

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***

*Présentée par*

*KHERBOUCHE Nawal*

*Spécialité : Mathématiques*

*Option : Systèmes Dynamiques et Biomathématiques*

*Intitulée*

*Contribution à l'étude mathématique de certains modèles  
décrivant la dynamique de la population cellulaire: Cas  
de la maladie de leucémie.*

*Soutenue le 27/05/2021*

*Devant le jury composé de :*

*Président : LAKMECHE Ahmed, Professeur, Université de Sidi Bel Abbès*

*Examineurs :*

*TOUAOULA Mohammed Tarik, Professeur, Université de Tlemcen*

*MOKEDDEM Soufiane, Professeur, Université de Sidi Bel Abbès*

*Directeur de thèse : HELAL Mohamed, Professeur, Université de Sidi Bel  
Abbès*

*Année universitaire: 2020/2021*

# **Dedicace**

D'abord je dédie ce travail aux deux personnes les plus chères à mon cœur mes merveilleux parents. A la femme la plus sage et la plus gentille que j'ai vu durant toute ma vie ma grande mère que j'aime beaucoup. Aux sublimes sœurs que j'ai : Samia, Aicha et Amel. À mes beaux-frères Mohammed et Islem. À mon petit bout de sucre mon ange, mon chère neveu Diaa Akram. À tous les membres de la famille KHERBOUCHE. Sans oublier mes chers amis.

# Remerciements

Tout d'abord, je remercie le bon dieu de m'avoir donnée autant de volonté d'énergie et de motivation pour pouvoir travailler durement afin d'atteindre mon but.

Je tiens tout particulièrement à remercier mon directeur de thèse le professeur HELAL Mohamed, pour ses efforts énormes, sa présence et sa disponibilité à tout moment, j'apprécie beaucoup son écoute exceptionnel, sa grande patience et surtout ses conseils précieux pédagogiques et scientifiques qui m'ont permis de mener ce travail jusqu'au bout.

Je remercie également le professeur LAKMECHE Ahmed de m'avoir honoré et accepter d'être le président de ce jury malgré toutes ses responsabilités. Je tiens aussi à remercier les professeurs TOUAOULA Mohammed Tarik, MOKEDDEM Soufiane qui ont accepté de lire et évaluer ce travail malgré leurs multiples tâches.

Je remercie spécialement Monsieur CHEKROUN Abdennasser pour tout le temps qu'il a pris pour m'encourager et me soutenir, il n'a pas cessé de m'orienter et me donner des conseils importants qui m'ont beaucoup servis afin de finaliser une grande partie de ce travail, ce fut un énorme plaisir pour moi de travailler avec une personne connaissante comme lui.

Je remercie infiniment mes chers parents, c'est grâce à eux que j'ai pu réaliser mes buts et arriver à ce que j'ai longtemps voulu je n'aurais jamais atteindre ce niveau sans leur douaa leur sacrifices et leur confiance en moi. Je ne remercie jamais assez mes chères sœurs qui m'ont accompagné durant tout mon chemin, leur soutien moral et physique compte beaucoup pour moi.

Je remercie du fond du cœur toute l'équipe du département de mathématique de l'université Abou Bakr Belkaid Tlemcen pour la qualité de forma-

---

tion dont j'ai bénéficiée et le bagage scientifique que j'ai acquis, je tiens à remercier également l'équipe du département de mathématique de l'université Djillali Liabes Sidi Belabbes qui ont été à la hauteur durant toute ma formation doctorale spécialement le professeur Lakmeche Abdelkader et Monsieur Habib Habib.

Je ne peux pas conclure sans remercier mes chers amis avec qui j'ai partagé de bons souvenirs, un remerciement spécial pour mon âme sœur Souâd mes chères amies Kheira Hayat et Meriem, tout les membres de ma famille, et toute autre personne qui a contribué de loin ou de près dans la réalisation de ce travail.

# Table des matières

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Préliminaires</b>  | <b>3</b>  |
| 1.1      | Notions biologiques . . . . .   | 3         |
| 1.2      | Équation différentielle à retard . . . . .  | 7         |
| 1.2.1    | Existence et unicité des solutions . . . . .  | 7         |
| 1.2.2    | Positivité des Solutions . . . . .  | 7         |
| 1.2.3    | Points d'équilibre et stabilité . . . . .   | 8         |
| 1.3      | Stabilité et bifurcation de Hopf . . . . .  | 9         |
| 1.4      | Fonction de Lyapounov et stabilité . . . . .  | 12        |
| <b>2</b> | <b>Modélisation mathématique de la leucémie aigüe</b>                                       | <b>13</b> |
| 2.1      | Existence et unicité des solutions positives . . . . .                                      | 15        |
| 2.2      | Existence des équilibres . . . . .  | 16        |
| 2.3      | Stabilité asymptotique locale . . . . .   | 18        |
| 2.4      | Fonction de Lyapounov et stabilité asymptotique globale de<br>l'équilibre trivial . . . . . | 21        |
| 2.5      | Simulation numérique . . . . .  | 22        |
| <b>3</b> | <b>Étude d'un modèle mathématique à retard</b>  | <b>27</b> |
| 3.1      | L'analyse mathématique du modèle . . . . .  | 28        |
| 3.2      | Existence des points équilibre . . . . .  | 30        |
| 3.3      | Stabilité asymptotique des équilibres . . . . .   | 42        |
| 3.3.1    | Stabilité locale de l'équilibre trivial . . . . .   | 43        |
| 3.3.2    | Stabilité asymptotique locale de l'équilibre sain $E_x$ . . . . .                           | 46        |
| 3.3.3    | Stabilité asymptotique locale de $E_y$ . . . . .  | 50        |
| 3.3.4    | Instabilité de l'équilibre positif $E_p$ . . . . .  | 51        |
| 3.3.5    | La stabilité globale de l'équilibre trivial $E_0$ . . . . .                                 | 54        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>4 Un modèle mathématique à retard de la leucémie myloide chronique avec traitement</b> | <b>57</b> |
| 4.1 Analyse mathématique du modèle . . . . .  | 59        |
| 4.1.1 Positivité et bornitude des solutions . . . . .                                     | 59        |
| 4.2 Existence des points d'équilibre . . . . .  | 63        |
| 4.3 Stabilité de l'équilibre trivial . . . . .  | 65        |
| 4.3.1 Stabilité asymptotique locale . . . . .   | 65        |
| 4.3.2 Stabilité asymptotique globale . . . . .  | 68        |
| 4.4 Persistance des solutions . . . . .   | 72        |
| 4.5 Stabilité asymptotique locale de l'équilibre positif et bifurcation de Hopf . . . . . | 76        |
| 4.6 Etude de modèle pour $q \neq 0$ . . . . .   | 86        |
| 4.6.1 Existence et unicité des solutions positives et bornées .                           | 86        |
| 4.6.2 Existence des points d'équilibre . . . . .  | 88        |
| 4.6.3 Stabilité des équilibres . . . . .  | 92        |
| 4.7 Conclusion . . . . .  | 96        |
| <b>Bibliographie</b>  | <b>97</b> |

# Notations

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| $\mathbb{R}$ :                    | Ensemble des nombres réels.   |
| $\mathbb{R}^n$ :                  | $\mathbb{R} \times \mathbb{R} \times \dots \times \mathbb{R}$ $n$ fois. |
| $\mathbb{R}^+$ :                  | Ensemble des nombres réels positifs.                                    |
| $\in$ :                           | Appartient.   |
| $x_\tau(t)$ :                     | $x(t - \tau)$ .   |
| $\dot{x} = \frac{dx}{dt}$ :       | La dérivée de la variable $x$ par rapport au temps $t$ .                |
| $\frac{\partial X}{\partial t}$ : | La dérivée partielle de la variable $X$ par rapport au temps $t$ .      |
| $C(I, \mathbb{R})$                | Espace des fonctions continues de $I$ dans $\mathbb{R}$                 |
| $C^+(I, \mathbb{R})$ :            | Espace des fonctions continues, positives de $I$ dans $\mathbb{R}$      |
| max :                             | Maximum.  |
| $EDR$ :                           | équation différentielle à retard.                                       |
| $EDO$ :                           | équation différentielle ordinaire.                                      |

# Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| 1.1 Développement des cellules sanguines . . . . .   | 3  |
| 1.2 Type de la division cellulaire. . . . .  | 4  |
| 1.3 Le différence entre une cellule saine et une cellule leucémique  | 5  |
| 2.1 Représentation schématique du modèle (2.1) . . . . .   | 14 |
| 2.2 La stabilité globale de l'équilibre trivial $E_0$ lorsque $v < \frac{1}{2}$ . . . . .                          | 23 |
| 2.3 La stabilité globale de l'équilibre trivial $E_0$ lorsque $v > \frac{1}{2}$ . . . . .                          | 24 |
| 2.4 La stabilité de l'équilibre sain $E_c$ . . . . .   | 25 |
| 2.5 La stabilité de l'équilibre sain $E_l$ . . . . .   | 26 |
| 4.1 La solution $Q(t)$ lorsque le point d'équilibre trivial est globale-<br>ment asymptotiquement stable . . . . . | 72 |
| 4.2 Les fonctions $K_1, K_2$ et $K_3$ . . . . .  | 80 |
| 4.3 Les fonctions $S_0, S_1$ et $S_2$ . . . . .  | 82 |
| 4.4 La stabilité et l'instabilité de l'équilibre positif . . . . .   | 86 |



# Introduction générale

La leucémie est une maladie caractérisée par une prolifération incontrôlée. La leucémie myéloïde chronique est un néoplasme myéloprolifératif chronique trouvé dans le granulocyte neutrophile, il s'agit d'une hémopathie clonale chronique due à l'implication initiale de la cellule souche hématopoïétique. Elle est due à une surproduction excessive de cellules sanguines matures : il n'y a pas de maturation bloquant contrairement à la leucémie aiguë [21]. La modélisation mathématique peut servir dans plusieurs domaines (médecine, biologie, informatique, physique. . . ), elle peut aider à prendre des décisions et à définir le contrôle et les stratégies de prévention dans le cas des maladies. Dans cette thèse, nous essayons de montrer quels sont les facteurs (modèle, paramètres) qui peuvent influencer l'apparition de la maladie ou sa réduction ou même son éradication, en étudiant trois modèles différents. Un modèle des équations différentielles ordinaires et un autre à retard. Dans ces deux modèles on a une comparaison entre les densités des cellules saines et leucémiques (ou tumorales). Le troisième modèle est un modèle à retard ou on analyse la dynamique des cellules souches leucémiques, avec présence du traitement. Le traitement utilisé est appelé IMATINIB, c'est parmi les médicaments utilisés pour éradiquer les cellules tumorales.

Dans la littérature, il y a plusieurs travaux qui ont étudiés des modèles similaires (qui modélisent la leucémie). Notant d'abord les modèles qui sont modélisés par des équations différentielles ordinaires, citons par exemple [4], [14], [26], [35] et [37]. D'autres auteurs ont utilisé des équations différentielles partielles, par exemple on cite [6], [9], [24] et [29].

Récemment, plusieurs travaux se sont intéressés à la théorie de contrôle, puisqu'elle peut donner une idée concernant les doses du médicament à ne

pas dépasser, [27], [28], [30] et [33]. Tous ces derniers modèles sont classés dans la partie des modèles déterministes. C'est évident qu'il y a des travaux qui utilisent les équations différentielles stochastiques et impulsives, [11] et [16].

Cette thèse est organisée comme suit, dans le premier chapitre, nous donnons quelques définitions pour des notions biologiques utilisées dans ce travail. Dans la deuxième partie du chapitre nous fournissons des théorèmes mathématiques fondamentaux. Dans le deuxième chapitre nous introduisons un modèle d'équations différentielles ordinaires. Le but du chapitre est d'étudier ce modèle qualitativement et quantitativement pour conclure les conditions pour lesquelles la maladie peut être éradiquée.

Le troisième chapitre est consacré à un modèle de comparaison entre les cellules saines et leucémique, où nous introduisons le retard comme un paramètre qui modélise le temps nécessaire pour la division cellulaire, une étude mathématique est établie pour ce modèle afin de prévenir la possibilité de disparition de la maladie.

Le dernier chapitre est une synthèse de l'article [23] où nous nous intéressons à un modèle des équations différentielles à retard, avec traitement. On démontre qu'on a deux cas. Soit la maladie va disparaître, ou bien les cellules vont résister au médicament.

# Chapitre 1

## Préliminaires

### 1.1 Notions biologiques

**Moelle osseuse** : est un organe lymphoïde central ou périphérique appartenant au système immunitaire qui fonctionne en dehors de toute stimulation immunitaire, son rôle est d'assurer le renouvellement du pool de lymphocytes et de contrôler leur maturation.

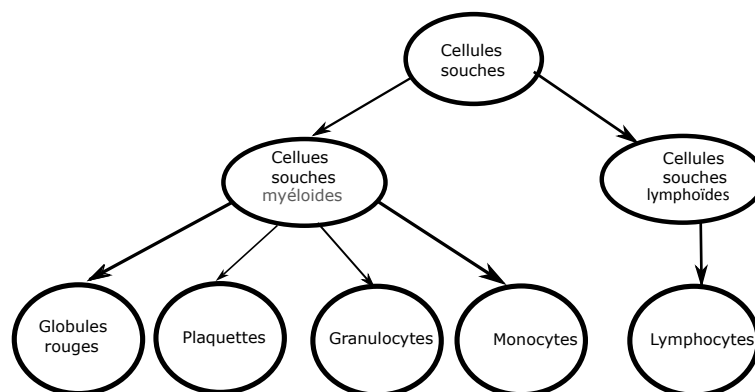


FIGURE 1.1 – Développement des cellules sanguines

**Cellule sanguine souche** : est une cellule primitive totipotente (cellule embryonnaire qui n'a pas encore subi une différenciation) qui donne des progénitures communs à plusieurs lignées cellulaires, ces progénitures vont se multiplier et acquérir des caractères spécifiques à chaque lignée cellulaire (voir figure 1.1).

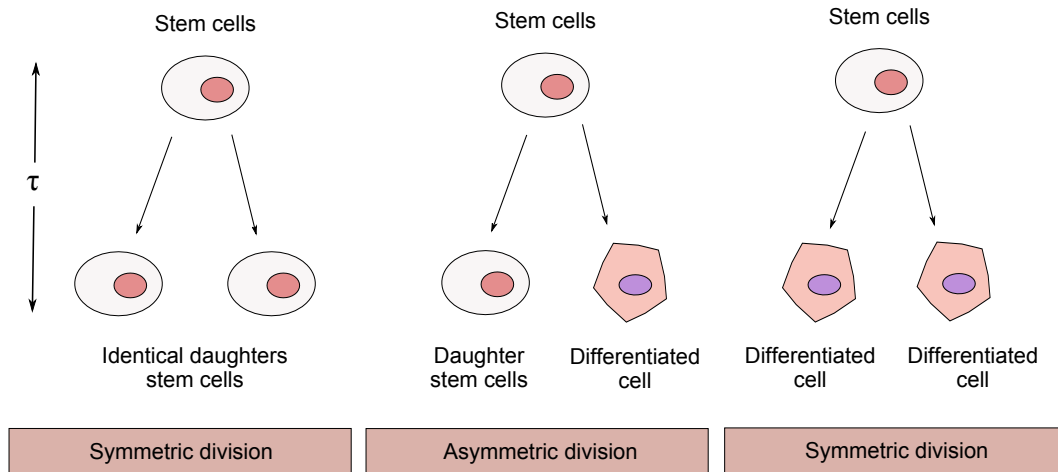


FIGURE 1.2 – Type de la division cellulaire.

**Cellule cancéreuse** : est la conséquence d'une prolifération cellulaire anormale échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme, envahissant et détruisant les tissus dans lesquels elle se développe et capable de dissémination à distance dans l'organisme (métastase).

**Division cellulaire** : appelé aussi mitose elle est définie comme étant une suite d'événements bien organisés durant lesquels vont naître deux cellules filles à partir d'une cellule mère, elle comporte six phases (prophase, promé-taphase, métaphase, anaphase, télophase et cytokinèse) qui sont précédés par une interphase, la mitose est dite symétrique lorsque les cellules filles sont identiques et asymétrique dans le cas contraire (voir figure 1.2).

**Leucémie** : [21] est la conséquence d'une prolifération monoclonale des cellules immatures qui sont représentées par les blastes, ces derniers correspondent à des cellules bloquées en un stade précoce de leur croissance. Ces cellules immatures ou les blastes sont tout d'abord des cellules normales de l'hématopoïèse ou la lymphopoïèse et vont par la suite subir un blocage dans leur maturation et du coup une multiplication sans aucun contrôle. On distingue :

**Les leucémies chroniques** : dans ce cas de figure la prolifération ne pro-

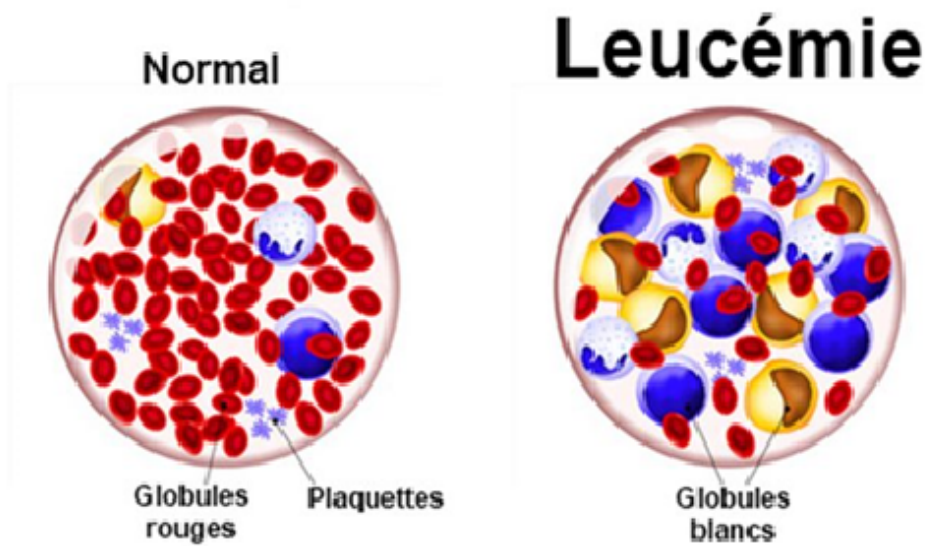


FIGURE 1.3 – Le différence entre une cellule saine et une cellule leucémique [1].

voque pas un arrêt de maturation des précurseurs présents dans la moelle.

**Les leucémies aiguës** : dans ce cas la prolifération des précurseurs bloque leur maturation ce qui va provoquer d'une part, un excès de cellules jeunes et d'autres part, une diminution des cellules matures à savoir les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

Au total, on peut dire qu'il existe quatre types de leucémie : la leucémie myéloïde chronique, la leucémie aiguë myéloïde, la leucémie lymphoïde chronique qui est la plus fréquentes chez les sujets âgés de plus de 60 ans, la leucémie aiguë lymphoïde qui représente la forme la plus fréquente chez les enfants. Au sein de chaque type il existe plusieurs sous types en fonction du type cellulaire touché.

Selon les statistiques, il se déclare environ chaque année 8 nouveaux cas de leucémie pour 100 000 personnes en France [13].

**La leucémie myéloïde chronique** : est un syndrome myéloprolifératif chronique qui touche principalement la lignée granuleuse neutrophile (un type des globules blancs), en fait-il s'agit d'une hémopathie chronique clonale qui résulte de l'atteinte de la cellule souche hématopoïétique.

La leucémie myéloïde chronique peut survenir à n'importe quel moment de la vie (à tout âge) mais touche essentiellement les hommes âgés entre 30 et 50 ans (maladie à prédominance masculine).

C'est une maladie rare avec une incidence de 1 à 1,5 cas pour 100 000 habitants. La cause exacte de cette maladie reste inconnue, mais on note l'existence de certains facteurs de risque par exemple : l'exposition aux radiations ionisantes, au benzène ou à ses dérivés.

**Traitement** : [13] La stratégie thérapeutique est ajustée en fonction l'âge du patient et du type de la leucémie. -Le traitement des leucémies aiguës myéloïdes et lymphoïde : fait appel à une chimiothérapie intensive antimito-tique (ayant pour principe d'inhiber la division cellulaire) en associant plusieurs substances mais ce traitement provoque la destruction des cellules normales de la moelle au même temps que les cellules tumorales et donc il y aura la disparition passagère mais marquée des cellules myéloïdes (la susceptibilité des sujets aux infections, aux hémorragies et à l'anémie). La chimiothérapie peut être administrée selon deux méthodes : soit des cures répétées et peu intensives, soit en une ou deux fois mais plus intensives.

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique : repose sur l'utilisation d'un médicament qui détruit préférentiellement les cellules tumorales (thé-rapie ciblée), l'imatinib est le premier médicament mis au point pour traiter les mécanismes de la transformation sanguine, tout en répondant au critère précédent. L'imatinib est médicament qui appartient à la famille des inhibi-teurs de la tyrosine kinase de première génération (inhibe l'enzyme tyrosine kinase de fonctionner), il est indiqué en première intention. La greffe de la moelle lorsqu'on dispose d'un donneur adéquat reste le seul traitement ca-pable de guérir la maladie mais elle reste une technique qui n'est pas très couramment utilisée.

## 1.2 Équation différentielle à retard

### 1.2.1 Existence et unicité des solutions

Considérons l'équation non linéaire à retard suivante :

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), x(t - \tau)), \quad (1.1)$$

où  $\tau > 0$  est le paramètre de retard. Supposons que les fonctions  $f$  et  $f_x$  (la dérivée de  $f$  par rapport à la variable  $x$ ) sont continues sur  $\mathbb{R}^3$ . Nous cherchons une solution de (1.1), vérifiée

$$x(t) = \varphi(t), \quad \forall t \in [-\tau, 0]. \quad (1.2)$$

**Théorème 1.2.1** [34] *Soient  $f(t, x, y)$  et  $f_x(t, x, y)$  des fonctions continues sur  $\mathbb{R}^3$ , et soit  $\varphi : [-\tau, 0] \rightarrow \mathbb{R}$  une fonction continue. Alors il existe  $\sigma > 0$  et une solution unique pour le système (1.1)–(1.2) sur  $[-\tau, \sigma]$ .*

**Preuve** Le raisonnement se fait pas à pas, sur des intervalles successifs de longueur  $\tau$ , en utilisant le théorème de Cauchy-Lipschitz.

□

Le résultat suivant montre que si une solution discontinue n'est pas définie pour tous  $t \geq -\tau$ , alors elle doit exploser lorsque  $t \rightarrow \sigma$ . Exactement comme dans la théorie des équations différentielles ordinaires.

**Théorème 1.2.2** *Soit  $f$  une fonction vérifie les hypothèses du théorème 1.2.1 et soit  $x : [-\tau, \sigma) \rightarrow \mathbb{R}$ , est une solution discontinue pour le problème (1.1)–(1.2). Si  $\sigma < +\infty$ , alors*

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

### 1.2.2 Positivité des Solutions

[34] La plupart des équations différentielles de retard interprètent des quantités positives (des densités, des concentrations. . .), donc il est important de démontrer que les solutions des modèles étudiés sont positives pour

des données initiales positives. Considérons le système

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = y(t) - x(t - \tau), \\ \dot{y}(t) = y(t). \end{cases}$$

Si  $\tau = 0$  donc il n'y a pas de retard, alors les solutions correspondant à des données initiales positives restent positives. Ceci est évident en appliquant la variation des constantes à la première équation

$$x(t) = x(0)e^{-t} + e^{-t} \int_0^t e^s y(s) ds.$$

Puisque  $y(t) \geq 0$  et  $x(0) \geq 0$ , il est évident que  $x(t) \geq 0$ , pour  $t \geq 0$ .

Par contre, si  $\tau > 0$ , la positivité des solutions dépend des données initiales, et de la fonction  $\varphi$  donnée (1.2). Notons que pour une fonction  $\varphi(t) \leq 0$ , on peut avoir une solutions négative.

**Remarque** *Les théorèmes précédents peuvent être prolongés pour le cas où  $x \in \mathbb{R}^n$  et  $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  avec une preuve presque analogue à celle utilisée pour les théorèmes précédents.*

Pour  $x \in \mathbb{R}^n$ , nous écrivons  $x \geq 0$  quand  $x_i \geq 0$ , pour  $1 \leq i \leq n$ , une notation similaire est utilisée pour  $x \leq 0$ . Soit  $\mathbb{R}_+^n$  désigne l'ensemble des vecteurs  $x \in \mathbb{R}^n$  tels que  $x \geq 0$ . Alors on a le résultat suivant

**Théorème 1.2.3** *Supposons que la fonction  $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  satisfait les hypothèses des théorèmes 1.2.1, (1.2.2), la remarque précédente, et*

$$\forall i, t, \forall x, y \in \mathbb{R}_+^n : \text{pour } x_i = 0 \text{ on a } f_i(t, x, y) \geq 0.$$

*Si la donnée initiale  $\varphi$  donnée par (1.2) satisfait  $\varphi \geq 0$ , alors la solution  $x(t)$  du système (1.1) satisfait  $x(t) \geq 0$  pour tous  $t \geq 0$  de l'ensemble de définition.*

### 1.2.3 Points d'équilibre et stabilité

L'étude de stabilité nous permet de savoir le comportement de la solution lorsque le temps devient très grand. Considérons le système non linéaire et



autonome décrit par l'équation suivante :

$$\dot{x} = f(x(t), x(t - \tau)). \quad (1.3)$$

**Définition 1** Un point  $\bar{x}$  (respectivement un vecteur) est dit point d'équilibre pour le système (1.3) si

$$f(\bar{x}, \bar{x}) = 0.$$

### 1.3 Stabilité et bifurcation de Hopf

[7, 25] Le but de cette partie est d'étudier la stabilité en utilisant La bifurcation de Hopf. La forme générale de l'équation caractéristique associée au point d'équilibre étudié est donnée par

$$D(\lambda, \tau) = 0, \quad (1.4)$$

où

$$D(\lambda, \tau) = \sum_{k=0}^n p_k(\tau) \lambda^k + \sum_{k=0}^m q_k(\tau) \lambda^k e^{-\lambda \tau},$$

avec  $n, m \in \mathbb{N}_0$  tel que  $n > m$ , et  $p_k, q_k : \mathbb{R}_+^* \rightarrow \mathbb{R}$  sont des fonctions continues et différentiables par rapport à  $\tau$  (Notons que  $\tau \geq 0$ ), tel que

$$D(0, \tau) = p_0(\tau) + q_0(\tau) \neq 0, \forall \tau \geq 0.$$

Cela veut dire que  $\lambda = 0$ , n'est pas une racine de l'équation caractéristique (1.4). La stabilité locale des équilibres aura lieu lorsque toutes les valeurs propres ont une partie réelle négative.

Supposons à présent que  $P_n(\lambda, \tau)$  et  $Q_m(\lambda, \tau)$  sont des fonctions analytiques par rapport à la variable  $\lambda$  ( $\lambda \in \mathbb{C}$ ), et différentiables par rapport à  $\tau$  avec

$$P_n(\lambda, \tau) = \sum_{k=0}^n p_k(\tau) \lambda^k, \quad Q_m(\lambda, \tau) = \sum_{k=0}^m q_k(\tau) \lambda^k.$$

Notons que si  $\lambda$ , est une valeur propre purement imaginaire ( $\lambda = i\omega$ ,  $\omega \in \mathbb{R}$ ),

on a

$$P_n(i\omega, \tau) + Q_m(i\omega, \tau) \neq 0, \forall \tau \in \mathbb{R}.$$

Cela veut dire que les fonctions  $P_n$  et  $Q_m$ , n'ont pas des racines purement imaginaires commun. Cette propriété nous permet de séparer les parties réelles et imaginaires.

Analysons maintenant les valeurs propres imaginaires de l'équation (1.4). D'après [8, 12], si  $\lambda = i\omega$  (pour  $\omega > 0$ ) est une valeur propre alors  $\lambda = -i\omega$  est aussi une valeur propre de l'équation (1.4). En séparant les parties réelles et imaginaires de l'équation caractéristique on obtient

$$(P_R + P_I)(i\omega, \tau) + (Q_R + Q_I)(i\omega, \tau)e^{-i\omega\tau} = 0, \quad (1.5)$$

avec  $P_R$  et  $Q_R$  sont des fonctions réelles qui désignent les parties réelles de  $P_n$  et  $Q_m$  respectivement. De même les fonctions  $P_I$  et  $Q_I$  représentent les parties imaginaires De  $P_n$  et  $Q_m$  respectivement. L'équation (1.5) peut s'écrire de la manière suivante :

$$\begin{cases} Q_R(i\omega, \tau) \cos(\omega\tau) + Q_I(i\omega, \tau) \sin(\omega\tau) = -P_R(i\omega, \tau), \\ -Q_P(i\omega, \tau) \cos(\omega\tau) + Q_I(i\omega, \tau) \cos(\omega\tau) = -P_I(i\omega, \tau). \end{cases}$$

En résolvant le système linéaire précédent, nous obtenons les solutions explicites

$$\begin{cases} \cos(\omega\tau) = \frac{P_R(i\omega, \tau)Q_R(i\omega, \tau) + P_I(i\omega, \tau)Q_I(i\omega, \tau)}{|Q(i\omega, \tau)|^2}, \\ \sin(\omega\tau) = \frac{-P_R(i\omega, \tau)Q_I(i\omega, \tau) + P_I(i\omega, \tau)Q_R(i\omega, \tau)}{|Q(i\omega, \tau)|^2}. \end{cases} \quad (1.6)$$

On a bien  $|Q(i\omega, \tau)|^2 \neq 0$ , ceci est prouvé en exploitant le fait que les fonctions  $P_n$  et  $Q_m$  n'ont pas des racines en commun (voir [12]).

