G2 se termine par l'entrée en mitose [90].

**La phase M :** Dans la mitose, de nombreux événements aboutissant à la division cellulaire. C'est une phase de faible activité métabolique qui marque la fin du cycle cellulaire. Cette phase est caractérisée par la séparation des chromosomes homologues et la division de la cellule mère en deux cellules filles identiques et possédant les mêmes chromosomes que la cellule mère. A la fin de la division, les cellules filles se retrouvent en phase G1, et un nouveau cycle commence.

On distingue plusieurs phases de la mitose :

**La prophase :** Pendant cette période, l'ADN se métamorphose en chromatine. En début de mitose, l'ADN est sous une forme plus condensée, organisé en filaments simples

enchevêtrés. On parle de chromatides. Chaque chromosome se retrouve sous la forme de deux chromatides sœurs, génétiquement identiques, et liées par leur centromère (l'ADN venant d'être répliqué). La membrane nucléaire commence à se fragmenter.

**La métaphase :** les chromosomes à deux chromatides se placent sur le plan équatorial de la cellule. Les deux chromatides sœurs sont reliées entre elles au niveau des centromères. On trouve dans ce domaine une structure particulière appelée kinétochore, qui va jouer un rôle essentiel pour l'alignement et la séparation des chromosomes [100].

**L'anaphase :** elle débute lorsque les centromères de chaque chromosome se séparent, libérant les deux chromatides sœurs, qui sont « tirées » vers chacun des trois pôles à mesure que les microtubules raccourcissent. On parle dans ce cas de chromosomes à 1 chromatide. A la fin de l'anaphase, on retrouve à chaque pôle de la cellule un stock équivalent et complet diploïde (23 paires de chromosomes) [100]. [90] des membranes nucléaires commencent alors à se former autour de chacun des deux stocks de chromosomes à chaque pôle, conduisant à l'apparition de deux noyaux (de petites tailles, car l'ADN est à ce stade très condensé). Les chromosomes vont alors perdre leur forme compacte, et retrouver leur organisation caractéristique de l'interphase

**La télophase :** Des membranes nucléaires commencent alors à se former autour de chacun des deux stocks de chromosomes à chaque pôle, conduisant à l'apparition de deux noyaux (de petites tailles, car l'ADN est à ce stade très condensé). Les chromosomes vont alors perdre leur forme compacte, et retrouver leur organisation caractéristique de l'interphase [100].

## 1.1.2 Les cellules souches

Chaque partie de notre corps est constituée de cellules différentes (la peau de cellules dermiques, les nerfs de cellules nerveuses, les muscles de cellules musculaires, etc.). Le zygote formé lors de la fécondation va donner une cellule embryonnaire qui va se diviser en donnant deux cellules filles qui ont le même patrimoine génétique.

### Définition d'une cellule souche

Une cellule souche est une cellule qui conserve ses capacités de prolifération pendant toute la vie de l'individu. Après division, les cellules filles peuvent rester à l'état de cellule souche et de renouveler ou bien se différencier [38]. On distingue différents types de cellules souches, elles peuvent être issues d'un embryon, de fœtus, de tissus adulte, du transfert d'un noyau, ou d'une autre cellule. Les cellules souches peuvent donc se renouveler ou se différencier. Pour se différencier, elles ont besoin de facteurs cellulaires ou solubles. Une

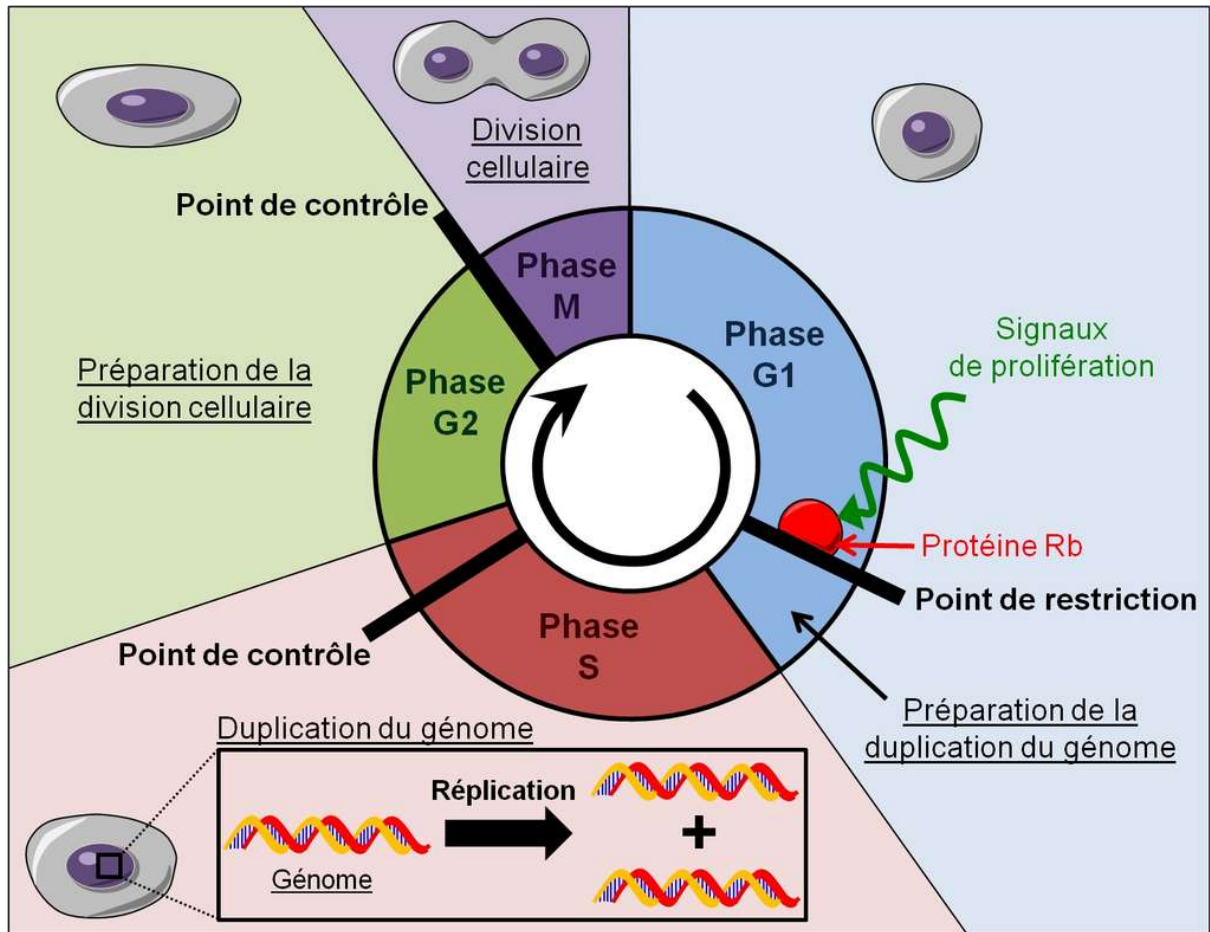


FIGURE 1.2 – Le cycle se décompose en quatre phases : La phase G1, la phase S, la phase G2 et la phase M

cellule souche à l'état quiescent peut subir 140 divisions in vitro et 6000 divisions in vivo. Si elle subit une division qui est asymétrique, elle va donner une cellule fille identique à la cellule souche et une autre de type différencié. A partir de la deuxième cellule fille, on a une cellule d'amplification transitoire (cellule AT) qui peut subir 25 divisions in vivo et in vitro 5 fois. Dès que la cellule se différencie, il n'y a plus de division. La cellule souche primitive est capable à la fois de se renouveler et de se différencier [38].

#### Autorenouvellement :

C'est la capacité d'une cellule de se diviser pour donner une cellule identique à l'ancienne. Ceci pendant des périodes indéfinies, cette propriété conduit à la formation d'un clone cellulaire. La multiplication des cellules sans différenciation permet de maintenir entièrement une colonie de cellules souches primitives [90].

**Différenciation :**

C'est la possibilité pour une cellule souche, sous l'influence de facteurs cellulaires ou solubles, de se diviser en s'engageant de façon irréversible, vers une ou plusieurs lignées. La cellule perd alors sa totipotence pour devenir une cellule souche engagée. Propriétés communes aux cellules souches :

1. Elles ont un autorenouvellement pour un nombre illimité de divisions cellulaires.
2. Elles ont un caractère non différencié.
3. Elles ont la capacité à générer des cellules différenciées spécialisées.

On distingue les cellules souches par des stades de maturation différents :

1. *Cellules souches totipotentes*
2. *Cellules souches pluripotentes*
3. *Cellules souches multipotentes*
4. *Cellules souches unipotentes*

La différence c'est le nombre de cellules différentes que peut donner la cellule souche. Une cellule souche totipotente pourrait être à l'origine de la formation d'un organisme entier. Une cellule souche pluripotente peut donner naissance à des cellules de tissus différents, les cellules souches multipotentes donnent naissance à plusieurs types cellulaires différents, les cellules souches unipotentes ne peuvent engendrer qu'un seul type de cellule différencié. Les cellules totipotentes et pluripotentes ne peuvent être obtenues que chez l'embryon.

**Cellules souches totipotentes [90] :**

C'est une cellule issue des premières divisions de l'œuf fécondé, chacune des 8 premières cellules de l'œuf fécondé est totipotente. Elles peuvent potentiellement donner naissance à un individu complet en donnant naissance à l'embryon plus les annexes embryonnaires. Elles sont capables de donner naissance à tous les types de cellules constituant un organisme y compris les cellules extra-embryonnaires, ce sont les seules cellules souches qui ont cette propriété. Comme les autres cellules souches, elles sont capables de se renouveler et se différencier, elles assurent le maintien du stock des cellules souches et assurent la production des cellules différenciées.

**Cellules souches pluripotentes [90] :**

On les appelle aussi les cellules souches embryonnaires. Ces cellules sont issues d'un embryon de 5 à 7 jours pouvant donner plus de 200 types cellulaires différents représentatifs de tous les tissus de l'organisme. Ces cellules se retrouvent également chez l'embryon âgé de 5 à 10 semaines dans les zones à l'origine des ovaires et des testicules. Ces cellules souches, contrairement aux totipotentes, sont incapables d'engendrer un organisme

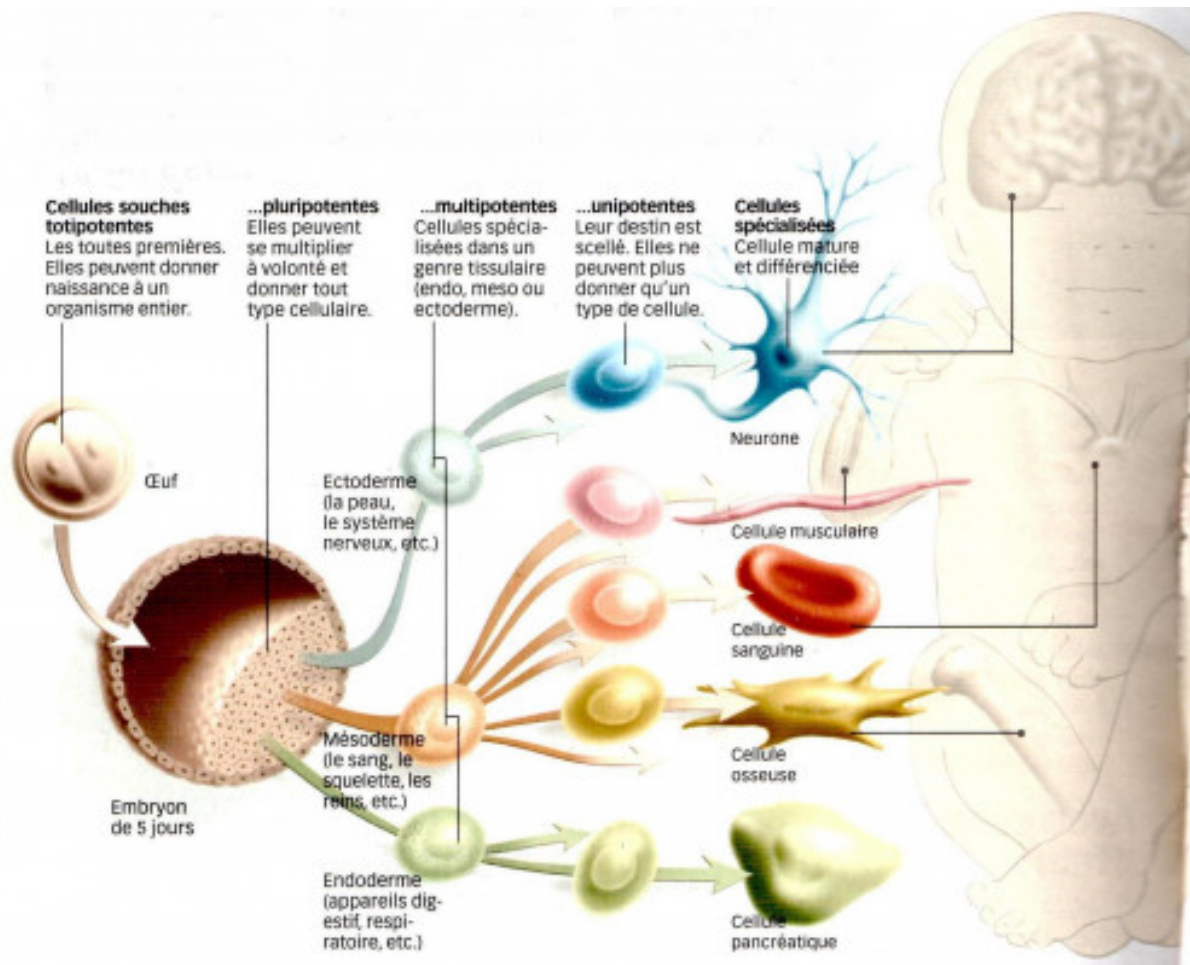


FIGURE 1.3 – Les cellules souches peuvent se distinguer en fonction de leur potentiel de différenciation. (Source : science & vie n°1070)

dans sa totalité, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent pas générer un embryon et les annexes embryonnaires. On observe une perte progressive des capacités d'autorenouvellement au fur et à mesure de la différenciation des cellules. Ces cellules souches pluripotentes sont peu nombreuses, et on ne peut les identifier morphologiquement.

### Cellules multipotentes [90] :

Les cellules multipotentes sont présentes dans tout organisme adulte, elles sont caractérisées par la multiplication et la maturation cellulaire, on peut les identifier morphologiquement. Elles sont susceptibles de donner différents types de cellules, mais spécifique d'un lignage cellulaire donné.

### Les cellules unipotentes [90] :

Ces cellules ne peuvent former qu'une seule sorte de cellules différenciées, par exemple des spermatogonies qui ne peuvent donner que des spermatozoïdes. Ces cellules là, une

fois différenciées gardent la capacité de se renouveler (voir figure 1.3)

### 1.1.3 L'hématopoïèse

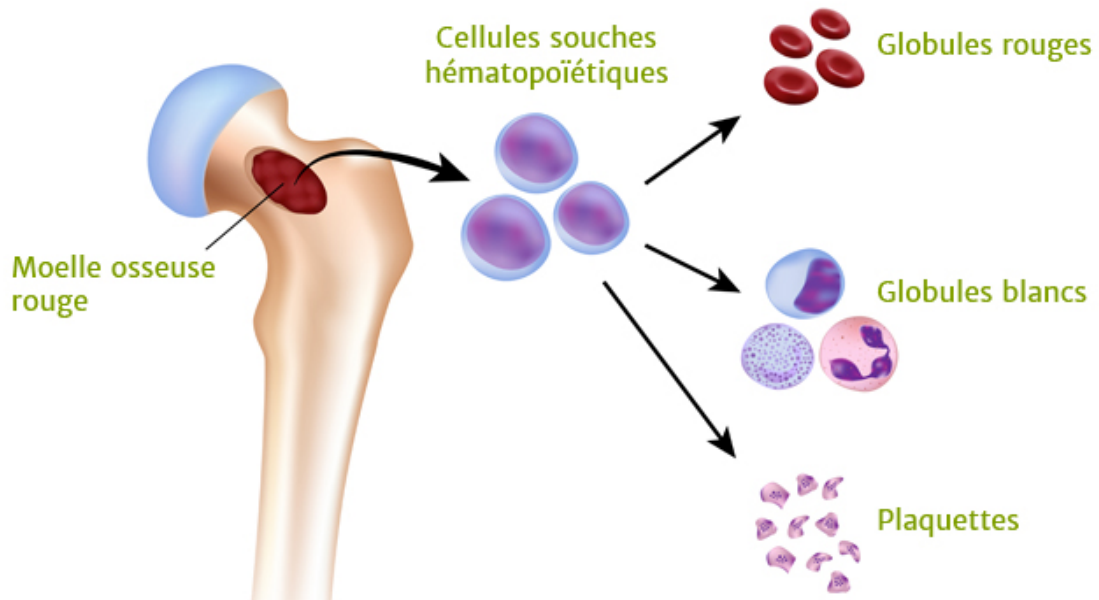


FIGURE 1.4 – Il y a trois types de cellules sanguines : Les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes (Source :<https://professeur-joyeux.com/2014/07/16/connaitre-les-cellules-du-sang/>)

La formation des cellules sanguines constitue ce qu'on appelle l'hématopoïèse (voir 1.4) suivant un traitement un peu original. Chaque seconde de notre vie inclut la création d'un nombre considérable de cellules sanguines. On notera qu'il y a des systèmes de régulation qui permettent à la moelle osseuse (lieu de fabrication des cellules sanguines) de répondre aux déficits en cellules de l'organisme [15].

#### La composition du sang :

Le sang est composé d'une partie liquide, le plasma, et d'une partie solide, les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Le plasma est essentiellement constitué d'eau dans laquelle peuvent se dissoudre de nombreuses substances : l'oxygène et le gaz carbonique, les sels, les sucres, les graisses, les protéines et d'autres substances nutritives issues de la digestion.

#### Le rôle du sang [90] :

Le sang est essentiel à la vie des cellules. Chaque cellule doit en permanence recevoir de l'oxygène et des substances nutritives et évacuer des déchets et du gaz carbonique. C'est le sang qui, en baignant en permanence les milliards de cellules du corps humain,

assure cette fonction de transport des substances, comme les anticorps, qui permettent de détruire les microbes. Son rôle est complexe, il intervient dans :

- Le transport des gaz respiratoires, le dioxygène et le dioxyde de carbone (au repos, 300 litres par jour de dioxygène circulent chez un adulte).
- Le transport des nutriments (eau, sels minéraux et vitamines) : transportés à l'état libre, c'est le cas du glucose, ou combiné à des protéines. Comme la ferritine qui transporte le fer ou la sérum-albumine qui transporte les acides gras.
- Le transport des molécules informatives : les hormones sont sécrétées par des gletes endocrines et atteignent les cellules cibles à l'état combiné.
- Le transport des déchets produits par le métabolisme, comme l'urée.
- Le transport des globules blancs qui interviennent dans les mécanismes de défense de l'organisme.
- Le transport de chaleur : en revanche, un changement dans la répartition du sang au niveau de la peau modifie les échanges thermiques entre le milieu extérieur et l'organisme.

#### 1.1.4 Leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un cancer des globules blancs présents dans le sang ou la moelle osseuse. La LMC est due à une anomalie génétique acquise. Au cours de la division cellulaire, Les chromosomes 9 et 22 échangent une partie de leur matériel génétique (translocation) ce qui mène à la création d'un chromosome caractéristique de la LMC : le chromosome de Philadelphie. Le chromosome de Philadelphie exprime un gène muté BCR-ABL qui résulte de la fusion des gènes BCR et ABL présents, respectivement, sur les chromosomes originaux 22 et 9 (voir figure 1.5). Le gène BCR-ABL a une activité de tyrosine kinase augmentée, par rapport à la protéine normale issue du gène ABL, qui est impliquée dans le processus de différenciation et de division de la cellule. Les cellules leucémiques ont alors tendance à proliférer plus rapidement et à avoir de meilleures capacités de survie que les cellules saines, et donc à saturer la moelle osseuse, de plus Cette anomalie entraîne la transformation excessive de cellules souches en un type de globules blancs appelé granulocytes. Une partie de ces granulocytes ne parviendront jamais à maturité [37].

On appelle les granulocytes immatures les blastes. A mesure que les granulocytes cancéreux et les blastes se multiplient dans le sang et la moelle osseuse, le nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes diminue. Étant donné que la rate produit, elle aussi des globules blancs, il arrive que des cellules cancéreuses s'y développent également [37].

La leucémie myéloïde chronique a une progression lente. Les symptômes courants de cette maladie sont l'anémie, une perte de poids, de la fièvre et une hypertrophie de la rate.

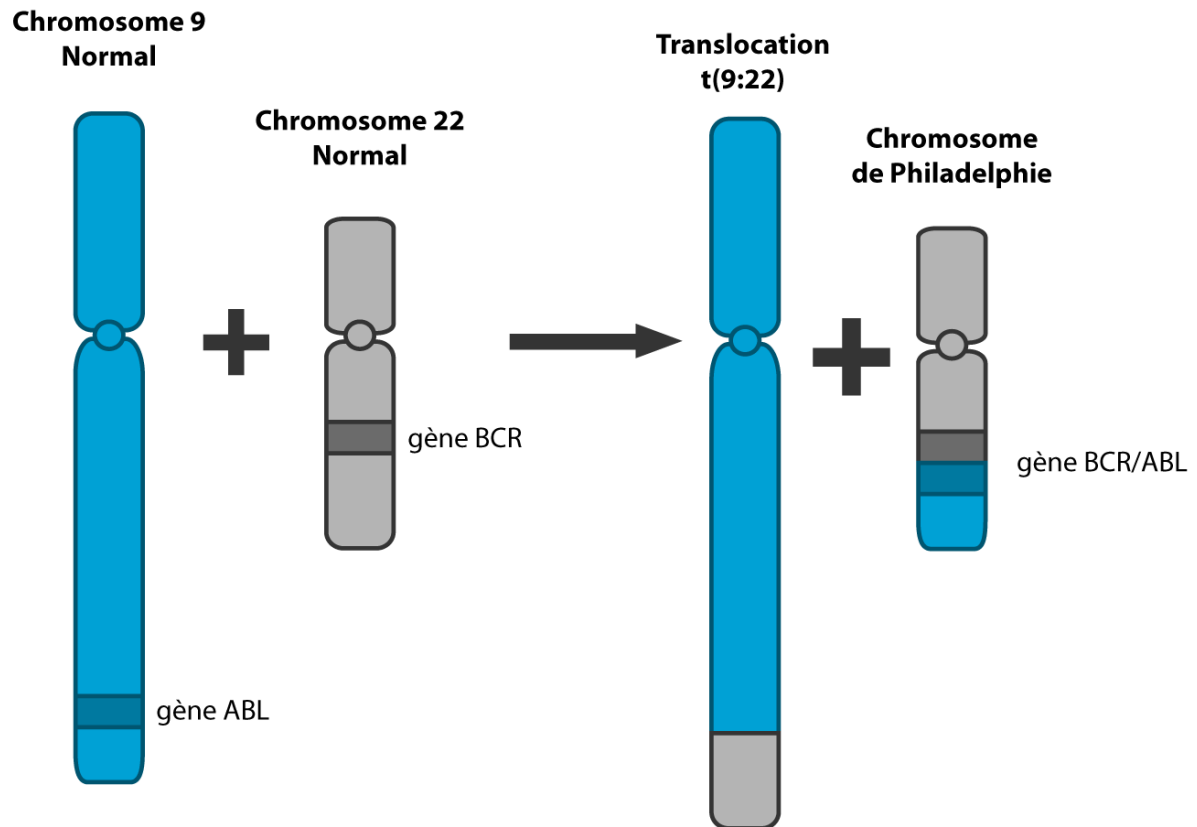


FIGURE 1.5 – une partie du chromosome 9 qui contient le gène ABL migre vers le chromosome 22 qui contient le gène BCR : (Source :[https://www.hybrigenics.com/files/news/articles/pharma/20160207\\_chromosome\\_philadelphie\\_en.png](https://www.hybrigenics.com/files/news/articles/pharma/20160207_chromosome_philadelphie_en.png))

## Traitement

La chimiothérapie était, durant les années 80, un des traitements disponibles. Par son inefficacité et son caractère contraignant induisant de forts effets secondaires L'utilisation de l'Interféron-alpha vient comme un traitement amélioré de la LMC. En fait, c'est une molécule produite naturellement dans le corps, en liaison avec le système immunitaire. Durant les années 2000, on a cerné, avec un premier traitement par l'Imatinib, les cellules cancéreuses [48]. Ce traitement est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), il inhibe directement les fonctions de la tyrosine kinase BCR-ABL, responsable de la sur-prolifération et de la résistance des cellules leucémiques [75].



## Résistance

Les échecs du traitement par l'Imatinib sont dus à des mécanismes de résistance qui ne sont pas tous entièrement caractérisés. Parmi ces mécanismes on cite :

- Les mutations dans le domaine kinase de BCR-ABL, dont on a décrit 40 formes différentes. Certaines mutations apparaissent dans la zone de fixation de l'Imatinib sur la molécule BCR-ABL et entraînent la perte complète de l'efficacité du traitement.
- L'amplification du gène BCR-ABL dans la cellule.
- L'altération de certaines voies de signalisation ou l'acquisition de nouvelles anomalies cytogénétiques dans la population clonage Ph (Philadelphie).
- Le défaut d'entrée de l'Imatinib à l'intérieur de la cellule ou l'augmentation de l'afflux de l'Imatinib hors de la cellule [37].

## 1.2 Quelques résultats de l'analyse complexe

Dans cette section,  $\mathbb{C}$  désigne le corps des nombres complexes et  $\Omega$  une partie ouverte de  $\mathbb{C}$ . Pour  $z_0 \in \Omega$  et  $r \in \mathbb{R}_+$ ,  $D(z_0, r) = \{z \in \mathbb{C} : |z - z_0| < r\}$  est le disque centré en  $z_0$  de rayon  $r$ .

**Définition 1.** *On dit qu'une fonction complexe  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{C}$ , définie dans  $\Omega$ , est holomorphe en  $z_0 \in \Omega$ , s'il existe un nombre complexe noté  $f'(z_0)$  tel que :*

$$(1.1) \quad \lim_{z \rightarrow z_0} \frac{f(z) - f(z_0)}{z - z_0} = f'(z_0).$$

*On dit que  $f$  est holomorphe sur  $\Omega$  si cette propriété est vérifiée pour tout  $z \in \Omega$ .*

**Proposition 2.** [48] *La fonction exponentielle et toute fonction polynomiale à coefficients complexes sont des fonctions holomorphes dans tout le plan complexe.*

**Proposition 3** ( Les équation de Cauchy-Riemann). [48] *Une fonction  $f : \Omega \rightarrow \mathbb{C}$  est holomorphe en  $z_0 \in \Omega$ ,  $z_0 = (x_0, y_0)$ , de dérivée  $f'(z_0)$  si et seulement si les fonctions  $u, v : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ , où  $f(x, y) = u(x, y) + iv(x, y)$ , admettent des dérivées partielles du premier ordre continues sur  $\Omega$  en  $(x_0, y_0)$  et que ces dérivées vérifient les conditions, suivantes appelées les conditions de Cauchy-Riemann,*

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial x}(x_0, y_0) &= \frac{\partial v}{\partial y}(x_0, y_0) = \operatorname{Re} f'(z_0), \\ -\frac{\partial u}{\partial y}(x_0, y_0) &= \frac{\partial v}{\partial x}(x_0, y_0) = \operatorname{Im} f'(z_0). \end{aligned}$$

**Définition 4.** Une fonction  $f$  est dite analytique en un point  $z_0 \in \Omega$ , s'il existe une suite  $(a_n)_{n \in \mathbb{N}}$  de nombres complexes et un disque  $D(z_0, r) \subset \Omega$  tels que sur  $D(z_0, r)$ , on ait

$$f(z) = \sum_{n=0}^{\infty} a_n (z - z_0)^n.$$

On dit que  $f$  est analytique dans  $\Omega$  lorsque  $f$  est analytique en tout point  $z$  de  $\Omega$ .

**Propriétés :**

- Une fonction analytique est holomorphe, et toute fonction holomorphe sur un ouvert est analytique sur celui-ci.
- De plus, une fonction  $f$  analytique est indéfiniment dérivable (au sens complexe) et la dérivée d'ordre  $n$ , en un point  $z_0$ , est  $f^{(n)}(z_0) = n!a_n$ .

**Définition 5.** Soit  $f$  une fonction holomorphe sur  $\Omega$  et  $a \in \Omega$ .

- On dit que  $a$  est un zéro de  $f$ , si  $f(a) = 0$ .
- On dit que  $a$  est un zéro isolé de  $f$ , si  $f(a) = 0$  et  $\exists \epsilon > 0$  tel que  $\forall z \in D(a, \epsilon) \setminus \{a\}$ ,  $f(z) \neq 0$ .

**Lemme 6.** : Supposons que  $f$  est holomorphe sur  $\Omega$  et  $a \in \Omega$ . Alors,  $a$  est un zéro isolé de  $f$  si et seulement si  $\exists n \in \mathbb{N}$ ,  $f^{(n)}(a) \neq 0$ .

*Démonstration.* 1. On a  $f$  holomorphe sur  $\Omega$ , donc analytique sur  $\Omega$ . D'où  $\exists r > 0$ ,  $\forall z \in D(a, r)$ ,  $f(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{f^{(n)}(a)}{n!} (z - a)^n$ . Supposons que  $\forall n \in \mathbb{N}$ ,  $f^{(n)}(a) = 0$  donc  $\forall z \in D(a, r)$ ,  $f(z) = 0$  d'où  $a$  est non isolé. Ce qui est absurde.

2. Soit  $p = \min\{n \in \mathbb{N} \text{ tel que } f^{(n)}(a) \neq 0\}$ . On a  $\forall z \in D(a, r)$ ,  $f(z) = (z - a)^p \sum_{n=p}^{\infty} \frac{f^{(n)}(a)}{n!} (z - a)^{n-p}$ . On pose  $g(z) = \sum_{n=p}^{\infty} \frac{f^{(n)}(a)}{n!} (z - a)^{n-p}$  donc  $g(a) = \frac{f^{(p)}(a)}{p!} \neq 0$ . Or  $g$  est continue sur  $U$  donc  $\exists \epsilon > 0$ ,  $\forall z \in D(a, \epsilon)$ ,  $g(z) \neq 0$ . Par suite,  $\forall z \in D(a, \epsilon) \setminus \{a\}$ ,  $f(z) \neq 0$ .

□

### Le Principe des zéros isolés [27]

Si  $\Omega$  est un ouvert connexe par arcs et  $f$  est une fonction non identiquement nulle, et holomorphe sur  $\Omega$ , alors les zéros de  $f$  sont isolés.

*Démonstration.* Supposons que  $f$  admet un zéro non isolé  $a$ . Donc  $\forall n \in \mathbb{N}$ ,  $f^{(n)}(a) = 0$ . Soit  $b \in U$ ,  $U$  est connexe par arcs donc il existe une application  $\gamma : [0, 1] \rightarrow \Omega$  continue telle que  $\gamma(0) = a$  et  $\gamma(1) = b$ .

Posons

$$I = \{t \in [0, 1], \forall n \in \mathbb{N}, f^{(n)}(\gamma(t)) = 0\}.$$

On a  $0 \in I$  donc  $I$  est non vide majoré par 1. Soit  $t_0 = \sup I$ . On a  $I = \bigcap_{n \in \mathbb{N}} (f^{(n)})^{-1}(0)$  donc  $I$  est fermé d'où  $t_0 \in I$ . On déduit que

$$\forall n \in \mathbb{N}, f^{(n)}(\gamma(t_0)) = 0.$$

Donc  $\gamma(t_0)$  est un zéro non isolé de  $f$  d'où  $\exists r > 0$  tel que  $f = 0$  sur  $D(\gamma(t_0), r)$ .

On a  $\gamma^{-1}(D(\gamma(t_0), r))$  est un ouvert de  $[0, 1]$  qui contient  $t_0$  donc

$$\exists \epsilon > 0, ]t_0 - \epsilon, t_0 + \epsilon[ \cap [0, 1] \subset \gamma^{-1}(D(\gamma(t_0), r)).$$

Supposons que  $t_0 < 1$ , donc  $\exists t_1 \in ]t_0, t_0 + \epsilon[ \cap [0, 1]$  donc  $\gamma(t_1) \in D(\gamma(t_0), r)$ . D'où

$$\forall n \in \mathbb{N}, f^{(n)}(\gamma(t_1)) = 0.$$

On déduit que  $t_1 \in I$ , ce qui est absurde. D'où  $t_0 = 1$  et par suite  $f(b) = 0$ . Ainsi  $f$  est nulle sur  $\Omega$ , ce qui est absurde, donc  $f$  n'a que des zéros isolés.  $\square$

**Théorème 7.** [23] Soit  $\Omega$  un ouvert connexe et  $f$  une fonction holomorphe sur  $\Omega$ . Si  $\mathcal{Z}(f) = \{z \in \mathbb{C} : f(z) = 0\}$  admet un point d'accumulation dans  $\Omega$  alors  $f \equiv 0$ .

**Proposition 8.** [27] Soit  $f$  une fonction analytique dans un ensemble ouvert connexe  $D \subset \mathbb{C}$  non identiquement nulle et soit  $K$  un ensemble compact contenu dans  $D$ . Considérons l'ensemble

$$Z_f := \{\lambda \in K; f(\lambda) = 0\}.$$

Alors  $Z_f$  est un ensemble compact de  $\mathbb{C}$ , en outre  $Z_f$  est de cardinal fini.

*Démonstration.* 1. Désignons par  $g$  la restriction de  $f$  à l'ensemble  $K$ . On a alors

$Z_f = g^{-1}(0)$  qui est l'image réciproque d'un fermé par une application continue.

Ce qui établit que  $Z_f$  est un ensemble fermé contenu dans un ensemble compact  $K$  donc  $Z_f$  est bien un compact de  $\mathbb{C}$ .

2. Lorsque  $Z_f$  est infini alors il existe une suite  $(z_n)_{n \in \mathbb{N}}$  dans  $Z_f$  à termes non constants tels que  $f(z_n) = 0$ . En vertu du théorème de Bolzano-Weierstrass [48], la suite  $(z_n)_{n \in \mathbb{N}}$  admet une valeur d'adhérence  $a$  dans  $K$ ,  $(z_n \rightarrow z \in K)$ . Or  $f$  est continue sur  $D$  donc  $f(z_n) \rightarrow f(z)$ . On en déduit que  $f(z) = 0$ . Notre assertion résulte du fait que  $z$  est zéro non isolé de la fonction  $f$ . Ce qui aboutit à une contradiction.  $\square$

### Théorème de Rouché [28]

On dispose, à l'aide du théorème de Rouché, d'un moyen théorique pour séparer les racines d'une fonction analytique, c'est à dire de déterminer des ensembles ouverts  $A \subset D$  pour lesquels on connaît exactement le nombre des racines de l'équation appartenant à  $A$ .

Autrement dit, le *théorème de Rouché*, est un important résultat concernant les équations contenant des fonctions holomorphes dans le plan complexe [27].

**Théorème 9.** *Si les fonctions complexes  $f$  et  $g$  sont holomorphes à l'intérieur et sur un contour fermé  $\mathcal{C}$ , avec  $|g(z)| < |f(z)|$  dans  $\mathcal{C}$ , alors  $f$  et  $f + g$  ont le même nombre de zéros, comptés avec leurs ordre de multiplicité, à l'intérieure de  $\mathcal{C}$ .*

Ce théorème suppose que le contour  $\mathcal{C}$  est simple, c'est-à-dire sans intersections. De plus,  $f$  et  $f + g$  ne devraient pas avoir de zéros sur  $\mathcal{C}$

**Théorème 10.** *Continuité des racines d'une équation en fonction des paramètres ([48], [23])*

*Soient  $A$  un ensemble ouvert connexe dans  $\mathbb{C}$ ,  $F$  un espace métrique,  $f$  une fonction valeurs complexes continue dans  $A \times F$  telles que pour tout  $\alpha \in F$ ,  $f(z, \alpha)$  est analytique dans  $A$ . Soit  $B$  une partie ouverte non vide de  $A$ , telle que l'adhérence  $\bar{B}$  dans  $\mathbb{C}$  est compacte et contenue dans  $A$ , et soit  $\alpha_0 \in F$  tel qu'aucun zéro de  $f(z, \alpha_0)$  ne soit sur la frontière de  $B$ . Alors, il existe un voisinage  $W$  de  $\alpha_0$  dans  $F$  tel que*

1. *Pour tout  $\alpha \in W$ ,  $f(z, \alpha)$  n'a aucun zéro sur la frontière de  $B$ .*
2. *Pour tout  $\alpha \in W$ , la somme des ordres des zéros de  $f(z, \alpha)$  appartenant à  $B$  est indépendante de  $\alpha$ .*

**Théorème 11. (Théorème de Heine) [48]**

*Soient  $X$  un espace métrique compact et  $Y$  un espace métrique. Toute application continue de  $X$  dans  $Y$  est uniformément continue.*

**Théorème des fonctions implicites pour les variables complexes [101]**

**Théorème 12.** *([23], [48]) Soit  $h : D \times O \rightarrow \mathbb{C}$  où  $D \subset \mathbb{C}$  et  $O \subset \mathbb{R}^k$  sont deux ensembles ouverts. Supposons que  $h$  est analytique en  $z \in D$ , pour chaque  $p \in O$ , et  $h_z(z, p)$  est continu dans  $D \times O$ . Supposons ensuite que  $h_p(z, p)$  existe et est continu dans  $D \times O$ . Si  $h(z_0, p_0) = 0$  pour  $(z_0, p_0) \in D \times O$  et  $h_z(z_0, p_0) \neq 0$ , alors il existe un voisinage  $U$  de  $z_0$  dans  $D$  et un voisinage  $V$  de  $p_0$  dans  $O$  et une fonction continûment différentiable  $g : V \rightarrow U$  satisfaisant :*

1.  $g(p_0) = z_0$ .
2.  $h(g(p), p) = 0, p \in V$ .
3. Si  $(z, p) \in U \times V$  et  $h(z, p) = 0$ , alors  $z = g(p)$ .

## 1.3 Résultats préliminaires sur les équations différentielles à retard

Les systèmes d'équations différentielles à retard occupent actuellement une place importante dans de nombreux disciplines scientifiques et notamment en bio-mathématique (dynamique des populations et épidémiologie). Voir [14], [12] et [13].

Pour plus de détails sur les systèmes d'équations différentielles fonctionnelle, voir [77] et [86] pour des exemples typiques de telles études. Soit l'équation différentielle fonctionnelle

$$(1.2) \quad \frac{dx(t)}{dt} = f(t, x_t)$$

où  $f : \mathbb{R} \times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$  est une fonction donnée,  $\mathcal{C} = \mathcal{C}([-r, 0], \mathbb{R}^n)$  est l'espace des applications continues de l'intervalle  $[-r, 0]$  vers  $\mathbb{R}^n$ ,  $n \in \mathbb{N}^*$ ,  $r > 0$ , et  $x_t \in \mathcal{C}$ ,  $x_t(\theta) = x(t+\theta)$ . L'espace  $\mathcal{C}$ , muni de la topologie de la convergence uniforme  $\|\varphi\| = \sup_{\theta \in [-r, 0]} \|\varphi(\theta)\|_{\mathbb{R}^n}$ , est un espace de Banach.

**Définition 13.** *Soit  $\varphi$  un élément de  $\mathcal{C}$ . Une fonction  $x$  est dite solution de l'équation (1.2) à donnée initiale  $\varphi$  en  $t = 0$ , s'il existe  $\alpha > 0$  tel que*

- $x$  est définie et continue sur  $[-r, \alpha[$ .
- $x_0 = \varphi$ .
- $x$  est dérivable pour  $t \in [0, \alpha[$  et vérifie l'équation (1.2) pour  $t \in [0, \alpha[$

**Théorème 14.** [46] *Supposons que  $f$  est continue. Alors pour tout  $\varphi \in \mathcal{C}$ , l'équation (1.2) admet au moins une solution. De plus, si la fonction  $f$  est localement lipschitzienne par rapport à son deuxième argument, alors la solution est unique.*

Le théorème ci-dessus assure l'existence locale des solutions de l'équation (1.2). Pour l'existence des solutions pour tout  $t \geq -r$ , on a le résultat suivant.

**Théorème 15.** [46] *Si  $f$  est lipschitzienne par rapport à  $\varphi$ , alors pour toute donnée initiale  $\varphi \in \mathcal{C}$ , l'équation (1.2) possède une et une seule solution  $x$  définie sur l'intervalle  $[-r, +\infty[$ . En outre si  $f$  est de classe  $\mathcal{C}^k$  alors  $x$  est de classe  $\mathcal{C}^{k+1}$  sur l'intervalle  $[r, +\infty[$ .*

**Définition 16.** *L'équation (1.2) est dite :*

1. *Linéaire si  $f(t, \varphi) = L(t, \varphi) + h(t)$ , où  $L(t, \varphi)$  est linéaire par rapport à  $\varphi$ .*
2. *Linéaire homogène si elle est linéaire et  $h \equiv 0$ .*
3. *linéaire non-homogène si elle est linéaire et  $h \not\equiv 0$ .*
4. *Autonome si  $f(t, \varphi) = g(\varphi)$ , où  $g$  ne dépend pas de  $t$ .*

Dans toute la suite, nous nous intéressons uniquement aux équations autonomes à donnée initiale dans  $\mathcal{C}$ .

Soit le système

$$(1.3) \quad \begin{cases} \dot{x}(t) = f(x_t), & t > 0 \\ x_0 = \phi \in \mathcal{C}. \end{cases}$$

**Proposition 17.** [46] *On suppose que  $f$  est continue sur  $\mathcal{C}$ , à valeur dans  $\mathbb{R}^n$  et vérifie :*

$$(1.4) \quad |f(\varphi)| \leq g(\|\varphi\|),$$

pour tout  $\varphi \in \mathcal{C}$ , où  $g : \mathbb{R}^+ \rightarrow \mathbb{R}^+$  est continue et croissante. Si toute solution du problème de Cauchy

$$(1.5) \quad \begin{cases} \dot{y}(t) = g(y(t)), & \forall t > 0 \\ y(0) = y_0 \in \mathbb{R}^+ \end{cases}$$

est définie pour tout  $t > 0$ , alors toute solution du problème de Cauchy (1.3) est définie sur l'intervalle  $[-r, +\infty[$ .

**Corollaire** Si  $f$  est une fonction localement lipschitzienne, vérifiant

$$(1.6) \quad |f(\varphi)| \leq c_1 \|\varphi\| + c_2, \quad c_1, c_2 \geq 0.$$

Alors, pour toute donnée initiale  $\varphi$  dans  $\mathcal{C}$ , le problème de Cauchy (1.3) associé admet une solution unique, définie sur l'intervalle  $[-r, +\infty[$ . En particulier toute équation différentielle à retard linéaire autonome continue possède une solution et une seule définie sur  $[-r, +\infty[$ .

### Stabilité de l'équilibre

Dans l'étude des équations différentielles ordinaires et les équations différentielles à retard, on s'intéresse au problème de la stabilité des solutions stationnaires.

**Définition 18.** *Un point d'équilibre de (1.2) est une solution  $x_0$  telle que  $f(x_0) = 0$ , où  $x_0$  est une fonction constante de  $\mathcal{C}$  égale à  $x_0$ .*

**Définition 19.** *Supposons que  $f(0) = 0$ . La solution nulle de l'équation (1.2) est dite stable si : Pour tout réel positive  $t_0$  et tout  $\epsilon > 0$ , il existe un nombre  $\delta = \delta(t_0, \epsilon) > 0$  tel que toute solution  $x(t)$  de (1.2) satisfaisant  $x(t_0) \in B(0, \delta)$ , satisfait  $x_t \in B(0, \epsilon)$ , pour tout  $t \geq t_0$ , où  $B(0, \delta)$  est la boule de centre 0 et de rayon  $\delta$ .*

**Définition 20.** *la solution  $x \equiv 0$  de l'équation (1.2) est dite asymptotiquement stable si elle est stable et si  $x(t) \rightarrow 0$  quand  $t \rightarrow +\infty$ .*

# QUELQUES MÉTHODES D'ANALYSE DES ÉQUATIONS CARACTÉRISTIQUES TRANSCENDANTALES

---

Dans ce chapitre, nous allons analyser certaines équations algébriques quasi-polynomiales, i.e, contenant des polynômes et des fonctions exponentielles en fonction d'un nombre complexe noté généralement  $\lambda$ , et représentant les éventuelles valeurs propres associées à l'équation différentielle à retard linéaire qui est le linéarisé de l'équation différentielle à retard à étudier. La stabilité de la solution triviale des équations linéarisées dépend des positions des racines de l'équation caractéristique associée à l'équation linéarisée. En présence de retards finis, les équations caractéristiques sont des fonctions à retards, et par conséquent, les racines de ces équations caractéristiques sont également des fonctions à retards.

Considérons dans ce qui suit, l'équation différentielle linéaire vectorielle autonome suivante :

$$(2.1) \quad \frac{d}{dt}x(t) = Ax(t) + Bx(t - \tau)$$

où  $A, B$  sont des matrices carrées d'ordre  $n$ ,  $\tau$  un réel positif,  $x(t) = (x_1(t), \dots, x_n(t))^T$  et  $\frac{dx(t)}{dt} = \left(\frac{x_1(t)}{dt}, \dots, \frac{x_n(t)}{dt}\right)^T$  sont deux vecteurs de  $\mathbb{R}^n$ . L'équation caractéristique du système (2.1) est obtenue lors de la recherche de la solution particulière de la forme  $x(t) = e^{\lambda t}c$ , où  $\lambda$  est complexe et  $c$  est un vecteur de  $\mathbb{R}^n$ . Elle est donnée par

$$(2.2) \quad P(\lambda, \tau) := \det(\lambda I - A - Be^{-\lambda\tau}) = 0.$$

Le quasi-polynôme  $P(\lambda, \tau)$  est appelée la fonction caractéristique de l'équation (2.1). Les zéros de  $P(\lambda, \tau)$  sont dites les racines caractéristiques du système (2.1) qui sont, dans le cas général, en nombre infini. Hormis le cas de système dégénéré, pour lesquels la fonction caractéristique est un polynôme uniquement en  $\lambda$ , comme l'indique l'exemple suivant.

**Exemple 21.** Soit le système

$$\frac{d}{dt}X(t) = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ -0.5 & 0 & 1 \\ 0 & -0.5 & 0 \end{pmatrix} X(t) + \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} X(t - \tau)$$

admet comme fonction caractéristique le polynôme

$$P(\lambda, \tau) = \lambda(\lambda^2 + 1).$$

Il existe de nombreuses méthodes d'analyse de la stabilité proposées dans la littérature. Ces méthodes sont regroupées en trois classes principales : les méthodes fréquentielles dans lesquelles on teste l'absence de racines caractéristiques à partie réelle positive, les méthodes algébriques ou matricielles (voir [78], [49], [80] et [81]), et enfin les méthodes graphiques (voir [41] et [56]). Les méthodes fréquentielles sont l'objet de ce chapitre.

## 2.1 Méthodes fréquentielles

L'étude de la stabilité asymptotique d'une équation différentielle à retard est ainsi réduite à l'analyse de la stabilité d'une fonction caractéristique, c'est-à-dire à la connaissance de la répartition des valeurs propres de l'équation caractéristique transcendante dans  $\mathbb{C}$ . Pour analyser la stabilité d'un système, à partir de son équation ou de sa fonction caractéristique, différentes méthodes sont envisageables. Nous présentons brièvement ci-après deux de ses méthodes.

### Critère de Routh-Hurwitz généralisé

La stabilité asymptotique des systèmes de la forme (2.1) ne dépend que de l'absence de racines caractéristiques situées dans le demi-plan complexe droit, c'est-à-dire le demi-plan  $\operatorname{Re} \lambda \geq 0$ . Le théorème de Routh-Hurwitz donne des conditions nécessaires et suffisantes pour qu'un polynôme n'admette aucun zéro à partie réelle positive ou nulle. Plusieurs extensions de ce résultat au cas des quasi-polynômes ont été proposées comme les critères de Chebotarev et de Pontryagin.

Ces critères ne s'appliquent pas directement à la fonction caractéristique  $P(\lambda, \tau)$  du système mais au quasi-polynôme  $D(\lambda)$  défini par  $D(\lambda) = e^{\tau\lambda}P(\lambda, \tau)$ .

Ces deux fonctions  $P$  et  $D$  ont, évidemment, les mêmes zéros. Pour davantage de détails. On peut voir [19], [82] et [83]. Nous présentons ici la version de Chebotarev .

Par un développement en série de Taylor des termes exponentiels de  $D(\lambda)$ , on obtient

$$D(\lambda) = \sum_{k=1}^{\infty} a_k \lambda^k.$$



Soient  $f$  et  $g$  les fonctions définies, pour  $\omega \in \mathbb{R}$ , par

$$D(i\omega) = f(\omega) + ig(\omega), \text{ où}$$

$$f(\omega) = a_0 - a_2\omega^2 + a_4\omega^4 + \dots, g(\omega) = a_1\omega - a_3\omega^3 + a_5\omega^5 \dots$$

Enfin, on introduit les matrices  $Q^m \in \mathbb{R}^{m \times m}$  pour  $m \in \mathbb{N}^*$  déterminées par leurs coefficients :

$$Q_{p,q}^m = a_{2q-p}, \quad p, q \in \mathbb{N}^*,$$

avec, par convention,  $a_k = 0$  pour  $k < 0$ . Par exemple,

$$Q^1 = a_1, \quad Q^2 = \det \begin{pmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{pmatrix}, \quad Q^3 = \det \begin{pmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ a_0 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{pmatrix}$$

**Théorème 22.** [19] *On suppose que les fonctions  $f$  et  $g$  n'ont pas de zéros réels communs. Alors les zéros de  $D(\lambda)$  sont tous à partie réelle strictement négative si et seulement si*

$$\det(Q^m) > 0, \quad \forall m \in \mathbb{N}^*.$$

**Remarque 23.** *Ce critère est inapplicable pour tester la stabilité d'un état d'équilibre puisqu'il faut déterminer le signe d'une infinité d'expressions, par contre, il donne une condition suffisante de non stabilité asymptotique, quelquefois très simple à vérifier s'il existe un indice  $k_o$  tel que  $\det(Q^{k_o}) \leq 0$ , alors le système n'est pas asymptotiquement stable.*

**Exemple 24.** *On considère l'équation caractéristique*

$$(2.3) \quad \lambda^2 + 8\lambda + 15 + (4a + a\lambda)e^{-2\lambda} = 0.$$

Donc

$$D(\lambda) = 4a + a\lambda + e^{2\lambda}(\lambda^2 + 8\lambda + 15).$$

D'où

$$f(w) = 15 + 4a - 47w^2 + \frac{38}{3}w^4 + \dots$$

$$\text{et } g(w) = (a + 38)w - 38w^3 - \frac{58}{3}w^5 + \dots$$

$$Q^1 = a + 38, \quad Q^2 = \det \begin{pmatrix} a + 38 & 38 \\ 15 + 4a & 47 \end{pmatrix}, \quad Q^3 = \det \begin{pmatrix} a + 38 & 38 & -\frac{58}{3} \\ 4a + 15 & 47 & \frac{38}{8} \\ 0 & a + 38 & 38 \end{pmatrix}$$

pour  $k = 1, 3, 5, 7$ , les conditions nécessaires obtenues sont respectivement  $a > -38, a <$

11.6,  $a < 5.11$ , et  $a < 4.19$ . On montrera plus loin que le système est stable pour des valeurs du paramètre  $a$  comprise entre  $-3,75$  et  $4,05$ .