Donc la recherche des valeurs propres est équivalent à trouver  $\omega$  solution de (1.6).

De plus si  $\omega(\tau)$  satisfait (1.6) alors elle vérifiée aussi

$$|P(i\omega, \tau)|^2 = |Q(i\omega, \tau)|^2,$$

c'est-à-dire  $\omega(\tau)$  est une racine positive de la fonction  $F$  définie par

$$F(\omega, \tau) = |P(i\omega, \tau)|^2 - |Q(i\omega, \tau)|^2.$$

Supposons que  $I \subseteq \mathbb{R}_+$  est l'ensemble où  $\omega(\tau)$  est une racine positive de la fonction  $F$  et si  $\tau \notin I$ , alors  $\omega(\tau)$  n'est pas définie. Cela veut dire que pour tout  $\tau \in I$ , la fonction  $\omega(\tau)$  vérifie

$$F(\omega, \tau) = 0. \tag{1.7}$$

En dérivant (1.7) par rapport à  $\tau$ , nous déduisons que si  $\tau \notin I$ , alors la fonction  $F$  n'admet pas des solutions positives, et on ne peut pas avoir des changements de stabilité. De plus, pour tout  $\tau \in I$  l'existence de la racine positive  $\omega(\tau)$  nous permet de définir l'angle  $\Theta \in [0, 2\pi]$  solution du système (1.6), c'est-à-dire

$$\begin{cases} \cos(\Theta(\tau)) = \frac{P_R(i\omega, \tau)Q_R(i\omega, \tau) + P_I(i\omega, \tau)Q_I(i\omega, \tau)}{|Q(i\omega, \tau)|^2}, \\ \sin(\Theta(\tau)) = \frac{-P_R(i\omega, \tau)Q_I(i\omega, \tau) + P_I(i\omega, \tau)Q_R(i\omega, \tau)}{|Q(i\omega, \tau)|^2}. \end{cases} \tag{1.8}$$

Par identification entre (1.6) et (1.8), pour tout  $\tau \in I$ , nous obtenons

$$\tau\omega(\tau) = \Theta(\tau) + 2k\pi, \quad k \in \mathbb{N}. \tag{1.9}$$

Pour  $\omega$ , solution de (1.6), la résolution de l'équation (1.9) est équivalente à trouver les solutions de

$$S_k(\tau) = \tau - \frac{1}{\omega(\tau)}(\Theta(\tau) + 2k\pi), \quad \text{pour } k \in \mathbb{N}.$$

L'analyse des fonctions  $S_k$  et leurs propriétés nous permet d'établir les conditions menant à un changement de stabilité et quand est ce une Bifurcation de Hopf aura lieu.

## 1.4 Fonction de Lyapounov et stabilité

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x), \\ x(0) = x_0. \end{cases} \quad (1.10)$$

$x \in X$  un domaine de  $\mathbb{R}^n$ .

**Définition 2** Une fonction  $V(x)$  de classe  $C^1(\mathcal{X}, \mathbb{R})$ , (avec  $\mathcal{X}$  est un domaine ouvert contenant le point 0) est dite définie positive si elle vérifie les critères suivants :

- $V(0) = 0$ ,
- $V(x) > 0$ , pour tout  $x \in \mathcal{X}$ ,  $x \neq 0$ .

On note par  $\dot{V}(x)$ , la dérivée de  $V$  qui est donnée explicitement par

$$\dot{V}(x) = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} \dot{x}_i.$$

**Théorème 1.4.1** *Supposons que  $x = 0$  est un point d'équilibre pour le système (1.10), et soit la fonction  $V$  définie positive, différentiable et différentielle continue sur un domaine  $\mathcal{D}$ .*

- Si  $\dot{V}(x) < 0$  pour tout  $x \in \mathcal{D}$ , alors le point d'équilibre 0 est globalement asymptotiquement stable pour le système (1.10).
- Si  $\dot{V}(x) > 0$  pour tout  $x \in \mathcal{D}$ , alors le point d'équilibre 0 est instable.

$V$  est st appel fonction de Lyapounov.

**Remarque** *Si une fonction vérifie les conditions du théorème précédent est appelée Lyapounov stricte ou fonction de Lyapounov forte.*

Si la dérivée de la fonction  $V$ , peut s'annuler dans ce cas, on démontre la stabilité globale en utilisant le principe d'invariance de LaSalle.

**Théorème 1.4.2** [22, 32] *Soit  $\Omega \subset \mathcal{D}$  un ensemble compact qui est positivement invariant par rapport au système (1.10). Considérons la fonction  $V : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}$  qui est continuellement différentiable tel que  $\dot{V}(x) \leq 0$  dans  $\Omega$ . Soit  $E$  l'ensemble contenant tous les points  $x \in \Omega$  tel que  $V(x) = 0$ . Soit  $M$  le plus grand ensemble invariant défini dans  $E$ . Alors chaque solution commençant de  $\Omega$  s'approche de  $M$  lorsque  $t \rightarrow +\infty$ .*

## Chapitre 2

# Modélisation mathématique de la leucémie aigüe

Dans ce chapitre, nous étudions un modèle mathématique qui décrit la leucémie aigüe. Ce dernier est un cas particulier de celui élaboré par Thomas Stiehl et ses coauteurs dans leur travail [36].

Pendant la mitose, une cellule-mère est remplacée par deux cellules descendantes (cellules filles). Le flux sortant de la mitose au temps  $t$  est égal à  $2P_c c_1(t)$ , dont la fraction  $2\hat{a}_c s(t)P_c c_1(t)$  reste dans le premier compartiment (ce processus est appelé auto-renouvellement). La fraction  $2\hat{a}_c s(t)P_c c_1(t)$  se déplace vers le deuxième compartiment (processus Appelée différenciation).  $s(t)$  représente la valeur du signal de retour (rétro contrôle) à l'instant  $t$ . Le processus est schématisé dans la figure 2.1

Dans le modèle étudié nous supposons des mutations qui se produisent pendant la réplication du génome qui a eu lieu avant la mitose. Le flux vers la mitose à l'instant  $t$  est donné par  $p_l l_1(t)$ . Nous supposons qu'une fraction  $v$  de la descendance produite a une mutation. Par conséquent,  $2p_l l_1(t)v$  des cellules mutées sont produites à l'instant  $t$ , dont  $2\hat{a}_l s(t)p_l l_1(t)v$  sont dans le compartiment méiotique et  $2(1 - \hat{a}_l s(t))p_l l_1(t)v$  appartiennent au compartiment post-méiotique. L'afflux des cellules méiotiques mutées est défini par  $\alpha(t) = 2\hat{a}_l s(t)p_l l_1(t)v$ . Le nombre des cellules non mutées est donné par  $2p_l l_1(t)(1 - v)$ , dont  $2\hat{a}_l s(t)p_l l_1(t)(1 - v)$  sont des cellules méiotiques et le reste (c'est-à-dire  $2(1 - \hat{a}_l s(t))p_l l_1(t)(1 - v)$ ) ne répondent pas à la division cellulaire. Plus exactement, nous considérons le système suivant :

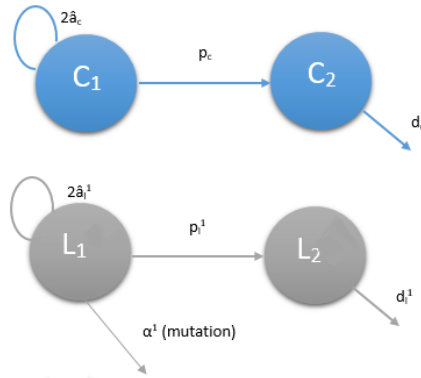


FIGURE 2.1 – Représentation schématique du modèle (2.1)

$$\begin{cases} \dot{c}_1(t) = (2\hat{a}_c s(t) - 1)p_c c_1(t), \\ \dot{c}_2(t) = 2(1 - \hat{a}_c s(t))p_c c_1(t) - d_c c_2(t), \\ \dot{l}_1(t) = 2\hat{a}_l s(t)p_l l_1(t)(1 - v) - p_l l_1(t), \\ \dot{l}_2(t) = 2(1 - \hat{a}_l s(t))p_l l_1(t) - d_l l_2(t), \\ \alpha(t) = 2\hat{a}_l s(t)p_l l_1(t)v, \end{cases} \quad (2.1)$$

avec

$$s(t) = \frac{1}{1 + kc_2(t) + kl_2(t)}, \quad t > 0.$$

Le système (2.1) est complété par les conditions initiales suivantes ,

$$c_1(0) = c_1^0, \quad c_2(0) = c_2^0, \quad l_1(0) = l_1^0 \quad \text{et} \quad l_2(0) = l_2^0. \quad (2.2)$$

Tous les paramètres sont strictement positifs, et sont décrits somme suit

- $c_1$  (resp.  $c_2$ ) La densité des cellules saines immatures (resp. mature).
- $l_1$  (resp.  $l_2$ ) La densité des cellules leucémiques immatures (resp. mature).
- $\hat{a}_c$  (resp.  $\hat{a}_l$ ) Fraction d'auto-renouveaulement des cellules saines (resp. leucémiques).
- $p_c$  (resp.  $p_l$ ) Taux de prolifération des cellules saines (resp. leucémiques).
- $d_c$  (resp.  $d_l$ ) Taux de mortalité des cellules saines (resp. leucémiques).
- $v$  Fraction de la descendance produite qui a une mutation.
- $k$  Constante qui dépend de la production et de l'élimination des cytokines.

Dans ce travail, nous avons étudié le modèle (2.1) quantitativement et qualitativement. Dans la prochaine section, nous montrerons que le modèle est bien posée c'est-à-dire, l'existence et l'unicité des solutions positives, la bornitude des solutions.

Le long de ce chapitre nous supposons que

$$\hat{a}_c < 1 \text{ et } \hat{a}_l < 1.$$

## 2.1 Existence et unicité des solutions positives

Tout d'abord, nous avons les propriétés suivantes sur les qualitatives du système (2.1).

**Théorème 2.1.1** *Pour les conditions initiales  $(c_1^0, c_2^0, l_1^0, l_2^0) \in \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+ \times \mathbb{R}_+$ , le système (2.1) admet une solution unique définie sur l'intervalle maximal suivant  $[0, T)$ ,  $T > 0$ .*

**Preuve** Pour prouver l'existence et l'unicité d'une solution, nous appliquons le théorème de Cauchy-Lipschitz. Pour cela, nous définissons

$$X(t) := (c_1(t), c_2(t), l_1(t), l_2(t)) \in \mathbb{R}^4, \quad \text{pour tout } t \geq 0.$$

Donc le système (2.1), peut s'écrire sous la forme suivante

$$X'(t) = F(t, X(t)), \quad t \geq 0,$$

où  $F$  est une fonction de classe  $C^1$  par rapport à sa deuxième variable. Donc, elle est uniformément Lipschitzienne par rapport à  $X$  sur un espace fermé et borné. Le théorème de Cauchy-Lipschitz nous dit qu'il n'existe qu'une seule solution, définie sur un intervalle maximal  $[0, T)$ ,  $T > 0$ , pour le système (2.1) associé à la condition initiale  $(c_1^0, c_2^0, l_1^0, l_2^0)$ .

□

Passons à la positivité des solutions du système (2.1).

**Proposition 2.1.1** *Toutes les solutions du système (2.1) avec des conditions initiales positives (2.2) sont positives.*

**Preuve** Soit  $(c_1, c_2, l_1, l_2)$  une solution de (2.1) avec les conditions initiales  $(c_1^0, c_2^0, l_1^0, l_2^0) \in \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ . Nous démontrons la positivité sur l'intervalle d'existence de la solution  $[0, T]$ . L'idée est d'utiliser le résultat connu pour les équations différentielles ordinaires, voir par exemple le théorème 3.4 dans [34]. Nous avons les implications suivantes (rappelez-vous que  $\hat{a}_c, \hat{a}_l < 1$ ).

$$\text{Si } c_1(t) = 0 \text{ alors } c_1'(t) \geq 0, \text{ si } c_2(t) = 0 \text{ alors } c_2'(t) \geq 0,$$

et

$$\text{si } l_1(t) = 0 \text{ alors } l_1'(t) \geq 0, \text{ si } l_2(t) = 0 \text{ alors } l_2'(t) \geq 0.$$

Cela nous donne que  $c_1(t) \geq 0$ ,  $c_2(t) \geq 0$ ,  $l_1(t) \geq 0$  et  $l_2(t) \geq 0$  pour  $t \in [0, T]$ . Nous concluons que  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $l_1$  et  $l_2$  sont positives sur  $[0, T]$ .

□

## 2.2 Existence des équilibres

Dans cette section, nous fournissons les conditions qui assurent l'existence des points équilibre pour le système (2.1). Soit  $(\bar{c}_1, \bar{c}_2, \bar{l}_1, \bar{l}_2)$  un point d'équilibre pour le modèle (2.1). Alors il vérifie le système suivant

$$\begin{cases} (2\hat{a}_c\bar{s} - 1)p_c\bar{c}_1 = 0, \\ 2(1 - \hat{a}_c\bar{s})p_c\bar{c}_1 - d_c\bar{c}_2 = 0, \\ 2\hat{a}_l\bar{s}p_l\bar{l}_1(1 - v) - p_l\bar{l}_1 = 0, \\ 2(1 - \hat{a}_l\bar{s})p_l\bar{l}_1 - d_l\bar{l}_2 = 0, \end{cases} \quad (2.3)$$

avec

$$\bar{s} := \frac{1}{1 + k\bar{c}_2 + k\bar{l}_2}.$$

Les paramètres  $v$  et  $\hat{a}_l$  sont positifs et inférieurs strictement à 1. Pour déterminer dans  $(v, \hat{a}_l)$ -plane, la zone d'existence des points d'équilibre, nous



définissons le seuil suivant

$$v_{\hat{a}_l} = \begin{cases} 1 - \frac{1}{2\hat{a}_l}, & \hat{a}_l > \frac{1}{2}, \\ 0, & \hat{a}_l \leq \frac{1}{2}. \end{cases}$$

On peut facilement vérifier que, lorsque  $\hat{a}_l < 1$ , on a  $v_{\hat{a}_l} < 1/2$ . c'est évident que le système (2.1) admet toujours un point d'équilibre trivial  $E_0 = (0, 0, 0, 0)$ . Le résultat suivant nous donne les conditions d'existence des points d'équilibre.

**Proposition 2.2.1** *1. Supposons que  $0 \leq \hat{a}_c \leq 1/2$ . Si  $0 \leq v < v_{\hat{a}_l}$ , alors le système (2.1) admet deux points d'équilibre  $E_0$  et  $E_l = (0, 0, l_1^*, l_2^*)$  qui est donné explicitement par*

$$l_1^* = \frac{d_l(1-v)(2\hat{a}_l(1-v)-1)}{p_l k(1-2v)} \quad \text{et} \quad l_2^* = \frac{2\hat{a}_l(1-v)-1}{k}.$$

*sinon, si  $v_{\hat{a}_l} \leq v < 1$  alors,  $E_0$  est l'unique point d'équilibre pour le système (2.1).*

*2. Supposons que  $\hat{a}_c > 1/2$ . Si  $0 \leq v < v_{\hat{a}_l}$ , alors le système (2.1) admet trois points d'équilibre  $E_0$ ,  $E_l$  et  $E_c = (c_1^*, c_2^*, 0, 0)$ , ce dernier est donné explicitement par*

$$c_1^* = \frac{d_c(2\hat{a}_c-1)}{k p_c} \quad \text{et} \quad c_2^* = \frac{2\hat{a}_c-1}{k}.$$

*Si  $v_{\hat{a}_l} \leq v < 1$  alors,  $E_0$  et  $E_c$  sont les seuls points d'équilibre pour le système (2.1).*

**Preuve** Nous rappelons que les points d'équilibre sont des solutions de (2.3). A partir de la première équation de (2.3), on a soit  $\bar{c}_1 = 0$  ou  $2\hat{a}_c \bar{s} = 1$ , avec

$$\bar{s} := \frac{1}{1 + k\bar{c}_2 + k\bar{l}_2}.$$

Si  $\bar{c}_1 = 0$ , alors  $\bar{c}_2 = 0$ . cela implique que soit  $\bar{l}_1 = \bar{l}_2 = 0$  ou l'existence des composantes positives  $\bar{l}_1$  et  $\bar{l}_2$  qui sont données par (sous la condition

$0 \leq v < v_{\hat{a}_l}$ ).

$$\bar{l}_1 = \frac{d_l(1-v)(2\hat{a}_l(1-v)-1)}{p_l k(1-2v)} \quad \text{et} \quad \bar{l}_2 = \frac{2\hat{a}_l(1-v)-1}{k}.$$

Dans le cas où  $2\hat{a}_c\bar{s} = 1$  implique d'abord que  $\bar{l}_1 = \bar{l}_2 = 0$  et, sous la condition  $\hat{a}_c > 1/2$ , il existe  $\bar{c}_1 > 0$  et  $\bar{c}_2 > 0$  qui sont données par

$$\bar{c}_1 = \frac{d_c(2\hat{a}_c-1)}{kp_c} \quad \text{et} \quad \bar{c}_2 = \frac{2\hat{a}_c-1}{k}.$$

□

**Remarque** On exclut le cas où  $\hat{a}_c < \hat{a}_l(1-v)$ , puisque sous cette condition le système (2.1) admet une infinité des équilibres.

## 2.3 Stabilité asymptotique locale

Le but de cette section est d'étudier la stabilité asymptotique locale pour chaque point d'équilibre.

**Proposition 2.3.1** — *Le point d'équilibre trivial  $E_0$  est localement asymptotiquement stable si*

$$\hat{a}_c < \frac{1}{2} \quad \text{et} \quad \hat{a}_l < \frac{1}{2(1-v)}$$

— *l'équilibre  $E_c$  est localement asymptotiquement stable si*

$$\hat{a}_c > \max \left\{ \frac{1}{2}, \hat{a}_l(1-v) \right\}.$$

— *Le point d'équilibre  $E_l$  est localement asymptotiquement stable si,*

$$\frac{1}{2} > v > 0, \quad \text{et} \quad \hat{a}_l > \max \left\{ \frac{1}{2(1-v)}, \frac{\hat{a}_c}{(1-v)} \right\}$$

**Preuve** Pour analyser la stabilité locale des points d'équilibre nous calculons la linéarisation du système (2.1), autour d'un point d'équilibre  $E_i$  :

$$J(E) = \begin{pmatrix} (2\hat{a}_c s^* - 1)p_c & -2\hat{a}_c p_c c_1^* k(s^*)^2 & 0 & -2\hat{a}_c p_c c_1^* k(s^*)^2 \\ 2(1 - \hat{a}_c s^*)p_c & 2\hat{a}_c p_c c_1^* k(s^*)^2 - d_c & 0 & 2\hat{a}_c p_c c_1^* k(s^*)^2 \\ 0 & -2\hat{a}_l p_l l_1^* (1 - v) k(s^*)^2 & (2\hat{a}_l s^* (1 - v) - 1)p_l & -2\hat{a}_l p_l l_1^* (1 - v) k(s^*)^2 \\ 0 & 2\hat{a}_l p_l l_1^* k(s^*)^2 & 2p_l (1 - \hat{a}_l s^*) & 2\hat{a}_l p_l l_1^* k(s^*)^2 - d_l \end{pmatrix}$$

\* Pour l'équilibre  $E_0 = (0, 0, 0, 0)$ , et  $s_0^* = 1$ , la matrice Jacobienne devient

$$A = J(E_0) = \begin{pmatrix} (2\hat{a}_c - 1)p_c & 0 & 0 & 0 \\ 2(1 - \hat{a}_c)p_c & -d_c & 0 & 0 \\ 0 & 0 & (2\hat{a}_l(1 - v) - 1)p_l & 0 \\ 0 & 0 & 2p_l(1 - \hat{a}_l) & -d_l \end{pmatrix}$$

$$\lambda_1 = (2\hat{a}_c - 1)p_c, \quad \lambda_2 = -d_c, \quad \lambda_3 = (2\hat{a}_l(1 - v) - 1)p_l, \quad \lambda_4 = -d_l.$$

$\lambda_2, \lambda_4$  sont négatives,  $\lambda_1$  est négative seulement lorsque  $\hat{a}_c < \frac{1}{2}$  et  $\lambda_3$  est négative sous la condition  $\hat{a}_l < \frac{1}{2(1-v)}$ , dans ce nous déduisons que  $E_0$  est localement asymptotiquement stable.

— B est la matrice Jacobienne associée à l'équilibre  $E_c = (c_1^*, c_2^*, 0, 0)$ , et  $s_1^* = \frac{1}{2\hat{a}_c}$  :

$$B = J(E_c) = \begin{pmatrix} 0 & \frac{-p_c k c_1^*}{2\hat{a}_c} & 0 & \frac{-p_c k c_1^*}{2\hat{a}_c} \\ p_c & \frac{p_c k c_1^*}{2\hat{a}_c} - d_c & 0 & \frac{p_c k c_1^*}{2\hat{a}_c} \\ 0 & 0 & \left(\frac{\hat{a}_l(1-v)}{\hat{a}_c} - 1\right)p_l & 0 \\ 0 & 0 & 2p_l\left(1 - \frac{\hat{a}_l}{2\hat{a}_c}\right) & -d_l \end{pmatrix}$$

les valeurs propres de la matrice B sont les racines de l'équation caractéristique qui est donnée explicitement par :

$$p(\lambda) = (\alpha_1 p_l - \lambda)(-d_l - \lambda)(\lambda^2 + \alpha_2 \lambda + \alpha_3),$$

avec

$$\alpha_1 = \frac{\hat{a}_l}{\hat{a}_c}(1 - v) - 1, \quad \alpha_2 = d_c - \frac{p_c k c_1^*}{2\hat{a}_c} \quad \text{et} \quad \alpha_3 = \frac{p_c^2 k c_1^*}{2\hat{a}_c}.$$

On a  $\lambda_2 < 0$  et sous la condition  $\hat{a}_c > \hat{a}_l(1 - v)$ ,  $\lambda_1 < 0$ .

$\lambda_3$  et  $\lambda_4$  sont solutions de l'équation suivante :

$$\lambda^2 + \left(d_c - \frac{p_c^2 k c_1^*}{2\hat{a}_c}\right) \lambda + \frac{p_c^2 k c_1^*}{2\hat{a}_c} = 0.$$

C'est évident que  $\lambda_3 \cdot \lambda_4 = \frac{p_c^2 k c_1^*}{2\hat{a}_c} > 0$ , cela implique que  $\lambda_3$  et  $\lambda_4$  ont le même signe. De plus  $\lambda_3 + \lambda_4 = \frac{p_c^2 k c_1^*}{2\hat{a}_c} - d_c < 0$ , en effet

$$\begin{aligned}\lambda_3 + \lambda_4 &= \frac{p_c^2 k c_1^*}{2\hat{a}_c} - d_c \\ &= \frac{p_c k d_c (2\hat{a}_c - 1)}{2\hat{a}_c p_c k} - d_c \\ &= \frac{d_c (2\hat{a}_c - 1) - 2d_c \hat{a}_c}{2\hat{a}_c} \\ &= \frac{-d_c}{2\hat{a}_c} < 0.\end{aligned}$$

Donc nous concluons que  $E_c$  est localement asymptotiquement stable.

— Posons  $C$  la matrice Jacobienne autour de l'équilibre  $E_l = (0, 0, l_1^*, l_2^*)$ ,  
et  $s_2^* = \frac{1}{2\hat{a}_l(1-v)}$ ,

$$C = J(E_l) = \begin{pmatrix} \left( \frac{\hat{a}_c}{\hat{a}_l(1-v)} - 1 \right) p_c & 0 & 0 & 0 \\ 2 \left( 1 - \frac{\hat{a}_c}{\hat{a}_l(1-v)} \right) & -d_c & 0 & 0 \\ 0 & \left( \frac{-p_l k l_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)} - 1 \right) p_l & 0 & \left( \frac{-p_l k l_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)} - 1 \right) p_l \\ 0 & \left( \frac{-p_l k l_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)} - 1 \right) p_l & 2 \frac{p_l(1-2v)}{2\hat{a}_c(1-v)} & \left( \frac{p_l k l_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)} - 1 \right) p_l - d_l \end{pmatrix}$$

Les valeurs propres de la matrice  $C$  sont les racines de l'équation caractéristique, qui donnée par :

$$p(\lambda) = (\beta_1 p_c - \lambda) (-d_c - \lambda) (\lambda^2 + \beta_2 \lambda + \beta_3),$$

avec

$$\beta_1 = \frac{\hat{a}_c}{\hat{a}_l(1-v)} - 1, \quad \beta_2 = \left( dl - \frac{p_l k l_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)} \right) \quad \text{et} \quad \beta_3 = \frac{p_l^2(1-2v)k l_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)^2}.$$

On a  $\lambda_2 < 0$  et lorsque  $\hat{a}_c < \hat{a}_l(1-v)$  on a ,  $\lambda_1 < 0$ .

$\lambda_3$  et  $\lambda_4$  sont solutions de l'équation suivante :

$$\lambda^2 + \left( dl - \frac{p_l k l_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)} \right) \lambda + \frac{p_l^2(1-2v)k l_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)^2} = 0.$$

On peut remarquer que  $\lambda_3 \cdot \lambda_4 = \frac{p_l^2(1-2v)kl_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)^2} > 0$ , cela nous confirme que  $\lambda_3$  et  $\lambda_4$  ont le même signe. De plus  $\lambda_3 + \lambda_4 = \frac{p_l kl_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)} - d_l < 0$ , en effet

$$\begin{aligned} \lambda_3 + \lambda_4 &= \frac{p_l kl_1^*}{2\hat{a}_l(1-v)} - d_l \\ &= \frac{p_l k l d_l (1-v)(2\hat{a}_l(1-v) - 1)}{2\hat{a}_l(1-v)p_l k(1-2v)} - d_l \\ &= \frac{d_l(2\hat{a}_l(1-v) - 1) - 2d_l\hat{a}_l(1-2v)}{2\hat{a}_l(1-2v)} \\ &= \frac{-d_l(1-2\hat{a}_l v)}{2\hat{a}_l(1-2v)} < 0 \quad \text{car } 0 < v < \frac{1}{2} \text{ et } \hat{a}_l < 1 \end{aligned}$$

Donc  $\lambda_3$  et  $\lambda_4$ , sont négatives et le point d'équilibre  $E_l$  est localement asymptotiquement stable.

□

## 2.4 Fonction de Lyapounov et stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial

Dans cette partie nous établissons la stabilité globale de l'équilibre trivial, on a le résultat suivant

**Théorème 2.4.1** *Le point d'équilibre  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable si  $\hat{a}_c < \frac{1}{2}$  et  $\hat{a}_l < \frac{1}{2(1-v)}$ .*

**Preuve** Supposons, pour  $t > 0$ ,

$$V_0(t) = 4(1 - \hat{a}_c)c_1(t) + (1 - 2\hat{a}_c)c_2(t) + m_1 l_1(t) + m_2 l_2(t),$$

avec  $m_1, m_2 > 0$ . Il est évident que  $V_0(t) \geq 0$  et  $V_0 = 0$  seulement lorsque  $(c_1, c_2, l_1, l_2) = (0, 0, 0, 0)$ .

$$\dot{V}_0(t) = 4(1 - \hat{a}_c)\dot{c}_1(t) + (1 - 2\hat{a}_c)\dot{c}_2(t) + m_1 \dot{l}_1(t) + m_2 \dot{l}_2(t)$$

**Premier cas :**  $0 < v < \frac{1}{2}$ .

Dans ce cas, nous choisissons  $m_1 = 4(1 - \hat{a}_l) > 0$ , et  $m_2 = 1 - 2\hat{a}_l(1 - v) > 0$ .

$$\begin{aligned}\dot{V}_0(t) &= 4(1 - \hat{a}_c)\dot{c}_1(t) + (1 - 2\hat{a}_c)\dot{c}_2(t) + 4(1 - \hat{a}_l)\dot{l}_1(t) + (1 - 2\hat{a}_l(1 - v))\dot{l}_2(t) \\ &= \frac{p_c c_1}{1 + k(c_2 + l_2)} (-4\hat{a}_c^2 + 6\hat{a}_c - 2 - 2k(c_2 + l_2)) - (1 - 2\hat{a}_c)d_c c_2 \\ &\quad + \frac{p_l l_1}{1 + k(c_2 + l_2)} (-2(1 - \hat{a}_l) + k(4\hat{a}_l v - 2)(c_2 + l_2)) - (1 - 2\hat{a}_l(1 - v))d_l l_2.\end{aligned}$$

Soit  $f$  la fonction donnée par  $f(\hat{a}_c) = -4\hat{a}_c^2 + 6\hat{a}_c - 2$ , cette fonction est négative lorsque  $0 < \hat{a}_c < \frac{1}{2}$ , et  $4\hat{a}_l v - 2 < 0$  car, on a  $v < \frac{1}{2}$ , cela implique que  $\dot{V}_0(t) < 0$ .

**Deuxième cas :**  $\frac{1}{2} \leq v < 1$ .

Nous choisissons  $m_1 = 2(1 - v)$  et  $m_2 = 2$ , dans ce cas nous obtenons :

$$\begin{aligned}\dot{V}_0(t) &= 4(1 - \hat{a}_c)\dot{c}_1(t) + (1 - 2\hat{a}_c)\dot{c}_2(t) + 2(1 - v)\dot{l}_1(t) + 2\dot{l}_2(t) \\ &= \frac{p_c c_1}{1 + k(c_2 + l_2)} (-4\hat{a}_c^2 + 6\hat{a}_c - 2 - 2k(c_2 + l_2)) \\ &\quad - (1 - 2\hat{a}_c)d_c c_2 - 2vp_l l_1 - d_l l_2 < 0.\end{aligned}$$

Finalement nous concluons que  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable si  $\hat{a}_c < \frac{1}{2}$  et  $\hat{a}_l < \frac{1}{2(1 - v)}$ .

□

## 2.5 Simulation numérique

### Première simulation

Une simulation numérique est effectuée pour confirmer les résultats précédents. La figure 2.2 montre deux solutions de  $(c_1(t), c_2(t), l_1(t), l_2(t))$  pour deux conditions initiales ( la courbe bleue (resp. verte) est donnée pour les conditions initiales  $(0.3, 0.3, 0.3, 0.3)$ , (resp.  $(4, 4, 4, 4)$ )). On constate que les solutions convergent vers l'équilibre trivial  $(0, 0, 0, 0)$ . Pour les paramètres estimés

$$p_l = 0.6 \quad v = 0.45, \quad \text{et} \quad \hat{a}_c = 0.4,$$

et les paramètres utilisés dans [36]

$$p_c = 0.45, d_c = 2.3, k = 1.85 * 10^{-9},$$

$$\hat{a}_l = 0.872, \text{ et } d_l = 0.5.$$

Pour  $v = 0.6$ , on a la figure 2.3

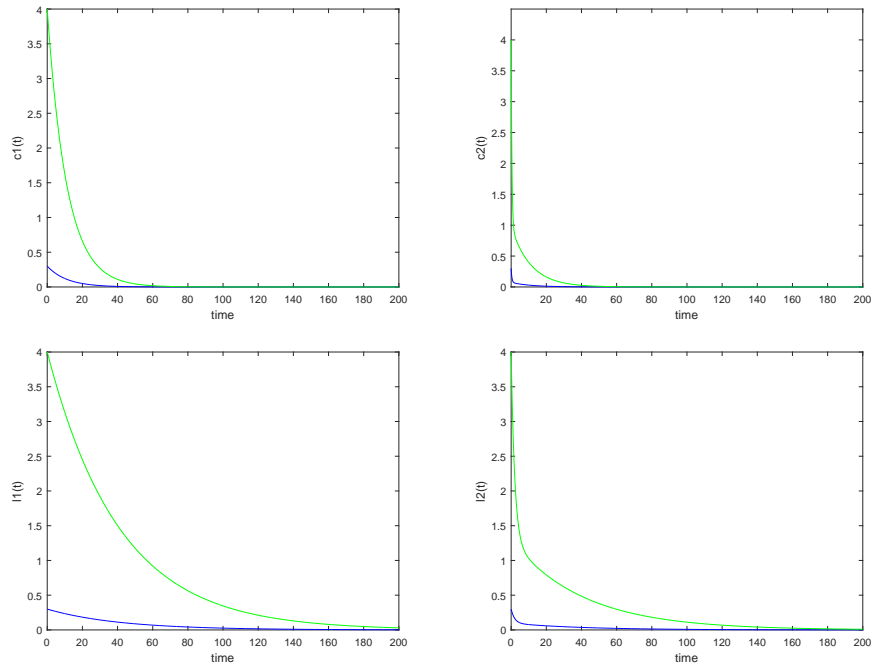


FIGURE 2.2 – La stabilité globale de l'équilibre trivial  $E_0$  lorsque  $v < \frac{1}{2}$ .

## Deuxième simulation

Une simulation numérique est effectuée pour confirmer les résultats précédents. La figure 2.4 montre deux solutions de  $(c_1(t), c_2(t), l_1(t), l_2(t))$  pour deux conditions initiales ( la courbe bleue, (resp. verte) est donnée pour les conditions initiales  $(0.3, 0.3, 0.3, 0.3)$ , , (resp.  $(4, 4, 4, 4)$ )). On constate que les solutions convergent vers l'équilibre sain  $(2.0444 \cdot 10^9, 6.8108 \cdot 10^8, 0, 0)$ . Pour les paramètres estimés

$$p_l = 0.6 \text{ et } v = 0.6,$$

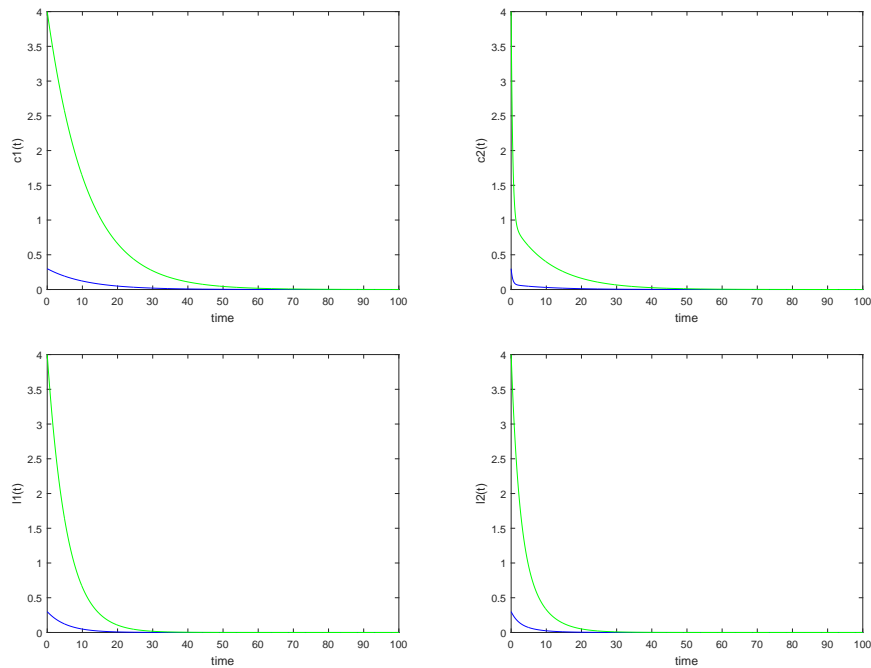


FIGURE 2.3 – La stabilité globale de l'équilibre trivial  $E_0$  lorsque  $v > \frac{1}{2}$ .

et les paramètres utilisés dans [36]

$$\hat{a}_c = 0.87, p_c = 0.45, d_c = 2.3, k = 1.85 * 10^{-9},$$

$$\hat{a}_l = 0.872, \text{ et } d_l = 0.5.$$

### Troisième simulation

Une simulation numérique est effectuée pour confirmer les résultats précédents. La figure (2.5) montre deux solutions de  $(c_1(t), c_2(t), l_1(t), l_2(t))$  pour deux conditions initiales ( la courbe bleue, (resp. verte) est donnée pour les conditions initiales  $(0.3, 0.3, 0.3, 0.3)$  , (resp.  $(4, 4, 4, 4)$ )). On constate que les solutions convergent vers l'équilibre  $E_l = (0; 0; 2.2901.10^8; 1.9730.10^8)$ . Pour les paramètres estimés

$$p_l = 0.6, v = 0.22 \text{ et } \hat{a}_c = 0.4,$$



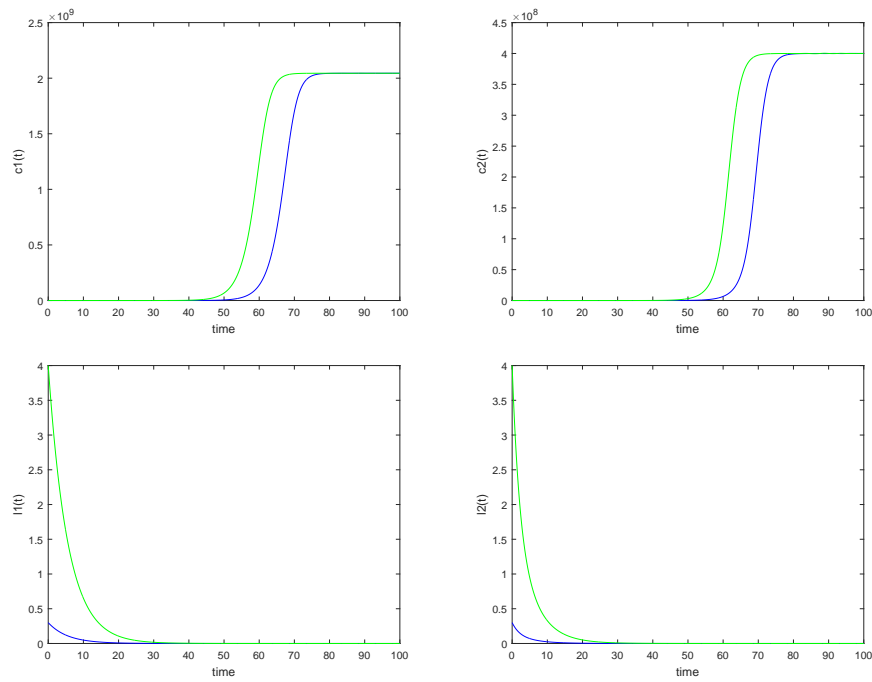


FIGURE 2.4 – La stabilité de l'équilibre sain  $E_c$  .

et les paramètres utilisés dans [36]

$$p_c = 0.45, d_c = 2.3, k = 1.85 * 10^{-9},$$

$$\hat{a}_l = 0.875, \text{ et } d_l = 0.5.$$

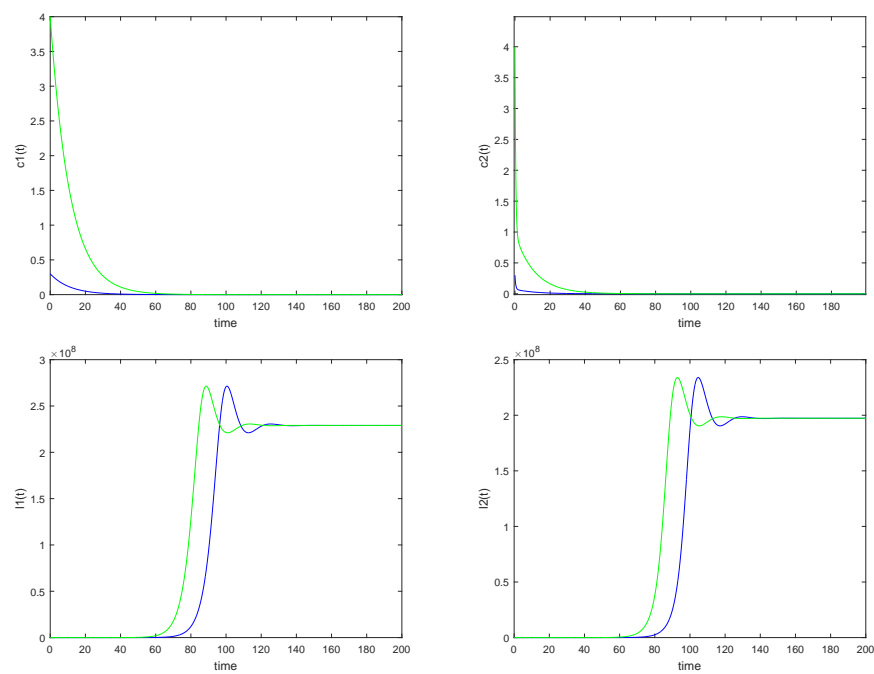


FIGURE 2.5 – La stabilité de l'équilibre sain  $E_l$  .

## Chapitre 3

# Étude d'un modèle mathématique à retard

Nous partons du modèle de [31] qui décrit la dynamique des cellules souches leucémiques avec présence du médicament. Dans ce modèle deux cas peuvent se réaliser, la population des cellules leucémiques disparaît lorsque le point d'équilibre trivial est stable, où les cellules survivent quand le point d'équilibre positif est stable. Dans ce chapitre, nous proposons un système qui prend en considération la compétition entre les cellules saines et leucémiques. Ce travail a fait l'objet d'une publication [10]. Le système étudié comme la majorité des modèles de compétition possède quatre points d'équilibre. Dans le système proposé  $x(t)$  désigne la densité des cellules souches saines, et  $y(t)$  la densité des cellules souches leucémiques.

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}(t) = -\beta_0 x(t) - \frac{\beta_3}{1+c_1[x(t)+y(t)]} x(t) \\ \quad + \frac{2\beta_3(1-\beta_1-\beta_2)}{1+c_1[x(t-\tau)+y(t-\tau)]} e^{-\beta_0\tau} x(t-\tau) + \frac{\beta_3\beta_1}{1+c_1[x(t-\tau)+y(t-\tau)]} e^{-\beta_0\tau} x(t-\tau), \\ \dot{y}(t) = -\gamma_0 y(t) - \frac{\gamma_3}{1+c_2[x(t)+\alpha y(t)]} y(t) \\ \quad + \frac{2\gamma_3(1-\gamma_1-\gamma_2)}{1+c_2[x(t-\tau)+\alpha y(t-\tau)]} e^{-\gamma_0\tau} y(t-\tau) + \frac{\gamma_3\gamma_1}{1+c_2[x(t-\tau)+\alpha y(t-\tau)]} e^{-\gamma_0\tau} y(t-\tau), \end{array} \right. \quad (3.1)$$

Le système (3.1) est complété par les conditions initiales suivantes,

$$x(t) = \varphi_1(t), \quad \text{et} \quad y(t) = \varphi_2(t) \quad t \in [-\tau, 0].$$

Tous les paramètres sont positifs et donnés dans la table 3.1. Notons que les  $\beta_i$  sont associés aux cellules saines, et  $\gamma_i$  pour les leucémiques. Pour

| Paramètres                                       | Interprétation [5, 15, 31]  |
|--|---|
| $\beta_0, \gamma_0$                              | Taux de mortalité.  |
| $\beta_1, \gamma_1$                              | Pourcentage de la division asymétrique.   |
| $\beta_2, \gamma_2$                              | Pourcentage de la différenciation symétrique.   |
| $\beta_3, \gamma_3$                              | Taux de différenciation et de la division asymétrique.  |
| $c_1, c_2$                                       | Paramètres qui simulent l'effet de fouflage observé dans le micro environnement de la moelle osseuse. |
| $1 - \beta_1 - \beta_2, 1 - \gamma_1 - \gamma_2$ | Taux d'auto renouvellement.   |
| $\alpha$   | Taux de compétition.  |
| $\tau$   | La durée de la division cellulaire.   |

TABLE 3.1 – Paramètres du modèle (3.1).

des raisons d'interprétation lors de notre étude nous supposons que les paramètres vérifient les conditions suivantes

$$\begin{aligned} \alpha \in (0, 1), \quad \beta_0 > \gamma_0, \quad c_1 > c_2, \\ \beta_1 < \gamma_1, \quad \beta_2 < \gamma_2, \quad \text{et} \quad \beta_3 < \gamma_3. \end{aligned} \tag{3.2}$$

L'objectif de cette partie est d'établir une étude qualitative et quantitative du modèle (3.1). Commençons par démontrer l'existence et l'unicité des solutions positives et bornées.

### 3.1 L'analyse mathématique du modèle

Les deux résultats suivants nous fournissent, l'existence et l'unicité des solutions positives et bornées.

**Proposition 3.1.1** *Pour toutes conditions initiales,  $(\varphi_1, \varphi_2) \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+) \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ , le système (3.1) admet une solution unique.*

**Preuve** La démonstration est un résultat directe du théorème (1.2.1) du premier chapitre.

□

**Proposition 3.1.2** *Les solutions du système (3.1) sont positives et bornées.*

**Preuve** Commençons par démontrer la positivité des solutions. En utilisant un résultat analogue à celui connu pour les équations différentielles ordinaires. Le résultat adapté pour les EDR est donné dans le (théorème 3.4 dans [34]). Soit  $(x, y)$  une solution du modèle (3.1) associée à la condition initiale  $(\varphi_1, \varphi_2) \in C^+ \times C^+$ . Nous avons les conséquences suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{x}(t) = -\beta_0 x(t) - \frac{\beta_3}{1+c_1[x(t)+y(t)]} x(t) \\ \quad + \frac{2\beta_3(1-\beta_1-\beta_2)}{1+c_1[\varphi_1(t-\tau)+\varphi_2(t-\tau)]} e^{-\beta_0\tau} \varphi_1(t-\tau) \\ \quad + \frac{\beta_3\beta_1}{1+c_1[\varphi_1(t-\tau)+\varphi_2(t-\tau)]} e^{-\beta_0\tau} \varphi_1(t-\tau), \\ \dot{y}(t) = -\gamma_0 y(t) - \frac{\gamma_3}{1+c_2[x(t)+\alpha y(t)]} y(t) \\ \quad + \frac{2\gamma_3(1-\gamma_1-\gamma_2)}{1+c_2[\varphi_1(t-\tau)+\alpha\varphi_2(t-\tau)]} e^{-\gamma_0\tau} \varphi_2(t-\tau) \\ \quad + \frac{\gamma_3\gamma_1}{1+c_2[\varphi_1(t-\tau)+\alpha\varphi_2(t-\tau)]} e^{-\gamma_0\tau} \varphi_2(t-\tau), \end{array} \right.$$

$$\text{Si } x(t) = 0 \text{ alors } x'(t) = \frac{2\beta_3(1-\beta_1-\beta_2) + \beta_3\beta_1}{1+c_1[\varphi_1(t-\tau) + \varphi_2(t-\tau)]} e^{-\beta_0\tau} \varphi_1(t-\tau) \geq 0,$$

de même

$$\text{si } y(t) = 0 \text{ alors } y'(t) = \frac{2\gamma_3(1-\gamma_1-\gamma_2) + \gamma_3\gamma_1}{1+c_2[\varphi_1(t-\tau) + \alpha\varphi_2(t-\tau)]} e^{-\gamma_0\tau} \varphi_2(t-\tau) \geq 0.$$

Cela nous donne que,  $x(t) \geq 0$  et  $y(t) \geq 0$  pour  $t \in [0, \tau]$ . En répétant l'argument par étapes sur  $[k\tau, (k+1)\tau]$ ,  $k \in \mathbb{N}$ . Nous concluons que  $x$ , et  $y$  sont positives sur  $[0, +\infty)$ .

Pour démontrer la bornitude des solutions du système (3.1) nous utilisons un résultat du [18] (le théorème 3.1 page 45). Pour  $t \in [0, T)$ , avec  $T > 0$ , On

a

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

de plus

$$S(t) \leq S(0) + \beta_3(2 - \beta_1 - 2\beta_2) \frac{e^{-\beta_0 \tau}}{\beta_0} + \gamma_3(2 - \gamma_1 - 2\gamma_2) \frac{e^{-\gamma_0 \tau}}{\gamma_0}.$$

Donc toutes les solutions du systèmes (3.1) sont positives et bornées.

□

## 3.2 Existence des points équilibre

Notons que  $(\bar{x}, \bar{y})$  est dite point d'équilibre pour le système (3.1) s'il vérifie le système suivant :

$$\begin{cases} \left[ -\beta_0 - \frac{\beta_3}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]} + \frac{2\beta_3(1-\beta_1-\beta_2)}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]} e^{-\beta_0 \tau} + \frac{\beta_3 \beta_1}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]} e^{-\beta_0 \tau} \right] \bar{x} = 0, \\ \left[ -\gamma_0 - \frac{\gamma_3}{1+c_2[\bar{x}+\alpha \bar{y}]} + \frac{2\gamma_3(1-\gamma_1-\gamma_2)}{1+c_2[\bar{x}+\alpha \bar{y}]} e^{-\gamma_0 \tau} + \frac{\gamma_3 \gamma_1}{1+c_2[\bar{x}+\alpha \bar{y}]} e^{-\gamma_0 \tau} \right] \bar{y} = 0. \end{cases} \quad (3.3)$$

C'est évident que le système (3.1) admet un équilibre trivial  $E_0 = (0, 0)$  qui existe toujours. Considérons les fonctions suivantes

$$\mathcal{F}(\tau) = \frac{e^{-\beta_0 \tau} [2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + \beta_3 \beta_1] - \beta_3 - \beta_0}{c_1 \beta_0} \quad (3.4)$$

et

$$\mathcal{G}(\tau) = \frac{e^{-\gamma_0\tau} [2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_3\gamma_1] - \gamma_3 - \gamma_0}{\gamma_0 c_2}. \quad (3.5)$$

**Lemme 3.2.1** 1. Si  $\frac{\beta_3(2 - \beta_1 - 2\beta_2)}{\beta_3 + \beta_0} > 0$ , la fonction  $\mathcal{F}$  défini par (3.4) est strictement positive pour  $\tau < \tau_1$  avec :

$$\tau_1 = \frac{1}{\beta_0} \ln \left( \frac{2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)}{\beta_3 + \beta_0} \right). \quad (3.6)$$

2. Si  $\frac{\gamma_3(2 - \gamma_1 - 2\gamma_2)}{\gamma_3 + \gamma_0} > 0$ , la fonction  $\mathcal{G}$  défini par (3.5) est strictement positive pour  $\tau < \tau_2$  avec :

$$\tau_2 = \frac{1}{\gamma_0} \ln \left( \frac{\gamma_3 + \gamma_0}{2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_3\gamma_1} \right). \quad (3.7)$$

**Preuve** 1. Rappelons que

$$\mathcal{F}(\tau) = \frac{e^{-\beta_0\tau} [2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)] - \beta_3 - \beta_0}{c_1\beta_0},$$

puisque tous les paramètres du modèle (3.3) sont positifs, alors la fonction  $\mathcal{F}$  est positive si

$$e^{-\beta_0\tau} [2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)] - \beta_3 - \beta_0 > 0,$$

on a les équivalences suivantes

$$\begin{aligned} & e^{-\beta_0\tau} [2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)] - \beta_3 - \beta_0 > 0 \\ \Leftrightarrow & e^{-\beta_0\tau} [2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)] > \beta_3 + \beta_0 \\ \Leftrightarrow & e^{-\beta_0\tau} > \frac{\beta_3 + \beta_0}{2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)} \\ \Leftrightarrow & e^{-\beta_0\tau} > \frac{\beta_3 + \beta_0}{2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)} \\ \Leftrightarrow & -\beta_0\tau > \ln \left( \frac{\beta_3 + \beta_0}{2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)} \right) \\ \Leftrightarrow & \tau < \frac{1}{\beta_0} \ln \left( \frac{2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)}{\beta_3 + \beta_0} \right) = \tau_1 \end{aligned}$$

Donc la fonction  $\mathcal{F} > 0$ , pour  $\tau < \tau_1$  où  $\tau_1$  est donné par (3.6).

2. De même la fonction  $\mathcal{G}$  défini par (3.5) est strictement positive si

$$e^{-\gamma_0\tau} [2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_3\gamma_1] - \gamma_3 - \gamma_0 > 0,$$

par suite on a

$$\begin{aligned} & e^{-\gamma_0\tau} [2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_3\gamma_1] - \gamma_3 - \gamma_0 > 0 \\ \Leftrightarrow & e^{-\gamma_0\tau} [2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_3\gamma_1] > \gamma_3 + \gamma_0 \\ \Leftrightarrow & e^{-\gamma_0\tau} > \frac{\gamma_3 + \gamma_0}{2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_3\gamma_1} \\ \Leftrightarrow & e^{-\gamma_0\tau} [2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_3\gamma_1] > \gamma_3 + \gamma_0 \\ \Leftrightarrow & -\gamma_0\tau > \ln \left( \frac{\gamma_3 + \gamma_0}{2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_3\gamma_1} \right) \\ \Leftrightarrow & \tau < \frac{1}{\gamma_0} \ln \left( \frac{\gamma_3 + \gamma_0}{2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_3\gamma_1} \right) = \tau_2 \end{aligned}$$

Par conséquent, la fonction  $\mathcal{G} > 0$ , pour  $\tau < \tau_2$  avec  $\tau_2$  est donné par (3.7).

□

Considérons aussi les fonctions

$$\mathcal{H}(t) = \frac{\mathcal{G}(t) - \alpha\mathcal{F}(\tau)}{1 - \alpha} \quad (3.8)$$

et

$$\mathcal{K}(t) = \frac{\mathcal{F}(t) - \mathcal{G}(\tau)}{1 - \alpha}. \quad (3.9)$$

**Lemme 3.2.2** *Sachant que les conditions (3.2) sont satisfaites, Les fonctions  $\mathcal{H}$  et  $\mathcal{K}$  sont strictement positives si*

$$0 < \alpha\mathcal{F}(\tau) < \mathcal{G}(\tau) < \mathcal{F}(\tau). \quad (3.10)$$

**Preuve** Ce résultat est une conséquence directe des formules (3.8) et (3.9).

□



Les résultats suivants nous donnent les points d'équilibre du système (3.1) ainsi que les conditions de leurs existences. Posons d'abord

$$\beta := 2 - \beta_1 - 2\beta_2 > 0, \quad \gamma := 2 - \gamma_1 - 2\gamma_2 > 0. \quad (3.11)$$

- Proposition 3.2.1** — Pour  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}$  et tout  $\tau$  tel que  $\tau < \tau_1$ , alors le système (3.1) admet un équilibre sans maladie (non pathologique),  $E_x = (\mathcal{F}(\tau), 0)$ , avec la fonction  $\mathcal{F}$  est donnée par (3.4).
- Pour  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$  et tout  $\tau$  tel que  $\tau < \tau_2$ , alors le système (3.1) admet un équilibre purement leucémique (blaste),  $E_y = (0, \mathcal{G}(\tau))$ , avec  $\mathcal{G}$  est donnée par (3.5).
- Sous la condition (3.10), le système (3.1) admet un équilibre positif,  $E_p = (\mathcal{H}(\tau), \mathcal{K}(\tau))$ , où  $\mathcal{H}$  et  $\mathcal{G}$  sont données respectivement par (3.8) et (3.9).

**Preuve** Rappelons que les points d'équilibre sont solutions du système (3.3). De la première équation de (3.3), nous avons soit

$$\bar{x} = 0 \text{ ou bien } -\beta_0 - \frac{\beta_3}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]} + \frac{2\beta_3(1-\beta_1-\beta_2)}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]}e^{-\beta_0\tau} + \frac{\beta_3\beta_1}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]}e^{-\beta_0\tau} = 0.$$

\* Si  $\bar{x} = 0$ , alors de la deuxième équation du système (3.3), soit  $\bar{y} = 0$ , donc on a l'équilibre trivial  $E_0 = (0, 0)$ .

Ou bien  $-\gamma_0 - \frac{\gamma_3}{1+c_2[\bar{x}+\alpha\bar{y}]} + \frac{2\gamma_3(1-\gamma_1-\gamma_2)}{1+c_2[\bar{x}+\alpha\bar{y}]}e^{-\gamma_0\tau} + \frac{\gamma_3\gamma_1}{1+c_2[\bar{x}+\alpha\bar{y}]}e^{-\gamma_0\tau} = 0$ . Cela implique que  $\bar{y} = \mathcal{G}(\tau)$ . Donc nous obtenons l'équilibre purement leucémique (équilibre blaste)  $E_y = (0, \mathcal{G}(\tau))$ . Du lemme 3.2.1, on conclut que l'équilibre  $E_y$  existe lorsque  $\tau < \tau_2$ , où  $\tau_2$  est donné par (3.7).

\*\* Si  $-\beta_0 - \frac{\beta_3}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]} + \frac{2\beta_3(1-\beta_1-\beta_2)}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]}e^{-\beta_0\tau} + \frac{\beta_3\beta_1}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]}e^{-\beta_0\tau} = 0$ , cela implique que  $\bar{x} = \frac{e^{-\beta_0\tau} [2\beta_3(1-\beta_1-\beta_2) + (\beta_3\beta_1)] - \beta_3 - \beta_0}{c_1\beta_0}$ . De la deuxième équation du système (3.3), soit  $\bar{y} = 0$ , donc on a l'équilibre sans maladie (non pathologique)  $E_x = (\mathcal{F}(\tau), 0)$ . Du lemme 3.2.1, on conclut que l'équilibre  $E_x$  existe lorsque  $\tau < \tau_1$ , où  $\tau_1$  est donné par (3.6).