## Méthodes du lieu des racines

Les zéros du quasi-polynôme sont des fonctions continues des paramètres. Donc, si en faisant varier d'une façon continue les paramètres, la stabilité du système est modifiée c'est qu'il existe une valeur particulière des paramètres pour laquelle au moins un des zéros de  $P$  est à partie réelle nulle. Il existe différentes méthodes d'analyse de la stabilité basées sur cette propriété. Elles peuvent être regroupées en deux classes principales : la technique de la  $D$ -partition [82], et celle de la  $\tau$ -partition [63].

### Principe de la $\tau$ -partition

Pour analyser la stabilité du système on va chercher s'ils existent des valeurs de  $\tau$  pour lesquelles l'équation caractéristique admet au moins une racine imaginaire pure. En effet, c'est en ces valeurs de  $\tau$  qu'un changement dans le comportement asymptotique du système peut se produire. L'étape suivante consiste à déterminer le comportement du lieu des racines au voisinage de ces racines critiques lorsque le paramètre  $\tau$  varie.

Pour illustrer cette méthode, on va traiter un exemple.

Considérons l'équation

$$(2.4) \quad x''(t) + bx'(t) + ax(t) + dx(t - \tau) = 0 \quad \tau \geq 0,$$

où  $a$ ,  $b$ , et  $d$  sont des réels strictement positifs.

L'équation caractéristique associée à (2.4) est

$$(2.5) \quad \lambda^2 + b\lambda + a + de^{-\lambda\tau} = 0.$$

Posons

$$(2.6) \quad f(\lambda, \tau) = \lambda^2 + b\lambda + a + de^{-\lambda\tau}$$

**Lemme 25.** *L'équation  $f(\lambda, \tau) = 0$  n'admet pas de racine réelle positive.*

*Démonstration.* Posons  $g(\lambda) = \lambda^2 + b\lambda$  et  $h(\lambda) = -a - de^{-\lambda\tau}$ . Pour  $\lambda$  positif on a  $g(\lambda) \geq 0$  et  $h(\lambda) < 0$ , donc l'équation  $g(\lambda) = h(\lambda)$  n'admet pas de racine réelle positive d'où le lemme.  $\square$

**Lemme 26.** *L'ensemble*

$$(2.7) \quad E_\tau = \{\lambda \in \mathbb{C}, f(\lambda, \tau) = 0 \quad \text{et} \quad \operatorname{Re} \lambda \geq 0\}$$

est un ensemble compact.

*Démonstration.* Pour montrer que  $E_\tau$  est compact il suffit de montrer que  $E_\tau$  est un ensemble borné.

$$f(\lambda, \tau) = 0$$

est équivalente à

$$\lambda^2 + b\lambda + a + de^{-\lambda\tau} = 0.$$

Donc

$$\lambda^2 = -a\lambda - b - de^{-\lambda\tau}$$

et on a par suite

$$|\lambda^2| \leq |a\lambda| + |b| + |d|e^{-\lambda\tau}$$

Or  $\operatorname{Re}\lambda \geq 0$ , d'où  $|e^{-\lambda\tau}| \leq 1$ . Ce qui implique que

$$|\lambda^2| \leq |a||\lambda| + |b| + |d|$$

D'où

$$|\lambda^2| - |a||\lambda| - |b| - |d| \leq 0.$$

Le discriminant  $\Delta = |a|^2 + 4|d| + 4|b|$  est strictement positive.

Soient

$$m_1 = \frac{|a| - \sqrt{\Delta}}{2} \quad \text{et} \quad m_2 = \frac{|a| + \sqrt{\Delta}}{2}$$

Lorsque  $\lambda \in E_\tau$  alors  $|\lambda| \leq m_2$  d'où  $E_\tau$  est un ensemble borné donc il est compact.  $\square$

**Lemme 27.** *L'ensemble*

$$\{\lambda \in \mathbb{C}, |\lambda| \leq m_2, \operatorname{Re}\lambda \geq 0, f(\lambda, \tau) = 0\} \quad \text{est de cardinal fini.}$$

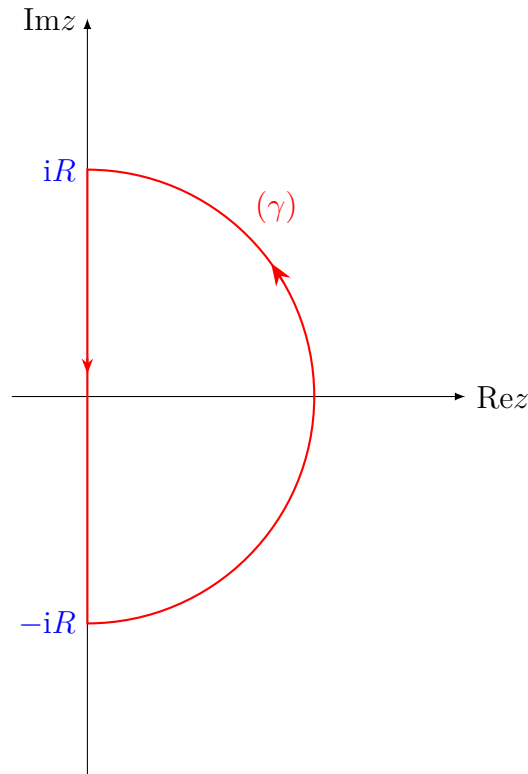
*Démonstration.* On considère l'ensemble  $K = \{\lambda \in \mathbb{C}, |\lambda| \leq m_2, \operatorname{Re}\lambda \geq 0\}$ , et on applique la proposition (8).  $\square$

Posons  $M(\tau) = \operatorname{Card}\{\lambda \in \mathbb{C}, \operatorname{Re}\lambda \geq 0, f(\lambda, \tau) = 0\}$ .

Le résultat suivant affirme que la seule façon d'avoir  $M(\tau) \neq M(\tau')$  pour  $\tau < \tau'$  est qu'il existe une racine imaginaire pure pour un  $\tau''$  tel que  $\tau \leq \tau'' \leq \tau'$ .

**Proposition 28.** [101] *Soient  $0 \leq \tau_1 < \tau_2$ . Supposons que pour tout  $\tau \in [\tau_1, \tau_2]$ , l'équation  $f(\lambda, \tau) = 0$  n'admet pas de racines imaginaires pures, alors*

$$M(\tau_1) = M(\tau_2).$$

FIGURE 2.1 –  $(\gamma)$  est la courbe fermée en rouge

*Démonstration.* Soit  $\gamma$  le demi-cercle  $\{\lambda \in \mathbb{C}, |\lambda| = 2m_2, \operatorname{Re}\lambda \geq 0\}$  fermé par l'axe imaginaire (Voir figure (2.1)). Observons, au préalable, que  $f$  est une fonction continue sur l'ensemble compact  $[\tau_1, \tau_2] \times \gamma$ . En vertu du théorème de Heine-Borel [48], elle est uniformément continue sur  $[\tau_1, \tau_2] \times \gamma$ . Ce qui signifie que :

$$\forall \varepsilon > 0 \exists \delta > 0 \forall \tau, \tau' \in [\tau_1, \tau_2], \lambda \in \gamma, |\tau - \tau'| < \delta \implies |f(\lambda, \tau) - f(\lambda, \tau')| < \varepsilon.$$

Si on pose

$$m = \inf\{|f(\lambda, \tau)|, \tau \in [\tau_1, \tau_2], \lambda \in \gamma\}.$$

Vu que  $\tau \in [\tau_1, \tau_2]$  et  $\lambda \in \gamma$ , alors  $|f(\lambda, \tau)| \neq 0$ . Il en résulte que  $m > 0$ . Prenant  $\varepsilon = m$ , il existe donc un  $\delta > 0$  tel que

$$\begin{aligned} \forall \tau, \tau' \in [\tau_1, \tau_2], \lambda \in \gamma \\ |\tau - \tau'| < \delta \implies |f(\lambda, \tau) - f(\lambda, \tau')| < m \leq |f(\lambda, \tau)|. \end{aligned}$$

En posant  $f(\lambda, \tau) = F(\lambda)$  et  $f(\lambda, \tau') = G(\lambda)$ , alors

$$\forall \tau, \tau' \in [\tau_1, \tau_2], \lambda \in \gamma$$

on a

$$|\tau - \tau'| < \delta \implies |F(\lambda) - G(\lambda)| < |F(\lambda)|.$$

Ce qui montre, en vertu du théorème de Rouché [28], que à l'intérieur de  $\gamma$ ; l'équation  $F(\lambda) = 0$  et l'équation  $G(\lambda) = 0$  ont le même nombre de racines, comptées avec leurs ordres de multiplicité. Plus précisément, on a  $M(\tau) = M(\tau')$  pour tout  $(\tau, \tau') \in [\tau_1, \tau_2]$  tel que  $|\tau - \tau'| < \delta$ . En prenant des pas de longueurs  $\delta$  on abouti au résultat.  $\square$

Considérons les racines  $\lambda = i\omega$  avec  $\omega > 0$ . On a nécessairement

$$a - \omega^2 + i b \omega = -d e^{-i \omega \tau}$$

d'où

$$a - \omega^2 = -d \cos(\omega \tau)$$

et

$$b \omega = d \sin(\omega \tau)$$

Un calcul simple montre que

$$(2.8) \quad \omega^4 + (b^2 - 2a)\omega^2 + a^2 - d^2 = 0$$

Le discriminant de l'équation (2.8) est

$$\Delta = (b^2 - 2a)^2 - 4(a^2 - d^2)$$

et les solutions par rapport à  $\omega^2$  sont

$$\omega_{\pm}^2 = \frac{1}{2} (2a - b^2 \pm \sqrt{\Delta})$$

On doit avoir  $\omega > 0$ . Les cas suivants sont envisageable

- (i)  $\Delta < 0$  pas de racine imaginaire pure.
- (ii)  $\Delta > 0$ ,  $2a - b^2 < 0$  et  $a^2 > d^2$  impliquent qu'il n'y a pas de racine imaginaire pure.
- (iii)  $\Delta > 0$ ,  $2a - b^2 < 0$  et  $a^2 < d^2$  impliquent qu'il existe une racine  $i\omega_+$ .
- (iv)  $\Delta > 0$ ,  $2a - b^2 > 0$  et  $a^2 < d^2$  impliquent qu'il existe une racine  $i\omega_+$ .
- (v)  $\Delta > 0$ ,  $2a - b^2 > 0$  et  $a^2 > d^2$  impliquent qu'ils existent deux racines imaginaires  $i\omega_{\pm}$ .

Ayant déterminé  $\omega$ , on doit maintenant déterminer  $\tau$ . Considérons les cas (iii) et (iv) ensembles. Alors  $a^2 < d^2$

$$\omega_+ = \sqrt{\frac{2a - b^2 + \sqrt{\Delta}}{2}}$$

et

$$(2.9) \quad \cos(\omega\tau) = \left(\frac{1}{2d}\right) [-b^2 + \sqrt{\Delta}],$$

$$(2.10) \quad \sin(\omega\tau) = \frac{b}{d}\omega_+ > 0.$$

D'où

$$\tau_n = \frac{1}{\omega} \left[ \arcsin\left(\frac{b}{d}\omega_+\right) + 2n\pi \right], \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

où la branche de arcsin dépend du signes du terme opposé  $\cos(\omega\tau)$  ci-dessus. quand  $\left(\frac{1}{2d}\right) [-b^2 + \sqrt{\Delta}] < 0$  alors on prend l'inverse de la branche décroissante  $\sin : \left(\frac{\pi}{2}, \frac{3\pi}{2}\right) \rightarrow (-1, 1)$ . Quand  $\left(\frac{1}{2d}\right) [-b^2 + \sqrt{\Delta}] > 0$  alors on prend l'inverse de la branche croissante  $\sin : \left(-\frac{\pi}{2}, \frac{\pi}{2}\right) \rightarrow (-1, 1)$ . En multipliant  $[-b^2 + \sqrt{\Delta}]$  par  $[b^2 + \sqrt{\Delta}]$ , on trouve que  $[-b^2 + \sqrt{\Delta}]$  et  $4(d^2 - ab^2)$  ont le même signe.

Quand  $d^2 < ab^2$  alors  $[-b^2 + \sqrt{\Delta}] < 0$  d'où  $\frac{\pi}{2} < \arcsin\left(-\frac{b\omega_+}{d}\right) < \pi$ .

Le retard le plus petit pour lequel il existe un couple de racines imaginaires pures  $\pm i\omega_+$  est

$$\tau_0 = \frac{1}{\omega_+} \arcsin\left(\frac{b}{d}\omega_+\right).$$

Quand  $d^2 > ab^2$  alors  $[-b^2 + \sqrt{\Delta}] < 0$  d'où  $0 < \arcsin\left(\frac{-b\omega_+}{d}\right) < \frac{\pi}{2}$ . Le retard le plus petit, pour lequel il existe un couple de racines imaginaires pures  $\pm i\omega_+$ , est

$$\tau_0 = \frac{1}{\omega_+} \arcsin\left(\frac{b}{d}\omega_+\right).$$

**Proposition 29.** *Supposons que  $\Delta > 0$ ,  $a^2 < d^2$  et  $0 \leq \tau < \tau_0$ . Alors  $\text{Re}(\lambda) < 0$  pour toute racine de l'équation (2.4)  $x = 0$  est localement asymptotiquement stable.*

*Démonstration.* La proposition (29) résulte de la proposition 28. □

Examinons à présent si une bifurcation de Hopf se réalise en  $\tau = \tau_0$ . Dérivons l'équation (2.5) par rapport à la variable  $\tau$ , on tire

$$(2.11) \quad 2\lambda \frac{d\lambda}{d\tau} + b \frac{d\lambda}{d\tau} = d e^{-\lambda\tau} \left( \tau \frac{d\lambda}{d\tau} + \lambda \right).$$

Remplaçons  $\lambda$  par  $i\omega_+$ , il vient

$$\frac{d\lambda}{d\tau}(\tau) = \frac{\omega_+ d \cos(\omega_+\tau) + \omega_+ d \sin(\omega_+\tau)}{b - d\tau \cos(\omega_+\tau) + i(2\omega_+\tau d \sin(\omega_+\tau))}.$$

Par conséquent

$$\frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau}(\tau_0) = \frac{\sqrt{\Delta}}{D^*}$$

Où

$$D^* = [b + (\frac{\tau_0}{2})(b^2 - \sqrt{\Delta})]^2 + \omega_+^2(2 + \tau_0 b)^2$$

Il en résulte que, pour  $\tau \approx \tau_0$ , il existe une racine

$$\lambda = \lambda(\tau) = \alpha(\tau) + i\omega(\tau), \alpha(\tau_0) = 0, \alpha'(\tau_0) = \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau}(\tau_0) > 0, \omega(\tau_0) = \omega_+$$

Cette racine traverse l'axe imaginaire au point  $\tau = \tau_0$  de gauche à droite dans le sens où  $\alpha < 0$  pour  $\tau < \tau_0$  et  $\alpha > 0$  que  $\tau > \tau_0$ , pour  $\tau \approx \tau_0$ . En fait, notre calcul n'utilise aucune information concernant  $\tau_0$ ; la même conclusion est valable pour  $\tau = \tau_n$  où on a une racine imaginaire pure  $\omega_+$ . Par conséquent, nous concluons ce qui suit.

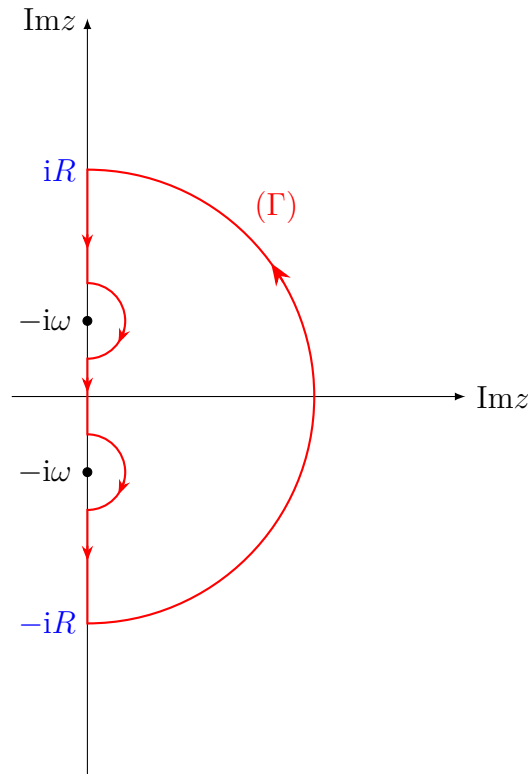
**Proposition 30.** *On suppose que  $\Delta > 0$ ,  $a^2 < d^2$ . Alors pour  $\tau > \tau_0$  l'état  $x = 0$  est instable.*

*Démonstration.* Nécessairement pour  $\tau > \tau_0$  avec  $\tau - \tau_0$  petit, le théorème des fonctions implicites implique qu'il existe un couple de racines complexes conjuguées de partie réelle positive. Ici il n'y a pas d'autres racines avec une partie réelle positive. Pour clarifier ce point, rappelons que le théorème des fonctions implicites implique qu'il y a un voisinage  $U$  de  $i\omega_+$  et un petit intervalle ouvert  $I$  contenant  $\tau_0$  tel que la seule solution de l'équation caractéristique dans  $U$  pour  $\tau \in I$  est  $\alpha(\tau) + i\omega(\tau)$ .

Maintenant, appliquons le théorème de Rouché en utilisant la courbe de Jordan  $\Gamma$  qui est la même que  $\gamma$  sauf que lorsque la partie verticale de  $\gamma$  rencontre  $U$  elle trace la moitié droite du disque borné par  $U$  (Voir figure (2.2)). Ensuite, nous pouvons voir que, en rétrécissant si nécessaire, pour  $\tau \in I$ , il n'y a pas de solutions sur  $\gamma$  et  $|f(\lambda, \tau) - f(\lambda, \tau_0)| < |f(\lambda, \tau_0)|$  pour  $\lambda \in \Gamma$ ,  $\tau \in I$ . Par conséquent, la somme des ordres de multiplicité des solutions à l'intérieur de  $\Gamma$  ne peut pas varier avec  $\tau$  dans  $I$ . Puisque ce nombre est nul pour  $\tau < \tau_0$ ,  $\tau \in I$ , d'après la proposition précédente, il s'ensuit qu'il n'existe pas de racines dans le demi-plan à droite autre que ceux à l'intérieur de  $U$  pour  $\tau \geq \tau_0$ ,  $\tau \in I$ . D'où, pour de tel  $\tau$ , le nombre de solutions, à l'intérieur de  $\gamma$ , est  $M(\tau) = 2$ . De plus, en vertu de la Proposition (28)  $M(\tau) = 2$  aussi longtemps que  $\tau_0 < \tau < \tau_1$  pour  $\tau \approx \tau_1$ . Le théorème des fonctions implicites implique que le couple de solutions traverse l'axe des imaginaires pures :

$$\lambda = \lambda(\tau) = \alpha_*(\tau) + i\omega_*(\tau), \alpha_*(\tau_1) = 0, \alpha'_*(\tau_1) > 0, \omega_*(\tau_1) = \omega_+.$$

Par un argument précédent utilisant une courbe de Jordan supplémentaire  $\Gamma$  qui contient cette fois deux solutions à l'intérieur, et en utilisant la proposition 28, nous pouvons


 FIGURE 2.2 –  $(\Gamma)$  est la courbe fermé en rouge

voir que  $M(\tau) = 4$ . On établit par récurrence que  $M(\tau) = 2n$  pour  $\tau_{n-1} \leq \tau < \tau_n$ . Par conséquent, pour tout  $\tau > \tau_0$ , il existe au moins une solution de partie réelle positive.  $\square$

Nous avons vérifié toutes les hypothèses du théorème de bifurcation de Hopf.

**Proposition 31.** *Supposons que  $\Delta > 0$ ,  $a^2 < d^2$ . Une bifurcation de Hopf se réalise alors en  $\tau = \tau_0$ .*

Examinons le cas  $a^2 > d^2$ ,  $2a - b^2 > 0$ . Dans ce cas, il existe deux solutions imaginaires pures  $i\omega$  avec  $\omega > 0$ , plus précisément

$$\omega_{\pm} = \sqrt{\frac{2a - b^2 \pm \sqrt{\Delta}}{2}}$$

qui satisfont à l'inégalité  $0 < \omega_- < \omega_+$ . Afin de déterminer quelles sont les valeurs de  $\tau$  qui sont des racines, on procédera comme suit : on a

$$(2.12) \quad \cos(\omega\tau) = \left(\frac{1}{2d}\right) (-b^2 \pm \sqrt{\Delta})$$

et

$$(2.13) \quad \sin(\omega\tau) = \left(-\frac{b}{d}\right) \omega_{\pm} > 0.$$



On a,  $-b^2 \pm \sqrt{\Delta} < 0$ , car  $\Delta < (b^2 - 2a)^2 < b^4$ . D'où

$$\tau_n^\pm = \frac{1}{\omega_\pm} \left( \arcsin\left(-\frac{b}{d}\omega_\pm\right) + 2n\pi \right), n \in \mathbb{N}.$$

Où on a utilisé la branche décroissante  $\sin : \left(\frac{\pi}{2}, \frac{3\pi}{2}\right) \rightarrow (-1, 1)$  parce que  $\cos(\omega_\pm\tau) < 0$ . Soient

$$\theta_\pm = \arcsin\left(-\frac{b}{d}\omega_\pm\right).$$

Observons que  $\frac{\pi}{2} < \theta_+ < \theta_- < \pi$ , en raison du fait que  $0 < \omega_- < \omega_+$  et que  $\arcsin$  est une fonction décroissante. Ainsi on a deux suites de retards

$$\begin{aligned} \tau_n^+ &= \frac{\theta_+ + 2n\pi}{\omega_+} \\ \tau_n^- &= \frac{\theta_- + 2n\pi}{\omega_-}, \end{aligned}$$

pour lesquelles il existe deux solutions imaginaires pures  $\pm i\omega_+$ , ( $\pm i\omega_-$ , resp.). Le théorème des fonctions implicites appliqué à chacune des ces racines, ainsi que la formule (2.11) obtenue pour  $\omega_+$ . On a donc, pour  $\lambda_+(\tau) = \alpha_+(\tau) + i\omega_+(\tau)$ ,

$$\begin{aligned} \alpha_+(\tau_n^+) &= 0, \\ \omega_+(\tau_n^+) &= \omega_+ \end{aligned}$$

et

$$\frac{d\alpha_+}{d\tau}(\tau_n^+) > 0,$$

de la même manière que ce qui précède. Néanmoins, en  $\tau = \tau_n^-$  où  $i\omega_-$  est une racine, et pourvu que le théorème des fonctions implicites s'applique aussi, alors  $\lambda_-(\tau) = \alpha_-(\tau) + i\omega_-(\tau) = 0$ ,

$$\begin{aligned} \alpha_-(\tau_n^-) &= 0, \\ \omega_-(\tau_n^-) &= \omega_- \end{aligned}$$

et

$$\frac{d\alpha_-}{d\tau}(\tau_n^-) = \frac{-\sqrt{\Delta}\omega_-^2}{D^*} < 0.$$

Manifestement, cette famille de racines se coupent dans la direction opposée quand  $\tau$  croît avec  $\tau_n^-$ . Considérons le cas particulier  $a = 3$ ,  $b = 1$ ,  $d = -\sqrt{5}$  don on a

$$\omega_+ = 2, \omega_- = 1, \theta_+ \approx 2.03, \theta_- \approx 2.68,$$

Par suite,  $\forall \tau \in \mathbf{N}$ , on a

$$(2.14) \quad \tau_n^+ \approx 1.02 + n\pi$$

$$(2.15) \quad \tau_n^- \approx 2.68 + 2n\pi.$$

On a ainsi

$$\tau_0^+ < \tau_0^- < \tau_1^+ < \tau_2^+ < \tau_1^- < \dots$$

Lorsque  $\tau$  croit, la première paire de solutions conjuguées complexes traverse le demi-plan gauche vers le demi-plan droit au point  $\tau = \tau_0^+$  en  $\omega_+$  mais ensuite lorsque  $\tau = \tau_0^-$  cette même paire traverse le demi-plan droit vers le demi-plan gauche, au point  $\omega_-$ . Une autre paire de racines, pas nécessairement la même, traverse ensuite le demi-plan droit au point  $\omega_+$  lorsque  $\tau = \tau_1^+$ . Maintenant, il devient difficile de suivre l'action parce que encore une autre paire de solutions traverse du demi-plan gauche vers le demi-plan droit au point  $\omega_+$  lorsque  $\tau = \tau_2^+$  après, au point  $\tau_1^-$  une paire traverse vers la direction opposée à  $\omega_-$ . Il est maintenant clair que plus les  $\tau$  augmentent, plus les solutions se croisent de gauche à droite plus fréquemment que les solutions se croisent dans la direction opposée. Par conséquent, nous avons la conjecture suivante.