Ou bien  $-\gamma_0 - \frac{\gamma_3}{1+c_2[\bar{x}+\alpha\bar{y}]} + \frac{2\gamma_3(1-\gamma_1-\gamma_2)}{1+c_2[\bar{x}+\alpha\bar{y}]}e^{-\gamma_0\tau} + \frac{\gamma_3\gamma_1}{1+c_2[\bar{x}+\alpha\bar{y}]}e^{-\gamma_0\tau} = 0$ . Cela implique l'existence d'un équilibre positif  $E_p = (x^*, y^*)$ . Avec  $x^*$ , et  $y^*$  sont

solutions du système

$$\begin{cases} -\frac{\beta_3}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]} + \frac{2\beta_3(1-\beta_1-\beta_2)}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]}e^{-\beta_0\tau} + \frac{\beta_3\beta_1}{1+c_1[\bar{x}+\bar{y}]}e^{-\beta_0\tau} = \beta_0, \\ -\frac{\gamma_3}{1+c_2[\bar{x}+\alpha\bar{y}]} + \frac{2\gamma_3(1-\gamma_1-\gamma_2)}{1+c_2[\bar{x}+\alpha\bar{y}]}e^{-\gamma_0\tau} + \frac{\gamma_3\gamma_1}{1+c_2[\bar{x}+\alpha\bar{y}]}e^{-\gamma_0\tau} = \gamma_0. \end{cases} \quad (3.12)$$

C'est évident que la résolution du système (3.12), consiste à trouver les solutions du système suivant

$$\begin{cases} x^* + y^* = \frac{e^{-\beta_0\tau}[2\beta_3(1-\beta_1-\beta_2) + \beta_3\beta_1] - \beta_3 - \beta_0}{c_1\beta_0}, \\ x^* + \alpha y^* = \frac{e^{-\gamma_0\tau}[2\gamma_3(1-\gamma_1-\gamma_2) + \gamma_3] - \gamma_3 - \gamma_0}{c_2\gamma_0}. \end{cases} \quad (3.13)$$

En utilisant les formules (3.4) et (3.5), le système (3.13) devient :

$$\begin{cases} x^* + y^* = \mathcal{F}(\tau), \\ x^* + \alpha y^* = \mathcal{G}(\tau). \end{cases}$$

Par une simple résolution nous obtenons :

$$\begin{cases} x^* = \frac{\mathcal{G}(\tau) - \alpha\mathcal{F}(\tau)}{1-\alpha}, \\ y^* = \frac{\mathcal{F}(\tau) - \mathcal{G}(\tau)}{1-\alpha}, \end{cases}$$

les formules (3.8), et (3.9) impliquent que les composantes de l'équilibre positif peuvent s'écrire sous la forme

$$\begin{cases} x^* = \mathcal{H}(\tau), \\ y^* = \mathcal{K}(\tau). \end{cases}$$

□

**Remarque** *l'équilibre trivial  $E_0 = (0, 0)$ , existe toujours.*

Posons

$$\bar{\beta} = \beta_3\beta - \beta_0 - \beta_3, \quad \bar{\gamma} = \gamma_3\gamma - \gamma_0 - \gamma_3$$

et

$$\tau_3(\nu) := \frac{1}{\beta_0 - \gamma_0} \ln \left( \frac{\beta \beta_3 c_2}{\gamma \gamma_3 c_1} \right) \quad \text{pour } \nu \in \{\alpha, 1\}. \quad (3.14)$$

Pour montrer que l'équilibre positif  $E_p$  est réalisable (c'est-à-dire la positivité des composantes), on doit d'abord démontrer l'inégalité suivante

$$0 < \alpha \mathcal{F}(\tau) < \mathcal{G}(\tau) < \mathcal{F}(\tau). \quad (3.15)$$

Posons

$$H_\nu(\tau) := \nu \mathcal{F}(\tau) - \mathcal{G}(\tau) \text{ avec } \nu = 1 \text{ où } \nu = \alpha.$$

Le lemme 3.2.1, et l'hypothèse (3.14), nous permet de conclure que pour  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}$ ,  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$  et  $0 < \tau < \min(\tau_1, \tau_2)$  on a  $\mathcal{F}(\tau) > 0$  et  $\mathcal{G}(\tau) > 0$ .

Pour démontrer l'inégalité (3.15), nous avons besoin de la condition suivante

$$H_\alpha(\tau) < 0 < H_1(\tau).$$

Donc on va étudier la fonction  $H_\nu$ .

$$H'_\nu(\tau) = \nu F'(\tau) - G'(\tau) = \frac{c_1 \gamma_3 \gamma e^{-\gamma_0 \tau} - \nu c_2 \beta_3 \beta e^{-\beta_0 \tau}}{c_1 c_2}.$$

$H'_\nu(\tau) < 0$  sous la condition suivante  $\tau \leq \frac{1}{\beta_0 - \gamma_0} \ln \left( \frac{\nu c_2 \beta_3 \beta}{c_1 \gamma_3 \gamma} \right) := \tau_3(\nu)$ , et sous les conditions (3.2), c'est évident qu'on a  $\tau_3(\alpha) < \tau_3(1)$ .

Concernant les conditions d'existence de l'équilibre positif (chronique)  $E_p$  du système (3.3), nous avons plusieurs situations selon le signe de  $\tau_3(\alpha)$  et de  $\tau_3(1)$ . Donc on a les résultats suivants

**Théorème 3.2.1** *Supposons que  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}$  et  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$ . Alors il existe  $\tau_1^* \in (0, \tau_2)$  tel que le système (3.1) admet un point d'équilibre positif (chronique)  $E_p$  pour tout  $\tau \in (0, \tau_1^*)$ , si l'une des conditions suivantes est satisfaite*

1.

$$\max \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}, \alpha \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}}.$$

2.

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

et

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

3.

$$\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3\gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}$$

et

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

4.

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

$$\gamma_3\gamma(\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3\gamma}{\alpha\beta_3\beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0(\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \alpha\gamma_0(\beta_0 + \beta_3) > 0$$

et

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

5.

$$\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3\gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}$$

et

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

**Preuve** 1. Si  $\tau_3(1) < 0$ , alors pour tout  $0 < \tau < \min(\tau_1, \tau_2)$  les fonctions  $H_1$  et  $H_\alpha$  sont croissantes.

Si  $H_\alpha(0) < 0 < H_1(0)$ , alors il existe  $\tau_1^* \in (0, \tau_2)$  (avec  $\tau_2 = \min(\tau_1, \tau_2)$ ), tel que

$$\text{pour tout } 0 < \tau < \tau_1^* \text{ on a } \alpha\mathcal{F}(\tau) < \mathcal{G}(\tau) < \mathcal{F}(\tau)$$

et

$$\text{pour tout } \tau_1^* < \tau < \tau_2 \text{ on a } \mathcal{G}(\tau) < \alpha\mathcal{F}(\tau),$$

les conditions  $\tau_3(1) < 0$  et  $\alpha F(0) < G(0) < F(0)$  impliquent le premier point du théorème.

2. Si  $\tau_3(\alpha) < 0 < \tau_3(1) < \min(\tau_1, \tau_2)$ , on distingue deux cas.

D'une part, pour tout  $0 < \tau < \tau_3(1)$ , la fonction  $H_1$  est décroissante tandis que  $H_\alpha$  est croissante. D'autre part pour tout  $\tau_3(1) < \tau < \min(\tau_1, \tau_2)$  les fonctions  $H_1$  et  $H_\alpha$  sont croissantes.

Si  $H_\alpha(0) < 0 < H_1(\tau_3)$ , alors il existe  $\tau_1^* \in (0, \tau_2)$  (avec  $\tau_2 = \min(\tau_1, \tau_2)$ ) tel que

$$\text{pour tout } 0 < \tau < \tau_1^* \text{ on a } \alpha\mathcal{F}(\tau) < \mathcal{G}(\tau) < \mathcal{F}(\tau)$$

et

$$\text{pour tout } \tau_1^* < \tau < \tau_2 \text{ on a } \mathcal{G}(\tau) < \alpha\mathcal{F}(\tau),$$

les conditions  $\tau_3(\alpha) < 0 < \tau_3(1) < \tau_2$ ,  $G(\tau_3) < F(\tau_3)$  et  $\alpha F(0) < G(0)$  sont équivalentes aux deuxième point du théorème.

3. Si  $\tau_3(\alpha) < 0 < \min(\tau_1, \tau_2) < \tau_3(1)$ , alors pour tout  $0 < \tau < \min(\tau_1, \tau_2)$  la fonctions  $H_1$  est croissante et la fonction  $H_\alpha$  est décroissante.

Si  $H_\alpha(0) < 0 < H_1(0)$  et  $\tau_2 < \tau_1$ , alors il existe  $\tau_1^* \in (0, \tau_2)$ , tel que

$$\text{pour tout } 0 < \tau < \tau_1^* \text{ on a } \alpha\mathcal{F}(\tau) < \mathcal{G}(\tau) < \mathcal{F}(\tau)$$

et

$$\text{pour tout } \tau_1^* < \tau < \tau_2 \text{ on a } \mathcal{G}(\tau) < \alpha\mathcal{F}(\tau).$$

Les conditions  $\tau_3(\alpha) < 0 < \tau_2 < \tau_3(1)$ ,  $\alpha F(0) < G(0) < F(0)$  et  $\tau_2 < \tau_1$  sont équivalentes aux point 3 du théorème.

4. Si  $0 < \tau_3(\alpha) < \tau_3(1) < \min(\tau_1, \tau_2)$ , trois cas peuvent apparaitre.

— Pour tout  $0 < \tau < \tau_3(\alpha)$  les fonctions  $H_1$  et  $H_\alpha$  sont décroissantes.

— Pour tout  $\tau_3(\alpha) < \tau < \tau_3(1)$  la fonction  $H_1$  est décroissante tandis que  $H_\alpha$  est croissante.

— Pour tout  $\tau_3(1) < \tau < \min(\tau_1, \tau_2)$  les deux fonctions  $H_1$  et  $H_\alpha$  sont croissantes.

Si  $H_\alpha(\tau_3(\alpha)) < 0 < H_1(\tau_3(1))$  et  $H_\alpha(0) < 0$ , alors il existe  $\tau_1^* > 0$ ,  $\tau_1^* > 0 \in$

$(\tau_3(1), \tau_2)$  tel que

Pour tout  $0 < \tau < \tau_1^*$  on a  $\alpha\mathcal{F}(\tau) < \mathcal{G}(\tau) < \mathcal{F}(\tau)$

et

Pour tout  $\tau_1^* < \tau < \tau_2$  on a  $\mathcal{G}(\tau) < \alpha\mathcal{F}(\tau)$ ,

les équations  $0 < \tau_3(\alpha) < \tau_3(1) < \tau_2$ ,  $\alpha F(\tau_3(\alpha)) < G(\tau_3(\alpha)) < F(\tau_3(\alpha))$  et  $\alpha F(0) < G(0)$  sont équivalentes au point 4 du théorème.

5. Si  $0 < \tau_3(\alpha) < \min(\tau_1, \tau_2) < \tau_3(1)$ , alors pour tout  $0 < \tau < \tau_3(\alpha)$  les fonctions  $H_1$  et  $H_\alpha$  sont décroissantes, et pour tout  $\tau_3(\alpha) < \tau < \min(\tau_1, \tau_2)$  la fonction  $H_1$  est décroissante tandis que  $H_\alpha$  est croissante.

Si  $H_\alpha(0) < 0 < H_1(0)$  et  $\tau_2 < \tau_1$ , alors il existe  $\tau_1^* > 0$ ,  $\tau_1^* \in (\tau_3(\alpha), \tau_2)$  tel que

Pour tout  $0 < \tau < \tau_1^*$  on a  $\alpha\mathcal{F}(\tau) < \mathcal{G}(\tau) < \mathcal{F}(\tau)$ ,

et

pour tout  $\tau_1^* < \tau < \tau_2$  on a  $\mathcal{G}(\tau) < \alpha\mathcal{F}(\tau)$ .

Les conditions  $0 < \tau_3(\alpha) < \tau_2 < \tau_3(1)$ ,  $\alpha F(0) < G(0) < F(0)$  et  $\tau_2 < \tau_1$  sont équivalentes au point 5 du théorème.

□

**Lemme 3.2.3** *Supposons que  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}$  et  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$ . Alors il existe  $\tau_1^* \in (0, \tau_1)$  tel que le système (3.1) admet un point d'équilibre positif (chronique)  $E_p$  pour tout  $\tau \in (0, \tau_1^*)$ , si l'une des conditions suivantes est satisfaite*

1.

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

et  $\gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) > 0$ .

2.

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

et  $\alpha \max \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \min \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\beta_0}}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right)$ .

3.

$$\beta < \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}, \quad \max \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\beta_0}}, \alpha \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \min \left( \alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) \text{ et}$$

$$\gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) > 0$$

4.

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

$$\text{et } \alpha \max \left( \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}}, \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\beta_0}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \min \left( \alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}, \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\beta_0}}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right).$$

5.

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

**Lemme 3.2.4** *Supposons que  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}$  et  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$ . Alors il existe  $\tau_1^*$  et  $\tau_2^*$  avec  $0 < \tau_1^* < \tau_2^* < \tau_2$ , tel que le système (3.1) admet un point d'équilibre positif (chronique)  $E_p$  pour tout  $\tau \in (\tau_1^*, \tau_2^*)$ , si l'une des conditions suivantes est satisfaite*

1.

$$\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}} \text{ et } \max \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2}.$$

2.

$$\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}$$

$$\text{et } \max \left( \alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}, \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}.$$

3.

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

$$\gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\alpha \beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \alpha \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) > 0$$

$$\text{et } \frac{\gamma_3 \gamma}{\alpha} (\alpha \beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\alpha \beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) < 0.$$

4.

$$\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}} \text{ et } \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}.$$

5.

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

$$\text{et } \gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\alpha \beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \alpha \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) > 0.$$

**Lemme 3.2.5** Supposons que  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}$  et  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$ . Alors il existe  $\tau_1^*$  et  $\tau_2^*$  avec  $0 < \tau_1^* < \tau_2^* < \tau_1$ , tel que le système (3.1) admet un point d'équilibre positif (chronique)  $E_p$  pour tout  $\tau \in (\tau_1^*, \tau_2^*)$ , si l'une des conditions suivantes est satisfaite

1.

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

$$\text{et } \gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}}.$$

2.

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

$$\text{et } \gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\alpha \beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \alpha \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) > 0.$$

3.

$$\beta < \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}} \text{ et } \frac{c_1}{c_2} < \alpha \min \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\beta_0}}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right).$$

**Lemme 3.2.6** Supposons que  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}$  et  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$ . Alors il existe  $\tau_1^*$ ,  $\tau_2^*$  et  $\tau_3^*$  avec  $0 < \tau_1^* < \tau_2^* < \tau_3^* < \tau_2$ , tel que le système (3.1) admet un point d'équilibre positif (chronique)  $E_p$  pour tout  $\tau \in (0, \tau_1^*) \cup (\tau_2^*, \tau_3^*)$ , si l'une des conditions suivantes est satisfaite

1.

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

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

$$\text{et } \gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) > 0.$$



2.

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

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

$$\text{et } \gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) > 0.$$

**Lemme 3.2.7** Supposons que  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}$  et  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$ . Alors il existe  $\tau_1^*, \tau_2^*, \tau_3^*$  et  $\tau_4^*$  avec  $0 < \tau_1^* < \tau_2^* < \tau_3^* < \tau_4^* < \tau_2$ , tel que le système (3.1) admet un point d'équilibre positif (chronique)  $E_p$  pour tout  $\tau \in (\tau_1^*, \tau_2^*) \cup (\tau_3^*, \tau_4^*)$ , si les conditions suivantes sont vérifiées

$$* \beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}},$$

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

$$*** \gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) > 0.$$

**Lemme 3.2.8** Supposons que  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}$  et  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$ . Alors le système (3.1) n'admet pas d'équilibre positif  $E_p$  pour tout  $\tau \in (0, \min(\tau_1, \tau_2))$ , si l'une des conditions suivantes est satisfaite

1.  $\frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} < \frac{c_1}{c_2} < \alpha \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}}$ .
2.  $\frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \max \left( \alpha, \left( \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \min \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right)$  et  $\gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) < 0$ .
3.  $\alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} < \frac{c_1}{c_2} < \min \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}}, \alpha \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right)$ .
4.  $\frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}} < \frac{c_1}{c_2} < \alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}$  et  $\gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\alpha \beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \alpha \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) < 0$ .
5.  $\alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}} < \frac{c_1}{c_2} < \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \min \left( \alpha, \left( \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}} \right)$  et  $\gamma_3 \gamma (\beta_0 - \gamma_0) \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\alpha \beta_3 \beta} \right)^{\frac{\gamma_0}{\beta_0 - \gamma_0}} \left( \frac{c_1}{c_2} \right)^{\frac{\beta_0}{\beta_0 - \gamma_0}} - \beta_0 (\gamma_0 + \gamma_3) \frac{c_1}{c_2} + \alpha \gamma_0 (\beta_0 + \beta_3) < 0$ .
6.  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}$  et  $\frac{c_1}{c_2} < \alpha \min \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right)$ .
7.  $\beta < \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}$  et  $\max \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2}$ .

8.  $\beta < \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}$  et
- $$\max \left( \alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}, \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\beta_0}}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}.$$
9.  $\max \left( \alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\beta_0}}.$
10.  $\beta < \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3} \left( \frac{\gamma_3 \gamma}{\gamma_0 + \gamma_3} \right)^{\frac{\beta_0}{\gamma_0}}$  et  $\max \left( \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\beta_0}}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma}.$
11.  $\max \left( \alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}}, \frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} \right) < \frac{c_1}{c_2} < \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \min \left( \alpha, \left( \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3 \gamma} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\gamma_0}} \right).$
12.  $\frac{\gamma_0 \bar{\beta}}{\beta_0 \bar{\gamma}} < \frac{c_1}{c_2} < \alpha \frac{\beta_3 \beta}{\gamma_3 \gamma} \left( \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3 \beta} \right)^{\frac{\beta_0 - \gamma_0}{\beta_0}}.$

**Remarque** Les démonstrations des lemmes 3.2.3-3.2.8, sont identiques à celles du lemme 3.2.1, c'est-à-dire reposent sur la monotonie des fonctions  $H_1$  et  $H_\alpha$ .

### 3.3 Stabilité asymptotique des équilibres

Le but de cette partie est d'établir la stabilité asymptotique de l'équilibre trivial, commençons par la stabilité locale. En étudiant l'équation caractéristique du système linéarisé de (3.1) autour point d'équilibre  $E = (\tilde{x}, \tilde{y})$ , donné par

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

L'équation caractéristique associée à l'équilibre  $E = (\tilde{x}, \tilde{y})$  est donnée par

$$\Delta(\lambda, \tau) = \det(\lambda I - M - e^{-\lambda \tau} N) = 0, \quad (3.16)$$

avec

$$M = \begin{pmatrix} -\beta_0 - \beta_3 \frac{1}{1+c_1(\tilde{x}+\tilde{y})} + \beta_3 \frac{c_1}{[1+c_1(\tilde{x}+\tilde{y})]^2} \tilde{x} & \beta_3 \frac{c_1}{[1+c_1(\tilde{x}+\tilde{y})]^2} \tilde{x} \\ \gamma_3 \frac{c_2}{[1+c_2(\tilde{x}+\alpha\tilde{y})]^2} \tilde{y} & -\gamma_0 - \gamma_3 \frac{1}{1+c_2(\tilde{x}+\alpha\tilde{y})} + \gamma_3 \frac{\alpha c_2}{[1+c_2(\tilde{x}+\alpha\tilde{y})]^2} \tilde{y} \end{pmatrix}$$

et

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

### 3.3.1 Stabilité locale de l'équilibre trivial

Pour le point d'équilibre trivial  $E_0$ , les matrices  $M$  et  $N$  deviennent :

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

et

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

L'équation caractéristique correspondante est donnée par

$$(\lambda + \beta_0 + \beta_3 - \beta_3\beta e^{-\beta_0\tau} e^{-\lambda\tau})(\lambda + \gamma_0 + \gamma_3 - \gamma_3\gamma e^{-\gamma_0\tau}) = 0. \quad (3.17)$$

L'équation (3.17), peut s'écrire sous la forme suivante

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

avec

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

Comme dans [20], notre but est d'étudier l'équation

$$g_i(\lambda, \tau) := \lambda + A_i(\tau) - B_i(\tau)e^{-\lambda\tau} = 0 \text{ pour } i \in \{1, 2\}. \quad (3.18)$$

Ponons

$$C_i(\tau) := A_i(\tau) - B_i(\tau) \text{ pour } i \in \{1, 2\}.$$

**Lemme 3.3.1** 1. Si  $C_i(\tau) > 0$  pour  $i \in \{1, 2\}$ , alors toute solution  $\lambda \in \mathbb{C}$  de l'équation (3.18) a une partie réelle négative.

2. Si  $C_1(\tau) < 0$ , ou  $C_2(\tau) < 0$ , alors (3.18) admet au moins une solution  $\lambda$  avec une partie réelle positive.

**Preuve** Considérons les fonctions  $g_i$ ,  $i \in \{1, 2\}$  de variable  $\lambda \in \mathbb{R}$ , la dérivée de  $g_i$ ,  $i \in \{1, 2\}$  par rapport à  $\lambda$  est donnée par

$$\begin{aligned} \frac{\partial g_1}{\partial \lambda}(\lambda, \tau) &= 1 + \tau \beta_3 \beta e^{-\beta_0 \tau} e^{-\lambda \tau} > 0, \\ \frac{\partial g_2}{\partial \lambda}(\lambda, \tau) &= 1 + \tau \gamma_3 \gamma e^{-\gamma_0 \tau} e^{-\lambda \tau} > 0. \end{aligned}$$

Donc les fonctions  $g_1$  et  $g_2$  sont croissantes, de plus on a

$$\lim_{\lambda \rightarrow -\infty} g_1(\lambda, \tau) = -\infty \text{ et } \lim_{\lambda \rightarrow +\infty} g_1(\lambda, \tau) = +\infty,$$

de même

$$\lim_{\lambda \rightarrow -\infty} g_2(\lambda, \tau) = -\infty \text{ et } \lim_{\lambda \rightarrow +\infty} g_2(\lambda, \tau) = +\infty.$$

Alors, nous déduisons que pour chaque fonction  $g_i$ ,  $i \in \{1, 2\}$  il existe une solution unique réelle  $\lambda_0^i$  de l'équation  $g_i(\lambda, \tau) = 0$ . Étudions à présent le signe de cette solution

$$g_i(0, \tau) = A_i(\tau) - B_i(\tau) = C_i(\tau) \text{ pour } i \in \{1, 2\}.$$

Si  $C_i(\tau) > 0$  pour  $i \in \{1, 2\}$ , alors  $g_i(0, \tau) > 0$ . Cela implique que  $\lambda_0^i < 0$ .

Supposons maintenant que (3.18) admet une solution  $\lambda$  tel que  $\lambda_j = \mu_j + i\omega_j$ ,  $j \in \{1, 2\}$  avec  $\omega_j \neq 0$ , tel que  $\lambda_0^j \leq \mu_j$ , alors on a

$$\mu_j + i\omega_j + A_j(\tau) - B_j(\tau)e^{-(\mu_j + i\omega_j)\tau} = 0 \text{ pour } j \in \{1, 2\}. \quad (3.19)$$

De (3.18) et (3.19), nous obtenons

$$\begin{aligned}
 \mu_j - \lambda_0^j &= -B_j(\tau)(e^{-\mu_j\tau} \cos(\omega\tau) - e^{-\lambda_0^j\tau}) = 0, \text{ pour } j \in \{1, 2\} \\
 &\leq -B_j(\tau)(e^{-\lambda_0^j\tau} \cos(\omega\tau) - e^{-\lambda_0^j\tau}) = 0, \text{ pour } j \in \{1, 2\} \\
 &\leq -B_j(\tau)e^{-\lambda_0^j\tau}(\cos(\omega\tau) - 1) = 0, \text{ pour } j \in \{1, 2\} \\
 &\leq 0.
 \end{aligned}$$

D'où la contradiction. Sous la condition  $C_i > 0$ , on a  $0 > \lambda_0^j > \mu_j$  pour  $j \in \{1, 2\}$ . Alors toutes les solutions de l'équation (3.18) ont une partie réelle négative. Et si  $C_i < 0$ , alors  $\lambda_0^j > 0$  pour  $j \in \{1, 2\}$ , donc l'équation (3.18) admet au moins une solution avec une partie réelle positive.

□

**Remarque** le cas ou  $A_i(\tau) - B_i(\tau) = 0$ , est un cas critique.

le résultat suivant nous fournit les conditions de stabilité de l'équilibre  $E_0$ .

**Théorème 3.3.1**

1. Si  $\tau > \max(\tau_1, \tau_2)$ , avec  $\tau_1$  et  $\tau_2$  sont donnés respectivement par (3.6) et (3.7), alors le point d'équilibre trivial  $E_0$  est localement asymptotiquement stable.
2. Si  $\tau < \max(\tau_1, \tau_2)$ , alors l'équilibre trivial est instable.

**Preuve** On a

$$\begin{aligned}
 C_1(\tau) &= A_1(\tau) - B_1(\tau) = \\
 &= \beta_0 + \beta_3 - \beta_3\beta e^{-\beta_0\tau}.
 \end{aligned}$$

Si  $\tau > \tau_1$  avec  $\tau_1$  est donné par (3.6)

$$\begin{aligned}
 \tau &> \frac{1}{\beta_0} \ln \left( \frac{2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)}{\beta_3 + \beta_0} \right) \\
 \Leftrightarrow \beta_0\tau &> \ln \left( \frac{2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)}{\beta_3 + \beta_0} \right) \\
 \Leftrightarrow e^{-\beta_0\tau} &< \frac{\beta_3 + \beta_0}{2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + (\beta_3\beta_1)} \\
 \Leftrightarrow e^{-\beta_0\tau} &< \frac{\beta_3 + \beta_0}{\beta_3\beta}.
 \end{aligned}$$

Donc pour  $\tau > \tau_1$ ,  $C_1(\tau) > 0$ . De même pour  $\tau > \tau_2$ ,  $C_2(\tau) > 0$ . D'après le lemme 3.3.1, toutes les solutions de l'équation (3.18) ont une partie réelle négative. Cela implique que  $E_0$  est localement asymptotiquement stable. Et instable lorsque  $\tau < \tau_1$  où  $\tau < \tau_2$ .

□

### 3.3.2 Stabilité asymptotique locale de l'équilibre sain $E_x$

Pour l'équilibre  $E_x$ , les matrices  $M$  et  $N$  deviennent :

$$M_x = \begin{pmatrix} -\beta_0 - \beta_3 \frac{1}{1+c_1\tilde{x}_1} + \beta_3 \frac{c_1}{(1+c_1\tilde{x}_1)^2} \tilde{x}_1 & \beta_3 \frac{c_1}{(1+c_1\tilde{x}_1)^2} \tilde{x}_1 \\ 0 & -\gamma_0 - \gamma_3 \frac{1}{1+c_2\tilde{x}_1} \end{pmatrix},$$

et

$$N_x = \begin{pmatrix} \frac{\beta_3\beta}{(1+c_1\tilde{x}_1)^2} e^{-\beta_0\tau} & -\frac{\beta_3\beta c_1}{(1+c_1\tilde{x}_1)^2} e^{-\beta_0\tau} \tilde{x}_1 \\ 0 & \frac{\gamma_3\gamma}{1+c_2\tilde{x}_1} e^{-\gamma_0\tau} \end{pmatrix}.$$

Par suite l'équation caractéristique est donnée par

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

avec

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

De même, on procède comme la sous section précédente, considérons les équations suivantes

$$h_i(\lambda, \tau) := \lambda + A_i(\tau) - B_i(\tau)e^{-\lambda\tau} = 0 \text{ pour } i \in \{1, 2\}. \quad (3.20)$$

Posons

$$D_i(\tau) := A_i(\tau) - B_i(\tau) \text{ pour } i \in \{1, 2\}.$$

**Lemme 3.3.2** 1. Si  $D_i(\tau) > 0$  pour  $i \in \{1, 2\}$ , alors toute solution  $\lambda \in \mathbb{C}$  de l'équation (3.20) a une partie réelle négative.

2. Si  $D_1(\tau) < 0$ , ou  $D_2(\tau) < 0$ , alors (3.20) admet au moins une solution  $\lambda$  avec une partie réelle positive.

**Preuve** Considérons les fonctions  $h_i$ ,  $i \in \{1, 2\}$  de variable  $\lambda \in \mathbb{R}$ , la dérivée de  $h_i$ ,  $i \in \{1, 2\}$  par rapport à  $\lambda$  est donnée par

$$\frac{\partial h_i}{\partial \lambda}(\lambda, \tau) = 1 + \tau B_i(\tau) e^{-\lambda \tau}, \text{ pour } i \in \{1, 2\},$$

puisque  $B_1$  et  $B_2$  sont strictement positives, alors on conclut que les fonctions  $g_1$  et  $g_2$  sont croissantes, de plus il est facile de vérifier que ces fonctions croient de  $-\infty$  vers  $+\infty$ . Alors, nous déduisons que pour chaque fonction  $h_i$ ,  $i \in \{1, 2\}$  il existe une unique solution réelle  $\lambda_0^i$  de l'équation  $h_i(\lambda, \tau) = 0$ . Analysons le signe de cette solution

$$h_i(0, \tau) = A_i(\tau) - B_i(\tau) = D_i(\tau) \text{ pour } i \in \{1, 2\}.$$

Lorsque  $D_i(\tau) > 0$  pour  $i \in \{1, 2\}$ , alors  $h_i(0, \tau) > 0$ . Cela implique que  $\lambda_0^i < 0$ . Supposons maintenant que (3.20) admet une solution  $\lambda$  tel que  $\lambda_j = \mu_j + i\omega_j$ ,  $j \in \{1, 2\}$  avec  $\omega_j \neq 0$ , tel que  $\lambda_0^j \leq \mu_j$ , alors on a

$$\mu_j + i\omega_j + A_j(\tau) - B_j(\tau) e^{-(\mu_j + i\omega_j)\tau} = 0 \text{ pour } j \in \{1, 2\}. \quad (3.21)$$

De (3.20) et (3.21), nous obtenons

$$\begin{aligned} \mu_j - \lambda_0^j &= -B_j(\tau)(e^{-\mu_j \tau} \cos(\omega \tau) - e^{-\lambda_0^j \tau}) = 0, \text{ pour } j \in \{1, 2\} \\ &\leq -B_j(\tau)(e^{-\lambda_0^j \tau} \cos(\omega \tau) - e^{-\lambda_0^j \tau}) = 0, \text{ pour } j \in \{1, 2\} \\ &\leq -B_j(\tau) e^{-\lambda_0^j \tau} (\cos(\omega \tau) - 1) = 0, \text{ pour } j \in \{1, 2\} \\ &\leq 0. \end{aligned}$$

D'où la contradiction. Alors  $0 > \lambda_0^j > \mu_j$  pour  $j \in \{1, 2\}$ , sous la condition

$D_i > 0$  pour  $j \in \{1, 2\}$ . Alors toute solution de l'équation (3.20) admet une partie réelle négative. Et si  $D_i < 0$  pour  $j \in \{1, 2\}$ , alors  $\lambda_0^j > 0$  pour  $j \in \{1, 2\}$ , donc l'équation (3.20) admet au moins une solution avec une partie réelle positive.

□

**Remarque** le cas ou  $A_i(\tau) - B_i(\tau) = 0$ , est un cas critique.

A présent nous pouvons établir les conditions de stabilité de  $E_x$ .

**Théorème 3.3.2** 1. Si  $\max(0, \mathcal{G}(\tau)) < \mathcal{F}(\tau)$ , avec  $\mathcal{F}$  et  $\mathcal{G}$  sont données respectivement par (3.4) et (3.5), Alors l'équilibre  $E_x$  est localement asymptotiquement stable.

2. Si  $0 < \mathcal{F}(\tau) < \mathcal{G}(\tau)$ , alors l'équilibre  $E_x$  est instable.

**Preuve** En exploitant les notations (3.11), les fonctions  $\mathcal{F}$  et  $\mathcal{G}$  qui sont données respectivement par (3.4) et (3.5), deviennent

$$\begin{aligned} \mathcal{F}(\tau) &= \frac{e^{-\beta_0\tau} [2\beta_3(1 - \beta_1 - \beta_2) + \beta_3\beta_1] - \beta_3 - \beta_0}{c_1\beta_0} \\ &= \frac{\beta_3 e^{-\beta_0\tau} [2(1 - \beta_1 - \beta_2) + \beta_1] - \beta_3 - \beta_0}{c_1\beta_0} \\ &= \frac{\beta\beta_3 e^{-\beta_0\tau} - \beta_3 - \beta_0}{c_1\beta_0}, \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} \mathcal{G}(\tau) &= \frac{e^{-\gamma_0\tau} [2\gamma_3(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_3\gamma_1] - \gamma_3 - \gamma_0}{\gamma_0 c_2 \alpha} \\ &= \frac{\gamma_3 e^{-\gamma_0\tau} [2(1 - \gamma_1 - \gamma_2) + \gamma_1] - \gamma_3 - \gamma_0}{\gamma_0 c_2 \alpha} \\ &= \frac{\gamma\gamma_3 e^{-\gamma_0\tau} - \gamma_3 - \gamma_0}{\gamma_0 c_2 \alpha}. \end{aligned}$$



On a

$$\begin{aligned}
 D_1(\tau) &= \beta_0 + \frac{\beta_0^2}{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1)^2} - \frac{\beta_0^2 \beta e^{-\beta_0\tau}}{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1)^2} \\
 &= \beta_0 - \frac{\beta_0^2(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1)}{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1)^2} \\
 &= \beta_0 \left( \frac{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1) - \beta_0}{\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1)} \right) \\
 &= \beta_0 \left( \frac{c_1 \beta_0 \mathcal{F}}{c_1 \beta_0 \mathcal{F} + \beta_0} \right) \\
 &= \beta_0 \left( \frac{c_1 \mathcal{F}(\tau)}{c_1 \mathcal{F}(\tau) + 1} \right).
 \end{aligned}$$

Rappelons que l'équilibre  $E_x$  existe seulement lorsque  $\tau < \tau_1$ , cela implique que d'après le lemme 3.2.1,  $\mathcal{F}(\tau) > 0$  et  $D_1(\tau) > 0$ .

$$\begin{aligned}
 D_2(\tau) &= \gamma_0 + \frac{\gamma_3 \beta_0 c_1}{(\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1) - \beta_0)c_2 + \beta_0 c_1} - \frac{\gamma_3 \gamma \beta_0 c_1 e^{-\gamma_0\tau}}{(\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1) - \beta_0)c_2 + \beta_0 c_1} \\
 &= \gamma_0 + \frac{\gamma_3 \beta_0 c_1 - \gamma_3 \gamma \beta_0 c_1 e^{-\gamma_0\tau}}{(\beta_3(\beta e^{-\beta_0\tau} - 1) - \beta_0)c_2 + \beta_0 c_1} \\
 &= \gamma_0 - \beta_0 c_1 \frac{\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1)}{c_1 c_2 \beta_0 \mathcal{F}(\tau) + \beta_0 c_1} \\
 &= \gamma_0 - \frac{\gamma_3(\gamma e^{-\gamma_0\tau} - 1)}{c_2 \mathcal{F}(\tau) + 1} \\
 &= \gamma_0 c_2 \left( \frac{\mathcal{F}(\tau) - \mathcal{G}(\tau)}{c_2 \mathcal{F}(\tau) + 1} \right).
 \end{aligned}$$

$D_2(\tau) > 0$ , si est seulement  $\mathcal{F}(\tau) > \mathcal{G}(\tau)$ . Alors d'après le lemme 3.3.2, le point d'équilibre  $E_x$  est localement asymptotiquement stable. Et lorsque  $\mathcal{F}(\tau) > \mathcal{G}(\tau)$ , le point  $E_x$  devient instable. □

**Remarque** A partir de la condition de stabilité de l'équilibre  $E_x$ , concernant le signe de la fonction  $\mathcal{F}$ , on peut distinguer deux cas.

1. Si  $\mathcal{G}(\tau) \leq 0$  (i.e. soit  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$  avec  $\tau \geq \tau_2$ , ou bien  $\gamma \leq \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$ ), alors l'équilibre sain  $E_x$  est localement asymptotiquement stable pour tout  $\beta > \frac{\beta_0 + \beta_3}{\beta_3}$  et  $\tau < \tau_1$ .
2. Si  $\mathcal{G}(\tau) > 0$  (i.e.  $\gamma > \frac{\gamma_0 + \gamma_3}{\gamma_3}$  et  $\tau < \tau_2$ ), alors la stabilité local de l'équilibre  $E_x$  est un résultat du lemme 3.2.1.

### 3.3.3 Stabilité asymptotique locale de $E_y$

Pour l'équilibre  $E_y$ , les matrices  $M$  et  $N$  deviennent :

$$M_y = \begin{pmatrix} -\beta_0 - \beta_3 \frac{1}{1+c_1\tilde{y}_2} & 0 \\ \gamma_3 \frac{c_2}{(1+c_2\alpha\tilde{y}_2)^2} \tilde{y}_2 & -\gamma_0 - \gamma_3 \frac{1}{1+c_2\alpha\tilde{y}_2} + \gamma_3 \frac{\alpha c_2}{(1+c_2\alpha\tilde{y}_2)^2} \tilde{y}_2 \end{pmatrix},$$

et

$$N_y = \begin{pmatrix} \frac{\beta_3\beta}{1+c_1\tilde{y}_2} e^{-\beta_0\tau} & 0 \\ -\frac{\gamma_3\gamma c_2}{(1+c_2\alpha\tilde{y}_2)^2} e^{-\gamma_0\tau} \tilde{y}_2 & \frac{\gamma_3\gamma}{(1+c_2\alpha\tilde{y}_2)^2} e^{-\gamma_0\tau} \end{pmatrix}.$$

L'équation caractéristique associée au point d'équilibre purement leucémique (blaste)  $E_y$  est donnée par :

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

avec

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

**Théorème 3.3.3** 1. Si  $\max(0, \alpha\mathcal{F}(\tau)) < \mathcal{G}(\tau)$ , alors le point d'équilibre purement leucémique  $E_y$  est localement asymptotiquement stable.

2. Si  $0 < \mathcal{G}(\tau) < \alpha\mathcal{F}(\tau)$ , alors  $E_y$  est instable.

**Preuve** On a

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

et

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

Alors  $A_1(\tau) - B_1(\tau) > 0$  si est seulement si  $\alpha \mathcal{F}(\tau) < \mathcal{G}(\tau)$ . Dans ce cas le point d'équilibre  $E_y$  est localement asymptotiquement stable et il devient instable lorsque  $\alpha \mathcal{F}(\tau) > \mathcal{G}(\tau)$ .

□

### 3.3.4 Instabilité de l'équilibre positif $E_p$

Dans cette section nous démontrons que le point d'équilibre positif (chronique) est instable. Ce qui est confirmé par le résultat suivant

**Théorème 3.3.4** *Si le point d'équilibre chronique  $E_p$  existe, alors il est instable.*

**Preuve** Pour le point d'équilibre  $E_p$  on a

$$M_p = \left( \begin{array}{cc} -\beta_0 - \frac{\beta_3}{1+c_1(\eta_3+\zeta_3)} + \frac{\beta_3 c_1 \eta_3}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} & \frac{\beta_3 c_1 \eta_3}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} \\ \frac{\gamma_3 c_2 \zeta_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3))^2} & +\gamma_0 - \frac{\gamma_3}{1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3)} + \frac{\alpha \gamma_3 c_2 \zeta_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3))^2} \end{array} \right),$$

et

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

L'équation caractéristique (3.16) est équivalente à

$$\Delta_p(\lambda, \tau) = \lambda^2 + A_1(\tau)\lambda + A_2(\tau) + [-A_3(\tau)\lambda - A_4(\tau)] e^{-\lambda \tau} + A_5(\tau) e^{-2\lambda \tau} = 0, \quad (3.22)$$

avec

$$\begin{aligned} A_1(\tau) &= \beta_0 + \frac{\beta_3(1+c_1 \zeta_3)}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} + \gamma_0 + \frac{\gamma_3(1+c_2 \eta_3)}{(1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3))^2}, \\ A_2(\tau) &= \left( \beta_0 + \frac{\beta_3(1+c_1 \zeta_3)}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} \right) \left( \gamma_0 + \frac{\gamma_3(1+c_2 \eta_3)}{(1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3))^2} \right) \\ &\quad - \left( \frac{\beta_3 c_1 \eta_3}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} \right) \left( \frac{\gamma_3 c_2 \zeta_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3))^2} \right), \\ A_3(\tau) &= \left( \frac{\gamma_3(1+c_2 \eta_3)}{(1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3))^2} \right) \gamma e^{-\gamma_0 \tau} + \left( \frac{\beta_3(1+c_1 \zeta_3)}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} \right) \beta e^{-\beta_0 \tau}, \\ A_4(\tau) &= \left( \gamma_0 + \frac{\gamma_3(1+c_2 \eta_3)}{(1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3))^2} \right) (1+c_1 \zeta_3) \left( \frac{\beta_3}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} \right) \beta e^{-\beta_0 \tau} \\ &\quad - \left( \frac{\gamma_3 c_1 c_2 \eta_3 \zeta_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3))^2} \right) \left( \frac{\beta_3}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} \right) \beta e^{-\beta_0 \tau} \\ &\quad + \left( \beta_0 + \frac{\beta_3(1+c_1 \zeta_3)}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} \right) (1+c_2 \eta_3) \left( \frac{\gamma_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3))^2} \right) \gamma e^{-\gamma_0 \tau} \\ &\quad - \left( \frac{\beta_3 c_1 c_2 \eta_3 \zeta_3}{(1+c_1(\eta_3+\zeta_3))^2} \right) \left( \frac{\gamma_3}{(1+c_2(\eta_3+\alpha \zeta_3))^2} \right) \gamma e^{-\gamma_0 \tau}, \end{aligned}$$

et

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

Pour démontrer l'instabilité de  $E_p$ , nous analysons les solutions de l'équation caractéristique associée a ce point d'équilibre, qui est donnée par (3.22).

Pour  $\lambda = 0$ , on a

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

Par suite

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

De plus,  $\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \Delta_p(\lambda, \tau) = +\infty$ . Par conséquent, l'équation (3.22) admet une solution  $\lambda^*$  tel que  $\lambda^* > 0$ . L'existence d'une valeur propre positive nous permet de conclure l'instabilité de  $E_p$ .

□

### 3.3.5 La stabilité globale de l'équilibre trivial $E_0$

Dans cette partie, on établit la stabilité globale de l'équilibre trivial, en construisant une fonction de Lyapounov et en utilisant le théorème de La-Salle.

**Théorème 3.3.5** *Si  $\tau > \max(\tau_1, \tau_2)$ , alors le point d'équilibre  $E_0$  est Globalement asymptotiquement stable dans  $\mathcal{C} = \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+^2)$  pour le système (3.1).*

**Preuve** Considérons la fonction de Lyapounov suivante

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

Nous voyons facilement que  $V_0 > 0$  pour  $(x, y) \neq (0, 0)$  et  $V_0 = 0$  pour  $(x, y) = (0, 0)$ .

Notons que  $\dot{V}_0$  est la dérivée de la fonction  $V_0$  le long des solutions positives du modèle (3.1), elle donnée par

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

Si  $\tau > \tau_1$  nous aurons  $\frac{\beta_3 \beta e^{-\beta_0 \tau}}{\beta_0 + \beta_3} < 1$ , et lorsque  $\tau > \tau_2$  nous obtenons  $\frac{\gamma_3 \gamma e^{-\gamma_0 \tau}}{\gamma_0 + \gamma_3} < 1$ .

Donc nous concluons que si  $\tau > \max(\tau_1, \tau_2)$ ,  $\dot{V}_0(x, y) < 0$  pour tous  $(x, y) \neq$

$(0, 0)$  et  $\dot{V}_0(0, 0) = 0$ . Le principe d'invariance de LaSalle [25] permet alors de dire que toutes les trajectoires convergent vers l'équilibre trivial, pour toutes conditions initiales dans  $\mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+^*) \times \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+^*)$ . Ce qui est équivalent à dire que le point d'équilibre  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable dans  $\mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+^*) \times \mathcal{C}([-\tau, 0], \mathbb{R}_+^*)$  pour  $\tau > \max(\tau_1, \tau_2)$ .

□

En résumant, le point d'équilibre trivial est globalement asymptotiquement stable pour un retard  $\tau > \max(\tau_1, \tau_2)$ . Avec  $\tau_1$  et  $\tau_2$  donnés respectivement par les formules (3.6) et (3.7). L'équilibre positif  $E_p$  est instable toujours. Les tableaux 3.2-3.10 nous décrivent la stabilité des autres équilibres  $E_x$  et  $E_y$  (notons par S l'équilibre stable, par INS l'équilibre instable et par S.L la stabilité locale).

| $\tau$ | $0 < \tau < \tau_1^*$ | $\tau_1^* < \tau < \tau_2$ | $\tau_2 < \tau < \tau_1$ |
|--------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|
| S.L    | $E_1$ est stable      | $E_1$ est stable           | $E_1$ est stable         |
| S      | $E_2$ est stable      | $E_2$ est instable         |                          |

TABLE 3.2 – Dans ce cas,  $0 < \tau_2 < \tau_1$ .

À partir des conditions d'existence de l'équilibre  $E_p$  données dans (theorem 3.2.3) et les résultats de stabilité (lemmes 3.3.1-3.3.4) nous avons

| $\tau$ | $0 < \tau < \tau_1^*$ | $\tau_1^* < \tau < \tau_1$ | $\tau_1 < \tau < \tau_2$ |
|--------|-----------------------|----------------------------|--------------------------|
| S.L    | $E_1$ est S           | $E_1$ est INS              |                          |
| S      | $E_2$ est S           | $E_2$ est S                | $E_2$ est S              |

TABLE 3.3 – Lorsque  $0 < \tau_1 < \tau_2$ .

À partir des conditions d'existence de l'équilibre  $E_p$  (lemme 3.2.4) et les résultats de stabilité (lemmes 3.3.1-3.3.4) nous avons soit

| $\tau$ | $0 < \tau < \tau_1^*$ | $\tau_1^* < \tau < \tau_2^*$ | $\tau_2^* < \tau < \tau_2$ | $\tau_2 < \tau < \tau_1$ |
|--------|-----------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| S.L    | $E_1$ est INS         | $E_1$ est S                  | $E_1$ est S                | $E_1$ est S              |
| S      | $E_2$ est S           | $E_2$ est S                  | $E_2$ est INS              |                          |

TABLE 3.4 – Lorsque  $0 < \tau_2 < \tau_1$ .

ou bien

| $\tau$ | $0 < \tau < \tau_1^*$ | $\tau_1^* < \tau < \tau_2^*$ | $\tau_2^* < \tau < \tau_2$ | $\tau_2 < \tau < \tau_1$ |
|--------|-----------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| S.L    | $E_1$ est S           | $E_1$ est S                  | $E_1$ est S                | $E_1$ est S              |
| S      | $E_2$ est INS         | $E_2$ est S                  | $E_2$ est INS              |                          |

TABLE 3.5 – Lorsque  $0 < \tau_2 < \tau_1$ .

À partir des conditions d'existence de l'équilibre  $E_p$  (lemme 3.2.5) et les résultats de stabilité (lemmes 3.3.1-3.3.4) nous avons

| $\tau$ | $0 < \tau < \tau_1^*$ | $\tau_1^* < \tau < \tau_2^*$ | $\tau_2^* < \tau < \tau_1$ | $\tau_1 < \tau < \tau_2$ |
|--------|-----------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| S.L    | $E_1$ est S           | $E_1$ est S                  | $E_1$ est INS              |                          |
| S      | $E_2$ est INS         | $E_2$ est S                  | $E_2$ est S                | $E_2$ est S              |

TABLE 3.6 – Lorsque  $0 < \tau_1 < \tau_2$ .

À partir des conditions d'existence de l'équilibre  $E_p$  (lemme 3.2.6) et les résultats de stabilité (lemmes 3.3.1-3.3.4) nous avons

| $\tau$ | $0 < \tau < \tau_1^*$ | $\tau_1^* < \tau < \tau_2^*$ | $\tau_2^* < \tau < \tau_3^*$ | $\tau_3^* < \tau < \tau_2$ | $\tau_2 < \tau < \tau_1$ |
|--------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| S.L    | $E_1$ est S           | $E_1$ est INS                | $E_1$ est S                  | $E_1$ est S                | $E_1$ est S              |
| S      | $E_2$ est S           | $E_2$ est S                  | $E_2$ est S                  | $E_2$ est INS              |                          |

TABLE 3.7 – Lorsque  $0 < \tau_2 < \tau_1$ .

À partir des conditions d'existence de l'équilibre  $E_p$  (lemme 3.2.7) et les résultats de stabilité (lemmes 3.3.1-3.3.4) nous avons

| $\tau$ | $0 < \tau < \tau_1^*$ | $\tau_1^* < \tau < \tau_2^*$ | $\tau_2^* < \tau < \tau_3^*$ | $\tau_3^* < \tau < \tau_4^*$ | $\tau_4^* < \tau < \tau_2$ | $\tau_2 < \tau < \tau_1$ |
|--------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| S.L    | $E_1$ est S           | $E_1$ est S                  | $E_1$ est INS                | $E_1$ est S                  | $E_1$ est S                | $E_1$ est S              |
| S      | $E_2$ est INS         | $E_2$ est S                  | $E_2$ est S                  | $E_2$ est S                  | $E_2$ est INS              |                          |

TABLE 3.8 – Lorsque  $0 < \tau_2 < \tau_1$ .

À partir du lemme 3.2.8 et les résultats de stabilité (lemmes 3.3.1-3.3.4) nous avons soit

| $\tau$ | $0 < \tau < \tau_2$ | $\tau_2 < \tau < \tau_1$ |
|--------|---------------------|--------------------------|
| S.L    | $E_1$ est S         | $E_1$ est S              |
| S      | $E_2$ est INS       |                          |

TABLE 3.9 – Lorsque  $0 < \tau_2 < \tau_1$ .

ou bien

| $\tau$ | $0 < \tau < \tau_1$ | $\tau_1 < \tau < \tau_2$ |
|--------|---------------------|--------------------------|
| S.L    | $E_1$ est INS       |                          |
| S      | $E_2$ est S         | $E_2$ est S              |

TABLE 3.10 – Lorsque  $0 < \tau_1 < \tau_2$ .



## Chapitre 4

# Un modèle mathématique à retard de la leucémie myloïde chronique avec traitement

Dans ce chapitre nous avons étudié les principales propriétés du modèle ci-dessous qui décrit la dynamique des cellules-souches sanguines avec présence du traitement.

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{Q}(t) = -\gamma Q(t) - \eta_1 k_0 Q(t) - \eta_2 k_0 Q(t) - (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta(Q(t)) Q(t) \\ \quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-\gamma\tau} \beta(Q(t - \tau)) Q(t - \tau) + \eta_1 k_0 e^{-\gamma\tau} Q(t - \tau) \\ \quad - \tilde{r}_q(P(t)) Q^{q+1}(t), \\ \dot{D}(t) = -\kappa D(t) + K, \\ \dot{P}(t) = -vP(t) + \kappa D(t), \end{array} \right. \quad (4.1)$$

Dans la première partie de ce chapitre, nous nous intéressons au cas  $q = 0$  ( $p$  est la probabilité de mutation,  $q = -p \in (-1, 0]$ ). Considérons le modèle

suisant

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{Q}(t) = -\gamma Q(t) - k_0\eta_1 Q(t) - k_0\eta_2 Q(t) - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q(t))Q(t) \\ \quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(Q(t - \tau))Q(t - \tau) \\ \quad + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau}Q(t - \tau) - r(P(t))Q(t), \\ \dot{D}(t) = -\kappa D(t) + K, \\ \dot{P}(t) = -vP(t) + \kappa D(t). \end{array} \right. \quad (4.2)$$

Le modèle (4.2) est complété par les conditions initiales suivantes,

$$Q(t) = \varphi(t), \quad t \in [-\tau, 0], \quad D(0) = D_0 \quad \text{et} \quad P(0) = P_0. \quad (4.3)$$

où :

$Q(t)$  : La densité des cellules-souches sanguines,

$D(t)$  : La quantité du médicament dans le compartiment d'absorption,

$P(t)$  : La quantité du médicament dans le compartiment plasmatique.

$\eta_1$  : Le taux de la division asymétrique.

$\eta_2$  : Le taux de la division symétrique.

$\beta$  : Le taux d'auto-renouveaulement.

$\gamma$  : Le taux de mortalité.

$k_0$  : Le taux de la différenciation et de la division asymétrique.

$K$  : La dose constante du médicament administré.

$P_0$  : la moitié de la concentration d'activité maximale.

$m$  : Le coefficient de Hill.

$x_0$  : Nombre des cellules infectées.

$R_0$  : Nombre des cellules résistantes au traitement.

$p$  : La probabilité de mutation,  $q = -p \in (-1, 0]$ ,

$\kappa$  : Le taux d'absorption.

$v$  : Rapport de clairance, volume de distribution des médicaments.

$1 - \eta_1 - \eta_2$  : Le taux des cellules qui ne se différencient pas.

$\beta(Q)$  est une fonction positive et décroissante de  $Q$ . Par exemple,  $\beta$  peut être

considérée comme une fonction de Hill,

$$\beta(Q) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + Q^n}, \quad n > 1. \quad (4.4)$$

avec :

La fonction  $r(P)$  est croissante en  $P$ . Elle décrit l'effet du traitement sur les cellules cancéreuses. Dans ce modèle  $r(P)$  est défini comme suit,

$$r(P) = \frac{P^m}{P^m + P_0^m} \frac{x_0 - R_0}{x_0}. \quad (4.5)$$

Notons que les fonctions  $\beta$  et  $r$  sont continûment différentiable.  $\tau$  est un paramètre de retard qui décrit la durée de la division cellulaire. Pour des raisons d'interprétation, tous les paramètres du modèle et les conditions initiales sont strictement positifs.

## 4.1 Analyse mathématique du modèle

Dans cette section, nous donnons une analyse qualitative du système (4.2).

### 4.1.1 Positivité et bornitude des solutions

Dans ce qui suit, on montre que les solutions du système (4.2) sont positives et bornées, c'est-à-dire que le modèle est *dissipatif*.

**Proposition 4.1.1** *Toutes solutions du système (4.2) avec conditions initiales positives sont positives.*

**Preuve** Soit  $(Q, D, P)$  une solution du modèle (4.2) associée à la condition initiale  $(\varphi, D_0, P_0) \in C^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ . L'idée de cette démonstration est de prolonger le résultat analogue connu pour l'EDO aux équations différentielles de retard (EDR) comme établi dans le (théorème 3.4 dans [34]). Nous avons

les conséquences suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{Q}(t) = -\gamma Q(t) - k_0\eta_1 Q(t) - k_0\eta_2 Q(t) - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q(t))Q(t) \\ \quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(\varphi(t - \tau))\varphi(t - \tau) \\ \quad + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau}\varphi(t - \tau) - r(P(t))Q(t), \\ \dot{D}(t) = -\kappa D(t) + K, \\ \dot{P}(t) = -vP(t) + \kappa D(t). \end{array} \right.$$

Si  $Q(t) = 0$  alors  $Q'(t) = 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(\varphi(t - \tau))\varphi(t - \tau) + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau}\varphi(t - \tau) \geq 0$ ,

si  $D(t) = 0$  alors  $D'(t) = K \geq 0$ ,

et

si  $P(t) = 0$  alors  $P'(t) = \kappa D(t) \geq 0$ .

Cela nous donne que,  $Q(t) \geq 0$ ,  $D(t) \geq 0$  et  $P(t) \geq 0$  pour  $t \in [0, \tau]$ . Nous pouvons juste répéter l'argument par étapes (ou par pas) sur  $[k\tau, (k + 1)\tau]$ ,  $k \in \mathbb{N}$ . Nous concluons que  $Q$ ,  $D$  et  $P$  sont positives sur  $[0, +\infty)$ .

**Proposition 4.1.2** *Toutes les solutions du système (4.2) sont bornées.*

**Preuve** Soit  $(Q, D, P)$  une solution du modèle (4.2) associée à la condition initiale  $(\varphi, D_0, P_0) \in C^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ . Commençons par les composantes  $D$  et  $P$ . En résolvant l'équation différentielle de  $D$  on obtient, pour  $t > 0$ ,

$$D(t) = D(0)e^{-\kappa t} + \frac{K}{\kappa}(1 - e^{-\kappa t}).$$

Puisque  $\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-\kappa t} = 0$ ,  $D(t)$  ne s'explode pas en temps fini et  $\limsup_{t \rightarrow +\infty} D(t) < +\infty$ . Posons  $\sup_{t \geq 0} D(t) = M$ . Par conséquent, pour  $t > 0$ ,

$$\dot{P}(t) \leq -vP(t) + \kappa M.$$

Cela implique que, pour  $t > 0$ ,

$$P(t) \leq P(0)e^{-vt} + \frac{\kappa M}{v} < +\infty.$$

Passons maintenant à la composante  $Q$ . Supposons que

$$2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(0) > \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau}.$$

En exploitant le fait que la fonction  $\beta$  est décroissante et  $\lim_{x \rightarrow +\infty} \beta(x) = 0$ , alors il existe un unique  $Q_0 > 0$  tel que

$$2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(Q_0) = \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau},$$

et

$$2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(Q) \leq \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau}, \quad \text{pour } Q \geq Q_0. \quad (4.6)$$

Si  $2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(0) \leq \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau}$ , alors (4.6) est satisfaite et cela nous permet de dire que  $Q_0 = 0$ .