**Proposition 32.** *Soit  $a = 3, b = 1, d = -\sqrt{5}$ . Alors  $x = 0$  est localement asymptotiquement stable pour  $0 \leq \tau \leq \tau_0^+$ , est instable dans la région  $\tau_0^+ < \tau < \tau_0^-$ , localement asymptotiquement stable pour  $\tau_0^- < \tau < \tau_1^+$  et instable pour  $\tau > \tau_1^+$ .*

*Démonstration.* Comme le cas précédent on a  $0 = M(0) = M(\tau)$  pour  $0 \leq \tau < \tau_0^+$  et de même  $2 = M(\tau_0^+) = M(\tau)$  pour  $\tau_0^+ < \tau < \tau_0^-$ . Mais maintenant nous voulons montrer que la même paire de solutions traverse le demi-plan droit vers le demi-plan gauche en  $\omega_-$  lorsque  $\tau = \tau_0^-$ . Le théorème des fonctions implicites implique l'existence d'un voisinage  $U$  de  $\omega_-$  et un intervalle ouvert  $I$  de  $\tau = \tau_0^-$  telle que la seule solution de l'équation caractéristique dans  $U$  pour  $\tau \in I$  est la solution  $\lambda_-(\tau) = \alpha_-(\tau) + \omega_-(\tau)$ , où  $\alpha_-(\tau_0^-) = 0, \omega_-(\tau_0^-) = \omega_-$  et  $\alpha_-(\tau) < 0$  pour  $\tau > \tau_0^-$ ,  $\alpha_-(\tau) > 0$  pour  $\tau < \tau_0^-$ ,  $\alpha_-(\tau) > 0$  pour  $\tau < \tau_0^-$ ,  $\tau \in I$ . En rétrécissant  $I$ , si nécessaire, nous pouvons supposer que  $\lambda_-(\tau)$  ne se trouve pas au bord de  $U$  pour  $\tau \in I$ . Soit  $\Gamma$  la courbe de Jordan qui est la même que celle de la proposition (30). On a,  $|f(\lambda, \tau_0^-) - f(\lambda, \tau)| < |f(\lambda, \tau_0^-)|$  pour  $\tau \in I$  et  $\lambda \in \Gamma$ . Par conséquent, le nombre de solutions, comptées avec leurs ordre de multiplicité, de  $f(\lambda, \tau) = 0$  à l'intérieure de  $\Gamma$  est le même pour tout  $\tau \in I$ . Pour  $\tau < \tau_0^-$ , le nombre est 2 car  $M(\tau) = 2$  et  $\alpha_-(\tau) > 0$ . Ainsi il reste 2 pour  $\tau > \tau_0^-$ ,  $\tau \in I$ . Cependant pour un tel  $\tau$ ,  $\alpha_-(\tau) < 0$ , donc  $\lambda_-(\tau)$  se trouve dans le demi-plan gauche ouvert. Il s'ensuit que  $M(\tau) = 0$  pour  $\tau \in I$ ,  $\tau > \tau_0^-$ . Il résulte, en vertu de la proposition (28), que  $M(\tau) = 0$  pour  $\tau_0^- < \tau < \tau_1^+$ . La justification de  $M(\tau) = 2$  pour  $\tau_1^+ \leq \tau < \tau_2^+$  est similaire à l'argument antécédent, puisque si  $M(\tau) = 4$  pour  $\tau_2^+ \leq \tau < \tau_1^-$  et  $M(\tau) = 2$  pour  $\tau_1^- \leq \tau < \tau_3^+$ . Le reste se fait par analogie.  $\square$

## 2.2 Le cas des équations différentielles à retard de type neutre

Nous examinons dans cette section la question des commutateurs de stabilité pour les équations différentielles à retard neutre linéaire général. La méthode que nous utilisons dans le présent cas a été établie par Cooke et Grossman [20] pour les équations à retard avec un retard discret. Par la suite, Cooke et van den Driessche [21] ont généralisé cette méthode aux équations à retard avec plusieurs retards discrets, et Freedman et Kuang [40] l'a appliqué aux équations différentielles à retard neutre avec un retard discret. Le thème de cette section est extrait de Freedman et Kuang [40].

### Le cas d'un seul retard

Considérons l'équation différentielle linéaire de type neutre suivante scalaire à retard suivante,

$$(2.16) \quad \sum_{k=0}^n a_k \frac{d^k}{dt^k} x(t) + \sum_{k=0}^n b_k \frac{d^k}{dt^k} x(t - \tau) = 0$$

où  $\tau > 0$ . L'analyse de stabilité de l'équation (2.16) est bien équivalente au problème de la détermination des conditions dans lesquelles toutes les racines de son équation caractéristique

$$(2.17) \quad \sum_{k=0}^n a_k \lambda^k + \left( \sum_{k=0}^n b_k \lambda^k \right) e^{-\lambda\tau} = 0$$

se situent dans la partie gauche du plan complexe.

On pose

$$P(\lambda) = \sum_{k=0}^n a_k \lambda^k$$

et

$$Q(\lambda) = \sum_{k=0}^n b_k \lambda^k.$$

On suppose, que  $a_n = 1$ .

**Théorème 33.** [59] *Si  $|b_n| > 1$ , alors, pour tout  $\tau > 0$ , il existe un nombre infini de racines à partie réelle positive de l'équation*

$$(2.18) \quad P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\tau} = 0$$

*de partie réelle positive.*

*Démonstration.* Considérons l'équation

$$(2.19) \quad U(\lambda, \tau) = 1 + b_n e^{-\lambda\tau} = 0$$

Les solutions de l'équation (2.19) sont données par

$$\lambda_k = \frac{1}{\tau} (\ln |b_n| + ik\pi), \quad k \in \mathbb{Z}.$$

En effet,

$$1 + b_n e^{-\lambda\tau} = 0$$

est équivalent à

$$(2.20) \quad e^{\lambda\tau} = -b_n.$$

Posons  $\lambda = x + iy$ . L'équation (2.20) s'écrit  $e^{\tau(x+iy)} = -b_n$ . C'est-à-dire

$$e^{x\tau} (\cos(y\tau) + i \sin(y\tau)) = -b_n.$$

Si  $b_n > 0$ , on a

$$\begin{cases} e^{x\tau} = b_n \\ y\tau = (2l + 1)\pi \quad l \in \mathbb{Z}. \end{cases}$$

Donc

$$\begin{cases} x = \frac{1}{\tau} \ln b_n \\ y = \frac{1}{\tau} (2l + 1)\pi \quad k \in \mathbb{Z} \end{cases}$$

Donc

$$(2.21) \quad \lambda_l = \frac{1}{\tau} (\ln b_n + i(2l + 1)\pi)$$

Si  $b_n < 0$ , on a

$$\begin{cases} e^{x\tau} = |b_n| \\ y\tau = 2l'\pi \quad l' \in \mathbb{Z} \end{cases}$$

Donc

$$\begin{cases} x = \frac{1}{\tau} \ln |b_n| \\ y\tau = \frac{1}{\tau} (2l'\pi) \quad k \in \mathbb{Z} \end{cases}$$

Donc

$$(2.22) \quad \lambda_{l'} = \frac{1}{\tau} (\ln |b_n| + i(2l'\pi)) \quad .l' \in \mathbb{Z}$$

D'après (2.21) et (2.22), on a  $\lambda_k = \frac{1}{\tau} (\ln |b_n| + i(k\pi)) \quad .k \in \mathbb{Z}$

Comme  $|b_n| > 1$ , et  $\operatorname{Re}\lambda_k = \ln(|b_n|) > 0$ .

L'équation (2.17) peut s'écrire alors

$$(2.23) \quad \lambda^n + b_n \lambda^n e^{-\lambda\tau} + R(\lambda, \tau) = 0,$$

où  $R(\lambda, \tau) = \sum_{k=0}^{n-1} a_k \lambda^k + \left( \sum_{k=0}^{n-1} b_k \lambda^k \right) e^{-\lambda\tau}$ . Considérons la fonction

$$(2.24) \quad V(\lambda, \tau) = 1 + b_n e^{-\lambda\tau} + \frac{1}{\lambda^n} R(\lambda, \tau), \quad \lambda \neq 0.$$

Il est clair que la fonction  $V(\lambda, \tau)$  est analytique pour  $\lambda \neq 0$ .

Soient  $0 < r < \min\left(\frac{\pi}{2}, \frac{\ln(|b_n|)}{2\tau}\right)$  et  $B(\lambda_k, r)$  le cercle de centre  $\lambda_k$  et de rayon  $r$ .

La fonction  $U(\lambda_k + re^{i\theta}, \tau)$  est continue par rapport à  $\theta$  dans l'intervalle fermé  $[0, 2\pi]$  alors

le  $\min_{0 \leq \theta < 2\pi} |U(\lambda_k + re^{i\theta}, \tau)|$  existe.

On note

$$(2.25) \quad \delta = \delta_k = \min_{0 \leq \theta < 2\pi} |U(\lambda_k + re^{i\theta}, \tau)| > 0$$

Or,  $R(\lambda, \tau)$  contient uniquement les termes en  $a_j \lambda^j$  et en  $b_j \lambda^j e^{-\lambda\tau}$  quand  $j < n$ , donc

$$(2.26) \quad \lim_{|k| \rightarrow \infty} \left| \frac{1}{(\lambda_k + re^{i\theta})^n} R(\lambda_k + re^{i\theta}, \tau) \right| = 0.$$

Donc

$$\forall \varepsilon > 0, \exists K > 0, |k| > K, \left| \frac{1}{(\lambda_k + re^{i\theta})^n} R(\lambda_k + re^{i\theta}, \tau) \right| < \varepsilon.$$

Pour  $\varepsilon = \frac{\delta}{2}$ , on a

$$\exists K > 0, |k| > K, \left| \frac{1}{(\lambda_k + re^{i\theta})^n} R(\lambda_k + re^{i\theta}, \tau) \right| < \frac{\delta}{2}.$$

Il en résulte que

$$\exists K > 0, |k| > K, |V(\lambda_k + re^{i\theta}, \tau) - U(\lambda_k + re^{i\theta}, \tau)| < |U(\lambda_k + re^{i\theta}, \tau)|.$$

Alors, d'après le théorème de Rouché les deux équations  $V(\lambda, \tau) = 0$  et  $U(\lambda, \tau) = 0$  ont le même nombre de solutions à l'intérieur du disque  $B(\lambda_k, r)$ .

Alors, quand  $|k| > K$ , il existe  $\tilde{\lambda}_k$  dans  $B(\lambda_k, r)$  vérifiant  $V(\tilde{\lambda}_k, \tau) = 0$ . Comme  $0 < r < \min(\frac{\pi}{2}, \frac{\ln(|b_n|)}{2\tau})$  et on voit que  $\operatorname{Re}(\tilde{\lambda}_k) > 0$ .  $\square$

D'où les résultats suivantes

**Corrolaire 34.** *Si  $|b_n| > 1$ , alors la solution triviale de l'équation (2.16) est instable pour tout  $\tau > 0$ .*

**Corrolaire 35.** *Soit  $f(\lambda, \tau) = \lambda^n + \alpha\lambda^n e^{-\lambda\tau} + g(\lambda, \tau)$ , où  $g(\lambda, \tau)$  est une fonction analytique. Supposons que  $|\alpha| > 1$ , et*

$$(2.27) \quad \lim_{\substack{\operatorname{Re}\lambda > 0 \\ |\lambda| \rightarrow \infty}} \frac{1}{\lambda^n} g(\lambda, \tau) = 0$$

*D'où il existe, pour tout  $\tau > 0$ , une infinité de racines de  $f(\lambda, \tau)$  de partie réelle positive.*

En effet, il existe une suite  $(\lambda_j)$  de racines de  $f(\lambda, \tau) = 0$  telles que  $|\lambda_j| \rightarrow \infty$  et  $\lim_{j \rightarrow \infty} \operatorname{Re}\lambda_j = \frac{1}{\tau} \ln |\alpha| > 0$ , quand  $\tau > 0$ .

Le Théorème suivant est d'une importance capitale pour l'analyse de la stabilité switche de l'équation du retard neutre (2.16).

**Théorème 36.** [59] *Soit  $f(\lambda, \tau) = \lambda^n + g(\lambda, \tau)$  où  $g(\lambda, \tau)$  est une fonction analytique. Supposons que*

$$(2.28) \quad \alpha = \limsup_{\substack{\operatorname{Re}\lambda > 0 \\ |\lambda| \rightarrow \infty}} |\lambda^{-n} g(\lambda, \tau)| < 1.$$

*Alors, lorsque  $\tau$  varie, la somme des multiplicités des solutions de l'équation  $f(\lambda, \tau) = 0$  dans le demi-plan droit ouvert ne peut pas changer que si une racine apparaît sur l'axe des imaginaires pures ou bien le traverse.*

*Démonstration.* Notons que, lors que  $f(\lambda, \tau)$  est une fonction analytique, elle ne peut avoir qu'un nombre fini de zéros dans tout ensemble compact du plan complexe. Si  $f(\lambda, \tau)$  admet un nombre infini de racines dans le demi-plan ouvert, alors il existe une suite  $(\lambda_j)_{j \in \mathbb{N}}$  telle que  $f(\lambda_j, \tau) = 0$ ,  $|\lambda_j| \rightarrow \infty$  quand  $j \rightarrow \infty$ , ce qui entraîne que

$$(2.29) \quad 0 = \frac{f(\lambda_j, \tau)}{\lambda_j^n} = 1 + \frac{1}{\lambda_j^n} g(\lambda_j, \tau).$$

Par conséquent

$$(2.30) \quad \lim_{j \rightarrow \infty} |\lambda_j^{-n} g(\lambda_j, \tau)| = 1 > \limsup_{\substack{\operatorname{Re}\lambda > 0 \\ |\lambda| \rightarrow \infty}} |\lambda^{-n} g(\lambda, \tau)|$$

Ce qui est une contradiction. Par conséquent, nous concluons que la somme des ordres des zéros  $M(\tau)$  de  $f(\lambda, \tau)$ , dans le demi-plan ouvert, est finie. Soit  $\lambda = \lambda(\tau)$  une racine

quelconque de  $f(\lambda_j, \tau)$ . Si nous plaçons un petit disque autour de  $\lambda(\tau)$ , alors pour  $\tau'$  suffisamment proche de  $\tau$ , la somme des multiplicités des racines dans le disque est égal à la multiplicité de  $\lambda(\tau)$ . Ceci, encore, découle du théorème de Rouché, ce qui implique qu'une racine  $\lambda(\tau)$  ne peut pas disparaître ou apparaître, ou change sa multiplicité à un point fini dans le plan complexe, soudainement. Supposons que  $M(\tau)$  change, mais aucune racine n'apparaît sur ou traverse l'axe imaginaire pure. Cela ne peut se produire en raison de l'apparition d'une racine à infini. Par ailleurs, il existerait un  $\tau'$  et une racine  $\lambda(\tau)$  tel que  $|\lambda(\tau)| \rightarrow \infty$  quand  $\tau \rightarrow \tau' + 0$  (ou bien  $\tau \rightarrow \tau' - 0$ ) avec  $\operatorname{Re}\lambda(\tau) \geq 0$ . On a

$$(2.31) \quad \lambda^{-n} f(\lambda_j, \tau) = 1 + \lambda^{-n} g(\lambda_j, \tau)$$

et  $|\lambda^{-n} f(\lambda_j, \tau)| \geq (1 - \alpha) > 0$ , où  $\tau$  est choisi suffisamment proche  $\tau'$ . Ce qui contredit le fait que  $f(\lambda(\tau), \tau) = 0$ . D'où le résultat.  $\square$

### Equations du premier ordre

On considère, dans ce qui suit, l'équation à retard linéaire de premier ordre suivante :

$$(2.32) \quad \frac{dx(t)}{dt} + \alpha \frac{dx(t - \tau)}{dt} + \beta x(t) + \gamma x(t - \tau) = 0,$$

où  $\alpha, \beta, \gamma$  et  $\tau$  sont des réels constants. L'équation caractéristique associée est

$$(2.33) \quad \lambda + \alpha \lambda e^{-\lambda \tau} + \beta + \gamma e^{-\lambda \tau} = 0.$$

Il est clair que, En vertu du théorème 35, lorsque  $|\alpha| > 1$ , la solution triviale  $x(t) \equiv 0$  de l'équation (2.32) est instable pour tout  $\tau > 0$ . Par conséquent, nous supposons que  $|\alpha| < 1$  dans la suite de la description. Le cas  $|\alpha| = 1$  sera traité comme un cas particulier. Dans le cas  $|\alpha| < 1$ , d'après le théorème 36, on sait que si la stabilité de la solution triviale  $x(t) \equiv 0$  de (2.32) change en un point  $\tau = \bar{\tau}$  alors (2.33) doit posséder un couple de racines imaginaires conjuguées pures lorsque  $\tau = \bar{\tau}$ . En effet, grâce au théorème 36, on peut considérer les racines de (2.33) comme étant des fonctions continues par rapport aux retards  $\tau$ , c'est-à-dire

$$(2.34) \quad \lambda(\tau) + \alpha \lambda(\tau) e^{-\lambda(\tau)\tau} + \beta + \gamma e^{-\lambda(\tau)\tau} = 0.$$

Par conséquent, en vue de mieux comprendre les commutateurs de stabilité de (2.32) avec plus de détails, il est donc indispensable de déterminer la valeur de,  $\bar{\tau}$  à partir de laquelle (2.33) admet des racines imaginaires conjuguées. Si  $\lambda = i\omega$ ,  $\omega > 0$  est une racine de (2.33) pour  $\tau = \bar{\tau}$ ,  $\bar{\tau} \geq 0$ , ce qui implique l'assertion suivante.

$$(2.35) \quad (H1) \quad \beta + \gamma \neq 0.$$

Nous traiterons  $\beta + \gamma = 0$  comme cas particulier. De (2.33), on tire

$$\alpha\omega \sin(\omega\tau) + \beta + \gamma \cos(\omega\tau) = 0$$

et

$$\omega + \alpha\omega \cos(\omega\tau) - \gamma \sin(\omega\tau) = 0.$$

D'où, on a

$$(2.36) \quad \alpha^2\omega^2 + \gamma^2 = \omega^2 + \beta^2.$$

On obtient

$$(2.37) \quad \omega^2 = \frac{\gamma^2 - \beta^2}{1 - \alpha^2}.$$

On a, d'après (2.33),

$$(2.38) \quad (1 + (\alpha - \tau(\alpha\lambda + \gamma))e^{-\lambda\tau}) \frac{d\lambda}{d\tau} = \lambda(\alpha\lambda + \gamma)e^{-\lambda\tau}.$$

On fait l'hypothèse

$$(2.39) \quad (H2) \quad \gamma^2 > \beta^2.$$

Il est clair que, sous cette hypothèse, ils existent des racines imaginaires pures simples.

On a, d'après (2.38),  $\left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} = \frac{e^{\lambda\tau} + \alpha}{\lambda(\alpha\lambda + \gamma)} - \frac{\tau}{\lambda}$ ,

et d'après (2.33)  $e^{\lambda\tau} = -\frac{\alpha\lambda + \gamma}{\lambda + \beta}$ . Par conséquent,

$$\begin{aligned} \text{sign} \left( \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau} \right)_{\lambda=i\omega} &= \text{sign} \left( \text{Re} \left( \frac{d\lambda}{d\tau} \right)^{-1} \right)_{\lambda=i\omega} \\ &= \text{sign} \left( \text{Re} \frac{e^{\lambda\tau}}{\lambda(\alpha\lambda + \gamma)} + \text{Re} \frac{\alpha}{\lambda(\alpha\lambda + \gamma)} \right)_{\lambda=i\omega} \\ &= \text{sign} \left( \text{Re} \left( -\frac{1}{\lambda(\lambda + \beta)} \right) + \text{Re} \frac{\alpha}{\lambda(\alpha\lambda + \gamma)} \right)_{\lambda=i\omega} \\ &= \text{sign} \left( \text{Re} \frac{i(\beta - i\omega)}{\omega(\omega^2 + \beta^2)} + \text{Re} \frac{-i\alpha(\gamma - i\alpha\omega)}{\omega(\gamma^2 + \alpha^2\omega^2)} \right) \\ &= \text{sign} \left( \frac{1}{\omega^2 + \beta^2} - \frac{\alpha^2}{\gamma^2 + \alpha^2\omega^2} \right) \\ &= \text{sign} \left( \frac{1 - \alpha^2}{\omega^2 + \beta^2} \right) \\ &= \text{sign} (1 - \alpha^2) = 1. \end{aligned}$$



L'équation (2.36) a donc été utilisée à l'avant-dernière ligne. La dernière étape est encore valable puisque  $\omega \neq 0$ . Il en découle que si  $|\alpha| < 1$ , alors

$$(2.40) \quad \text{sign} \left( \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau} \right)_{\lambda=i\omega} = +1$$

C'est à dire

$$(2.41) \quad \left( \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau} \right)_{\lambda=i\omega} > 0.$$

Ce qui entraîne que toutes les racines qui traversent l'axe imaginaire au point  $i\omega$ , le traverse de gauche à droite quand  $\tau$  augmente.

Envisageons les deux cas suivant

**Cas 1 :**  $\beta + \gamma < 0$ .

Posons dans (2.33)  $\tau = 0$ . On a

$$(2.42) \quad \lambda(0)(1 + \alpha) = -(\beta + \gamma),$$

ce qui signifie

$$(2.43) \quad \lambda(0) = -\frac{\beta + \gamma}{1 + \alpha} > 0;$$

La solution triviale de l'équation à retard neutre (2.32) est instable lorsque elle ne subit aucun retard et, par (2.40), elle demeurera instable pour tous les  $\tau > 0$ .

**Cas 2 :**  $\beta + \gamma > 0$

Dans ce cas on a  $\lambda(0) = -\frac{\beta + \gamma}{1 + \alpha} < 0$ . Autrement dit, l'équation (2.32) est asymptotiquement stable lorsqu'il n'y a pas de retard. D'après (??), on a

$$(2.44) \quad \cos(\omega\tau) = \frac{-(\alpha\omega^2 + \beta\gamma)}{\gamma^2 + \alpha^2\omega^2}$$

et

$$(2.45) \quad \sin(\omega\tau) = \frac{\omega(\gamma - \beta\alpha)}{\gamma^2 + \alpha^2\omega^2}.$$

Par conséquent, il existe un unique  $\theta$ ,  $0 < \theta \leq 2\pi$ , tel que  $\omega\tau = \theta$  et les équations (2.45) et (2.44) sont vérifiées. Observons que  $\gamma^2 > \beta^2$  et  $\beta + \gamma > 0$ . D'où,  $\gamma - \beta > 0$ , et par conséquent  $\gamma > |\beta| \geq 0$ , d'où  $\sin(\omega\tau) > 0$ . Et par suite,

$$(2.46) \quad \theta = \arctan \left( -\frac{\alpha\omega^2 + \beta\gamma}{\omega(\gamma - \beta\alpha)} \right),$$

et  $0 < \theta < \pi$ .

Posons

$$(2.47) \quad \tau_0 = \frac{\theta}{\omega}.$$

Par ailleurs, les arguments antérieurs ainsi que la preuve du théorème (36) montrent que lorsque  $0 < \tau < \tau_0$ , la solution triviale de l'équation (2.32) est localement asymptotiquement stable, et lorsque  $\tau > \tau_0$ , elle est instable.

**Remarque 37.** *On peut constater que si  $\gamma^2 < \beta^2$ , l'équation (2.33) n'admet pas de racines imaginaires pures. Ce qui revient à dire qu'il n'y a pas de racines de (2.33) qui traverse l'axe imaginaire lorsque  $\tau$  croît. On ne dispose donc d'aucun changement de stabilité, quel que soit le choix du retard  $\tau$ . Au cas où  $\gamma = \beta \neq 0$ , on a  $\omega = 0$  est la seule solution de (2.37). Néanmoins,  $\lambda = 0$  n'est pas la racine de (2.33) par hypothèse (H1); il est donc impossible que le commutateur de stabilité existe également.*

On a le résultat suivant .

**Théorème 38.** [59] *Si dans (2.32) on suppose  $|\alpha| \neq 1$ , alors les assertions suivantes sont vraies*

1. *Si  $|\alpha| > 1$ , alors (2.32) est instable pour tout retard positif  $\tau$ .*
2. *Si  $|\alpha| < 1$ ,  $\gamma^2 < \beta^2$  ou  $\gamma = \beta \neq 0$  alors la croissance de  $\tau$  n'influe pas sur la stabilité de (2.32).*
3. *Si  $|\alpha| < 1$ ,  $\gamma^2 > \beta^2$ , et*
  - i)  *$\beta + \gamma < 0$ , alors (2.32) est instable pour tout retard positif  $\tau$ .*
  - ii) *Si  $\beta + \gamma > 0$  alors (2.32) est localement asymptotiquement stable lorsque  $\tau < \tau_0$ , et instable lorsque  $\tau > \tau_0$ , où  $\tau_0 = \frac{\theta}{\omega}$ , et*

$$\omega = \left( \frac{\gamma^2 - \beta^2}{1 - \alpha^2} \right)^{\frac{1}{2}},$$

$$\theta = \arctan \left( -\frac{\alpha\omega^2 + \beta\gamma}{\omega(\gamma - \beta\alpha)} \right).$$

Les deux cas critiques qui n'ont pas été résolus se résument comme suit :

**Cas critique 1 :**  $|\alpha| = 1$ .

Dans ce cas, le théorème (36) n'est plus vrai. En conséquence, les résultats de l'analyse ci-dessus ne sont plus valables. Afin de pouvoir analyser la stabilité de (2.32), il est nécessaire de définir d'autre méthode de calcul.