À présent, nous définissons la variable  $Q_1$  de la manière suivante.

$$Q_1 = 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau} \frac{\beta(0)Q_0}{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau}} \geq 0.$$

Et nous pouvons facilement vérifier que

$$2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau} \max_{0 \leq y \leq Q} (\beta(y)y) \leq (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau})Q, \quad \text{pour } Q \geq Q_1. \quad (4.7)$$

En effet, soit  $y \in [0, Q]$ . Nous distinguons deux différents cas.

D'une part, si  $y \leq Q_0$ , alors

$$\begin{aligned} 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(y)y &\leq 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(0)Q_0 \\ &= (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau})Q_1 \\ &\leq (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau})Q. \end{aligned}$$

D'autre part, si  $y > Q_0$ , alors

$$\begin{aligned} 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(y)y &\leq (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau})y \\ &\leq (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau})Q. \end{aligned}$$

Donc, l'inégalité (4.7) est satisfaite pour tous  $y \in [0, Q]$ . Supposons maintenant que  $\limsup_{t \rightarrow +\infty} Q(t) = +\infty$ , nous rappelons que  $Q(t)$  est une solution de (4.2). Alors, il existe  $\tilde{t} > \tau$  tel que

$$Q(t) \leq Q(\tilde{t}), \quad \text{pour } t \in [\tilde{t} - \tau, \tilde{t}] \quad \text{et} \quad Q(\tilde{t}) > Q_1.$$

De la première équation du système (4.2), nous obtenons

$$\begin{aligned} \dot{Q}(\tilde{t}) &= -\gamma Q(\tilde{t}) - k_0 \eta_1 Q(\tilde{t}) - k_0 \eta_2 Q(\tilde{t}) - (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta(Q(\tilde{t})) Q(\tilde{t}) \\ &\quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-\gamma \tau} \beta(Q(\tilde{t} - \tau)) Q(\tilde{t} - \tau) \\ &\quad + k_0 \eta_1 e^{-\gamma \tau} Q(\tilde{t} - \tau) - r(P(\tilde{t})) Q(\tilde{t}) \\ &\leq -\gamma Q(\tilde{t}) - k_0 \eta_1 Q(\tilde{t}) - k_0 \eta_2 Q(\tilde{t}) - (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta(Q(\tilde{t})) Q(\tilde{t}) \\ &\quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-\gamma \tau} \beta(Q(\tilde{t} - \tau)) Q(\tilde{t} - \tau) + k_0 \eta_1 e^{-\gamma \tau} Q(\tilde{t} - \tau) \\ &\leq -[\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0 \eta_1 e^{-\gamma \tau}] Q(\tilde{t}) \\ &\quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-\gamma \tau} \beta(Q(\tilde{t} - \tau)) Q(\tilde{t} - \tau) - (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta(Q(\tilde{t})) Q(\tilde{t}). \end{aligned}$$

En utilisant l'inégalité (4.7), nous obtenons.

$$2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-\gamma \tau} \beta(Q(\tilde{t} - \tau)) Q(\tilde{t} - \tau) \leq [\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0 \eta_1 e^{-\gamma \tau}] Q(\tilde{t}).$$

Et par conséquent, nous aurons

$$\begin{aligned} \dot{Q}(t) &\leq -[\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0 \eta_1 e^{-\gamma \tau}] Q(\tilde{t}) \\ &\quad + [\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0 \eta_1 e^{-\gamma \tau}] Q(\tilde{t}) \\ &\quad - (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta(Q(\tilde{t})) Q(\tilde{t}). \end{aligned}$$

Puisque  $Q(t) \leq Q(\tilde{t})$ ,

$$\dot{Q}(t) \leq -(1 - \eta_1 - \eta_2) \beta(Q(\tilde{t})) Q(\tilde{t}) < 0.$$

Cela nous amène à une contradiction avec le fait que  $\limsup_{t \rightarrow +\infty} Q(t) = +\infty$ . Par conséquent  $\limsup_{t \rightarrow +\infty} Q(t) < +\infty$ , et  $Q$  est bornée. Donc les solutions du système (4.2) sont bornées.

□

**Remarque** *L'existence et l'unicité des solutions positives peuvent être démontrées en utilisant la théorie des équations différentielles fonctionnelles comme dans [20] (voir aussi [19] et [25]).*

## 4.2 Existence des points d'équilibre

Dans cette section, nous fournissons les conditions qui assurent l'existence des points d'équilibre du système (4.2).

À présent on définit le paramètre  $\tau_{\max}$ , par l'expression suivante

$$\tau_{\max} := \frac{1}{\gamma} \ln \left( \frac{2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1}{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2)} \right). \quad (4.8)$$

**Proposition 4.2.1** \* Si  $0 \leq \tau < \tau_{\max}$ , alors le système (4.2) admet deux points d'équilibre distincts :  $E_0 := (0, D^*, P^*)$  et  $E_1 := (Q^*, D^*, P^*)$ , avec  $Q^*, D^*, P^* > 0$ , sont données explicitement par

$$Q^* = \beta^{-1} \left( \frac{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau} + r(P^*)}{(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1)} \right), \quad D^* = \frac{K}{\kappa} \quad \text{et} \quad P^* = \frac{K}{v}.$$

\* Si  $\tau \geq \tau_{\max}$ , alors  $(0, D^*, P^*)$  est l'unique point d'équilibre pour le système (4.2).

**Preuve** Supposons que  $(Q^*, D^*, P^*)$  est un point d'équilibre pour le système étudié, alors il satisfait les équations suivantes :

$$\begin{aligned} & -[\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2)]Q^* - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q^*)Q^* \\ & + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(Q^*)Q^* + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau}Q^* - r(P^*)Q^* = 0, \end{aligned} \quad (4.9)$$

$$\kappa D^* = K, \quad \text{et} \quad vP^* = \kappa D^*. \quad (4.10)$$

À partir du système (4.10), nous obtenons les composantes  $D^*$  et  $P^*$  de l'équilibre,

$$D^* = \frac{K}{\kappa} \quad \text{et} \quad P^* = \frac{K}{v}.$$

L'équation (4.9) peut s'écrire de la manière suivante

$$[-\gamma - k_0(\eta_1 + \eta_2) - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q^*) \\ + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(Q^*) + k_0\eta_1e^{-\gamma\tau} - r(P^*)]Q^* = 0.$$

Par conséquent, soit  $Q^* = 0$  ou bien

$$\beta(Q^*) = \frac{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau} + r(P^*)}{(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1)}.$$

D'une part, si  $Q^* = 0$ , alors  $(0, D^*, P^*)$  est un point d'équilibre pour le modèle (4.2) qui existe toujours.

D'autre part, puisque  $\beta$  est une fonction décroissante sur  $[0, +\infty[$ , alors l'existence d'un point d'équilibre positif  $Q^*$  nécessite les deux conditions suivantes :

$$(2e^{-\gamma\tau} - 1) > 0 \quad \text{et} \quad \frac{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau} + r(P^*)}{(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1)} < \beta(0).$$

Ce qui est équivalent à dire que

$$0 \leq \tau < \min\left(\tau_{\max}, \frac{1}{\gamma} \ln 2\right). \quad (4.11)$$

La condition (4.11), peut-être remplacée par la condition suivante

$$0 \leq \tau < \tau_{\max}, \quad (4.12)$$

parce que  $\tau_{\max} < \frac{1}{\gamma} \ln(2)$ , en effet

$$\frac{2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1}{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2)} - 2 \\ = \frac{-2(\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*)) - k_0\eta_1}{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2)} < 0.$$

En conclusion, si la condition (4.12) est satisfaite, alors le système (4.2) admet un équilibre positif  $(Q^*, D^*, P^*)$ .

□



### 4.3 Stabilité de l'équilibre trivial

Dans cette section, nous intéressons à la stabilité locale et globale de l'équilibre trivial.

#### 4.3.1 Stabilité asymptotique locale

Le but de cette partie est d'établir la stabilité asymptotique locale en étudiant l'équation caractéristique du système linéarisé de (4.2).

**Théorème 4.3.1** *Si  $\tau > \tau_{max}$ , alors l'unique équilibre du système (4.2) (l'équilibre trivial  $E_0$ ) est localement asymptotiquement stable. Si  $\tau < \tau_{max}$ , alors il est instable.*

**Preuve** La linéarisation autour du point d'équilibre  $E_0 = (0, D^*, P^*)$  est donnée par.

$$\begin{cases} \dot{Q}(t) = -(\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*))Q(t) - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0)Q(t) \\ \quad + (2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1)e^{-\gamma\tau}Q(t - \tau), \\ \dot{D}(t) = -\kappa D(t), \\ \dot{P}(t) = -vP(t) + \kappa D(t). \end{cases}$$

L'équation caractéristique est donnée par la formule suivante

$$\Delta_0(\lambda, \tau) = \det(\lambda I - M - e^{-\lambda\tau}N) = 0, \quad (4.13)$$

avec

$$M = \begin{pmatrix} -\gamma - k_0(\eta_1 + \eta_2) - r(P^*) - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) & 0 & 0 \\ 0 & -\kappa & 0 \\ 0 & 0 & \kappa - v \end{pmatrix},$$

et

$$N = \begin{pmatrix} e^{-\gamma\tau}[2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Ensuite, (4.13) devient

$$(\lambda + \kappa)(\lambda + v)D_0(\lambda, \tau) = 0,$$

avec

$$\begin{aligned} D_0(\lambda, \tau) &= \lambda + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) \\ &\quad + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) - e^{-\gamma\tau}(2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1)e^{-\lambda\tau}. \end{aligned}$$

Puisque  $\kappa > 0$  et  $v > 0$ , alors la stabilité de l'équilibre  $E_0$  est déterminée en étudiant le signe des parties réelles de  $\lambda \in \mathbb{C}$  solution de  $D_0(\lambda, \tau) = 0$ . Commençons par le cas où  $D_0$  est une fonction à valeurs réelles. La dérivée par rapport à  $\lambda$  de  $D_0(\lambda, \tau)$ , est donnée par

$$\frac{\partial D_0}{\partial \lambda}(\lambda, \tau) = 1 + \tau e^{-\gamma\tau}(2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1)e^{-\lambda\tau} > 0,$$

nous concluons que  $D_0(\lambda, \tau)$  est une fonction croissante en  $\lambda$ , et qu'elle vérifie les propriétés suivantes :

$$\lim_{\lambda \rightarrow -\infty} D_0(\lambda, \tau) = -\infty \quad \text{et} \quad \lim_{\lambda \rightarrow +\infty} D_0(\lambda, \tau) = +\infty.$$

Alors, par le théorème des valeurs intermédiaires, nous déduisons qu'il existe une unique solution réelle  $\lambda_0$  de l'équation  $D_0(\lambda, \tau) = 0$ .

À présent, nous intéressons au signe de cette unique solution.

$$D_0(0, \tau) = \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) - e^{-\gamma\tau}(2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1).$$

Si la condition (4.12) est satisfaite alors nous aurons les équivalences suivantes

$$\begin{aligned} \gamma\tau &< \ln \left( \frac{2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1}{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2)} \right) \\ \Leftrightarrow -\gamma\tau &> \ln \left( \frac{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2)}{2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1} \right) \\ \Leftrightarrow e^{-\gamma\tau} &> \frac{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2)}{2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1} \\ \Leftrightarrow e^{-\gamma\tau}(2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1) &> \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2). \end{aligned}$$

et par conséquent nous obtenons

$$D_0(0, \tau) = \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) - e^{-\gamma\tau}(2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1).$$

Donc,  $D_0(0, \tau) < 0$  si et seulement si (4.12) est satisfaite. De plus,  $D_0(0, \tau) < 0$  implique que l'équation  $D_0(\lambda, \tau) = 0$  admet une racine réelle positive. Par conséquent, la condition (4.12) conduit à l'instabilité de l'équilibre trivial.

Si la condition (4.12) est inversé c'est-à-dire  $\tau > \tau_{\max}$  alors de la même façon nous démontrons que  $D_0(0, \lambda) > 0$ , et que  $\lambda_0 < 0$ .

Pour s'assurer de la stabilité locale de l'équilibre trivial nous démontrons par l'absurde qu'il n'y a pas de valeur propre à partie réelle positive. Nous Supposons à présent que  $\lambda = \mu + i\omega$  est une solution de l'équation  $D_0(\lambda, \tau) = 0$ , tel que  $\mu \geq \lambda_0$ . Cela implique que

$$\begin{aligned} & \mu + i\omega + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^*) \\ & + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) - e^{-\gamma\tau}(2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1)e^{-(\mu+i\omega)\tau} = 0. \end{aligned} \quad (4.14)$$

La partie réelle de l'équation (4.14), nous donne

$$\begin{aligned} & \mu = -\gamma - k_0(\eta_1 + \eta_2) - r(P^*) \\ & -(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + e^{-\gamma\tau}(2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1)e^{-\mu\tau} \cos(\omega\tau) \end{aligned}$$

nous avons aussi

$$\begin{aligned} & \mu = -\gamma - k_0(\eta_1 + \eta_2) - r(P^*) \\ & -(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + e^{-\gamma\tau}(2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1)e^{-\lambda_0\tau}. \end{aligned} \quad (4.15)$$

En exploitant les équations (4.15) et (4.14) et le fait que  $\mu \geq \lambda_0$ , nous aurons

$$\begin{aligned} \mu - \lambda_0 &= e^{-\gamma\tau}(2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1)(e^{-\mu\tau} \cos(\omega\tau) - e^{-\lambda_0\tau}) \\ &\leq e^{-\gamma\tau}(2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1)(e^{-\lambda_0\tau} \cos(\omega\tau) - e^{-\lambda_0\tau}) \\ &= e^{-\gamma\tau}(2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + k_0\eta_1)e^{-\lambda_0\tau}(\cos(\omega\tau) - 1) \leq 0. \end{aligned}$$

Ce qui est contradictoire avec le fait que  $\mu \geq \lambda_0$ , donc nous concluons que  $\mu < \lambda_0 < 0$ . Alors si  $\tau > \tau_{\max}$ , le point d'équilibre  $E_0$  est localement asympto-

tiquement stable.

□

### 4.3.2 Stabilité asymptotique globale

Dans cette section, nous étudions la stabilité globale de l'équilibre trivial du système (4.2). On démontre qu'il est globalement asymptotiquement stable quand il est le seul équilibre. Nous intéressons d'abord au sous-système suivant

$$\begin{cases} \dot{D}(t) = -\kappa D(t) + K, \\ \dot{P}(t) = -vP(t) + \kappa D(t). \end{cases} \quad (4.16)$$

Notons que tous les paramètres du système (4.16) sont strictement positifs, et que l'ensemble des solutions est inclus dans l'ensemble  $\Omega$ , défini par  $\Omega := \{(D, P) \in \mathbb{R}_+^2, D \geq 0, P \geq 0\}$ . Une simple résolution du système (4.16), nous donne

$$\begin{cases} D(t) = D(0)e^{-\kappa t} + \frac{K}{\kappa}(1 - e^{-\kappa t}), \\ P(t) = P(0)e^{-vt} + \frac{\kappa K}{\kappa v} = P(0)e^{-vt} + \frac{K}{v}. \end{cases} \quad (4.17)$$

Puisque  $\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-\kappa t} = \lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-vt} = 0$ , la solution du système linéaire (4.16) tend vers l'unique équilibre du modèle  $(K/\kappa, K/v)$ . Par conséquent Le point d'équilibre  $(K/\kappa, K/v)$  est globalement symptomatiquement stable.

Par suite, nous utilisons la convergence de  $D$  et  $P$  vers  $D^*$  et  $P^*$ , respectivement, nous obtenons la stabilité asymptotique globale de l'équilibre  $(0, D^*, P^*)$  du système (4.2). En effet pour un  $\epsilon > 0$  assez petit, il existe un  $T_\epsilon > 0$  suffisamment grand, tel que  $P(t) \geq P^* - \epsilon$  pour tout  $t \geq T_\epsilon$ . Puisque la fonction  $r$  défini par (4.5) est une fonction croissante, alors pour tout  $t \geq T_\epsilon$  nous avons

$$\begin{aligned} \dot{Q}(t) &\leq -\gamma Q(t) - k_0(\eta_1 + \eta_2)Q(t) - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q(t))Q(t) \\ &\quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(Q(t - \tau))Q(t - \tau) \\ &\quad + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau}Q(t - \tau) - r(P^* - \epsilon)Q(t). \end{aligned} \quad (4.18)$$

Le principe de comparaisons, nous permet de considérer le modèle suivant

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{Q}^\epsilon(t) = -\gamma Q^\epsilon(t) - k_0(\eta_1 + \eta_2)Q^\epsilon(t) - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q^\epsilon(t))Q^\epsilon(t) \\ \quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(Q^\epsilon(t - \tau))Q^\epsilon(t - \tau), \\ \quad + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau}Q^\epsilon(t - \tau) - r(P^* - \epsilon)Q^\epsilon(t), \quad t \geq T_\epsilon \\ Q^\epsilon(t) = Q(t), \quad t \in [T_\epsilon - \tau, T_\epsilon]. \end{array} \right. \quad (4.19)$$

Sans perte de généralité, on peut supposer que le système (4.19) tient pour tout  $t \geq 0$  en prenant  $\tilde{\varphi}(\delta) = Q(T_\epsilon + \delta)$  avec  $\delta \in [-\tau, 0]$ . Nous notons que zéro est aussi un état stable pour le système (4.19). La stabilité globale de cet équilibre est donnée dans le résultat suivant.

**Théorème 4.3.2** *Supposons que*

$$\tau > \frac{1}{\gamma} \ln \left( \frac{k_0\eta_1 + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0)}{(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^* - \epsilon)} \right). \quad (4.20)$$

*Alors, l'équilibre trivial du système (4.19) est globalement asymptotiquement stable*

**Preuve** Considérons la fonction continue suivante

$$\begin{aligned} V: C([- \tau, 0], \mathbb{R}^+) &\rightarrow \mathbb{R}^+, \\ \phi &\mapsto V(\phi), \end{aligned}$$

défini par

$$V(\phi) = \phi(0) + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau} \int_{-\tau}^0 \beta(\phi(\theta))\phi(\theta)d\theta + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau} \int_{-\tau}^0 \phi(\theta)d\theta.$$

La dérivée de la fonction  $V$  le long de la trajectoire de la solution  $t \mapsto Q^\epsilon(t)$

de (4.19) est calculée de la manière suivante

$$\begin{aligned}
 \dot{V}(Q_t^\epsilon) &= \dot{Q}^\epsilon(t) + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}[\beta(Q^\epsilon(t))Q^\epsilon(t) - \beta(Q^\epsilon(t - \tau))Q^\epsilon(t - \tau)] \\
 &\quad + k_0\eta_1e^{-\gamma\tau}[Q^\epsilon(t) - Q^\epsilon(t - \tau)] \\
 &= -\gamma Q^\epsilon(t) - k_0(\eta_1 + \eta_2)Q^\epsilon(t) - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q^\epsilon(t))Q^\epsilon(t) \\
 &\quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(Q^\epsilon(t - \tau))Q^\epsilon(t - \tau) + k_0\eta_1e^{-\gamma\tau}Q^\epsilon(t - \tau) \\
 &\quad - r(P^* - \epsilon)Q^\epsilon(t) + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}[\beta(Q^\epsilon(t))Q^\epsilon(t) - \beta(Q^\epsilon(t - \tau))Q^\epsilon(t - \tau)] \\
 &\quad + k_0\eta_1e^{-\gamma\tau}[Q^\epsilon(t) - Q^\epsilon(t - \tau)] \\
 &= [-(1 - \eta_1 - \eta_2) + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}]\beta(Q^\epsilon(t))Q^\epsilon(t) \\
 &\quad + [2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau} - 2(1 - \eta_1 - \eta_2)]\beta(Q^\epsilon(t - \tau))Q^\epsilon(t - \tau) \\
 &\quad - [\gamma + k_0\eta_1 + k_0\eta_2 + r(P^* - \epsilon) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau}]Q^\epsilon(t) + [k_0\eta_1e^{-\gamma\tau} - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau}]Q^\epsilon(t - \tau) \\
 &= (2e^{-\gamma\tau} - 1)(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q^\epsilon(t))Q^\epsilon(t) \\
 &\quad - [\gamma + k_0\eta_2 + r(P^* - \epsilon) - k_0\eta_1(e^{-\gamma\tau} - 1)]Q^\epsilon(t) \\
 &= -[(1 - 2e^{-\gamma\tau})(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q^\epsilon(t)) + \gamma + k_0\eta_2 + r(P^* - \epsilon) + k_0\eta_1(1 - e^{-\gamma\tau})]Q^\epsilon(t).
 \end{aligned}$$

Notons que  $\beta$  est une fonction positive et décroissante. Puisque nous ne pouvons pas savoir le signe de  $1 - 2e^{-\gamma\tau}$ , alors on va étudier les deux cas. D'une part, si  $1 - 2e^{-\gamma\tau} \geq 0$ , alors

$$\begin{aligned}
 \dot{V}(Q_t^\epsilon) &\leq -[\gamma + k_0\eta_2 + r(P^* - \epsilon) + k_0\eta_1(1 - e^{-\gamma\tau})]Q^\epsilon(t) \\
 &\leq -[\gamma + k_0\eta_2 + r(P^* - \epsilon)]Q^\epsilon(t) < 0.
 \end{aligned}$$

D'autre part, si  $1 - 2e^{-\gamma\tau} < 0$ , alors nous obtenons

$$\begin{aligned}
 \dot{V}(Q_t^\epsilon) &\leq -[(1 - 2e^{-\gamma\tau})(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + \gamma + k_0\eta_2 \\
 &\quad + r(P^* - \epsilon) + k_0\eta_1(1 - e^{-\gamma\tau})]Q^\epsilon(t) =: -\nu(\epsilon)Q^\epsilon(t).
 \end{aligned}$$

Les équivalences suivantes sont satisfaites tant que la condition (4.20) est

vérifiée

$$\begin{aligned}
 & \gamma\tau > \ln \left( \frac{2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1}{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^* - \epsilon) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2)} \right) \\
 \Leftrightarrow & e^{-\gamma\tau} < \frac{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^* - \epsilon) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2)}{2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1} \\
 \Leftrightarrow & e^{-\gamma\tau}(2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1) < \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^* - \epsilon) + \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) \\
 \Leftrightarrow & e^{-\gamma\tau}(2\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) + k_0\eta_1) - \gamma - k_0(\eta_1 + \eta_2) - r(P^* - \epsilon) - \beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2) < 0 \\
 \Leftrightarrow & - [\beta(0)(1 - \eta_1 - \eta_2)(1 - 2e^{-\gamma\tau}) + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + r(P^* - \epsilon) + k_0(1 - e^{-\gamma\tau})] < 0
 \end{aligned}$$

Donc, la fonction  $\nu(\epsilon)$  est positive. Par conséquent, La dérivée de la fonction  $V$  est négative dans les deux cas. Cela implique que l'équilibre trivial du système (4.19) est globalement asymptotiquement stable.

□

Le théorème suivant est un résultat de stabilité globale pour le système (4.2).

**Théorème 4.3.3** *Si  $\tau > \tau_{max}$ , avec  $\tau_{max}$  est donné par (4.8), alors l'unique point d'équilibre du système (4.2) (l'équilibre trivial  $E_0$ ) est globalement asymptotiquement stable.*

**Preuve** Du théorème 4.3.2 et sous la condition (4.20), nous obtenons l'attractivité de l'unique point d'équilibre du système (4.19). Ensuite,

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} Q^\epsilon(t) = 0.$$

En utilisant (4.18), (4.19) et par le principe de comparaison, pour tout  $t > 0$  nous avons

$$0 \leq Q(t) \leq Q^\epsilon(t). \quad (4.21)$$

De plus, si nous supposons que la condition (4.12) est inversée, alors il existe un petit  $\epsilon > 0$  tel que (4.20) tient. Cela nous permet de dire que lorsque (4.12) est satisfaite et en utilisant (4.21) la solution  $Q(t)$  converge vers zéro. Rappelons que nous avons déjà établi la stabilité asymptotique locale de l'équilibre  $(0, D^*, P^*)$ . Ensuite, il est globalement asymptotiquement stable.

□

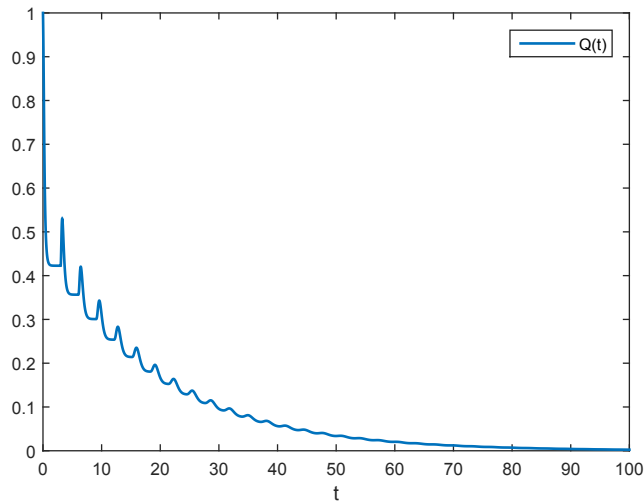


FIGURE 4.1 – La solution  $Q(t)$  lorsque le point d'équilibre trivial est globalement asymptotiquement stable avec  $\tau = 3$ ,  $n = 5$ ,  $\theta = 1$ ,  $\gamma = 0.2$ ,  $\beta_0 = 4$ ,  $k_0 = 1.5$ ,  $\eta_1 = 0.01$ ,  $\eta_2 = 0.01$ ,  $v = 0.0412$ ,  $K = 200$ ,  $x_0 = 2.5 \times 10^4$ ,  $R_0 = x_0/25$ ,  $P_0 = 0.5$ ,  $m = 3$ ,  $\tau_{\max} = 2.1498$  avec les conditions initiales  $D(0) = 0.9$ ,  $P(0) = 0.9$ ,  $Q(t) = 1$  pour  $t \in [-\tau, 0]$ .

## 4.4 Persistance des solutions

La persistance des solutions du système (4.2) assure la survie des cellules leucémiques puisque les solutions ne convergent pas vers l'état stationnaire trivial.

**Théorème 4.4.1** *Supposons que (4.12) est satisfaite. Alors, pour toutes conditions initiales dans  $(\varphi, D_0, P_0) \in C^+ \times \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+$ , il existe un  $\epsilon > 0$  tel que*

$$\limsup_{t \rightarrow +\infty} |Q(t)| \geq \epsilon, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} |D(t)| = \frac{K}{\kappa} > 0 \quad \text{et} \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} |P(t)| = \frac{K}{v} > 0. \quad (4.22)$$

**Preuve** A partir de (4.17), la solutions de sous système (4.16) du système (4.2) est donnée explicitement par

$$\begin{cases} D(t) = D(0)e^{-\kappa t} + \frac{K}{\kappa}(1 - e^{-\kappa t}), \\ P(t) = P(0)e^{-vt} + \frac{\kappa K}{\kappa v} = P(0)e^{-vt} + \frac{K}{v}, \end{cases}$$



Pour tout  $t > 0$ . Par conséquent, (nous rappelons que  $\lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-\kappa t} = \lim_{t \rightarrow +\infty} e^{-vt} = 0$ )

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} D(t) = \frac{K}{\kappa}$$

et

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} P(t) = \frac{K}{v}.$$

Passons à la persistance de la composante  $Q$ . Pour un choix d'un  $\tilde{\epsilon} > 0$  assez petit, et un  $T_{\tilde{\epsilon}} > 0$  assez grand, tel que  $P(t) < P^* + \tilde{\epsilon}$ , pour tous  $t \geq T_{\tilde{\epsilon}}$ .