**Cas critique 2 :**  $|\alpha| < 1, \beta + \gamma = 0$ .

Dans ce cas,  $\lambda(\tau) = 0$  est solution de (2.33) pour tout  $\tau \geq 0$ . Par conséquent, (2.32) ne sera donc jamais asymptotiquement stable. On suppose que  $\lambda = u + w$  est une racine de (2.33), alors (2.33) entraîne

$$(2.48) \quad u + \alpha u e^{-\tau u} \cos(\tau v) + \alpha v e^{-\tau u} \sin(\tau v) + \beta + \gamma e^{-\tau u} \cos(\tau v) = 0,$$

$$(2.49) \quad v - \alpha u e^{-\tau u} \sin(\tau v) + \alpha v e^{-\tau u} \cos(\tau v) - \gamma e^{-\tau u} \sin(\tau v) = 0.$$

**Etude du cas critique 1 :**  $|\alpha| = 1$

Supposons que

i)  $\alpha = -1$ . Dans ce cas, trois cas sont envisageables :

a) Supposons que  $\gamma + \beta = 0$ . Ainsi (2.33) s'écrit comme suit

$$(2.50) \quad (\lambda + \beta)(1 - e^{-\lambda\tau}) = 0$$

Si  $\beta < 0$ , alors (2.32) est toujours instable pour  $\tau \geq 0$ . En revanche, si  $\beta \geq 0$ , alors (2.32) est stable mais non asymptotiquement stable.

b) Supposons que  $\beta > |\gamma|$ . Dans ce cas, (2.33) n'aura pas de sens lorsque  $\tau = 0$ . Supposons alors que (2.33) admet une racine  $\lambda = u + w$  avec  $u \geq 0$  pour un  $\tau > 0$ . On a, d'après (2.48),

$$(2.51) \quad (u + \beta)^2 + v^2 = e^{-2\tau u}((\alpha u + \gamma)^2 + \alpha^2 v^2).$$

D'où

$$(2.52) \quad (u + \beta)^2 + v^2 \leq (\alpha u + \gamma)^2 + \alpha^2 v^2.$$

Or  $\alpha = -1$ , on obtient alors

$$(2.53) \quad 2u(\beta + \gamma) \leq \gamma^2 - \beta^2.$$

Dans le cas où  $\beta > |\gamma|$ , on a  $\beta + \gamma > 0, \gamma^2 - \beta^2 < 0$ . Il en découle, d'après (2.53),  $2u(\beta + \gamma) < 0$ , ce qui contredit l'hypothèse  $u \geq 0$ . En conclusion, toutes les solutions de (2.33) ont des parties réelles négatives pour  $\tau > 0$ . Ce qui entraîne que, dans ce cas, (2.32) est asymptotiquement stable pour tout retard positif.

c) Supposons  $\gamma > |\beta|$ . On peut considérer que, dans ce cas, (2.33) a une racine  $\lambda = u + w$ , où  $u \leq 0$ , pour un  $\tau > 0$ . D'après (2.51), on a

$$(2.54) \quad (u + \beta)^2 + v^2 \geq (\alpha u + \gamma)^2 + \alpha^2 v^2.$$

Ainsi

$$(2.55) \quad 2u(\beta + \gamma) \geq \gamma^2 - \beta^2.$$

Or  $\gamma > |\beta|$ , donc  $\beta + \gamma > 0$ , et  $\gamma^2 - \beta^2 > 0$ . ce qui implique  $2u(\beta + \gamma) \geq \gamma^2 - \beta^2 > 0$ , ce qui contredit l'hypothèse  $u \leq 0$ . En conclusion, toutes les solutions de (2.33) ont des parties réelles positives pour  $\tau > 0$ . Ce qui entraîne que, dans ce cas, (2.32) est instable pour tout retard positif.

ii)  $\alpha = 1$ . Dans ce cas, trois cas sont envisageables également :

a) Supposons  $\beta = \gamma$ , alors (2.33) est équivalent à

$$(2.56) \quad (\lambda + \beta)(1 + e^{-\lambda\tau}) = 0.$$

Donc, si  $\beta \geq 0$ , alors (2.32) est stable pour tout  $\tau \geq 0$  (mais pas asymptotiquement stable) et si  $\beta < 0$ , alors (2.32) est instable.

b) Supposons  $\beta > |\gamma|$ . On peut considérer que dans ce cas (2.33) a une racine  $\lambda = u + v$ , où  $u \geq 0$ , pour un  $\tau \geq 0$ . D'après (2.51), on a

$$(2.57) \quad 2u(\beta - \gamma) \leq \gamma^2 - \beta^2.$$

Or  $\beta > |\gamma|$ , donc  $\beta - \gamma > 0$  et  $\gamma^2 - \beta^2 < 0$ . Ce qui contredit l'hypothèse  $u \geq 0$ , d'après (2.57). En conclusion, toutes les solutions de (2.33) ont des parties réelles négatives pour  $\tau \geq 0$ . Ce qui entraîne que, dans ce cas, (2.32) est asymptotiquement stable pour tout retard positif.

c) Supposons  $\gamma < -|\beta|$ . On peut considérer que dans ce cas (2.33) a une racine  $\lambda = u + v$ , où  $u \leq 0$ , pour un  $\tau \geq 0$ . D'après (2.51), on a

$$(2.58) \quad 2u(\beta - \gamma) \geq \gamma^2 - \beta^2.$$

Or  $\beta - \gamma > 0$  et  $\gamma^2 - \beta^2 > 0$ . Ce qui rend l'hypothèse (2.58) impossible. En conclusion, toutes les solutions de (2.33) ont des parties réelles négatives pour  $\tau \geq 0$ . Ce qui entraîne que, dans ce cas, (2.32) est instable pour tout retard positif.

### Etude du cas critique 2 : $|\alpha| < 1$ , $\beta + \gamma = 0$ .

Dans cette situation, deux cas sont envisageable.

i) Supposons que  $\beta \geq 0$ . On peut considérer que, dans ce cas, (2.33) a une solution  $\lambda = u + v$ , où  $u > 0$ , pour un  $\tau \geq 0$ . Dans cette situation, (2.52) s'applique donc à notre cas, et nous obtenons

$$(2.59) \quad (1 - \alpha^2)u^2 + 2u\beta(1 + \alpha) + v^2(1 - \alpha^2) < 0.$$

Mais ceci est en contradiction avec le fait que  $(1 - \alpha^2)u^2 > 0$ ,  $2u\beta(1 + \alpha) \geq 0$  et  $v^2(1 - \alpha^2) \geq 0$ . En conclusion, , dans ce cas, (2.32) est toujours stable mais non asymptotiquement stable.

ii) Supposons que  $\beta < 0$ . Comme  $\beta + \gamma = 0$ , il est clair que  $\gamma = -\beta > 0$ . L'équation (2.33) est équivalente à

$$(\lambda - \gamma)e^{\lambda\tau} + \alpha\lambda + \gamma = 0.$$

Posons  $h(\lambda, \tau) = (\lambda - \gamma)e^{\lambda\tau} + \alpha\lambda + \gamma$ . On considérera dans ce cas  $h(\lambda, \tau)$  comme une fonction du variable réel  $\lambda$ . On a

$$(2.60) \quad h(0, \tau) = 0, \quad h(\gamma, \tau) = \gamma(1 + \alpha) > 0$$

et

$$(2.61) \quad \frac{\partial h}{\partial \lambda}(\lambda, \tau) = (\lambda - \gamma)\tau e^{\lambda\tau} + \alpha + e^{\lambda\tau}.$$

A partir de (2.61), on a

$$(2.62) \quad \frac{\partial h}{\partial \lambda}(0, \tau) = 1 + \alpha - \tau\gamma.$$

Par suite, si  $\tau > \gamma^{-1}(1 + \alpha)$  alors  $\frac{\partial h}{\partial \lambda}(0, \tau) < 0$ , ce qui implique qu'il existe un réel  $\delta > 0$  tel que, quand  $0 < \lambda \leq \delta$  alors  $h(\lambda, \tau) < 0$ . Puisque  $h(\gamma, \tau) > 0$ , il existe au moins  $\tilde{\lambda}$ ,  $\delta \leq \tilde{\lambda} < \gamma$ , tel que  $h(\tilde{\lambda}, \tau) = 0$ . C'est à dire que dans le cas  $\tau > \gamma^{-1}(1 + \alpha)$ , (2.33) admet toujours une solution réelle positive. En conclusion, (2.32) est instable.

## Le cas de plusieurs retards

Comme précédemment, l'équation caractéristique du système

$$(2.63) \quad \sum_{k=0}^n a_k \frac{d^k}{dt^k} x(t) + \sum_{k=0}^m b_k \frac{d^k}{dt^k} x(t - \tau) = 0, \text{ où } a_n \neq 0, n \geq m,$$

est de la forme

$$(2.64) \quad P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\tau} = 0$$

où

$$(2.65) \quad P(\lambda) = \sum_{k=0}^n a_k \lambda^k$$

$$(2.66) \quad Q(\lambda) = \sum_{k=0}^m b_k \lambda^k$$

Dans le cas des équations à plusieurs retards données par

$$\sum_{k=0}^n a_k \frac{d^k}{dt^k} x(t) + \sum_{k=0}^n b_k^1 \frac{d^k}{dt^k} x(t - \tau_1) \cdots \sum_{k=0}^n b_k^l \frac{d^k}{dt^k} x(t - \tau_l) = 0$$

leurs équations caractéristiques s'écrivent sous la forme suivante :

$$(2.67) \quad \sum_{j=0}^l P_j(\lambda) e^{-\lambda \tau_j} + Q(\lambda) e^{-\lambda \tau} = 0$$

où  $0 = \tau_0 < \tau_1 < \cdots < \tau_l$  et  $\tau \geq 0$ . Le terme qui contient l'expression  $e^{-\lambda \tau}$  à été séparé pour des raison qui apparaîtrons dans la suite. En posant

$$(2.68) \quad P(\lambda) = \sum_{j=0}^l P_j(\lambda) e^{-\lambda \tau_j},$$

(2.67) est alors transformée sous la forme (2.64). Dans ce cas,  $P(\lambda)$  est une fonction analytique et peut ne pas être un polynôme.

**Théorème 39.** [59] *Considérons l'équation (2.63), où  $P(\lambda)$  et  $Q(\lambda)$  sont deux fonctions analytiques dans la région  $\text{Re} \lambda > 0$ ; et satisfont aux conditions suivantes :*

- i)  $P(\lambda)$  et  $Q(\lambda)$  n'ont pas de racine imaginaire commune,
- ii)  $P(-iy) = P(iy)$ ,  $Q(-iy) = Q(iy)$  pour  $y \in \mathbb{R}$ ,
- iii)  $P(0) + Q(0) \neq 0$ ,
- iv)  $\limsup \left\{ \left| \frac{Q(\lambda)}{P(\lambda)} \right| |\lambda| \rightarrow \infty, \text{Re} \lambda \geq 0 \right\} < 1$ ,
- v)  $F(y) \equiv |Q(iy)|^2 - |Q(iy)|^2$ , pour  $y \in \mathbb{R}$ , a au plus un nombre fini de racines réelles.

Alors les propositions suivantes sont vraies :

- a) Si  $F(y) = 0$  n'a pas de racines positives, aucun commutateur de stabilité ne peut se produire.
- b) Si  $F(y) = 0$  a au moins une racine positive et chacune d'elles est simple, puis lorsque  $\tau$  croît, un nombre fini de commutateurs de stabilité (stabilité switche) peut se produire, et l'équation considérée devient instable.

**Remarque 40.** Notez que les hypothèses (i) – (iii) ne sont pas des restrictions fortes. Pour l'hypothèse (i), si  $\lambda = iy$  est la seule racine imaginaire commune de  $P$  et  $Q$ , alors

$P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\tau} = (\lambda - iy)^k(P_1(\lambda) + Q_1(\lambda)e^{-\lambda\tau})$ , où  $k$  est un entier et  $P_1$  et  $Q_1$  n'ont pas de racine imaginaire commune, et le précédent Le théorème peut alors être appliqué à  $P_1(\lambda) + Q_1(\lambda)e^{\lambda\tau} = 0$ . Si  $P$  et  $Q$  sont des fonctions à coefficients réels, alors (ii) est toujours vrai. (iii) indique simplement que  $\lambda = 0$  n'est pas une racine ; sinon, l'équation considérée n'est pas uniformément asymptotiquement stable.

# ANALYSE MATHÉMATIQUE D'UN MODÈLE DE LA LEUCÉMIE

---

Au cours des dernières décennies, les cellules souches hématopoïétiques, y compris les cellules pluripotentes (ayant la capacité de donner naissance aux différents types de cellules du corps) et, plus important encore, progéniteur multipotent (ayant la capacité d'auto-renouvellement) sont devenus le sujet le mieux étudié en hématopoïétique. Il existe une vaste littérature sur la modélisation mathématique et l'hématopoïèse pathologique (voir [8], [18], [22], [29], [38], [44], [45], [66], [85]). Dans certains articles, les modèles de cellules souches sont décrits par des équations différentielles ordinaires (EDO), voir par exemple [37], [75] et [76]. Néanmoins, comme le système hématopoïétique est complexe, les modèles d'équations différentielles ordinaires dans certains cas ne suffisent pas à décrire les types de dynamiques observés dans la vie réelle. Une approche plus réaliste est l'utilisation des modèles d'équations différentielles à retard (DDE), qui illustrent des dynamiques plus complexes (voir [9]).

Dans [15], [85] et [73], les auteurs étudient la division asymétrique dans l'équation différentielle à retard afin de modéliser ce phénomène. Récemment dans [84] on a établi, via la bifurcations de Hopf, l'existence des solutions périodiques. Motivés par ce nouveau résultat de base, nous présentons des résultats sur l'existence et l'unicité de solutions positives de modèle dynamique des cellules souches développé dans [84] et [85]. Dans [84] on a considéré le modèle suivant

$$(*) \quad \begin{cases} \dot{Q} &= -\gamma_Q Q - \eta_1 k_0 Q - \eta_2 k_0 Q - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q)Q + \\ &+ 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma_Q \tau} \beta(Q_\tau)Q_\tau + \eta_1 k_0 e^{-\gamma_Q \tau} Q_\tau - \tilde{r}_q(P)Q^{q+1}, \\ \dot{D} &= -\kappa D + K, \\ \dot{P} &= -vP + \kappa D. \end{cases}$$

Où  $Q$  est la densité de la population des cellules souches,  $\eta_1$  est le taux de la division asymétrique. La population des cellules souches a un taux  $\eta_2$  de la division symétrique donnant des cellules matures. Le terme  $(1 - \eta_1 - \eta_2)$  est le taux d'auto-renouveler. Il est supposé que tous les types de divisions ont la même durée  $\tau$  du cycle cellulaire. La densité de la population des cellules souches  $Q$  est décrite par la première équation de (\*). La quantité du médicament dans le compartiment d'absorption est décrite par la deuxième



équation de (\*), et la quantité de médicament dans le compartiment plasmatique est décrite par la troisième équation de \*. Les paramètres et les variables du modèle \* sont  $Q_\tau(t) = Q(t - \tau)$ .

Le taux d'auto-renouvellement :  $\beta(Q) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + Q^n}$ ,  $n > 1$ ,

Le taux de mortalité instantanée :  $\gamma_Q$ ,

Le taux de différenciation et de division asymétrique :  $k_0$ ,

La dose constante du médicament administré (Imatinib) :  $K$ .

L'effet du traitement est modélisé par

$$\tilde{r}_q(P) = r(P) \frac{x_0 - R_0}{x_0^{q+1}} > 0$$

avec

$$r(P) = \frac{P^m}{P^m + P_0^m},$$

où  $m$  est le coefficient de Hill,

$x_0$  est le nombre de cellules infectées,

$R_0$  est le nombre de cellules résistantes au traitement,

$p$  est la probabilité de mutation,  $q = -p \in (-1, 0]$ ,

$\kappa$  est le taux d'absorption,

$v$  est la vitesse plasmatique totale du médicament divisée par le volume de distribution du médicament.

### 3.1 Existence et unicité des solutions

Considérons le système (\*) avec les conditions initiales,

$$Q(t) = \varphi(t) \quad t \in [-\tau, 0], \quad D(0) = D_0 \text{ et } P(0) = P_0.$$

Nous pouvons vérifier l'existence et l'unicité des solutions pour le système \*.

Si le système (\*) admet, pour toutes les conditions initiales non négatives, une solution unique, alors cette solution reste non-négative pour  $t \geq 0$ . En fait pour une solution  $(N(t), D(t), P(t))$  du système (\*) nous avons  $D$  et  $P$  positifs pour toute condition initiale positive.

supposons que  $t_0 > 0$  est le premier instant tel que  $Q(t_0) = 0$ , alors  $Q(t) > 0$  pour  $t < t_0$  et  $Q'(t_0) \leq 0$ . Or

$$Q'(t_0) = 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma_Q t_0} \beta(Q_\tau) Q_\tau + \eta_1 k_0 e^{-\gamma_Q t_0} Q_\tau > 0,$$

ce qui est impossible.

D'où,  $Q(t) > 0$  pour tout  $t > 0$ .

**Proposition 41.**

1- Si  $q = 0$ , alors pour toute condition initiale  $(\varphi, D_0, P_0) \in \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}_+^2$  le système (\*) admet une solution unique positive dans  $[0, +\infty[$ .

2- Si  $q \in ]0, 1[$ , alors pour toute condition initiale  $(\varphi, D_0, P_0) \in \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+^*) \times \mathbb{R}_+^2$  le système (\*) admet une solution unique positive dans  $[0, +\infty[$ .

*Démonstration.* La preuve de 1- et 2- de la Proposition se fait de façons similaires.

De [18] pour toute condition initiale continue, le système (\*) admet une solution continue maximale  $(Q(t), D(t), P(t))$ , bien définie pour  $t \in [0, T)$ . De plus cette solution est bornée. En effet,  $D$  et  $P$  sont bornées. Il reste à prouver que  $Q$  est bornée.

Pour  $t \in [0, T[$ , dans a

$$\begin{aligned} Q(t) &= e^{-\gamma t} Q(0) - (1 - \eta_1 - \eta_2) \int_0^t e^{-\gamma(t-s)} \beta(Q(s)) Q(s) ds \\ &\quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-\gamma Q \tau} \int_0^t e^{-\gamma(t-s)} \beta(Q(s - \tau)) Q(s - \tau) ds \\ &\quad + \eta_1 k_0 e^{-\gamma Q \tau} \int_0^t e^{-\gamma(t-s)} Q(s - \tau) ds - \int_0^t e^{-\gamma(t-s)} \tilde{r}_q(P) Q^{q+1} ds \\ &\leq e^{-\gamma t} Q(0) + 2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-\gamma Q \tau} \int_0^t e^{-\gamma(t-s)} \beta(Q(s - \tau)) Q(s - \tau) ds \\ &\quad + \eta_1 k_0 e^{-\gamma Q \tau} \int_0^t e^{-\gamma(t-s)} Q(s - \tau) ds. \end{aligned}$$

Alors,

$$\begin{aligned} Q(t) &\leq e^{-\gamma t} Q(0) + 2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-(\gamma Q + \gamma)\tau} e^{-\gamma t} \int_{-\tau}^{t-\tau} e^{\gamma \theta} \beta(Q(\theta)) Q(\theta) d\theta \\ &\quad + \eta_1 k_0 e^{-(\gamma Q + \gamma)\tau} e^{-\gamma t} \int_{-\tau}^{t-\tau} e^{\gamma \theta} Q(\theta) d\theta. \\ &\leq Q(0) + 2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-(\gamma Q + \gamma)\tau} \beta(0) \int_{-\tau}^{t-\tau} e^{\gamma \theta} Q(\theta) d\theta \\ &\quad + \eta_1 k_0 e^{-(\gamma Q + \gamma)\tau} \int_{-\tau}^{t-\tau} e^{\gamma \theta} Q(\theta) d\theta. \\ &\leq Q(0) + \int_{-\tau}^t U e^{\gamma \theta} Q(\theta) d\theta. \end{aligned}$$

Où  $U = [2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-(\gamma Q + \gamma)\tau} \beta(0) + \eta_1 k_0 e^{-(\gamma Q + \gamma)\tau}]$ .

En vertu du lemme de Gronwall, on déduit que  $Q(t) \leq Q(0) \exp(\int_{-\tau}^t U e^{\gamma \theta} d\theta)$ .

Ainsi, on a  $Q(t) \leq Q(0) \exp\left[\frac{U(e^{\gamma T} - e^{-\gamma \tau})}{\gamma}\right]$ .

D'où, (\*) admet une solution unique dans  $\mathbb{R}_+$ . □

**Remarque 42.**

Puisque la fonction  $Q \rightarrow \tilde{r}_q(P) Q^{q+1}$  n'est pas Lipschitzienne par rapport à  $Q$ , ainsi l'unicité des solutions de (\*) n'est pas acquise, pour toute  $(\varphi, D_0, P_0) \in \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+) \times \mathbb{R}_+^2$ .

## 3.2 Existence des équilibres

Posons  $Q = \theta x$  et  $r_q(P) = \theta^q \tilde{r}_q(P)$ .

Le système (\*) s'écrit comme suit

$$(3.1) \quad \begin{cases} \dot{x} = -\gamma_Q x - \eta_1 k_0 x - \eta_2 k_0 x - (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta_0 \frac{x}{1 + x^n} + \\ \quad + e^{-\gamma_Q \tau} [2(1 - \eta_1 - \eta_2) \beta_0 \frac{1}{1 + x_\tau^n} + k_0 \eta_1] x_\tau - r_q(P) x^{q+1} \\ \dot{D} = -\kappa D + K \\ \dot{P} = -v P + \kappa D \end{cases}$$

Soit  $\gamma = \gamma_Q + k_0 \eta_1 + k_0 \eta_2$ . Alors  $\gamma + r_q(P) - k_0 \eta_1 > 0$ .

Une solution  $(x^*, D^*, P^*) \in \mathbb{R}_+^3$  est un état d'équilibre de (3.1) si

$$\frac{dx^*}{dt} = \frac{dD^*}{dt} = \frac{dP^*}{dt} = 0.$$

L'état d'équilibre  $X_0 = (0, \frac{K}{\kappa}, \frac{K}{v})$  est dit état d'équilibre trivial de (3.1), il existe pour tout  $\tau \geq 0$ .

Soit  $(x^*, \frac{K}{\kappa}, \frac{K}{v})$  un état d'équilibre non trivial (3.1) i.e  $x^* \neq 0$ .

Alors,  $x^*$  satisfait

$$(3.2) \quad \frac{\beta_0^* (2e^{-\gamma_Q \tau} - 1)}{1 + x^{*n}} = r_q(P^*) x^{*q} + \gamma - k_0 \eta_1 e^{-\gamma_Q \tau}$$

où  $\beta_0^* = (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta_0$ .

### Remarque 43.

Puisque  $r_q(P^*) x^{*q} > 0$  et  $\gamma - k_0 \eta_1 e^{-\gamma_Q \tau} > 0$ , alors une condition nécessaire, pour l'existence des solutions de (3.2), est  $2e^{-\gamma_Q \tau} > 1$ .

Deux cas sont envisageables :  $q = 0$  ou  $q \neq 0$ .

### Le Cas $q = 0$

Le système (3.1) admet deux états d'équilibre  $X_0$  et  $X_1 = (x_1^*, \frac{K}{\kappa}, \frac{K}{v})$  où

$$(3.3) \quad (x_1^*)^n = \frac{[2\beta_0^* + k_0 \eta_1] e^{-\gamma_Q \tau} - \beta_0^* - \gamma - r_0(P^*)}{\gamma + r_0(P^*) - k_0 \eta_1 e^{-\gamma_Q \tau}}$$

qui existe pour tout  $\tau$  tel que  $\tau < \bar{\tau} := \frac{1}{\gamma_Q} \ln \left( \frac{\beta_0^* + \gamma + r_0(P^*)}{2\beta_0^* + k_0 \eta_1} \right)$ .

**Remarque 44.**

$\bar{\tau} > 0$  si et seulement si  $\beta_0^* > \gamma + r_0(P^*) - k_0\eta_1$ .

on a le résultat suivant.

**Théorème 45.**

1- Si  $\beta_0^* \leq \gamma + r_0(P^*) - k_0\eta_1$ , alors (3.1) admet un unique état d'équilibre, notée  $X_0$  pour tout  $\tau \geq 0$ .

2- Si  $\beta_0^* > \gamma + r_0(P^*) - k_0\eta_1$ , alors (3.1) admet deux états d'équilibre  $X_0$  et  $X_1 = (x_1^*, \frac{K}{\kappa}, \frac{K}{v})$  qui existe pour tout  $\tau$  dans  $[0, \bar{\tau}[$ .

De plus  $X_1 \rightarrow X_0$  quand  $\tau \rightarrow \bar{\tau}$ .

**Le Cas  $q \in ]-1, 0[$**

Soit  $a := \beta_0^*(2e^{-\gamma Q\tau} - 1) > 0$ ,  $b_q := r_q(P^*) > 0$  et  $c := \gamma - k_0\eta_1 e^{-\gamma Q\tau} > 0$ .

**Proposition 46.**

Supposons que

$$(3.4) \quad a \geq 2b_q + 2c.$$

Alors (3.2) admet deux solutions  $x_2^* < 1$  et  $x_3^* \geq 1$ .

*Démonstration.* Examinons les solutions positives de (3.2).

Soit

$$(3.5) \quad F(x) = \frac{\beta_0^*(2e^{-\gamma Q\tau} - 1)}{1 + x^n} - \frac{b_q}{x^p} - \gamma + k_0\eta_1 e^{-\gamma Q\tau}, \quad \text{pour } x \geq 0.$$

Alors, on a

$$(3.6) \quad F(x) = \frac{-cx^{n+p} - b_q x^n + (a - c)x^p - b_q}{(1 + x^n)x^p}.$$

De (3.5), une conditions nécessaire de (3.2) pour avoir une solutions positive est  $a - c > 0$ .