Puisque la condition (4.12) est satisfaite, alors il existe un  $\epsilon > 0$  suffisamment petit, et un petit  $\lambda > 0$  tel que la fonction  $g(\epsilon, \tilde{\epsilon}, \lambda) < 0$  avec

$$\begin{aligned} g(\epsilon, \tilde{\epsilon}, \lambda) &:= \lambda + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + r(P^* + \tilde{\epsilon}) \\ &\quad - (2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(\epsilon) + k_0\eta_1e^{-\gamma\tau})e^{-\lambda\tau}. \end{aligned}$$

Le but de cette partie est de montrer qu'avec ce choix de  $\epsilon$ , nous pouvons démontrer que (4.22) est satisfaite. Nous procédons par l'absurde, pour cela nous supposons (4.22) n'est pas satisfaite. Alors il existe  $T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}} > T_{\tilde{\epsilon}}$  assez grand tel que  $Q(t) \leq \epsilon$  pour tout  $t \geq T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}$ . De la première équation du système (4.2), pour  $t \geq T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}$  nous avons

$$\begin{aligned} \dot{Q}(t) &\geq -[\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + r(P^* + \tilde{\epsilon})]Q(t) \\ &\quad + e^{-\gamma\tau} [2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q(t - \tau)) + k_0\eta_1]Q(t - \tau). \end{aligned} \tag{4.23}$$

Nous remarquons qu'une simple intégration par partie peut aboutir au résultat suivant :

$$\int_s^{+\infty} e^{-\lambda t} \frac{dQ(t)}{dt} dt = -e^{-\lambda s} Q(s) + \lambda \int_s^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt. \tag{4.24}$$

En multipliant (4.23) par  $e^{-\lambda t}$

$$\begin{aligned} e^{-\lambda t} \dot{Q}(t) &\geq -e^{-\lambda t} [\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + r(P^* + \tilde{\epsilon})]Q(t) \\ &\quad + e^{-\lambda t} e^{-\gamma\tau} [2(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(Q(t - \tau)) + k_0\eta_1]Q(t - \tau). \end{aligned} \tag{4.25}$$

En intégrant (4.25) de  $t = T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}$  à  $t = +\infty$ , nous obtenons

$$\begin{aligned}
 & \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda t} \dot{Q}(t) dt \\
 & \geq - [\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + r(P^* + \tilde{\epsilon})] \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt \\
 & + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau} \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda t} \beta(Q(t - \tau))Q(t - \tau) dt \\
 & + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau} \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t - \tau) dt.
 \end{aligned} \tag{4.26}$$

pour  $t \geq T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}$ , et en utilisant un changement de variable on aura

$$\begin{aligned}
 & \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda t} \dot{Q}(t) dt \\
 & \geq - [\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + r(P^* + \tilde{\epsilon})] \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt \\
 & + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau} \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}} - \tau}^{+\infty} e^{-\lambda(s+\tau)} \beta(Q(s))Q(s) ds \\
 & + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau} \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}} - \tau}^{+\infty} e^{-\lambda(s+\tau)} Q(s) ds \\
 & \geq - [\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + r(P^* + \tilde{\epsilon})] \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt \\
 & + 2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau} \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda(s+\tau)} \beta(Q(s))Q(s) ds \\
 & + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau} \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda(s+\tau)} Q(s) ds.
 \end{aligned}$$

Puisque , nous avons supposé que  $Q(t) \leq \epsilon$ , pour tout  $t \geq T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}$ , et la fonction

$\beta$  défini par (4.4) est décroissante, nous obtenons

$$\begin{aligned}
 & \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda t} \dot{Q}(t) dt \\
 & \geq -[\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + r(P^* + \tilde{\epsilon})] \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt \\
 & \quad + [2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(\epsilon) + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau}] e^{-\lambda\tau} \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda s} Q(s) ds \\
 & \geq -[\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + r(P^* + \tilde{\epsilon}) \\
 & \quad - (2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(\epsilon) + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau}) e^{-\lambda\tau}] \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda s} Q(s) ds.
 \end{aligned}$$

Par conséquent (4.24) et (4.26) implique

$$\begin{aligned}
 & -e^{-\lambda T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}} Q(T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}) + \lambda \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda t} Q(t) dt \\
 & \geq -[\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + r(P^* + \tilde{\epsilon})] \\
 & \quad - (2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(\epsilon) + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau}) e^{-\lambda\tau} \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda s} Q(s) ds.
 \end{aligned}$$

Ensuite, pour  $t \geq T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}$

$$\begin{aligned}
 & -e^{-\lambda T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}} Q(T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}) \\
 & \geq -[\lambda + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta(0) + r(P^* + \tilde{\epsilon})] \\
 & \quad - (2(1 - \eta_1 - \eta_2)e^{-\gamma\tau}\beta(\epsilon) + k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau}) e^{-\lambda\tau} \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda s} Q(s) ds.
 \end{aligned}$$

En conclusion, nous obtenons

$$0 > -e^{-\lambda T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}} Q(T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}) \geq -g(\epsilon, \tilde{\epsilon}, \lambda) \int_{T_{\epsilon, \tilde{\epsilon}}}^{+\infty} e^{-\lambda s} Q(s) ds > 0.$$

D'où la contradiction.

**Remarque** La persistance uniforme aura lieu s'il existe un  $\epsilon_1 > 0$  tel que

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} |Q(t)| \geq \epsilon_1.$$

Le théorème 4.4.1 nous fournit la persistance faible des solutions, c'est-à-dire

$\limsup_{t \rightarrow +\infty} |Q(t)| \geq \epsilon$  pour un epsilon suffisamment petit  $\epsilon > 0$ . En utilisant le théorème 1 dans [17], on peut passer à la persistance uniforme (voir aussi [2, 3] pour une démonstration similaire). Alors, pour toutes conditions initiales positives, il existe un  $\epsilon_1 > 0$  tel que

$$\liminf_{t \rightarrow +\infty} |Q(t)| \geq \epsilon_1, \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} |D(t)| = \frac{K}{\kappa} > 0 \quad \text{et} \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} |P(t)| = \frac{K}{v} > 0.$$

Donc, sous la condition (4.12), les solutions du système (4.2) sont uniformément persistantes.

□

## 4.5 Stabilité asymptotique locale de l'équilibre positif et bifurcation de Hopf

Nous concentrons maintenant sur la stabilité asymptotique de l'équilibre positif  $(Q^*, D^*, P^*)$  du système (4.2). Afin d'étudier la stabilité asymptotique locale du point d'équilibre positif, nous écrivons l'équation caractéristique donnée par la formule suivante

$$\Delta(\lambda, \tau) = \det(\lambda I - M_1 - e^{-\lambda\tau} N_1) = 0,$$

où

$$M_1 = \begin{pmatrix} -\gamma - k_0(\eta_1 + \eta_2) - r(P^*) - (1 - \eta_1 - \eta_2)(\beta(Q^*) + \beta'(Q^*)Q^*) & 0 & -r'(P^*)Q^* \\ 0 & -\kappa & 0 \\ 0 & \kappa & -v \end{pmatrix}$$

et

$$N_1 = \begin{pmatrix} e^{-\gamma\tau}[2(1 - \eta_1 - \eta_2)(\beta(Q^*) + \beta'(Q^*)Q^*) + k_0\eta_1] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

L'équation caractéristique  $\Delta(\lambda, \tau) = 0$  devient

$$\begin{aligned} \Delta(\lambda, \tau) = & (\lambda + \kappa)(\lambda + v) (\lambda + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau)) \\ & + r(P^*) - e^{-\lambda\tau} e^{-\gamma\tau} (k_0\eta_1 + 2\bar{\alpha}(\tau)) = 0, \end{aligned}$$

avec

$$\bar{\alpha}(\tau) := (1 - \eta_1 - \eta_2)(\beta(Q^*) + \beta'(Q^*)Q^*).$$

Nous rappelons qu'un point d'équilibre est localement asymptotiquement stable si toutes les racines de l'équation caractéristique associée ont une partie réelle strictement négative, et instable s'il existe au moins une racine avec partie réelle positive. Puisque les paramètres  $\kappa$  et  $v$  sont positifs, nous allons considérer l'équation

$$D(\lambda, \tau) = \lambda + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*) - e^{-\lambda\tau} e^{-\gamma\tau} (k_0\eta_1 + 2\bar{\alpha}(\tau)) = 0. \quad (4.27)$$

Tout d'abord, nous vérifierons que  $\lambda = 0$  n'est pas une racine de  $D(\lambda, \tau)$ .

**Proposition 4.5.1**  *$\lambda = 0$  n'est pas une racine de l'équation caractéristique associée à l'équilibre positif.*

**Preuve** Supposons que  $\lambda = 0$  est une racine de l'équation caractéristique. Ensuite, nous obtenons

$$D(0, \tau) = \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*) - e^{-\gamma\tau} (k_0\eta_1 + 2\bar{\alpha}(\tau)).$$

Ainsi

$$\begin{aligned} D(0, \tau) &= \gamma + k_0\eta_1(1 - e^{-\gamma\tau}) + k_0\eta_2 + r(P^*) + \bar{\alpha}(\tau)(1 - 2e^{-\gamma\tau}), \\ &= \gamma + r(P^*) + k_0\eta_1(1 - e^{-\gamma\tau}) + k_0\eta_2, \\ &\quad + (1 - 2e^{-\gamma\tau})(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta'(Q^*)Q^* \\ &\quad + (1 - 2e^{-\gamma\tau})(1 - \eta_1 - \eta_2) \left[ \frac{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau} + r(P^*)}{(2e^{-\gamma\tau} - 1)(1 - \eta_1 - \eta_2)} \right], \\ &= (1 - 2e^{-\gamma\tau})(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta'(Q^*)Q^*. \end{aligned}$$

L'existence du point d'équilibre positif implique que  $1 - 2e^{-\gamma\tau} < 0$  et comme  $\beta$  est une fonction décroissante. Alors  $D(0, \tau) > 0$ , c'est-à-dire  $\lambda = 0$  n'est pas

une racine pour (4.27).

□

A présent, nous étudions les signes des racines de  $D(\lambda, \tau)$ , donné par (4.27). Dans le lemme suivant, nous montrons la stabilité à  $\tau = 0$ .

**Lemme 4.5.1** *Pour  $\tau = 0$ , le Point d'équilibre  $(Q^*, D^*, P^*)$  est localement asymptotiquement stable pour le système (4.2).*

**Preuve** Supposons que  $\tau = 0$ . Alors , nous avons

$$\begin{aligned} D(\lambda, 0) &= \lambda + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(0) + r(P^*) - (k_0\eta_1 + 2\bar{\alpha}(0)), \\ &= \lambda + \gamma + k_0\eta_2 + r(P^*) - \bar{\alpha}(0). \end{aligned}$$

La seule solution de l'équation  $D(\lambda, 0) = 0$  est donnée explicitement par,

$$\begin{aligned} \lambda &= -(\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*) - \bar{\alpha}(0)), \\ &= -[\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*) - (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta'(Q^*)Q^* - \gamma - k_0(\eta_1 + \eta_2) + k_0\eta_1 - r(P^*)], \\ &= (1 - \eta_1 - \eta_2)\beta'(Q^*)Q^* < 0. \end{aligned}$$

Nous concluons que le point d'équilibre  $E_1$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau = 0$ .

□

Cet lemme implique qu'il existe  $\hat{\tau} \in (0, \tau_{\max})$ , pour lequel  $(Q^*, D^*, P^*)$  est localement asymptotiquement stable pour tous les  $\tau \in [0, \hat{\tau})$ . A présent Cherchons les racines purement imaginaires  $i\omega$ , avec  $\omega > 0$ . Dans ce cas, l'équation caractéristique (4.27) devient

$$i\omega + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*) - e^{-i\omega\tau}e^{-\gamma\tau}(k_0\eta_1 + 2\bar{\alpha}(\tau)) = 0. \quad (4.28)$$

En séparant la partie réelle et imaginaire de l'équation (4.28), nous obtenons

$$\begin{cases} e^{-\gamma\tau} \cos(\omega\tau) (2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1) = \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*), \\ e^{-\gamma\tau} \sin(\omega\tau) (2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1) = -\omega. \end{cases}$$

Cela nous mène à

$$\begin{cases} \cos(\omega\tau) = \frac{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*)}{e^{-\gamma\tau}(2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1)}, \\ \sin(\omega\tau) = \frac{-\omega}{e^{-\gamma\tau}(2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1)}. \end{cases} \quad (4.29)$$

**Remarque** Si  $\tau = 0$ , alors la seconde équation du système (4.29) ne peut pas être satisfaite et aucune racine purement imaginaire  $i\omega$ , ne peut exister avec  $\omega > 0$ .

On additionne les carrés des deux membres du système précédent (4.29) on obtient

$$\begin{aligned} \omega^2 &= e^{-2\gamma\tau} (2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1)^2 - (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*))^2 \\ &= [e^{-\gamma\tau} (2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1) - (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*))] \\ &\quad [e^{-\gamma\tau} (2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1) + (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*))] \\ &= [\bar{\alpha}(\tau)(2e^{-\gamma\tau} - 1) + k_0\eta_1(e^{-\gamma\tau} - 1) - (\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*))] \\ &\quad [\bar{\alpha}(\tau)(2e^{-\gamma\tau} + 1) + k_0\eta_1(e^{-\gamma\tau} + 1) + (\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*))] \\ &= [(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta'(Q^*)Q^* + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau} \\ &\quad + r(P^*) + k_0\eta_1(e^{-\gamma\tau} - 1) - (\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*))] \\ &\quad [\bar{\alpha}(\tau)(2e^{-\gamma\tau} + 1) + k_0\eta_1(e^{-\gamma\tau} + 1) + (\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*))] \\ &= [(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta'(Q^*)Q^*] \\ &\quad [\bar{\alpha}(\tau)(2e^{-\gamma\tau} + 1) + k_0\eta_1(e^{-\gamma\tau} + 1) + (\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*))]. \end{aligned}$$

Observons que la condition  $2e^{-\gamma\tau} - 1 > 0$  implique que

$$(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta'(Q^*)Q^* < 0.$$

En conséquence, pour l'existence de  $\omega > 0$ , il est nécessaire d'avoir

$$k_0\eta_1(e^{-\gamma\tau} + 1) + (\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*)) < -\bar{\alpha}(\tau)(2e^{-\gamma\tau} + 1). \quad (4.30)$$

Le lemme suivant est un résultat direct des arguments ci-dessus.

**Lemme 4.5.2** *Si la condition (4.30) n'est pas satisfaite pour tout  $\tau \in [0, \tau_{\max})$ , alors toutes les racines de l'équation (4.27) ont une partie réelle négative et l'équilibre  $(Q^*, D^*, P^*)$  est localement asymptotiquement stable pour tous les  $\tau \in [0, \tau_{\max})$ .*

Supposons maintenant qu'il existe un seuil  $\tilde{\tau} \in (0, \tau_{\max})$ , tel que , pour tout  $\tau \in (0, \tilde{\tau})$ ,

$$\begin{cases} k_0\eta_1(e^{-\gamma\tau} + 1) + (\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*)) < -\bar{\alpha}(\tau)(2e^{-\gamma\tau} + 1), \\ 2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1 < 0. \end{cases} \quad (4.31)$$

Le seuil  $\tilde{\tau}$  peut être choisi de telle sorte que l'une des inégalités dans (4.31) devient une égalité comme dans la figure 4.2. Considérons maintenant la

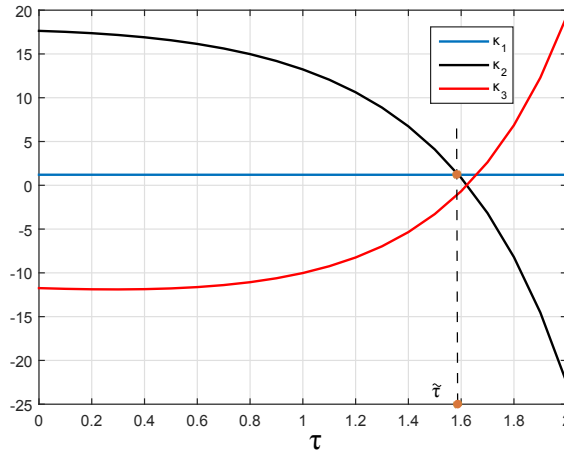


FIGURE 4.2 – Les fonctions  $K_1(\tau) = k_0\eta_1(e^{-\gamma\tau} + 1) + (\gamma + k_0\eta_2 + r(P^*))$ ,  $K_2(\tau) = -\bar{\alpha}(\tau)(2e^{-\gamma\tau} + 1)$  et  $K_3(\tau) = 2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1$  tracées dans l'intervalle  $[0, 2]$ , avec les paramètres  $n = 5$ ,  $\theta = 1$ ,  $\gamma = 0.2$ ,  $\beta_0 = 3$ ,  $k_0 = 1.5$ ,  $\eta_1 = 0.01$ ,  $\eta_2 = 0.01$ ,  $v = 0.0412$ ,  $K = 200$ ,  $x_0 = 2.5 \times 10^4$ ,  $R_0 = x_0/25$ ,  $P_0 = 0.5$ ,  $m = 3$ . l'intersection de  $K_1(\tau)$  et  $K_2(\tau)$  aura lieu lorsque  $\tilde{\tau} = 1.58$ .

fonction  $\tilde{\omega} : (0, \tilde{\tau}) \rightarrow (0, +\infty)$  définit par

$$\tilde{\omega}(\tau) := \left( e^{-2\gamma\tau} (2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1)^2 - (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*))^2 \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (4.32)$$

Nous remarquons que, pour  $\tau \in (0, \tilde{\tau})$ ,

$$\sin(\omega\tau) = \frac{-\omega}{e^{-\gamma\tau} (2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1)} > 0. \quad (4.33)$$



De (4.29) et (4.33), nous déduisons que pour chaque  $\tau \in [0, \tilde{\tau})$ , il existe un unique  $\Theta(\tau) \in [0, 2\pi[$  solution du système,

$$\begin{cases} \cos(\Theta(\tau)) = \frac{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*)}{e^{-\gamma\tau} (2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1)}, \\ \sin(\Theta(\tau)) = \frac{-\tilde{\omega}(\tau)}{e^{-\gamma\tau} (2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1)}. \end{cases} \quad (4.34)$$

Donc,  $\Theta(\tau) \in ]0, \pi[$  et il est donné par

$$\Theta(\tau) = \arccos\left(\frac{\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*)}{e^{-\gamma\tau} (2\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1)}\right).$$

A présent, la résolution du système (4.34) est équivalente à trouver  $\tau \in [0, \tilde{\tau})$  tel que

$$\tau\tilde{\omega}(\tau) = \Theta(\tau) + 2k\pi, \quad k \in \mathbb{N}, \quad (4.35)$$

avec  $\tilde{\omega}$  est donné par (4.32). La résolution de l'équation (4.35) est équivalente à résoudre l'équation suivante

$$S_k(\tau) := \tau - \frac{1}{\tilde{\omega}(\tau)}(\Theta(\tau) + 2k\pi) = 0, \quad k \in \mathbb{N}, \quad \tau \in [0, \tilde{\tau}). \quad (4.36)$$

Nous pouvons discuter l'existence des racines de  $S_k$  selon ses propriétés. Nous avons le résultat suivant (voir Figure 4.3).

**Lemme 4.5.3** *Les fonctions  $S_k$  données par (4.36) vérifient les propriétés suivantes, pour tout  $k \in \mathbb{N}$  et  $\tau \in [0, \tilde{\tau})$ ,*

$$S_k(0) < 0, \quad S_{k+1} < S_k \quad \text{et} \quad \lim_{\tau \rightarrow +\tilde{\tau}} S_k(\tau) = -\infty.$$

Par conséquent, si aucune racine de  $S_k$  n'est un extremum local, alors le nombre des solutions de l'équation  $S_k = 0$ , pour  $k \in \mathbb{N}$ , sur l'intervalle  $\tau \in [0, \tilde{\tau})$  est pair. A partir du lemme précédent, nous concluons que si une fonction  $S_k$  n'a pas de racine sur l'intervalle  $[0, \tilde{\tau})$ , alors toutes les fonctions  $S_j$ , avec  $j > k$ , n'ont pas de racines sur  $[0, \tilde{\tau})$ . Par conséquent, nous avons la proposition suivante.

**Proposition 4.5.2** *Supposons qu'il existe un  $\tilde{\tau} \in (0, \tau_{max})$  tel que la condition (4.30) est vérifiée sur  $[0, \tilde{\tau})$ . Si la fonction  $S_0$ , donnée par (4.36), n'as pas*

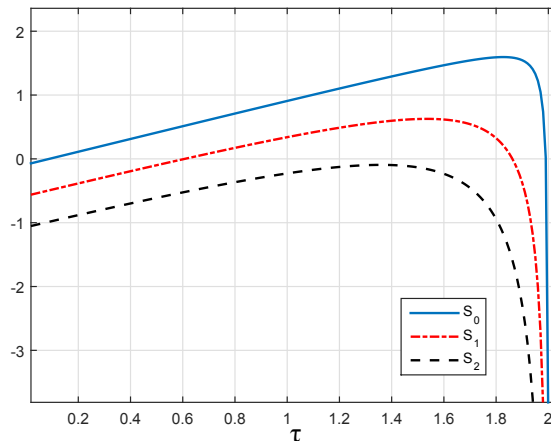


FIGURE 4.3 – Les fonctions  $S_0$ ,  $S_1$  et  $S_2$  pour les paramètres sont donnés par  $n = 5$ ,  $\theta = 1$ ,  $\gamma = 0.2$ ,  $\beta_0 = 4$ ,  $k_0 = 1.5$ ,  $\eta_1 = 0.01$ ,  $\eta_2 = 0.01$ ,  $v = 0.0412$ ,  $K = 200$ ,  $x_0 = 2.5 \times 10^4$ ,  $R_0 = x_0/25$ ,  $P_0 = 0.5$ ,  $m = 3$ . On peut remarquer qu'on a quatre racines à  $\tau_1 = 0.089$ ,  $\tau_2 = 0.6$ ,  $\tau_3 = 1.86$  et  $\tau_4 = 1.98$ .

de racine sur l'intervalle  $[0, \tilde{\tau})$ , alors le point d'équilibre positif  $(Q^*, D^*, P^*)$  du système (4.2) est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \in [0, \tau_{max})$ .

À présent, supposons que  $S_0$  admet au moins une racine positive, sur l'intervalle  $[0, \tilde{\tau})$ . Soit  $\bar{\tau} \in (0, \tilde{\tau})$  la plus petite racine de la fonction  $S_0$ . Alors,  $(Q^*, D^*, P^*)$  est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \in [0, \bar{\tau})$  et devient instable quand  $\tau = \text{Bar}\tau$ . Un nombre fini de changement de stabilité peut se produire lorsque  $\tau$  augmente et passe par les racines des fonctions  $S_k$  (Voir Figure 4.3).

Dans la partie suivante, nous prouverons que l'équilibre positif  $(Q^*, D^*, P^*)$  peut être déstabiliser par une bifurcation de Hopf lorsque  $\tau$  augmente. Nous devons vérifier la condition de transversalité du théorème de bifurcation de Hopf. Nous commençons par prouver que si une racine imaginaire de l'équation caractéristique existe, alors elle est simple. Ce qui est démontré dans le résultat suivant.

**Lemme 4.5.4** *Si  $\lambda = i\omega$ , avec  $\omega > 0$ , est une valeur propre de (4.27), alors elle est simple.*

**Preuve** Supposons par absurde que  $\lambda = i\omega$  n'est pas une valeur propre simple pour l'équation caractéristique (4.27). Alors,  $\lambda = i\omega$  est une solution

des équations suivantes

$$D(\lambda, \tau) = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial D}{\partial \lambda}(\lambda, \tau) = 0.$$

Ainsi,

$$\begin{cases} \lambda + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*) - e^{-\lambda\tau} e^{-\gamma\tau} (\eta_1 k_0 + 2\bar{\alpha}(\tau)) = 0, \\ 1 + \tau e^{-\lambda\tau} e^{-\gamma\tau} (\eta_1 k_0 + 2\bar{\alpha}(\tau)) = 0. \end{cases} \quad (4.37)$$

Le système (4.37) est équivalent à

$$\begin{cases} e^{-\lambda\tau} e^{-\gamma\tau} = \frac{\lambda + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*)}{\eta_1 k_0 + 2\bar{\alpha}(\tau)}, \\ e^{-\lambda\tau} e^{-\gamma\tau} = \frac{-1}{\tau(\eta_1 k_0 + 2\bar{\alpha}(\tau))}. \end{cases} \quad (4.38)$$

Les deux équations du système (4.38) mènent à

$$\tau\lambda + [\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*)]\tau + 1 = 0.$$

Par conséquent, pour  $\tau > 0$ ,

$$\lambda = -\frac{[\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*)]\tau + 1}{\tau} \in \mathbb{R}.$$

Cela est contradictoire avec le fait que  $\lambda$  est une racine purement imaginaire. Donc on conclut que si  $\lambda$  est une valeur propre purement imaginaire alors elle est simple.

□

Comme  $\bar{\tau}$  est la plus petite racine de  $S_0$ , alors l'équation caractéristique admet des racines purement imaginaires  $\pm i\tilde{\omega}(\bar{\tau})$ , avec  $\tilde{\omega}$  est défini par (4.32). La stabilité de l'équilibre positif passe de l'état stable à l'instable lorsque  $\tau$  passe par  $\bar{\tau}$ .

De la même manière utilisée dans [7], nous réécrivons l'équation caractéristique (4.27) sous la forme suivante

$$D(\lambda, \tau) := A(\lambda, \tau) + B(\lambda, \tau)e^{-\lambda\tau} = 0.$$

Nous définissons la fonction

$$H(\omega, \tau) = |A(i\omega, \tau)|^2 - |B(i\omega, \tau)|^2.$$

Ainsi,

$$H(\omega, \tau) = \omega^2 + (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*))^2 - e^{-2\gamma\tau}(k_0\eta_1 + 2\bar{\alpha}(\tau))^2.$$

Soit  $\lambda(\tau)$  une racine de l'équation (4.27) tel que  $\lambda(\bar{\tau}) = i\omega(\bar{\tau})$ . Le théorème de la bifurcation Hopf dit qu'une bifurcation de Hopf peut se produire à l'équilibre  $(Q^*, D^*, P^*)$  quand  $\tau = \bar{\tau}$  sous la condition suivante

$$\text{sign} \left[ \left( \frac{d\text{Re}(\lambda(\tau))}{d\tau} \right)_{\tau=\bar{\tau}} \right] > 0.$$

Nous définissons la fonction  $h$  qui est donnée explicitement par

$$h(\omega^2, \tau) = H(\omega, \tau).$$

Pour  $z = \omega^2$ , nous obtenons

$$h(z, \tau) = z + (\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \bar{\alpha}(\tau) + r(P^*))^2 - e^{-2\gamma\tau}(k_0\eta_1 + 2\bar{\alpha}(\tau))^2.$$

De [7], Nous avons le résultat suivant.

**Proposition 4.5.3** *La condition de transversalité peut se réduire à*

$$\text{sign} \left[ \left( \frac{d\text{Re}(\lambda(\tau))}{d\tau} \right)_{\tau=\bar{\tau}} \right] = \text{sign} \left( \frac{dS_0(\bar{\tau})}{d\tau} \right).$$

**Preuve** Puisque  $\frac{\partial h}{\partial z}(z(\bar{\tau}), \bar{\tau}) = 1$ , alors de [7] nous déduisons que

$$\text{sign} \left[ \left( \frac{d\text{Re}(\lambda(\tau))}{d\tau} \right)_{\tau=\bar{\tau}} \right] = \text{sign} \left( \frac{\partial h}{\partial z}(z(\bar{\tau}), \bar{\tau}) \right) \text{sign} \left( \frac{dS_0(\bar{\tau})}{d\tau} \right) = \text{sign} \left( \frac{dS_0(\bar{\tau})}{d\tau} \right).$$

□

Le théorème suivant énonce la stabilité de l'équilibre positif et l'existence des solutions périodiques à travers la bifurcation de Hopf.

**Proposition 4.5.4** *Supposons que (4.12) et (4.31) sont vérifiées. Si  $S_0(\tau)$  admet au moins une racine positive dans l'intervalle  $(0, \tilde{\tau})$ , Alors le point d'équilibre positif  $(Q^*, D^*, P^*)$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau \in [0, \bar{\tau})$ , avec  $\bar{\tau}$  est la plus petite racine de  $S_0(\tau)$  sur l'intervalle  $(0, \tilde{\tau})$ . Et  $(Q^*, D^*, P^*)$  perd sa stabilité lorsque  $\tau = \bar{\tau}$ . Un nombre fini de changement de stabilité peut se produire lorsque  $\tau$  passe par les racines des fonctions  $S_k$ . De plus, si*

$$\frac{dS_0(\bar{\tau})}{d\tau} > 0,$$

*alors une bifurcation de Hopf est possible à  $(Q^*, D^*, P^*)$  pour  $\tau = \bar{\tau}$ .*

Le théorème suivant résume le résultat traitant la stabilité asymptotique de l'équilibre positif du système (4.2) (Voir Figure 4.4).