Soit

$$(3.7) \quad G(x) := -cx^{n+p} - b_q x^n + (a - c)x^p - b_q.$$

Alors

$$\begin{aligned} G'(x) &= -c(n + p)x^{n+p-1} - nb_q x^{n-1} + p(a - c)x^{p-1} \\ &= x^{p-1}[-c(n + p)x^n - nb_q x^{n-p} + p(a - c)] = x^{p-1}H(x) \end{aligned}$$

où

$$(3.8) \quad H(x) := -c(n+p)x^n - nb_q x^{n-p} + p(a-c).$$

On a

$$H'(x) = -cn(n+p)x^{n-1} - n(n-p)b_q x^{n-p-1}.$$

Par conséquent  $H'(x) < 0$  pour  $x \in (0, +\infty)$ . Donc  $H$  est décroissante de  $p(a-c)$  à  $-\infty$ , et par suite il existe un unique  $\alpha > 0$  tel que  $H(\alpha) = 0$ .

Puisque  $G'(x) = x^{p-1}H(x)$ , alors  $G'(\alpha) = 0$ , et  $G$  est croissante dans  $(0, \alpha]$  et décroissante dans  $[\alpha, +\infty)$ . De plus  $G(1) = a - 2b_q - 2c$ , de (3.4) on a  $G(1) \geq 0$ .

Puisque  $\lim_{x \rightarrow 0} G(x) = -b_q$  et  $\lim_{x \rightarrow +\infty} G(x) = -\infty$ , il existe une unique solution dans  $x_2^*$  de (3.2) in  $]0, 1[$  et on a une unique solution  $x_3^*$  dans  $[1, +\infty[$ .  $\square$

**Remarque 47.**

1- La fonction  $F$  est positive pour  $x_2^* < x < x_3^*$ , et négative pour  $x \in [0, x_2^* \cup ]x_3^*, +\infty[$ .

2-  $a \geq 2b_q + 2c$  est équivalent à  $0 \leq \tau \leq \tilde{\tau} := -\frac{1}{\gamma_Q} \ln \left( \frac{\beta_0^* + 2b_q + 2\gamma}{2\beta_0^* + 2k_0\eta_1} \right)$ .

De la Proposition 46, on en déduit le résultat suivant.

**Théorème 48.**

Soit  $q \in ]-1, 0[$  et  $\beta_0^* > 2(\gamma + b_q - k_0\eta_1)$ , alors (3.1) admet les états d'équilibre suivants.

1-) L'état d'équilibre trivial  $X_0$ , qui existe pour tout  $\tau \geq 0$ .

2-) Deux états d'équilibre non-triviaux  $X_2 = \left(x_2^*, \frac{K}{\kappa}, \frac{K}{v}\right)$  et  $X_3 = \left(x_3^*, \frac{K}{\kappa}, \frac{K}{v}\right)$  qui existent pour  $\tau$  dans  $[0, \tilde{\tau}]$ .

*Démonstration.* Puisque  $\beta_0^* > 2(\gamma + b_q - k_0\eta_1)$  alors  $\tilde{\tau} > 0$ .

De la Remarque 47, on a  $a \geq 2b_q + 2c$  pour  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ .

De la Proposition 46 il existe deux équilibre positives  $x_2^*$  et  $x_3^*$  de (3.2).

Par conséquent  $X_2$  et  $X_3$  sont deux états d'équilibre non triviaux de (3.1).  $\square$

**Remarque 49.**

1- Lorsque  $a = 2b_q + 2c$  alors le système (3.1) admet deux états d'équilibre positives  $(x_2^*, D^*, P^*)$  et  $(x_3^*, D^*, P^*)$  où  $x_2^* < 1$  et  $x_3^* = 1$ .

2- Si  $a < b_q + c$ , alors il existe deux états d'équilibres.

### 3.3 Stabilité des états d'équilibre

Dans cette section, nous nous concentrons sur la stabilité asymptotique locale des états d'équilibre.

## Le Cas $q = 0$

### Stabilité de l'état d'équilibre trivial :

Soit  $h(x) := \frac{x}{1+x^n}$ , alors  $h'(0) = 1$ .

Le système linéarisé de (3.1) par rapport à  $(0, D^*, P^*)$  est donné par

$$\begin{cases} \dot{x} &= -\gamma x - \beta_0^* x - r_0(P^*)x + e^{-\gamma Q \tau} [2\beta_0^* + k_0 \eta_1] . x_\tau, \\ \dot{y} &= -\kappa y, \\ \dot{z} &= -v z + \kappa y. \end{cases}$$

L'équation caractéristique est donné par

$$(3.9) \quad \Delta^0(\lambda, \tau) = \text{Det}(\lambda I - M - e^{-\lambda \tau} N) = 0$$

avec

$$M = \begin{pmatrix} -\gamma - \beta_0^* - r_0(P^*) & 0 & 0 \\ 0 & -\kappa & 0 \\ 0 & \kappa & -v \end{pmatrix}$$

et

$$N = \begin{pmatrix} e^{-\gamma Q \tau} [2\beta_0^* + k_0 \eta_1] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

D'où, (3.9) devient

$$(3.10) \quad (\lambda + \kappa)(\lambda + v)[\lambda + \gamma + \beta_0^* + r_0(P^*) - e^{-\gamma Q \tau} (2\beta_0^* + k_0 \eta_1)e^{-\lambda \tau}] = 0.$$

Puisque  $\kappa > 0$  et  $v > 0$ , la stabilité dépend du troisième terme du côté gauche (3.3).

Posons  $A_0 := \gamma + \beta_0^* + r_0(P^*)$  et  $B_0(\tau) := e^{-\gamma Q \tau} (2\beta_0^* + k_0 \eta_1)$ .

On obtient

$$(3.11) \quad \lambda + A_0 - B_0(\tau)e^{-\lambda \tau} = 0.$$

L'objectif est d'examiner les solutions de l'équation

$$(3.12) \quad f(\lambda) := \lambda + A(\tau) - B(\tau)e^{-\lambda \tau} = 0, \quad \text{pour } \lambda \in \mathbb{C}.$$

### Proposition 50.

Soit  $B(\tau) \geq 0$  pour  $\tau \geq 0$ .

- 1- Si  $A(\tau) - B(\tau) > 0$ , alors toute solution  $\lambda \in \mathbb{C}$  de (3.12) satisfait  $\text{Re}(\lambda) < 0$ .
- 2- Si  $A(\tau) - B(\tau) < 0$ , alors (3.12) admet une solution réelles  $\lambda_0 > 0$ .

*Démonstration.* Considérons l'application  $f$  comme une fonction de  $\lambda$ , qui est croissante de  $-\infty$  vers  $+\infty$ . D'où on déduit l'existence d'une unique solution réelle  $\lambda_0$  de (3.12). Donc, on a  $\lambda_0 = -A(\tau) + B(\tau)e^{-\lambda_0\tau}$ .

Si  $\lambda$  est a solution de (3.12) tel que  $\lambda = \mu + i\omega \neq \lambda_0$  et  $\omega \neq 0$ . Alors

$$(3.13) \quad \mu - \lambda_0 = B(\tau)[e^{-\mu\tau} \cos(\omega\tau) - e^{-\lambda_0\tau}] \leq B(\tau)(e^{-\mu\tau} - e^{-\lambda_0\tau}).$$

D'où  $\mu \leq \lambda_0$ .

Si  $\mu = \lambda_0$ , alors (3.13) implique que  $\cos(\omega\tau) = 1$ , pour  $\tau \geq 0$ . Il s'ensuit que  $\sin(\omega\tau) = 0$ .

La partie imaginaire dans (3.12) donne

$$(3.14) \quad \omega + B(\tau)e^{-\mu\tau} \sin(\omega\tau) = 0.$$

On obtient  $\omega = 0$ , ce qui est impossible. Donc,  $\mu < \lambda_0$ .

D'où, toute solution éventuelle  $\lambda \neq \lambda_0$  de (3.12) satisfait  $\text{Re}(\lambda) < \lambda_0$ .

Puisque  $f(0) = A(\tau) - B(\tau)$ , alors  $\lambda_0 < 0$  pour  $A(\tau) - B(\tau) > 0$ .

Dans ce cas toute solution de (3.12) a une partie réelle négative.

Pour  $A(\tau) - B(\tau) < 0$ , on a  $\lambda_0 > 0$ . □

On obtient le résultat suivant.

### **Théorème 51.**

*L'état d'équilibre trivial  $X_0$  de (3.1) est localement asymptotiquement stable pour  $\tau > \bar{\tau}$  et instable pour  $\tau < \bar{\tau}$ .*

*Démonstration.* Si  $\tau > \bar{\tau}$  alors  $A(\tau) - B(\tau) = A_0 - B_0(\tau) > 0$ , alors de la Proposition 50, toute solution  $\lambda \in \mathbb{C}$  de (3.11) satisfait  $\text{Re}(\lambda) < 0$ . De plus,  $X_0$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau > \bar{\tau}$ .

Si  $\tau < \bar{\tau}$  alors  $A_0 - B_0(\tau) < 0$ . D'où (3.11) admet une solution réelle  $\lambda_0 > 0$ . Par conséquent  $X_0$  est instable pour  $\tau < \bar{\tau}$ . □

### **Stabilité de $X_1$**

L'état d'équilibre non trivial existe pour  $\tau \in [0, \bar{\tau}[$  si l'inégalité  $\beta_0^* > \gamma + r_0(P^*) - k_0\eta_1$  est satisfaite.

Soit  $\beta_1 := h'(x_1^*)$ . La linéarisation autour de  $(x_1^*, D^*, P^*)$  est donné par

$$\begin{cases} \dot{x} &= -[\gamma + \beta_0^*\beta_1 + r_0(P^*)]x + e^{-\gamma\tau}[2\beta_0^*\beta_1 + k_0\eta_1].x_\tau - r_0'(P^*)x_1^*z, \\ \dot{y} &= -\kappa y, \\ \dot{z} &= -vz + \kappa y. \end{cases}$$

Donc, l'équation caractéristique est donné par

$$(3.15) \quad \Delta_1^0(\lambda, \tau) := \text{Det}(\lambda I - M_1 - e^{-\lambda\tau} N_1) = 0$$

avec

$$M_1 = \begin{pmatrix} -\gamma - \beta_0^* \beta_1 - r_0(P^*) & 0 & -r_0'(P^*) x_1^* \\ 0 & -\kappa & 0 \\ 0 & \kappa & -v \end{pmatrix}$$

et

$$N_1 = \begin{pmatrix} e^{-\gamma_Q \tau} [2\beta_0^* \beta_1 + k_0 \eta_1] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Donc, (3.15) devient

$$(\lambda + \kappa)(\lambda + v)[\lambda + \gamma + \beta_0^* \beta_1 + r_0(P^*) - e^{-\gamma_Q \tau} (2\beta_0^* \beta_1 + k_0 \eta_1) e^{-\lambda\tau}] = 0.$$

Alors, la stabilité de  $X_1$  dépend de l'équation suivante

$$(3.16) \quad \lambda + A_1(\tau) - B_1(\tau) e^{-\lambda\tau} = 0$$

où  $A_1(\tau) := \gamma + \beta_0^* \beta_1 + r_0(P^*)$  et  $B_1(\tau) := e^{-\gamma_Q \tau} [2\beta_0^* \beta_1 + k_0 \eta_1]$ .

**Proposition 52.**

Pour tout  $\tau$  dans  $[0, \bar{\tau}[$ , on a  $A_1(\tau) - B_1(\tau) > 0$ .

*Démonstration.*

$$\begin{aligned} A_1(\tau) - B_1(\tau) &= \gamma + r_0(P^*) + \beta_0^* \beta_1 - e^{-\gamma_Q \tau} [2\beta_0^* \beta_1 + k_0 \eta_1], \\ &= \gamma + r_0(P^*) - k_0 \eta_1 e^{-\gamma_Q \tau} - \beta_0^* \beta_1 (2e^{-\gamma_Q \tau} - 1), \\ &= \gamma + r_0(P^*) - k_0 \eta_1 e^{-\gamma_Q \tau} - \beta_0^* (2e^{-\gamma_Q \tau} - 1) \left[ \frac{1 + x_1^{*n} - n x_1^{*n}}{(1 + x_1^{*n})^2} \right], \\ &= \gamma + r_0(P^*) - k_0 \eta_1 e^{-\gamma_Q \tau} - \frac{\beta_0^* (2e^{-\gamma_Q \tau} - 1)}{1 + x_1^{*n}} + \frac{n x_1^{*n} \beta_0^* (2e^{-\gamma_Q \tau} - 1)}{(1 + x_1^{*n})^2}, \\ &= \gamma + r_0(P^*) - k_0 \eta_1 e^{-\gamma_Q \tau} - r_0(P^*) - \gamma + k_0 \eta_1 e^{-\gamma_Q \tau} + \frac{n x_1^{*n} \beta_0^* (2e^{-\gamma_Q \tau} - 1)}{(1 + x_1^{*n})^2}. \end{aligned}$$

Alors

$$A_1(\tau) - B_1(\tau) = \frac{n x_1^{*n} \beta_0^* (2e^{-\gamma_Q \tau} - 1)}{(1 + x_1^{*n})^2}.$$

Donc, pour tout  $\tau \in [0, \bar{\tau}[$ , on a  $A_1(\tau) - B_1(\tau) > 0$ . □

**Remarque 53.**



des Propositions 50 et 52, on déduit que la stabilité de  $X_1$  est satisfaite pour  $B_1(\tau) \geq 0$ , pour  $0 \leq \tau < \bar{\tau}$ .

On suppose les hypothèses suivantes

$$(H_0) : \gamma + r_0(P^*) - k_0\eta_1 < \beta_0^* \leq \frac{2n}{(n-1)^2} k_0\eta_1$$

$$(H_1) : (\gamma + r_0(P^*)) > \frac{nk_0\eta_1}{n-1} \text{ et } \frac{2nk_0\eta_1}{(n-1)^2} < \beta_0^* < \frac{2n(\gamma + r_0(P^*) - k_0\eta_1)^2}{2(\gamma + r_0(P^*))(n-1) - (2n-1)k_0\eta_1}.$$

**Lemme 54.**

On a  $B_1(\tau) \geq 0$  pour tout  $\tau \in [0, \bar{\tau}[$ , lorsque l'une des deux hypothèses  $(H_0)$  ou  $(H_1)$  est satisfaite.

*Démonstration.* Les signes de  $B_1(\tau)$  et  $2\beta_0^*\beta_1 + k_0\eta_1$  sont les mêmes.

$$\text{On a } 2\beta_0^*\beta_1 + k_0\eta_1 = 2\beta_0^* \frac{1 + (x_1^*)^n(1-n)}{(1 + (x_1^*)^n)^2} + k_0\eta_1.$$

$$\text{Alors } 2\beta_0^*\beta_1 + k_0\eta_1 = \frac{1}{(1 + (x_1^*)^n)^2} [k_0\eta_1(x_1^*)^{2n} + [2k_0\eta_1 + 2\beta_0^*(1-n)](x_1^*)^n + k_0\eta_1 + 2\beta_0^*].$$

Le terme  $k_0\eta_1(x_1^*)^{2n} + [2k_0\eta_1 + 2\beta_0^*(1-n)](x_1^*)^n + k_0\eta_1 + 2\beta_0^*$

est un polynôme du second degré en  $(x_1^*)^n$ , de discriminant  $\Delta = \beta_0^*[\beta_0^*(n-1)^2 - 2nk_0\eta_1]$ .

De  $(H_0)$  on a  $\Delta \leq 0$  par conséquent  $B_1(\tau) \geq 0$  pour tout  $\tau \in [0, \bar{\tau}[$ .

De  $(H_1)$  on a  $\beta_0^* > \frac{2nk_0\eta_1}{(n-1)^2}$  donc  $\Delta > 0$ . Par conséquent le polynôme considéré admet des racines  $s_1, s_2$  tel que

$$s_1 = \frac{-k_0\eta_1 + \beta_0^*(n-1) + \sqrt{\Delta}}{k_0\eta_1}, \quad s_2 = \frac{-k_0\eta_1 + \beta_0^*(n-1) - \sqrt{\Delta}}{k_0\eta_1} \text{ et } s_1 > s_2.$$

Puisque  $\beta_0^* > \frac{2nk_0\eta_1}{(n-1)^2}$ , on a  $\beta_0^* > \frac{k_0\eta_1}{n-1}$ . Alors  $s_1$  et  $s_2$  sont positive.

de (3.3) on doit avoir

$$s_i = (x_1^*)^n = \frac{[2\beta_0^* + k_0\eta_1]e^{-\gamma_Q\tau} - \beta_0^* - \gamma - r_0(P^*)}{\gamma + r_0(P^*) - k_0\eta_1 e^{-\gamma_Q\tau}} =: g(\tau).$$

Puisque  $g'(\tau) = \frac{-\gamma_Q\beta_0^*e^{-\gamma_Q\tau} [2(\gamma + r_0(P^*)) - k_0\eta_1]}{[r_0(P^*) + \gamma - k_0\eta_1 e^{-\gamma_Q\tau}]^2} < 0$ , alors  $g$  est une fonction décroissante sur  $]\frac{-1}{\gamma_Q} \ln(\frac{\gamma+r_0(P^*)}{k_0\eta_1}), +\infty[$ .

Alors, il existe  $\tau_1, \tau_2$ , tel que  $s_i = g(\tau_i)$ ,  $i = 1, 2$ , où

$$\tau_1 = -\frac{1}{\gamma_Q} \ln \left[ \frac{\beta_0^*k_0\eta_1 + (\gamma + r_0(P^*))\beta_0^*(n-1) + (\gamma + r_0(P^*))\sqrt{\Delta}}{k_0\eta_1\beta_0^*(n+1) + k_0\eta_1\sqrt{\Delta}} \right] \text{ et}$$

$$\tau_2 = -\frac{1}{\gamma_Q} \ln \left[ \frac{\beta_0^*k_0\eta_1 + (\gamma + r_0(P^*))\beta_0^*(n-1) - (\gamma + r_0(P^*))\sqrt{\Delta}}{k_0\eta_1\beta_0^*(n+1) - k_0\eta_1\sqrt{\Delta}} \right].$$

Puisque  $s_1 > s_2 > 0$ , alors  $g(\tau_1) > g(\tau_2) > 0 = g(\bar{\tau})$  alors  $\tau_1 < \tau_2 < \bar{\tau}$ .

Donc,  $B_1(\tau) < 0$  pour  $\tau \in ]\tau_1, \tau_2[$  et  $B_1(\tau) > 0$  pour  $\tau < \tau_1$  ou  $\tau \in ]\tau_2, \bar{\tau}[$ .

De  $(H_1)$  on a  $\tau_2 < 0$ . Donc  $B_1(\tau) > 0$  pour  $\tau \in [0, \bar{\tau}[$ . □

On déduit le résultat suivant.

**Théorème 55.**

Si  $(H_0)$  ou bien  $(H_1)$  est satisfaite, alors  $X_1$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau \in [0, \bar{\tau}[$ .

*Démonstration.* En vertu du lemme 54, et des Propositions 52 et 50, toute solution de (3.16) a une partie réelle négative. Donc  $X_1$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau \in [0, \bar{\tau}[$ .  $\square$

**Remarque 56.**

Des Théorèmes 51 et 55, on déduit qu'on a la stabilité de l'état d'équilibre trivial  $X_0$  pour  $\tau > \bar{\tau}$ . Pour  $0 \leq \tau < \bar{\tau}$  on a la stabilité et l'existence de l'état d'équilibre non trivial  $X_1$ , et  $X_0$  est instable.

**Le Cas  $q \in ]-1, 0[$ .**
**Stabilité des états d'équilibre non triviaux  $X_2$  et  $X_3$ .**

On considère dans tous ce qui suit  $\tau \in [0, \bar{\tau}]$ , afin d'assurer l'existence de  $X_2$  et  $X_3$ . Soit  $\beta_i := h'(x_i^*)$ ,  $i = 2, 3$  la linéarisation autour de l'état d'équilibre  $(x_i^*, D^*, P^*)$  donne le système suivant

$$(3.17) \quad \begin{cases} \dot{x} &= -[\gamma + \beta_0^* \beta_i + b_q(q+1)x_i^{*q}]x + e^{-\gamma_Q \tau} [2\beta_0^* \beta_i + k_0 \eta_1] . x_\tau - r'_q(P^*) x_i^{*q+1} z, \\ \dot{y} &= -\kappa y, \\ \dot{z} &= -vz + \kappa y. \end{cases}$$

Donc, l'équation caractéristique est

$$(3.18) \quad \Delta_i^*(\lambda, \tau) = \text{Det}(\lambda I - M_i - e^{-\lambda \tau} N_i) = 0$$

avec

$$M_i = \begin{pmatrix} -\gamma - \beta_0^* \beta_i - b(q+1)x_i^{*q} & 0 & -r'(P^*)x_i^{*q+1} \\ 0 & -\kappa & 0 \\ 0 & \kappa & -v \end{pmatrix}$$

et

$$N_i = \begin{pmatrix} e^{-\gamma_Q \tau} [2\beta_0^* \beta_i + k_0 \eta_1] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Donc, (3.18) devient

$$(3.19) \quad (\lambda + \kappa)(\lambda + v)\Delta_i^q(\lambda, \tau) = 0,$$

où  $\Delta_i^q(\lambda, \tau) = \lambda + \gamma + \beta_0^* \beta_i + b_q(1-p)x_i^{*q} - e^{-\gamma q \tau}(2\beta_0^* \beta_i + k_0 \eta_1)e^{-\lambda \tau}$ . La stabilité de  $X_i, i = 2, 3$  dépend de  $\Delta_i^q(\lambda, \tau)$ .

Posons  $A_i(\tau) := \gamma + \beta_0^* \beta_i + \frac{b_q(1-p)}{x_i^{*p}}$  et  $B_i(\tau) := e^{-\gamma q \tau}(2\beta_0^* \beta_i + k_0 \eta_1)$ .

$$(3.20) \quad \Delta_i^q(\lambda, \tau) = \lambda + A_i(\tau) - B_i(\tau)e^{-\lambda \tau} = 0$$

est similaire à l'équation (3.12).

Considérons l'hypothèse suivante

$$(H_2) \quad 2(\gamma + b_q - k_0 \eta_1) < \beta_0^* < \frac{2nk_0 \eta_1}{(n-1)^2}.$$

**Stabilité de  $X_3$**  De la Proposition 46, on a  $x_3^* > 1$ , alors  $\beta_3 = h'(x_3^*) < 0$ .

Pour tout  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ , on a

$$\begin{aligned} A_3(\tau) - B_3(\tau) &= \gamma - k_0 \eta_1 e^{-\gamma q \tau} - \beta_0^* \beta_3 (2e^{-\gamma q \tau} - 1) + \frac{b_q(1-p)}{x_3^{*p}} \\ &= c - a\beta_3 + \frac{b_q(1-p)}{x_3^{*p}}. \end{aligned}$$

Puisque  $\beta_3 < 0$  on a  $A_3(\tau) - B_3(\tau) > 0$  pour tout  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ .

On a le résultat suivant.

### **Théorème 57.**

*Si l'hypothèse  $(H_2)$  est satisfaite, alors  $X_3$  est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ .*

*Démonstration.* En utilisant un argument similaire que celui dans le Lemme 54, on déduit que  $B_3(\tau) \geq 0$ . De plus  $A_3(\tau) - B_3(\tau) > 0$  pour tout  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ . D'après la Proposition 50 toute solution de l'équation caractéristique (3.20) a une partie réelle négative. Donc, on a la stabilité locale de  $X_3$  pour tout  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ .  $\square$

**Stabilité de  $X_2$**  L'idée principal est de déterminer le signe de  $B_2(\tau)$  et  $A_2(\tau) - B_2(\tau)$ .

On a

$$\begin{aligned} A_2(\tau) - B_2(\tau) &= \gamma - k_0 \eta_1 e^{-\gamma q \tau} - \beta_0^* \beta_2 (2e^{-\gamma q \tau} - 1) + \frac{b_q(1-p)}{x_2^{*p}} \\ &= c - a\beta_2 + \frac{b_q(1-p)}{x_2^{*p}} \\ &= c - a \frac{1 + x_2^{*n}(1-n)}{(1 + x_2^{*n})^2} + \frac{b_q(1-p)}{x_2^{*p}} \\ &= c - \frac{a}{1 + x_2^{*n}} + \frac{anx_2^{*n}}{(1 + x_2^{*n})^2} + \frac{b_q}{x_2^{*p}} - \frac{b_q p}{x_2^{*p}}. \end{aligned}$$

Puisque  $F(x_2^*) = \frac{a}{1+x_2^{*n}} - c - \frac{b_q}{x_2^{*p}} = 0$ , on a

$$\begin{aligned}
 A_2(\tau) - B_2(\tau) &= \frac{anx_2^{*n}}{(1+x_2^{*n})^2} - \frac{b_qp}{x_2^{*p}} \\
 &= \frac{anx_2^{*n}}{(1+x_2^{*n})^2} - \frac{pa}{1+x_2^{*n}} + pc. \\
 (3.21) \quad &= \frac{pcx_2^{*2n} + [a(n-p) + 2pc]x_2^{*n} - p(a-c)}{(1+x_2^{*n})^2}.
 \end{aligned}$$

Donc,

$$(3.22) \quad A_2(\tau) - B_2(\tau) = cp \frac{(x_2^{*n} - \xi^n)(x_2^{*n} + \xi_1^n)}{(1+x_2^{*n})^2}$$

où  $\xi^n = \frac{\sqrt{\Delta^*} - a(n-p) - 2cp}{2cp}$ ,  $\xi_1^n = \frac{\sqrt{\Delta^*} + a(n-p) + 2cp}{2cp}$  et  
 $\Delta^* = a^2(n-p)^2 + 4anpc$ .

**Proposition 58.**

Pour  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ , on a  $x_2^* < \xi < 1$ .

*Démonstration.* Puisque  $n \geq 2$  et  $a > c$  (voir la Remarque 47), on déduit que  $0 < \xi < 1$ . Afin de prouver que  $x_2^* < \xi$ , il suffit de prouver que  $F(\xi) > 0$  pour tout  $b_q \in ]0, \frac{a}{2} - c]$  (voir Remarque 47).

Supposons qu'il existe  $b'_q \in ]0, \frac{a}{2} - c]$  tel que  $F(\xi) = 0$  pour  $b_q = b'_q$ , alors de (3.7) et (3.8) on obtient  $G(\xi) = 0$  pour  $b_q = b'_q$ . En d'autres termes  $\xi^p[-c\xi^n + a - c] - b'_q\xi^n - b'_q = 0$ . Donc

$$(3.23) \quad \xi^p = \frac{b'_q\xi^n + b'_q}{-c\xi^n + a - c}.$$

De (3.8) et (3.23), si  $b_q = b'_q$ , on a

$$\begin{aligned}
 H(\xi) &= -c(n+p)\xi^n - \frac{nb'_q\xi^n[-c\xi^n + a - c]}{b'_q\xi^n + b'_q} + p(a-c), \\
 (3.24) \quad &= -\frac{cp\xi^{2n} + [a(n-p) + 2pc]\xi^n - p(a-c)}{\xi^n + 1}.
 \end{aligned}$$

De (3.21), on a  $H(\xi) = 0$  pour  $b_q = b'_q$ . Ceci implique que  $\xi = \alpha$  pour  $b_q = b'_q$ . Alors  $0 = F(\xi) = F(\alpha) > 0$  pour  $b_q = b'_q$ , ce qui est impossible. Donc, on déduit que  $F(\xi) \neq 0$  pour tout  $b_q \in ]0, \frac{a}{2} - c]$ . Donc, on a  $F(\xi) < 0$ , ou bien  $F(\xi) > 0$  pour tout  $b_q \in ]0, \frac{a}{2} - c]$ . Puisque pour  $b_q = 0$ , on a  $F(\xi) = \frac{a}{1+\xi^n} - c > 0$ , alors  $F(\xi) > 0$  pour tout  $b_q \in ]0, \frac{a}{2} - c]$ . Par Conséquent,  $x_2^* < \xi$  pour tout  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ .  $\square$

On a le résultat suivant.

**Théorème 59.**

Si  $(H_2)$  est satisfaite, alors  $X_2$  est instable pour tout  $\tau \in [0, \bar{\tau}]$ .

*Démonstration.*  $(H_2)$  donne  $B(\tau) = B_2(\tau) > 0$ . De la Proposition 58, on obtient  $A(\tau) - B(\tau) = A_2(\tau) - B_2(\tau) < 0$ . En utilisant la Proposition 50, on conclut l'instabilité de  $X_2$ .  $\square$

On suppose, dans ce qui suit, que  $\beta_0^* > \max\left(\gamma + r_0(P^*) - k_0\eta_1, \frac{2nk_0\eta_1}{(n-1)^2}\right)$ . On va utiliser une méthode qui consiste à vérifier la stabilité de  $X_1$  pour  $\tau = 0$ , et ensuite on utilise un argument de continuité pour vérifier le changement de stabilité de  $X_1$ . Comme,

L'équilibre  $X_1$  ne peut changer de stabilité que si des valeurs propres imaginaires pures apparaissent.

**Lemme 60.** Si  $\tau = 0$ , l'état d'équilibre  $X_1$  est localement asymptotiquement stable.

*Démonstration.* Prenons  $\tau = 0$  dans (3.16), alors

$$\lambda + A_1(0) - B_1(0) = 0,$$

c'est à dire

$$\lambda = -(A_1(0) - B_1(0))$$

Or  $A_1(0) - B_1(0) > 0$ , on en déduit que la seule valeur propre de l'équation (3.16) est alors négative. Ainsi, l'état d'équilibre non trivial  $X_1$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau = 0$ .  $\square$

**Remarque 61.**  $\lambda = 0$  ne peut pas être une racine caractéristique de (3.16).

En effet, si  $\lambda = 0$  est une solution de (3.16) alors  $A_1(\tau) - B_1(\tau) = 0$ , ce qui contredit  $A_1(\tau) - B_1(\tau) > 0$  pour tout  $\tau \in [0, \bar{\tau}]$ .

Ensuite, quand  $\tau \in [0, \bar{\tau})$  augmente, la stabilité de  $X_1$  ne peut changer que si une racine de l'équation caractéristique intersecte l'axe des imaginaires purs. C'est la raison pour laquelle, nous commençons par regarder l'existence des racines imaginaires pures  $\pm i\omega$ ,  $\omega \in \mathbb{R}$ . Remarquons que si  $\lambda$  est une racine de l'équation caractéristique (3.16), son conjugué  $\bar{\lambda}$  est aussi racine de l'équation caractéristique. Donc, on peut se limiter aux valeurs imaginaires pures  $i\omega$ ,  $\omega > 0$ . Si on sépare la partie réelle et la partie imaginaire dans l'équation caractéristique (3.16), on obtient

$$(3.25) \quad \begin{cases} A_1(\tau) - B_1(\tau) \cos(\omega\tau) & = 0, \\ \omega + B_1(\tau) \sin(\omega\tau) & = 0. \end{cases}$$

Le système (3.25) est équivalent à

$$(3.26) \quad \begin{cases} \cos(\omega\tau) &= \frac{A_1(\tau)}{B_1(\tau)}, \\ \sin(\omega\tau) &= -\frac{\omega}{B_1(\tau)}. \end{cases}$$

Par conséquent, en ajoutant les carrés des deux membres de l'équation (3.26), des valeurs propres purement imaginaires  $i\omega$  de 3.16 devons satisfaire

$$(3.27) \quad \omega^2(\tau) = B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau).$$

De ceci, une condition nécessaire pour que l'équation (3.16) admette des racines purement imaginaires est que  $B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau) > 0$ .

Examinons à présent le signe de  $B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau)$  sur  $[0, \bar{\tau})$ .

Puisque pour tout  $\tau$  sur  $[0, \bar{\tau}[$ , on a  $B_1(\tau) - A_1(\tau) < 0$ , reste alors à chercher le signe de  $B_1(\tau) + A_1(\tau)$ .

$$A_1(\tau) + B_1(\tau) = \gamma + r_0(P^*) + \beta_0^* \beta_1 + e^{-\gamma_Q \tau} [2\beta_0^* \beta_1 + k_0 \eta_1].$$

Avec

$$\beta_1(\tau) = \frac{1 + (1 - n)x^n}{(1 + x^n)^2}.$$

Posons,

$$b_0 = r_0(P^*), \quad \Gamma = \gamma + b_0 \text{ et } S = (n - 1)\beta_0^* \Gamma + n\Gamma^2.$$

Alors

$$\beta^* \beta_1(\tau) = \frac{[k_0^2 \eta_1^2 n - 2\beta^* k_0 \eta_1 (1 - n)]e^{-2\gamma_Q \tau} + [2\beta_0^* \Gamma (1 - n) - 2\Gamma k_0 \eta_1 n + \beta_0^* k_0 \eta_1 (1 - n)]e^{-\gamma_Q \tau} + S}{\beta^* (e^{-\gamma_Q \tau} - 1)^2}.$$

$$\begin{aligned} B_1(\tau) + A_1(\tau) &= [4\beta_0^* k_0 \eta_1 + 2k_0^2 \eta_1^2] n e^{-3\gamma_Q \tau} \\ &\quad + [-(4n - 8)\beta_0^* \Gamma - 4\beta_0^* k_0 \eta_1 - 4n k_0 \eta_1 \gamma + k_0^2 \eta_1^2 n] e^{-2\gamma_Q \tau} \\ &\quad + [2n\Gamma^2 - 4\beta_0^* \Gamma - 2n\Gamma k_0 \eta_1 - (n - 2)\beta_0^* k_0 \eta_1] e^{-\gamma_Q \tau} \\ &\quad + n\beta_0^* \Gamma + n\Gamma^2. \end{aligned}$$

Notons

$$\begin{aligned} F &= (2k_0^2\eta_1^2 + 4\beta_0^*k_0\eta_1)n = F_1n, \\ G &= -[4\beta_0^*\Gamma + 4k_0\eta_1\Gamma - k_0^2\eta_1^2]n + 8\beta_0^*\Gamma - 4\beta_0^*k_0\eta_1 = -G_1n + G_2, \\ K &= [2\Gamma^2 - 2\Gamma k_0\eta_1 - \beta_0^*k_0\eta_1]n - [4\beta_0^*\Gamma - 2\beta_0^*k_0\eta_1] = K_1n - \frac{1}{2}G_2, \\ L &= [\beta_0^*\Gamma + \Gamma^2]n. \end{aligned}$$

Avec

$$\begin{aligned} F_1 &= 2k_0^2\eta_1^2 + 4\beta_0^*k_0\eta_1, \\ G_1 &= 4\beta_0^*\Gamma + 4k_0\eta_1\Gamma - k_0^2\eta_1^2, \\ G_2 &= 8\beta_0^*\Gamma - 4\beta_0^*k_0\eta_1, \\ K_1 &= 2\Gamma^2 - 2\Gamma k_0\eta_1 - \beta_0^*k_0\eta_1. \end{aligned}$$

On a

$$(3.28) \quad B_1(\tau) + A_1(\tau) = Fe^{-3\gamma_Q\tau} + Ge^{-2\gamma_Q\tau} + Ke^{-\gamma_Q\tau} + L.$$

D'où

$$(3.29) \quad (B_1)'(\tau) + (A_1)'(\tau) = -3F\gamma_Qe^{-3\gamma_Q\tau} - 2G\gamma_Qe^{-2\gamma_Q\tau} - K\gamma_Qe^{-\gamma_Q\tau}$$

$$(3.30) \quad = -\gamma_Qe^{-\gamma_Q\tau}[3Fe^{-2\gamma_Q\tau} + 2Ge^{-\gamma_Q\tau} + K].$$

$$\Delta = G^2 - 3FK$$

alors

$$\Delta = (-G_1n + G_2)^2 - 3F_1n(K_1n - \frac{1}{2}G_2)$$

donc

$$\Delta = (G_1^2 - 3F_1K_1)n^2 + (\frac{3}{2}F_1G_2 - 2G_1G_2)n + G_2^2$$

$$\Delta_n = \frac{3G_2^2F_1}{2}[16(\gamma + b)^2 - (32k_0\eta_1 + 16\beta_0^*)\Gamma + 7k_0^2\eta_1^2 - 2\beta_0^*k_0\eta_1]$$

$$\Delta'_\Gamma = (8\beta_0^* + 16k_0\eta_1)^2 - 16(7k_0^2\eta_1^2 - 2\beta_0^*k_0\eta_1),$$

$$\Delta'_\Gamma = 64(\beta_0^*)^2 + 144(k_0\eta_1)^2 + 288k_0\eta_1\beta_0^*,$$

$$\Delta'_\Gamma > 0,$$

Donc

$$\Gamma_1 = \frac{8\beta_0^* + 16k_0\eta_1 - \sqrt{\Delta'_\Gamma}}{16}$$

et

$$\Gamma_2 = \frac{8\beta_0^* + 16k_0\eta_1 + \sqrt{\Delta'_\Gamma}}{16}.$$

On a  $\Gamma_1 < k_0\eta_1$  et  $\Gamma_2 > k_0\eta_1 + \beta_0^*$ .

alors  $\Delta_n < 0$ . Par conséquent,  $\Delta > 0$ .

L'équation (3.30) admet au moins deux solutions

$$\tau'_1 = -\frac{1}{\gamma_Q} \ln\left[\frac{-G + \sqrt{\Delta}}{3F}\right] \quad \text{et} \quad \tau'_2 = -\frac{1}{\gamma_Q} \ln\left[\frac{-G - \sqrt{\Delta}}{3F}\right].$$

On a  $\tau'_1 < \bar{\tau} < \tau'_2$ .

En effet,  $\tau'_1 < \bar{\tau} < \tau'_2$  est équivalent à  $-\gamma_Q\tau'_1 > -\gamma_Q\bar{\tau} > -\gamma_Q\tau'_2$ . Alors  $e^{-\gamma_Q\tau'_1} > e^{-\gamma_Q\bar{\tau}} > e^{-\gamma_Q\tau'_2}$ .

Ceci entraîne que  $\frac{-G + \sqrt{\Delta}}{3F} > \frac{\beta + \Gamma}{2\beta + k_0\eta_1} > \frac{-G - \sqrt{\Delta}}{3F}$ .

Alors

$$(3.31) \quad \sqrt{\Delta} > 6k_0\eta_1n(\beta + \Gamma) + G > -\sqrt{\Delta}.$$

Donc (3.31) est équivalente à

Donc

$$|6k_0\eta_1n(\beta + \Gamma) + G| < \sqrt{\Delta},$$

Alors

$$[6k_0\eta_1n(\beta + \Gamma) + G]^2 < \Delta.$$

D'où

$$G^2 - 3FK > 36k_0^2\eta_1^2n^2(\beta + \Gamma)^2 + G^2 + 12k_0\eta_1n(\beta + \Gamma)G.$$

Ainsi,

$$-6k_0\eta_1n(k_0\eta_1 + 2\beta)K > 36k_0^2\eta_1^2n^2(\beta + \Gamma)^2 + 12k_0\eta_1n(\beta + \Gamma)G$$

Par suite

$$-(k_0\eta_1 + 2\beta)K > 6k_0\eta_1n(\beta + \Gamma)^2 + 2(\beta + \Gamma)G.$$

Par conséquent,

$$-(K_1n - \frac{1}{2}G_2)(k_0\eta_1 + 2\beta_0) > 6k_0\eta_1n(\beta + \Gamma)^2 + 2(\beta + \Gamma)(-G_1n + G_2).$$



Ainsi,

$$[-K_1(k_0\eta_1 + 2\beta_0) - 6k_0\eta_1(\beta + \Gamma)^2 + 2(\beta + \Gamma)G_1]n > G_2[2(\beta + \Gamma) - \frac{1}{2}k_0\eta_1 - \beta].$$

On a

$$\beta[2\Gamma - k_0\eta_1][2\Gamma + k_0\eta_1 + 4\beta]n > G_2[2(\beta + \Gamma) - \frac{1}{2}k_0\eta_1 - \beta].$$

Ainsi

$$\begin{aligned} \beta[2\Gamma - k_0\eta_1][2\Gamma + k_0\eta_1 + 4\beta]n &> 4\beta[2\Gamma - k_0\eta_1] \\ &\times [2\beta + 2\Gamma - \frac{1}{2}k_0\eta_1 - \beta]. \end{aligned}$$

D'où

$$[2\Gamma + k_0\eta_1 + 4\beta]n > 4[\beta + 2\Gamma - \frac{1}{2}k_0\eta_1].$$

Alors

$$[2\Gamma + k_0\eta_1 + 4\beta]n > [4\beta + 8\Gamma - 2k_0\eta_1].$$

Ce qui conduit à

$$[2\Gamma + k_0\eta_1 + 4\beta]n - [4\beta + 8\Gamma - 2k_0\eta_1] > 0,$$

il en découle

$$2\Gamma(n - 4) + k_0\eta_1(n + 2) + 4\beta(n - 1) > 0.$$

Par conséquent  $\tau'_1 < \bar{\tau} < \tau'_2$ .

En effet  $B_1(\bar{\tau}) + A_1(\bar{\tau}) = 2(\Gamma + \beta_0^*) > 0$ ,

ce qui entraîne que

$$B_1(0) + A_1(0) < 0,$$

alors il existe un unique

$$\tau^* \in [0, \bar{\tau}[ \text{ tel que } B_1(\tau^*) + A_1(\tau^*) = 0$$

$$\text{et } B_1(\tau) + A_1(\tau) < 0 \text{ pour tout } \tau \in [0, \tau^*[$$

et  $B_1(\tau) + A_1(\tau) > 0$  pour tout  $\tau \in ]\tau^*, \bar{\tau}[$ .

Soit

$$(H_3) : n > \frac{\beta_0^*[2(\gamma + b) - k_0\eta_1]}{3(\gamma + b - k_0\eta_1)[\beta_0^* - (\gamma + b - k_0\eta_1)]} \quad \text{et } n > 1.$$

**Théorème 62.** Si  $(H_3)$  est satisfaite alors  $B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau) > 0$  pour tout  $\tau \in [0, \tau^*[$  et  $B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau) < 0$  pour tout  $\tau \in ]\tau^*, \bar{\tau}[$ .

*Démonstration.* Si  $(H_3)$  est satisfaite alors  $B_1(0) + A_1(0) < 0$  ceci implique que  $B_1^2(0) - A_1^2(0) > 0$ . Alors  $B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau) > 0$  pour tout  $\tau \in [0, \tau^*[$  et  $B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau) < 0$  pour tout

$\tau \in ]\tau^*, \bar{\tau}[$ .

□

En substituant l'expression de  $\omega$  dans (3.26), on obtient

$$(3.32) \quad \cos\left(\tau\sqrt{B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau)}\right) = \frac{A_1(\tau)}{B_1(\tau)},$$

$$(3.33) \quad \sin\left(\tau\sqrt{B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau)}\right) = -\frac{\sqrt{B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau)}}{B_1(\tau)}.$$

Puisque pour tout  $\tau \in [0, \tau^*[$ , on a  $B_1(\tau) < A_1(\tau)$  et  $B_1(\tau) < -A_1(\tau)$  alors  $B_1(\tau) < 0$ . Par conséquent, il s'ensuit de (3.32) avec  $\sin\left(\tau\sqrt{B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau)}\right) > 0$  que

$$(3.34) \quad \tau\sqrt{B^2(\tau) - A^2(\tau)} = \arccos\left(\frac{A_1(\tau)}{B_1(\tau)}\right) + 2l\pi, l \in \mathbb{N}.$$

Réciproquement, puisque

$$\arccos y = \begin{cases} \arcsin(\sqrt{1-y^2}), & \text{if } y \geq 0 \\ \pi - \arcsin(\sqrt{1-y^2}), & \text{sinon} \end{cases}$$

on a

$$\sin\left(\arccos\frac{A_1(\tau)}{B_1(\tau)}\right) = \sqrt{1 - \left(\frac{A_1(\tau)}{B_1(\tau)}\right)^2} = -\frac{\sqrt{B^2(\tau) - A^2(\tau)}}{B_1(\tau)} = -\frac{\omega(\tau)}{B_1(\tau)}.$$

Posons

$$\tau_l(\tau) = \frac{\arccos\left(\frac{A_1(\tau)}{B_1(\tau)}\right) + 2l\pi}{\omega(\tau)}.$$

Les valeurs de  $\tau$ , pour lesquelles  $\omega(\tau) = \sqrt{B^2(\tau) - A^2(\tau)}$  est une solution de (3.34), sont les racines de la fonction

$$(3.35) \quad S_l(\tau) = \tau - \tau_l(\tau), \quad l \in \mathbb{N}.$$

Il en découle du Lemme suivant les propriétés des fonctions  $S_l(\tau)$ .

**Lemme 63.** *Soit  $\tau \in [0, \tau^*)$ , alors,*

1. *Ou bien,  $S_l$  est négative,*
2. *Ou bien  $S_l$  admet un nombre pair de zéros.*

*D'autre part, pour tout  $l \in \mathbb{N}$ , et  $\tau \in [0, \tau^*)$ , on a  $S_{l+1}(\tau) < S_l(\tau)$ .*

*Démonstration.* Notons que  $\lim_{\tau \rightarrow \tau^*} \arccos \frac{A_1(\tau^*)}{B_1(\tau^*)} = \pi$  et  $\lim_{\tau \rightarrow \tau^*} \sqrt{B_1^2(\tau) - A_1^2(\tau)} = 0$ .

Alors  $\lim_{\tau \rightarrow \tau^*} \tau_l(\tau) = +\infty$ . Ainsi

$$\begin{aligned} \lim_{\tau \rightarrow \tau^*} S_l(\tau) &= \lim_{\tau \rightarrow \tau^*} \tau - \tau_l(\tau) = \tau^* - \infty < 0 \\ S_l(0) &= 0 - \tau_l(0) < 0 \quad (\omega(\tau) > 0). \end{aligned}$$

D'où, soit  $S_l$  est négative, soit  $S_l$  admet un nombre pair de zéros.

On a

$$\begin{aligned} S_{l+1}(\tau) - S_l(\tau) &= \tau - \frac{\arccos \frac{A_1(\tau)}{B_1(\tau)} + 2\pi(l+1)}{\omega(\tau)} - \tau + \frac{\arccos \frac{A_1(\tau)}{B_1(\tau)} + 2\pi(l)}{\omega(\tau)} \\ &= \frac{-2\pi}{\omega(\tau)} < 0. \end{aligned}$$

Donc  $S_{l+1} < S_l$ .

□

**Lemme 64.** Soit  $\pm i\omega(\tau_c)$ , avec  $w(\tau_c) > 0$ , un couple de racines imaginaire pure de (3.16), lorsque  $\tau = \tau_c$ . Donc  $\pm i\omega$  sont des racines simples de (3.16) telles que

$$(3.36) \quad \text{sign} \left\{ \frac{dRe(\lambda)}{d\tau} \Big|_{\lambda=i\omega} \right\} = \text{sign} \{ [A(\tau_c) + B^2(\tau_c)\tau_c] \omega \omega' + \omega^2 [B^2(\tau_c)] - A'(\tau_c) \}.$$

$$(3.37) \quad + \omega^2 [B^2(\tau_c)] - A'(\tau_c) \}.$$

Alors,

$$(3.38) \quad \text{sign} \left\{ \frac{dRe(\lambda)}{d\tau} \Big|_{\lambda=i\omega} \right\} = \text{sign} \left\{ \frac{dS_l(\tau)}{d\tau} \Big|_{\lambda=i\omega} \right\}$$

*Démonstration.* Soit  $K(\lambda, \tau) = \lambda + A_1(\tau) - B_1(\tau)e^{-\lambda\tau}$ .

$$\text{On a} \quad \frac{\partial K(\lambda, \tau)}{\partial \lambda} = 1 + B_1(\tau)\tau e^{-\lambda\tau} = 1 + \tau[\lambda + A_1(\tau)] = 1 + \tau A_1(\tau) + \lambda\tau.$$

$$\text{Alors} \quad \frac{\partial K(\lambda, \tau)}{\partial \lambda} \Big|_{\lambda=i\omega(\tau_c)} = 1 + \tau_c A_1(\tau_c) + i\omega(\tau_c)\tau_c \neq 0.$$

Donc d'après le théorème des fonctions implicites, il existe un voisinage  $V$  de  $i\omega(\tau_c)$  dans  $\mathbb{C}$  et il existe un voisinage  $U$  de  $\tau_c$  dans  $\mathbb{R}$  et une fonction  $g : V \rightarrow U$  satisfaisant :

1.  $g(\tau_c) = i\omega(\tau_c)$ ,
2.  $K(\lambda, \tau) = 0$ ,  $\tau \in V$ ,
3. Si  $(\lambda, \tau) \in U \times V$  et  $K(\lambda, \tau) = 0$ , alors  $\lambda = g(\tau)$ .

En plus,

$$g'(\tau) = \frac{d\lambda(\tau)}{d\tau} = -\frac{\frac{\partial K(\lambda, \tau)}{d\tau}}{\frac{\partial K(\lambda, \tau)}{d\lambda}}. \text{ i.e}$$

$$(3.39) \quad \frac{d\lambda}{d\tau} = \frac{-A'_1(\tau) + B'_1(\tau) \exp\{-\lambda\tau\} - B_1(\tau) \exp\{-\lambda\tau\}\lambda}{1 + B_1(\tau) \exp\{-\lambda\tau\}\tau}.$$

Il convient de considérer  $\left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1}$ .

D'où,

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} &= \frac{\exp\{\lambda\tau\} + B(\tau)\tau}{-A'(\tau) \exp\{\lambda\tau\} + B'(\tau) - B(\tau)\lambda} \\ \left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} \Big|_{\lambda=i\omega} &= \frac{A - i\omega + B^2\tau}{-A'(A - i\omega) + BB' - i\omega B^2} \\ &\quad \frac{A + B^2\tau - i\omega}{BB' - AA' + i\omega A' - i\omega B^2}. \\ \left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} \Big|_{\lambda=i\omega} &= \frac{A + B^2\tau - i\omega}{\omega\omega' + i\omega[A' - B(\tau)^2]}. \end{aligned}$$

$$(3.40) \quad \operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} = \frac{\omega\omega'(A + B^2\tau_c) + \omega^2(B^2(\tau_c) - A'(\tau_c))}{(\omega\omega')^2 + \omega^2[A' - B(\tau_c)^2]^2}.$$

Notons que

$$\operatorname{signe} \left\{ \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau} \right\} = \operatorname{signe} \left\{ \operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} \right\}.$$

On obtient,

$$(3.41) \quad \operatorname{sign} \left\{ \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau} \Big|_{\lambda=i\omega} \right\} = \operatorname{sign} \{ [A(\tau_c)$$

$$(3.42) \quad + B^2(\tau_c)\tau_c] \omega\omega' + \omega^2[B^2(\tau_c) - A'(\tau_c)] \}.$$

Posons  $\theta := \arccos \frac{A_1(\tau)}{B_1(\tau)}$

En dérivant (3.35) par rapport à  $\tau$  on obtient

$$\begin{aligned} \frac{dS_l(\tau)}{d\tau} &= 1 - \frac{\theta'\omega - \omega'(\theta + 2k\pi)}{\omega^2} \\ &= \frac{\omega^2 - \theta'\omega + \omega'(\theta + 2k\pi)}{\omega^2} \end{aligned}$$

D'où

$$\left. \frac{dS_l(\tau)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_c} = \frac{\omega^2 - \theta'\omega + \omega'\omega\tau_c}{\omega^2}$$

□

On a

$$(3.43) \quad \left. \frac{dS_l(\tau)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_c} = \frac{B(\tau_c)^2\omega^2 + \omega\omega'B(\tau_c)^2\tau_c - A'(\tau_c)\omega^2 + A(\tau_c)\omega\omega'}{B(\tau_c)^2\omega^2}.$$

D'où

$$(3.44) \quad \text{sign} \left\{ \left. \frac{dS_l(\tau)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_c} \right\} = \text{sign} \left\{ \omega\omega'[A(\tau_c) + B(\tau_c)^2\tau_c] + \omega^2[B(\tau_c)^2 - A'(\tau_c)] \right\}$$

$$(3.45) \quad = \text{sign} \left\{ \left. \frac{d\text{Re}(\lambda)}{d\tau} \right|_{\lambda=i\omega} \right\}$$

Soient,

$$(H_4) \quad \forall \tau \in [0, \tau^*[ , S_0(\tau) < 0.$$

$$(H_5) \quad \forall \tau \in [0, \tilde{\tau}_1[ \cup ]\tilde{\tau}_2, \tau^*[ , S_0(\tau) < 0, \text{ et } \forall \tau \in ]\tilde{\tau}_1, \tilde{\tau}_2[ S_0(\tau) > 0 \text{ où } \tilde{\tau}_1, \tilde{\tau}_2 \text{ sont les racines de l'équation } S_0(\tau) = 0.$$

**Théorème 65.** Si  $\beta_0^* > \max(\gamma + r(P^*) - k_0\eta_1, \frac{2nk_0\eta_1}{(n-1)^2})$ ,  $(H_3)$  et  $(H_4)$  sont satisfaites, alors l'équilibre  $X_1$  est asymptotiquement stable pour tout  $\tau \in [0, \tau^*[$ .

*Démonstration.* Si  $(H_4)$  est satisfaite, alors  $S_0$  ne possède pas de racine positive dans l'intervalle  $(0, \tau^*)$ , et par conséquent l'équation caractéristique (3.16) n'a pas de racine imaginaire pure. Comme l'équilibre  $X_1$  est localement asymptotiquement stable lorsque  $\tau = 0$  alors il reste asymptotiquement stable pour tout  $\tau \in [0, \tau^*[$ . □

**Théorème 66.** Si  $\beta_0^* > \max(\gamma + r(P^*) - k_0\eta_1, \frac{2nk_0\eta_1}{(n-1)^2})$ ,  $(H_3)$  et  $(H_5)$  sont satisfaites, alors l'équilibre  $X_1$  est localement asymptotiquement stable  $\forall \tau \in [0, \tilde{\tau}_1[ \cup ]\tilde{\tau}_2, \tau^*[$  et instable  $\forall \tau \in ]\tilde{\tau}_1, \tilde{\tau}_2[$ .

*Démonstration.* D'après le lemme (64) et  $(H_5)$  on a  $\text{signe} \left\{ \left. \frac{d\text{Re}(\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tilde{\tau}_1} \right\} = \text{signe} \left\{ \left. \frac{dS_l(\tau)}{d\tau} \right|_{\tau=\tilde{\tau}_1} \right\} > 0$ . Comme pour  $\tau = 0$   $X_1$  est asymptotiquement stable alors il reste asymptotiquement stable pour tout  $\tau \in [0, \tilde{\tau}_1[$  et puisque  $\text{signe} \left\{ \left. \frac{dS_l(\tau)}{d\tau} \right|_{\tau=\tilde{\tau}_2} \right\} < 0$ , alors  $X_1$  est instable pour tout  $\tau \in ]\tilde{\tau}_1, \tilde{\tau}_2[$  et asymptotiquement stable pour tout  $\tau \in ]\tilde{\tau}_2, \tau^*[$ . □

## Conclusion

Dans cet article, nous étudions un modèle mathématique de Leucémie inspiré des travaux de [85] et [43]. L'existence et l'unicité d'équilibre ont été établies selon le paramètre  $q \in ]-1, 0]$ . pour  $q = 0$ , nous avons prouvé l'existence de l'état stationnaire trivial  $X_0$ , pour un paramètre de retard  $\tau \geq 0$  et la présence d'un état stable  $X_1$  qui existe pour  $\tau \in [0, \bar{\tau}]$ . De plus, nous avons déterminé que l'état stable trivial est stable pour  $\tau > \bar{\tau}$  et instable pour  $0 \leq \tau \leq \bar{\tau}$ . dans l'autre cas,  $X_1$  est stable pour tout  $0 \leq \tau \leq \bar{\tau}$ . pour  $q \neq 0$  nous établissons l'existence de trois états d'équilibre  $X_0$ ,  $X_2$  et  $X_3$  pour  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ . Nous avons prouvé la stabilité de  $X_3$  et l'instabilité de  $X_2$  pour tout  $\tau \in ]0, \tilde{\tau}]$ .

Pour étudier la stabilité de  $X_0$  (pour  $q \neq 0$ ), il faut d'abord prouver l'unicité à  $X_0$ . Ce n'est pas supposé en raison de la convenue de dans Lipschitz causée par le terme  $Q^{q+1}$ . pour le travail futur, nous prévoyons d'étudier l'unicité conditions à  $X_0$  et les bifurcations possibles de solutions périodiques à certains spécifiques Valeurs du paramètre de retard  $\tau$ , et également simulations numériques.

# Conclusions et perspectives

---

Dans cette thèse, nous avons considéré un modèle mathématiques sur la leucémie avec traitement médicale. Nous avons fait une analyse mathématique du modèle en question, pour obtenir les conditions suffisantes qui garantissent l'existence globale des solutions du système d'équations différentielles à retard décrivant notre modèle. Puis nous avons trouvé les états d'équilibre en fonction des paramètres du modèle, en particulier par rapport au retard. Enfin nous avons étudié la stabilité des équilibres en fonction des paramètres. Pour cela, il fallait analyser des équations transcendantes, dits aussi quasi-polynomiales contenant des polynômes et des fonctions exponentielles. L'étude de ces équations nous a amener à étudier au chapitre trois, avec beaucoup de détails les équations caractéristiques liées, à certains équations différentielles à retard.

L'étude de ces équations nous a permis de tirer des conclusion pour pouvoir réduire ou éradiquer la maladie.

Dans nos projets futurs, nous prévoyons de considérer des cas un peu plus compliqué, mais qui seraient plus réalistes, il s'agit des cas des modèles structurés en age, et le cas du contrôle optimal.

# Bibliographie

---

- [1] M. Adimy and L. Pujo-Menjouet, A singular transport model describing cellular division, *C. R. Acad. Sci, Paris 332 série I*, (2001) 1071-1076.
- [2] M. Adimy and F. Crauste, Global stability of a partial differential equation with distributed delay due to cellular replication, *Nolinear Analysis*, 54 (2003) 1469-1491.
- [3] M. Adimy and L. Pujo-Menjouet, Asymptotic behaviour of a singular transport equation modelling cell division, *Discret Cont. Dyn. Syst. Ser, B 3* (2003) 439-456.
- [4] M. Adimy and F. Crauste, Existence, positivity and stability for a nonlinear model of cellular proliferation, *Nonlinear Analysis, Real World Applications*, 6(2) (2005) 337-366.
- [5] M. Adimy, F. Crauste and L. Pujo-Menjouet, On the stability of a maturity structured model of cellular proliferation, *Discret, Cont. Dyn. Sys. Ser, A*, 12(3) (2005) 501-522.
- [6] M. Adimy, F. Crauste and S. Ruan, Mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia, *SIAM J. Appl. Math*, 65(4) (2005) 1328–1352.
- [7] M. Adimy, F. Crauste and S. Ruan, Stability and Hopf bifurcation in a mathematical model of pluripotent stem cell dynamics, *Nonlinear Analysis, Real World Applications*, 6(4) (2005) 651-670.
- [8] M. Adimy and C. Marquet, Asymptotic behavior and stability switch for a mature-immature model of cell differentiation *Nolinear Analysis, Real World Applications*, 11 (4) (2010) 2913–2929.
- [9] M. Adimy et F. Crauste, Delay Differential Equations et Autdansomous Oscillatidans in Hematopoietic Stem Cell Dynamics Modelling, *Math. Model. Nat. Phen*, 7 (6) (2012) 1–22.
- [10] P.W Andrews and M.M. Matin Embryonic Stem (ES) cells and embryonic carcinoma (EC) cells : opposite sides of the same coin, *Biochem Soc Trans*, 33(6) (2005) 1526-30.
- [11] J. Bélair, M.C. Mackey and J.M. Mahaffy, Age-structured and two-delay models for erythropoiesis, *Math. Biosci*, 128 (1995) 317-346.
- [12] C.T.H, Baker, C.A.H Paul, and D.R. Willé, bibliography on the numerical solution of delay differential equations, *Numerical Analysis Report 269*, Mathematics Department, University of Manchester, U.K., (1995).



- 
- [13] C.T.H Baker, C.A.H Paul and D.R. Willé, Issues in the numerical solution of evolutionary delay differential equations, *Adv. Comput. Math*, 3 (1995) 171-196.
- [14] C.T.H Baker and C.A.H Paul, global convergence theorem for a class of parallel continuous explicit Runge-Kutta methods and vanishing lag delay differential equations, *SIAM J. Numer. Anal*, 33 (1996) 1559–1576.
- [15] J. Beckmann, S. Scheitza, P. Wernet, JC Festcher and B.Gielbel, Asymmetric cell division within the human hematopoietic stem et progenitor cell compartment : identification of asymmetrically segregating proteins, *Blood* 109, 12 (2007) 5494-5501.
- [16] A. Bongos, C.Y Fong, and S Ratnam Isolement and culture of inner mass cells from humain blastocysts. *Hum Reprod*, 9 (1994) 2110-7
- [17] C. M. Booth, L. M. Matukas, G. A. Tomlinson, A. R. Rachlis, D. B. Rose and H. A. Dwosh, Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the Greater Toronto area. *JAMA* 289(2003) 2801-10.
- [18] D. Căndea, A. Halanay et I.R. Radulescu, Stability analysis in a model pour stem-like hematopoietic cells dynamics in leukemia under treatment, 1-2 (2013) 5, 148-176.
- [19] N.G. CHEBOTAREV, N. G. and N.M. MEYMAN, Problems of Routh-Hurwitz for polynomials and entire functions. (1949) *Trudy Mat. Instituta im. V.A. Steklova*, (XXVI) (en russe).
- [20] K.L. Cook and Z. Grossman Discrete delay,distributed delay and stability switches,*J.Math.Anal.Appl*, 86 (1982) 592-627.
- [21] K.L. Cook,and P.Van Den Driesche On zero of some transcendental equations, *Funkcialaj Ekvacioj*, 29 (1986) 77-90.
- [22] C. Colijn and M.C. Mackey, A mathematical model de hematopoiesis - I. Periodic chronic myelogenous leukemia, *J. Theor. Biol*, 237, (2) (2005), 117-132.
- [23] J.B. Conway, *Functions of one complex variable*. Graduate Texts in Mathematics, 11. Springer-Verlag, New York-Heidelberg, (1973).
- [24] E. Beretta and Y. Kuang, Geometric stability switch criteria in delay differential systems with delay dependent parameters,*SIAM J. Math. Anal*, 33(5) (2002) 1144-1165.
- [25] S. Bernard, J. Bélair and M.C. Mackey, Oscillations in cyclical neutropenia : New evidence based on mathematical modeling, *J. Theor. Biol*, 223 (2003) 283-298.
- [26] F.J. Burns and I.F. Tannock, On the existence of a  $G_0$  phase in the cell cycle, *Cell Tissue Kinet*, 19 (1970) 321–334.
- [27] J. Dieudonné, *Foundations of Modern Analysis*, Academic Press,New-York, (1960).
- [28] Jean Dieudonné, *Calcul infinitésimal*, Hermann, (1968)

- 
- [29] D Dingli and F. Michor, Successful therapy must eradicate cancer stem cells. *Stem Cells*, 24 (12) (2006), 2603-2610.
- [30] N. Le Douarin, Thérapie cellulaire régénérative. *C. R. Biologies*, 330 (2007), 457-464
- [31] J. Dyson, R. Vilella-Bressan and G.F. Webb, A singular transport equation modeling a proliferating maturity structured cell population, *Can. Appl. Math. Quart*, 4, (1996), 65-95.
- [32] M.J. Evans and M.H. Kaufman Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos, *Nature*, 292 (1981), 154-6
- [33] J. Dyson, R. Vilella-Bressan and G.F. Webb, A nonlinear age and maturity structured model of population dynamics. I : Basic theory, *J. Math. Anal. Appl*, 242 (1) (2000) 93-104.
- [34] J. Dyson, R. Vilella-Bressan and G.F. Webb, A nonlinear age and maturity structured model of population dynamics. II : Chaos., *J. Math. Anal. Appl*. 242 (2) (2000) 255-270.
- [35] J. Dyson, R. Vilella-Bressan and G.F. Webb, Asynchronous exponential growth in an age structured population of proliferating and quiescent cells, *Math. Biosci*, 177-178 (2002) 73-83.
- [36] P. Fortin and M.C. Mackey, Periodic chronic myelogenous leukemia : Spectral analysis of blood cell counts and etiological implications, *Brit. J. Haematol*, 104 (1999) 336-345.
- [37] J. Foo, M.W. Drummond, B. Clarkson, T. Holyoake and F. Michor, Eradication of chronic myeloid leukemia stem cells : a novel mathematical model predicts no therapeutic benefit of adding G-CSF to Imatinib. *PLoS Computational Biology*, Public Library of Science (PLoS), 5 (2009), 370-387
- [38] S. Faderl, M. Talpaz, Z. Estrov, S. O'Brien, R. Kurzrock and H. Kantarjian, The biology of chronic myeloid leukemia. *New Engl. J. Med*. 341 3 (1999) 164-172.
- [39] J. Foo, M.W. Drummond, B. Clarkson, T. Holyoake and F. Michor, Eradication of chronic myeloid leukemia stem cells : A novel mathematical model predicts no therapeutic benefit de adding G-CSF to imatinib, *PLOS Comput Biol*, 5 9 (2009) 256-270.
- [40] H.I. Freedman, and Y. Kuang Stability switches in linear scalar neutral delay equation, *Funkcialaj Ekvacioj* 34, (1991) 187-209.
- [41] H. Gorecki, S. Fuksa, P. Grabowski, and KORYTOWSKI Analysis and synthesis of time-delay systems John Wiley and Sons, Chichester and PWN-Polish Scientific Publishers, Warszawa. (1989).

- 
- [42] K. Gopalsamy, Stability and oscillations in delay differential equations of population dynamics, Mathematics and its Applications 74, Kluwer Academic Publishers Group, Dordrecht, (1992).
- [43] A. Halanay, D. Căndeia and I.R. Rădulescu, Stability analysis of equilibrium in a delay differential equations model of CML including asymmetric division et treatment, Math. Comp. Simul, 110 (2015) 69-82.
- [44] A. Halanay, D. Căndeia and I.R. Rădulescu, Existence and Stability of Limit Cycles in a Two Delays Model de Hematopoietis Including Asymmetric Divisions, Math. Model. Nat. Phen, 9 (1) (2014), 58–78.
- [45] A. Halanay, D. Căndeia and I.R. Rădulescu, Stability analysis of equilibrium in a delay differential equations model of CML including asymmetric division and treatment Math. Comp. Simul. 110 (1) (2015), 69–82.
- [46] J.K. Hale, Theory of Functional Differential Equations, Springer-Verlag, New York-Heidelberg-Berlin, (1977).
- [47] J. K. Hale and S. M. Verduyn Lunel, Introduction to Functional Differential Equations, Springer-Verlag, (1993).
- [48] M. Heins : Selected topics in the classical theory of functions of a complex variable, Athena Series, Selected Topics in Mathematics Holt, Rinehart and Winston, New York (1962).
- [49] Hamed the stability of time-delay systems :New results, Int. J. Control, 43, (1), (1986), 321–324
- [50] J. Hale and S.M. Verduyn Lunel, Introduction to functional differential equations, Applied Mathematical Sciences 99, Springer-Verlag, New York, (1993).
- [51] C. Haurie, D.C. Dale and M.C. Mackey, Cyclical neutropenia and other hematological disorders : A review of mechanisms and mathematical models, Blood, 92 (8) (1998) 2629–2640.
- [52] L.L. Henry, Population analysis and models, Edward Arnold, London, (1976).
- [53] W.S. Hwang, Y.J. Ryu and J.H. Park Evidence of a Pluripotent Human Embryonic Stem Cell Line Derived from a Cloned Blastocyst, Science. 12 (2004)
- [54] M. Jagut, M. and J.R. Huynh, Régulation des cellules souches de la lignée germinale- La niche s' agrandit chez la drosophile. médecine/sciences, 23(6-7), (2007) 611–618.
- [55] Kuang, Yang, *Delay differential equations : with applications in population dynamics*, vol 191,(1993), Academic Press
- [56] Kommanovskii, V. B. et Nosov , V. R. (1986) *Stability of functional differential equations*. Academic Press, London.
- [57] Jacob F. Cellules souches et thérapie cellulaire. La lettre de l'Académie des sciences. (2002) 4-5

- 
- [58] N. Keyfitz, Introduction to the mathematics of population, Addison-Wesley, Reading, Mass, (1968).
- [59] Y. Kuang, Delay differential equations with applications in population dynamics, Mathematics in Science and Engineering 191, Academic Press, New-York, (1993).
- [60] J.M. Mahaffy, J. Bélair and M.C. Mackey, Hematopoietic model with moving boundary condition and state dependent delay, J. Theor. Biol. 190 (1998) 135-146.
- [61] M. Masako, S. Grothos and Z. Mingrui, System cells from exfoliated deciduous teeth. PNAS. 100 (2003) 5807-12
- [62] G. Mathé, J.L Amiel, L.Schwarzenberg, A. Cattan and M.Schneider, Hematopoietic chimera in man after allogenic (homologous) bone-marrow transplantation : control of the secondary syndrome, specific tolerance due to the chimerism, British Medical Journal 28 (1963) 1633-1635
- [63] M.S. Lee and C. Met Hsu, On the  $\tau$ -decomposition method of stability analysis for retarded dynamical systems. SIAM J. Control, (7) (1969) 242-259.
- [64] M. Loeffler, B. Bungart, H.Goris, S. Schmitz and W. Nijhof, Hemopoiesis during thiamphenicol treatment. II. A theoretical analysis shows consistency of new data with a previously hypothesized model of stem cell regulation, Exp. Hematol, 17(9) (1989) 962-967.
- [65] M.C. Mackey, Unified hypothesis of the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis, Blood, 51 (1978) 941-956.
- [66] M.C. Mackey, Cell kinetic status of hematopoietic stem cell, Cell Prolif, (34) (2001) 71-83.
- [67] M.C. Mackey, Dynamic hematological disorders of stem cell origin, in J.G. Vassileva-Popova and E.V. Jensen (Eds), Biophysical and biochemical information transfer in recognition, Plenum Press, New-York, (1979) 941-956.
- [68] M.C. Mackey and A. Rey, Multi-stability and boundary layer development in a transport equation with retarded arguments, Can. Appl. Math. Quart, 1 (1993) 1-21.
- [69] M.C. Mackey and A. Rey, Propagation of population pulses and fronts in a cell replication problem : non-locality and dependence on the initial function, Physica, D 86 (1995) 373-395.
- [70] M.C. Mackey and A. Rey, Transitions and kinematics of reaction-convection fronts in a cell population model, Physica, D 80 (1995) 120-139.
- [71] M.C. Mackey and R. Rudnicki, Global stability in a delayed partial differential equation describing cellular replication, J. Math. Biol, 33 (1994) 89-109.
- [72] M.C. Mackey and R. Rudnicki, A new criterion for the global stability of simultaneous cell replication and maturation processes, J. Math. Biol, 38 (1999) 195-219.

- 
- [73] M.C. Mackey, Mathematical models of hematopoietic cell replication et control Case Studies in Mathematical Modelling-Ecologie , Physiology et bio.uids. New Jersey, Prentice-Hall, (1997) 149-178.
- [74] M. Mackey and J. Milton, 1987.Dynamical Diseases. Ann. N. Y. Acad. Sci, 504(1) :16–32.
- [75] A.L. MacLean, C. Celso and M.P.H. Stumpf,Population dynamics of normal et leukemia stem cells in the hematopoietic stem cell niche show distinct regimes where leukemia will be controlled. J R Soc Interface, 10 (2013).
- [76] A.L. MacLean, S. Filippi and M.P.H. Stumpf,The ecology in the hematopoietic stem cell niche determines the clinical outcome in chronic myeloid leukemia. Proceedings of the Natidansal Academy of Sciences of the United States de America, 111 (10) (2014) 3882-3888.
- [77] A. Martin, and S. Ruan,Predator-prey models with delay and prey harvesting, J. Math. Biol, (43) (2001) 247-267.
- [78] T. Mori, Criteria for asymptotic stability of linear time-delay systems IEEE Transactions on Automatic Control, IEEE, 30 (1985), 158–161.
- [79] T. Mori, N. Fukuma and M. Kuwahara, Simple stability criteria for single and composite linear systems with time delays International Journal of Control, Taylor & Francis, 34 (1981), 1175-1184.
- [80] T. Mori, and H. Kokame, Stability of  $x(t) = Ax(t) + Bx(t - \tau)$  IEEE Transactions on Automatic control, IEEE, 34 (1989), 460-462.
- [81] T.Mori, H.Kokame and M.Kuw Ahara, Analysis of time-delay systems : stability and instability. In Proceedings of25th Conference on Decision and Control, Athens, GreeceDecember (1986) 895-898.
- [82] J.Neimark,  $D$ -subdivisions and spaces of quasi-polynomials. Prikl. Mat. Meh., 4 (13) (1949) 349-380
- [83] L.S. Pontryagin,On the zeros of some elementary transcendental functions. Izvestiya Akad. Nauk SSSR, 33(6) (1942) 95-110.)
- [84] I.R. Rădulescu, D. Căndea and A. Halanay, Stability and bifurcation in a model for the dynamic of stem-like cells in leukemia under treatment AIP Cdansf. Proc, 1493 (2012) 758-763.
- [85] I.R. Rădulescu, D. Căndea, and A. Halanay, A control delay differential equations model of evolution of normal and leukemic cell population under treatment, IFIP Advances in Information and Communication Technology, (443) (2013) 257-266.
- [86] A. Raghothama and S. Narayanan,Periodic response and chaos in nonlinear systems with parametric excitation and time delay, Nonlin. Dyn, 27 (2002) 341-365.

- 
- [87] M.F. Pera, B.E. Reubinoff and A. Trounson, Human embryonic stem cells. *Science*, (2000); 113 : 5-10
- [88] L. Pujo-Menjouet, S. Bernard and M.C. Mackey, Long period oscillations in a  $G_0$  model of hematopoietic stem cells, *SIAM J. Appl. Dyn. Systems* 4(2) (2005) 312-332.
- [89] L. Pujo-Menjouet and M.C. Mackey, Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia, *C. R. Biologies* 327 (2004) 235-244.
- [90] Parlons sciences 2011, feuille de renseignements : les cellules souches. <http://explorecuriocity.org>, Page consultée le 10 décembre 2015.
- [91] L.F. Shampine and S. Thompson, Solving DDEs in MATLAB, *Appl. Numer. Math.* 37 (2001) 441-458.
- [92] M.C. Mackey, Unified hypothesis of the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis, *Blood* 51, (1978) 941-956.
- [93] M.C. Mackey et P. Dörmer, continuous maturation of proliferating erythroid precursors, *Cell Tissue Kinet*, (15),(1982) 381-392.
- [94] M.C. Mackey et R. Rudnicki, Global stability in a delayed partial differential equation describing cellular replication, *J. Math. Biol.*, **33**, (1994) 89-109.
- [95] J.H. Pollard, *Mathematical models for the growth of human populations*, Cambridge University Press, cambridge, (1973).
- [96] L. Pujo-Menjouet, Contribution à l'étude d'une équation de transport à retards décrivant une dynamique de population cellulaire, Thèse de doctorat à Pau, Université de Pau et des Pays de l'Adour, (2001).
- [97] B.E. Reubinoff, M.F. Pera, C.Y. Fong, A. Trounson and A. Bongos, Embryonic stem cell lines from human blastocyst : somatic differentiation in vitro. *Nature Tech*, 18 (2000) 399-404
- [98] A. Rey and M.C. Mackey, Bifurcations and travelling waves in a delayed partial differential equation, *Chaos*,(2),(1992) 231-244.
- [99] A. Rey and M.C. Mackey, Multi-stability and boundary layer development in a transport equation with retarded arguments, *Can. Appl. Math. Quart*, (1) (1993) 1-21.
- [100] H. Sellier, Réponse à la chimiothérapie et progression du cycle cellulaire : Rôle de l'oncogène STAT3 dans le cancer colorectal, Thèse Biologie cellulaire, Université d'Angers, (2011).
- [101] H. Smith, An introduction to delay differential equations with applications to the life sciences, *Texts in Applied Mathematics*, (57) (2011)
- [102] J.A. Thomson J. Kalishman and T.G. Golos, Isolation of a primate embryonic stem cell line, *PNAS (USA)*.90 (1995)

- [103] J.A Thomson, J. Itskovitz-Eldor, S.S. Shapiro, M.A. Waknitz, J.J. Swiergiel, V.S. Marshall and J.M. Jones, Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science*, 282 (1998)
- [104] X. ZHANG, Derivation of human embryonic stem cells from developing and arrested embryos. *Stem Cells*, 24 (2006) 669-76