**Théorème 4.5.1** *Supposons que la condition (4.12) est satisfaite*

1. *Si (4.30) n'est pas satisfaite pour tout  $\tau \in [0, \tau_{max})$ , alors le point d'équilibre positif  $(Q^*, D^*, P^*)$  est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \in [0, \tau_{max})$ .*
2. *Supposons qu'il existe  $\tilde{\tau} \in (0, \tau_{max})$  tel que (4.30) (ou de la même manière, supposons que (4.31)) est vérifiée pour chaque  $\tau \in [0, \tilde{\tau})$ , alors les propositions suivantes sont satisfaites :*
  - \* *Si la fonction  $S_0(\tau)$ , donnée par (4.36), n'a pas de racine dans l'intervalle  $[0, \tilde{\tau})$ , alors le point d'équilibre positif du système (4.2) est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \in [0, \tau_{max})$ .*
  - \*\* *Si  $S_0(\tau)$  admet au moins une racine dans l'intervalle  $[0, \tilde{\tau})$ , alors  $(Q^*, D^*, P^*)$  est localement asymptotiquement stable pour  $\tau \in [0, \bar{\tau})$ , avec  $\bar{\tau}$  est la plus petite racine de  $S_0(\tau)$  on  $(0, \tilde{\tau})$  et une bifurcation de Hopf bifurcation se produit en  $(Q^*, D^*, P^*)$  pour  $\tau = \bar{\tau}$  si et seulement si*

$$\frac{dS_0(\bar{\tau})}{d\tau} > 0.$$

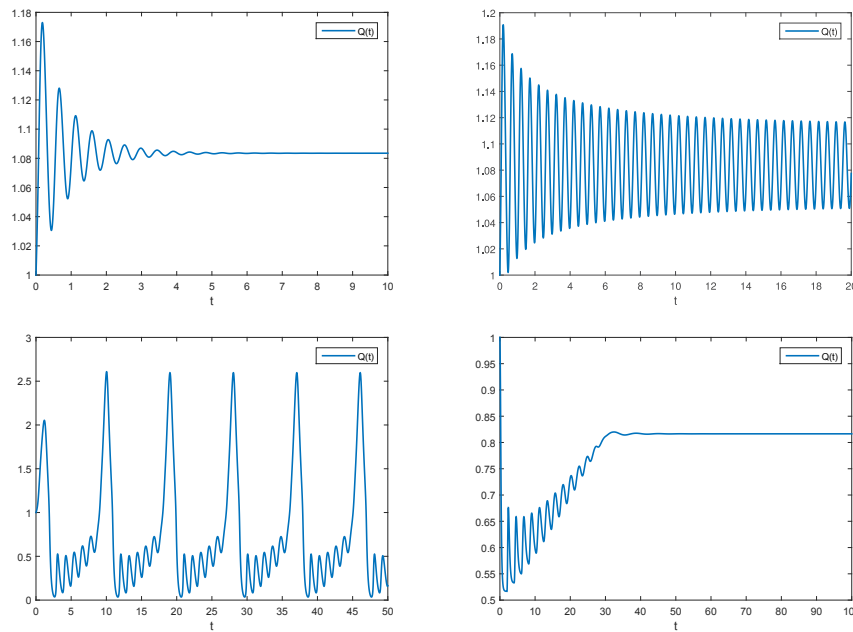


FIGURE 4.4 – La stabilité est l’instabilité de l’équilibre positif, avec  $n = 5$ ,  $\theta = 1$ ,  $\gamma = 0.2$ ,  $\beta_0 = 4$ ,  $k_0 = 1.5$ ,  $\eta_1 = 0.01$ ,  $\eta_2 = 0.01$ ,  $v = 0.0412$ ,  $K = 200$ ,  $x_0 = 2.5 \times 10^4$ ,  $r_0 = x_0/25$ ,  $P_0 = 0.5$ ,  $m = 3$  et les conditions initiales  $D(0) = 0.9$ ,  $P(0) = 0.9$ ,  $Q(t) = 1$  for  $t \in [-\tau, 0]$ . Dans Fig. (a) (resp. (b), (c) et (d)), on prend  $\tau = 1.98$  (resp. 1.86, 0.6 et 0.089).

## 4.6 Etude de modèle pour $q \neq 0$

Dans la deuxième partie de ce chapitre nous nous intéressons au modèle (4.1), pour le cas  $q \in (-1, 0)$ . D’abord nous démontrons que le modèle est bien posé, c’est-à-dire démontrer l’existence d’une solution unique positive, et bornée.

### 4.6.1 Existence et unicité des solutions positives et bornées

**Proposition 4.6.1** *Le modèle (4.1), pour le cas  $q \in (-1, 0)$  admet une solution unique.*

**Preuve** Le système (4.1), est complété par les conditions initiales (4.3). L’existence et l’unicité des solutions est un résultat direct du théorème 2.3 [18].

□

**Proposition 4.6.2** *Toutes solutions du système (4.1) sont positives et bornées pour des conditions initiales positives.*

**Preuve** La positivité peut être démontré d'une façon similaire de la démonstration de la proposition (4.1.1). Pour démontrer la borne des solutions, pour tout  $t \in [0, T)$ , on a

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

Par suite

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

avec

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

En utilisant le lemme de Gronwall, on conclut que

$$Q(t) \leq Q(0) \exp\left(\int_{-\tau}^t U e^{\gamma \theta} d\theta\right).$$

De plus,

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

On déduit alors que toutes les solutions du système (4.1) sont bornées.

□

### 4.6.2 Existence des points d'équilibre

Le but de cette section est d'établir les points d'équilibre du système (4.1) et les conditions de leur existence.

Pour cela nous considérons une normalisation du paramètre  $\theta$ , c'est-à-dire  $\theta = 1$ , dans ce cas notre système devient :

$$\begin{cases} \dot{Q} = -\gamma Q - \eta_1 k_0 Q - \eta_2 k_0 Q - (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta_0 \frac{Q}{1 + Q^n} \\ \quad + 2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-\gamma\tau} \beta_0 \frac{Q(t - \tau)}{1 + (Q(t - \tau))^n} + \eta_1 k_0 e^{-\gamma\tau} Q(t - \tau) - \tilde{r}_q(P) Q^{q+1}, \\ \dot{D} = -\kappa D + K, \\ \dot{P} = -vP + \kappa D, \end{cases} \quad (4.39)$$

Notons qu'un point  $(\bar{Q}, \bar{D}, \bar{P})$  est un point d'équilibre pour (4.39), s'il vérifie le système suivant :

$$\begin{aligned} \left[ -\gamma - \eta_1 k_0 - \eta_2 k_0 - (1 - \eta_1 - \eta_2) \beta_0 \frac{1}{1 + \bar{Q}^n} - \tilde{r}_q(\bar{P}) \bar{Q}^q \right. \\ \left. + 2(1 - \eta_1 - \eta_2) e^{-\gamma\tau} \beta_0 \frac{1}{1 + \bar{Q}^n} + \eta_1 k_0 e^{-\gamma\tau} \right] \bar{Q} = 0, \end{aligned} \quad (4.40)$$

$$-\kappa \bar{D} + K = 0, \quad (4.41)$$

$$-v \bar{P} + \kappa \bar{D} = 0, \quad (4.42)$$

L'unique solution du sous système (4.41)–(4.42) est donnée explicitement par

$$\bar{D} = \frac{K}{\kappa}, \quad \bar{P} = \frac{K}{v}. \quad (4.43)$$

De la première équation du système précédent nous distinguons deux cas, soit  $Q = 0$ , dans ce cas nous aurons le point d'équilibre trivial du système (4.39),  $E_0 = (0, \bar{D}, \bar{P})$  qui existe toujours.

Dans le deuxième cas on a

$$-\gamma - k_0(\eta_1 + \eta_2) + \eta_1 k_0 e^{-\gamma\tau} + \frac{\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1)}{1 + \bar{Q}^n} - \tilde{r}_q(\bar{P}) \bar{Q}^q = 0.$$

Par suite on a

$$\frac{\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1)}{1 + \bar{Q}^n} = \gamma + k_0 \eta_1 (1 - e^{-\gamma\tau}) + k_0 \eta_2 + \tilde{r}_q(\bar{P}) \bar{Q}^q. \quad (4.44)$$



Nous remarquons que la partie droite de l'équation (4.44) est strictement positive, donc pour avoir des points d'équilibre positifs, il est nécessaire de satisfaire la condition suivante.

$$(2e^{-\gamma\tau} - 1) > 0. \quad (4.45)$$

On définit la fonction  $F$  par

$$F(Q) := a_1Q^{n+q} + a_2Q^n + a_1Q^q + (a_2 - a_3), \quad (4.46)$$

avec :

$$\begin{aligned} a_1 &= \tilde{r}(\bar{P}) > 0, \\ a_2 &= \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau} = \gamma + k_0\eta_1(1 - e^{-\gamma\tau}) + k_0\eta_2 > 0, \\ a_3 &= \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1) > 0. \end{aligned} \quad (4.47)$$

Supposons à présent que (4.45) est satisfaite, et que

$$2a_1 + 2a_2 \leq a_3. \quad (4.48)$$

**Lemme 4.6.1** *Sous les conditions (4.45) et (4.48), l'équation (4.44) admet deux solutions distinctes tel que  $Q_1^* < 1$  et  $1 \leq Q_2^*$  (Ou  $Q_1^* \leq 1 < Q_2^*$ ).*

**Preuve** Tant que les solutions  $Q(t)$  du système (4.39) sont positives, la résolution de l'équation (4.44) revient à trouver les zéros de la fonction  $F$ .

En effet, par (4.47), l'équation (4.44) devient

$$\begin{aligned} \frac{a_3}{1 + Q^n} &= a_2 + a_1Q^q, \\ a_3 &= (a_2 + a_1Q^q)(1 + Q^n), \\ a_1Q^{n+q} + a_2Q^n + a_1Q^q + (a_2 - a_3) &= 0. \end{aligned}$$

Nous rappelons que pour une équation d'ordre  $n$ , le produit des solutions

est égal au terme constant, pour cela nous supposons que

$$a_2 - a_3 > 0. \quad (4.49)$$

Cherchons les zéros de  $F$ , la dérivé de cette fonction est donnée par

$$\begin{aligned} F'(Q) &= (n+q)a_1Q^{n+q-1} + na_2Q^{n-1} + qa_1Q^{q-1} \\ &= Q^{q-1}[(n+q)a_1Q^n + na_2Q^{n-q} + qa_1] \\ &= Q^{q-1}G(Q), \end{aligned}$$

avec

$$G(Q) := (n+q)a_1Q^n + na_2Q^{n-q} + qa_1. \quad (4.50)$$

Puisque on cherche des solutions strictement positives, donc  $F'(Q) = 0$ , implique que  $G(Q) = 0$ .

$$G'(Q) = n(n+q)a_1Q^{n-1} + n(n-q)a_2Q^{n-q-1} \geq 0.$$

$G$  est croissante sur  $(0, +\infty)$ , de plus

$$\lim_{Q \rightarrow 0} G(Q) = qa_1 < 0, \text{ et } \lim_{Q \rightarrow +\infty} G(Q) = +\infty,$$

alors il existe une unique solution  $\alpha$  de l'équation  $G(Q) = 0$ , tel que  $G(\alpha) = 0$ , et par conséquence  $F'(\alpha) = 0$ .

|        |             |             |           |
|--------|-------------|-------------|-----------|
| $Q$    | 0           | $\alpha$    | $+\infty$ |
| $F(Q)$ | $a_2 - a_3$ | $F(\alpha)$ | $+\infty$ |

**Remarque** De la table de variation précédente, on peut déduire que l'existence des solutions de l'équation  $F(Q) = 0$  dépend du signe de  $F(\alpha)$ . Donc on distingue trois cas.

1. Si  $F(\alpha) > 0$ , l'équation  $F(Q) = 0$  n'admet pas de solution.

2. Si  $F(\alpha) = 0$ , alors  $\alpha$  est l'unique solution de l'équation  $F(Q) = 0$ .
3. Si  $F(\alpha) < 0$ , l'équation  $F(Q) = 0$  admet deux solutions distincts tel que  $Q_1^* < \alpha < Q_2^*$ .

On a

$$F(1) = 2a_1 + 2a_2 - a_3.$$

Notons que si  $F(1) < 0$ , il est clair que  $G(\alpha) < 0$  (puisque  $\alpha$  est un minimum pour la fonction  $F$ ). Sous la condition (4.48), on a  $F(1) \leq 0$ , donc on peut déduire que l'équation  $F(1) = 0$  admet deux solutions distinctes  $Q_1^*$  et  $Q_2^*$  tel que  $Q_1^* < 1 \leq Q_2^*$ . (Ou  $Q_1^* \leq 1 < Q_2^*$ )

En particulier lorsque  $2a_1 + 2a_2 = a_3$ , on aura  $Q_2^* = 1$ . (Ou  $Q_1^* = 1$ ).

□

Posons

$$\tau_{maxq} = \frac{1}{\gamma} \ln \left( \frac{2k_0\eta_1 + 2\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)}{2\tilde{r}(\bar{P}) + \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2) + 2(\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2))} \right), \quad (4.51)$$

et on a le résultat suivant.

**Proposition 4.6.3** Si  $0 \leq \tau < \tau_{maxq}$ , alors le système (4.39), admet deux points d'équilibre non triviaux  $E_1 = (Q_1^*, D^*, P^*)$  et  $E_2 = (Q_2^*, D^*, P^*)$  tel que  $Q_1^* < 1$  et  $1 \leq Q_2^*$ .

**Preuve** Nous rappelons que les points d'équilibre du système vérifient les équations (4.40)–(4.42), On a déjà démontré que (4.41)–(4.42) admet une seule solution  $(D^*, P^*)$  qui est donnée par (4.43).

De plus du lemme 4.6.1, nous concluons que sous la condition (4.48) et (4.45), le système (4.39) admet deux point d'équilibre  $E_1 = (Q_1^*, D^*, P^*)$  et  $E_2 = (Q_2^*, D^*, P^*)$ . La condition (4.48) aura lieu seulement si  $\tau \in [0, \tau_{maxq})$  avec  $\tau_{maxq}$  est défini par (4.51).

En effet, en remplaçant les  $a_i, i = \{1, 2, 3\}$ , par leurs valeurs, la condition (4.48) devient

$$2\tilde{r}(\bar{P}) + 2[\gamma + k_0\eta_1(1 - e^{-\gamma\tau}) + k_0\eta_2] \leq \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1).$$

Par suite on a les équivalences suivantes

$$\begin{aligned}
 &\Leftrightarrow 2\tilde{r}(\bar{P}) + 2[\gamma + k_0\eta_1(1 - e^{-\gamma\tau}) + k_0\eta_2] - \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)(2e^{-\gamma\tau} - 1) < 0 \\
 &\Leftrightarrow -2k_0\eta_1e^{-\gamma\tau} - \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)2e^{-\gamma\tau} < -2\tilde{r}(\bar{P}) - \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2) - 2(\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2)) \\
 &\Leftrightarrow -e^{-\gamma\tau} < \frac{-2\tilde{r}(\bar{P}) - \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2) - 2(\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2))}{2k_0\eta_1 + 2\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)} \\
 &\Leftrightarrow e^{-\gamma\tau} > \frac{2\tilde{r}(\bar{P}) + \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2) + 2(\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2))}{2k_0\eta_1 + 2\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)} \\
 &\Leftrightarrow -\gamma\tau > \ln\left(\frac{2\tilde{r}(\bar{P}) + \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2) + 2(\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2))}{2k_0\eta_1 + 2\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)}\right) \\
 &\Leftrightarrow \tau < \frac{1}{\gamma} \ln\left(\frac{2k_0\eta_1 + 2\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)}{2\tilde{r}(\bar{P}) + \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2) + 2(\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2))}\right).
 \end{aligned}$$

Alors pour  $0 < \tau < \tau_{maxq}$ , le système admet deux point d'équilibre non triviaux  $E_1 = (Q_1^*, D^*, P^*)$  et  $E_2 = (Q_2^*, D^*, P^*)$ .

□

**Remarque** Si  $a_1 + a_2 > a_3$ , alors  $E_0$  est l'unique équilibre pour le système (4.39).

### 4.6.3 Stabilité des équilibres

Dans cette section, nous nous intéressons à la stabilité locale des équilibres non triviaux  $E_1$  et  $E_2$ . Pour s'assurer de leurs existences nous supposons que  $\tau \in [0, \tau_{maxq}]$ , avec  $\tau_{maxq}$  est donné par (4.51). La linéarisation autour d'un point d'équilibre  $E_i = (Q_i^*, D_i^*, P_i^*)$  nous donne le système suivant :

$$\begin{cases}
 \dot{x} &= -[\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)\bar{\alpha}(\tau) + a_1(q + 1)(Q_i^*)^q]Q \\
 &\quad + e^{-\gamma\tau}[2\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1].Q_\tau - r'_q(P^*)(Q_i^*)^{q+1}P, \\
 \dot{D} &= -\kappa D, \\
 \dot{P} &= -vP + \kappa D.
 \end{cases}$$

Avec  $\bar{\alpha}(\tau)_i = \beta(Q_i^*) + Q_i^*\beta'(Q_i^*)$ , cela nous permet de définir l'équation caractéristique par

$$\Delta_i(\lambda, \tau) = \det(\lambda I - M_i - e^{-\lambda\tau} N_i) = 0, \quad (4.52)$$

avec

$$M_i = \begin{pmatrix} -\gamma - k_0(\eta_1 + \eta_2) - \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)\bar{\alpha}(\tau) - b(q+1)Q_i^{*q} & 0 & -r'(P^*)Q_i^{*q+1} \\ 0 & -\kappa & 0 \\ 0 & \kappa & -v \end{pmatrix}$$

et

$$N_i = \begin{pmatrix} e^{-\gamma\tau}[2\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

L'équation (4.52) peut se réduire à la forme suivante

$$(\lambda + \kappa)(\lambda + v)D_i(\lambda, \tau) = 0,$$

où

$$D_i(\lambda, \tau) = \lambda + \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)\bar{\alpha}(\tau) + b_q(1 + q)(Q_i^*)^q - e^{-\gamma\tau}(2\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1)e^{-\lambda\tau}. \quad (4.53)$$

Puisque les paramètres  $\kappa$  et  $v$  sont positifs, alors la stabilité de  $Q_i, i = 1, 2$  dépend de  $D_i(\lambda, \tau)$ .

L'équation (4.53) peut s'écrire sous la forme

$$D_i(\lambda, \tau) = \lambda + A_i(\tau) - B_i(\tau)e^{-\lambda\tau} = 0, \quad (4.54)$$

avec

$$A_i(\tau) := \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)\bar{\alpha}(\tau) + \frac{b_q(1 + q)}{Q_i^{*p}},$$

et

$$B_i(\tau) := e^{-\gamma\tau}(2\beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)\bar{\alpha}(\tau) + k_0\eta_1).$$

Considérons l'hypothèse suivante :

$$2(\gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) + a_1 - k_0\eta_1) < \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2) < \frac{2nk_0\eta_1}{(n-1)^2}. \quad (4.55)$$

Commençons par la stabilité de  $E_1 = (Q_1^*, D^*, P^*)$ . Le concept fondamental de cette démonstration est de déterminer les signes de  $B_1(\tau)$  et  $A_1(\tau) - B_1(\tau)$ .

On a

$$\begin{aligned}
 A_1(\tau) - B_1(\tau) &= \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1 e^{-\gamma\tau} \\
 &\quad - \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)\beta_2(2e^{-\gamma\tau} - 1) + \frac{a_1(1+q)}{Q_1^{*p}} \\
 &= a_2 - a_3\beta_2 + \frac{a_1(1+q)}{Q_1^{*p}} \\
 &= a_2 - a_3 \frac{1 + Q_1^{*n}(1-n)}{(1 + Q_1^{*n})^2} + \frac{a_1(1+q)}{Q_1^{*p}} \\
 &= a_2 - \frac{a_3}{1 + Q_1^{*n}} + \frac{a_3 n Q_1^{*n}}{(1 + Q_1^{*n})^2} + \frac{a_1}{Q_1^{*p}} - \frac{a_1 p}{Q_1^{*p}}.
 \end{aligned}$$

Puisque  $F(Q_1^*) = \frac{a_3}{1 + Q_1^{*n}} - a_2 - \frac{a_1}{Q_1^{*p}} = 0$ , avec  $F$  est donnée par (4.46), on a alors

$$\begin{aligned}
 A_1(\tau) - B_1(\tau) &= \frac{a_3 n Q_1^{*n}}{(1 + Q_1^{*n})^2} - \frac{a_1 p}{Q_1^{*p}} \\
 &= \frac{a_3 n Q_1^{*n}}{(1 + Q_1^{*n})^2} - \frac{p a_3}{1 + Q_1^{*n}} + p a_2 \\
 &= \frac{p a_2 Q_1^{*2n} + [a_3(n+q) + 2p a_2] Q_1^{*n} + q(a_3 - a_2)}{(1 + Q_1^{*n})^2}. \quad (4.56)
 \end{aligned}$$

De plus

$$A_1(\tau) - B_1(\tau) = a_2 p \frac{(Q_1^{*n} - \xi^n)(Q_1^{*n} + \xi_1^n)}{(1 + Q_1^{*n})^2},$$

avec

$$\xi^n = \frac{\sqrt{\Delta^*} - a_3(n+q) - 2a_2 p}{2a_2 p}, \quad \xi_1^n = \frac{\sqrt{\Delta^*} + a_3(n+q) + 2a_2 p}{2a_2 p} \text{ et } \Delta^* = a^2(n+q)^2 + 4a_3 n p a_2.$$

**Proposition 4.6.4** Si  $\tau \in [0, \tau_{maxq}]$ , alors  $Q_1^* < \xi < 1$ .

**Preuve** Puisque  $n \geq 2$  et  $a_3 > a_2$  (condition (4.49)), nous déduisons que  $0 < \xi < 1$ . Alors démontrer que  $Q_1^* < \xi$  est équivalent à démontrer que  $F(\xi) > 0$  pour tout  $a_1 \in (0, \frac{a_3}{2} - a_2]$ .

A présent, supposons qu'il existe  $b \in (0, \frac{a_3}{2} - a_2]$  tel que  $F(\xi) = 0$  for  $a_1 = b$ , alors en utilisant (4.46) et (4.50), on aura  $G(\xi) = 0$ , pour  $a_1 = b$ . c'est-à-dire  $\xi^p[-a_2 \xi^n + a_3 - a_2] - b \xi^n - b = 0$ . De plus

$$\xi^p = \frac{b \xi^n + b}{-a_2 \xi^n + a_3 - a_2}. \quad (4.57)$$

Si  $a_1 = b$ , l'équation (4.57) nous donne

$$\begin{aligned} G(\xi) &= -a_2(n+p)\xi^n - \frac{nb\xi^n[-a_2\xi^n + a_3 - a_2]}{b\xi^n + b} + p(a - a_2) \\ &= -\frac{a_2p\xi^{2n} + [a_3(n+q) + 2pa_2]\xi^n + q(a_3 - a_2)}{\xi^n + 1}. \end{aligned}$$

Par conséquent de l'équation (4.56), on déduit que pour  $a_1 = b$ , on a  $G(\xi) = 0$ , cela implique que pour  $a_1 = b$ , on a  $\xi = \alpha$ . Alors  $0 = F(\xi) = F(\alpha) > 0$  pour  $a_1 = b$ , ce qui est contradictoire. De plus, on déduit que  $F(\xi) \neq 0$  pour tout  $a_1 \in (0, \frac{a}{2} - a_2]$ . Donc pour tout  $a_1 \in (0, \frac{a_3}{2} - a_2]$ , soit on a  $F(\xi) < 0$  ou bien  $F(\xi) > 0$ .

Tant que  $F(\xi) = \frac{a_3}{1+\xi^n} - a_2 > 0$  pour  $a_1 = 0$ , alors  $F(\xi) > 0$  pour tout  $a_1 \in (0, \frac{a_3}{2} - a_2]$ .

Par conséquence  $Q_1^* < \xi$  pour tout  $\tau \in [0, \tau_{maxq}]$ .

□

On a le résultat d'instabilité suivant.

**Théorème 4.6.1** *Sous la condition (4.55), le point d'équilibre  $E_1$  est instable  $\tau \in [0, \tau_{maxq}]$ , pour le système (4.1).*

**Preuve** Sous la condition (4.55) on a  $B(\tau) = B_1(\tau) > 0$ , et de la Proposition 4.6.4 on aura  $A(\tau) - B(\tau) = A_1(\tau) - B_1(\tau) < 0$ . Ce qui nous permet de conclure l'instabilité de  $E_1$ .

□

Passons maintenant à la stabilité de l'équilibre  $E_2 = (Q_2^*, D_2^*, P_2^*)$ . Par la proposition (4.6.3), on a  $Q_2^* > 1$ , alors  $\bar{\alpha}_2(\tau) = \beta(Q_2^*) + Q_2^*\beta'(Q_2^*) < 0$ . Par suite pour tout  $\tau \in [0, \tau_{maxq}]$ , on a

$$\begin{aligned} A_2(\tau) - B_2(\tau) &= \gamma + k_0(\eta_1 + \eta_2) - k_0\eta_1e^{-\gamma\tau} \\ &\quad - \beta_0(1 - \eta_1 - \eta_2)\bar{\alpha}_2(\tau)(2e^{-\gamma\tau} - 1) + \frac{a_1(1+q)}{Q_2^{*p}} \\ &= a_2 - a_3\bar{\alpha}_2(\tau) + \frac{a_1(1+q)}{Q_2^{*p}}. \end{aligned}$$

Tant que  $\beta_3 < 0$ , alors pour tout  $\tau \in [0, \tau_{maxq}]$ , avec  $\tau_{maxq}$  est donné par (4.51) on a  $A_2(\tau) - B_2(\tau) > 0$ , et on a le résultat suivant.

**Théorème 4.6.2** *Sous la condition (4.55), le point d'équilibre  $E_2$  est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \in [0, \tau_{maxq}]$ .*

**Preuve** En utilisant une démonstration analogue à celle de la proposition 4.6.4, on déduit que  $B_2(\tau) \geq 0$ . De plus, pour tout  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ ,  $A_2(\tau) - B_2(\tau) > 0$ ,  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ . En utilisant les mêmes étapes utilisées dans le troisième chapitre que dans la proposition, on déduit que toutes les solutions de l'équation caractéristique (4.54) ont une partie réelle, strictement négative. Ce qui nous permet de conclure que pour tout  $\tau \in [0, \tilde{\tau}]$ , le point d'équilibre  $E_2^*$  est localement asymptotiquement stable.

□

## 4.7 Conclusion

Lors de ce chapitre, nous étudions un modèle mathématique avec retard de leucémie aigüe avec traitement. Nous avons commencé par le cas  $q = 0$ , où on a démontré que le modèle est bien posé (existence et unicité d'une solution positive et bornée). Ensuite, on a établi les conditions d'existence des points d'équilibre (trivial et positive) et leurs stabilités. Nous avons prouvé que l'équilibre trivial est globalement asymptotiquement stable si le retard  $\tau$  dépasse un certain seuil  $\tau_{max}$ . Concernant l'équilibre positif, nous avons établi la stabilité locale et nous avons démontré qu'une bifurcation de Hopf peut intervenir par rapport au paramètre  $\tau$ . La deuxième partie est consacrée à l'étude du modèle dans le cas où  $q \in (-1, 0)$ . De même nous avons établi une étude qualitative, où les conditions d'existence des équilibres ainsi que leurs stabilités locales ont été établies.



# Perspectives

Dans cette thèse, nous avons étudié quelques modèles mathématiques décrivant la dynamique des cellules normales et cancéreuses pour la leucémie aigüe. Dans le deuxième chapitre, le modèle mathématique est donné par des équations différentielles ordinaires, alors qu'au troisième chapitre, on a introduit le retard pour modéliser le temps nécessaire pour les divisions cellulaires. Nous avons considéré aussi un modèle à retard avec traitement. À partir des études effectuées, on s'est inspiré pour continuer dans la même direction de recherche où d'autres problèmes restent à traiter, à savoirs,

- Les modèles avec deux retards.
- Les modèles avec impulsions.
- Les modèles avec des équations différentielles fractionnaires.
- Les modèles structurés en âge.

# Bibliographie

- [1] <https://www.docteurcliv.com/maladie/leucemie.aspx>. consulté de le 25-11-2020.
- [2] M. Adimy, A. Chekroun, and C. P. Ferreira. Global dynamics of a differential-difference system : a case of Kermack-McKendrick SIR model with age-structured protection phase. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 17(2) :1329, 2020.
- [3] M. Adimy, A. Chekroun, and T. Kuniya. Coupled reaction-diffusion and difference system of cell-cycle dynamics for hematopoiesis process with Dirichlet boundary conditions. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 479(1) :1030–1068, 2019.
- [4] B. Aïnseba and C. Benosman. Global dynamics of hematopoietic stem cells and differentiated cells in a chronic myeloid leukemia model. *Journal of Mathematical Biology*, 62(6) :975–997, 2010.
- [5] B. Aïnseba and C. Benosman. Global dynamics of hematopoietic stem cells and differentiated cells in a chronic myeloid leukemia model. *Journal of Mathematical Biology*, 62(6) :975–997, 2010.
- [6] J. L. Avila, C. Bonnet, E. Fridman, F. Mazenc, and J. Clairambault. Stability analysis of PDEs modelling cell dynamics in acute myeloid leukemia. In *53rd IEEE Conference on Decision and Control*, 2014.
- [7] E. Beretta and Y. Kuang. Geometric stability switch criteria in delay differential systems with delay dependent parameters. *SIAM Journal on Mathematical Analysis*, 33(5) :1144–1165, 2002.
- [8] F. Boese. Stability with respect to the delay : On a paper of k. l. cooke and p. van den driessche. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 228(2) :293–321, 1998.

- [9] M. Bouizem, B. Ainseba, A. Lakmeche, and P. Eloe. Mathematical analysis of an age structured leukemia model. *Communications on Applied Nonlinear Analysis*, 25 :1–20, 2018.
- [10] N. Bouizem, M. Helal, N. Kherbouche, and A. Lakmeche. Stability analysis of leukemia mathematical model with delay. *Communications on Applied Nonlinear Analysis*, 27(3) :25–57, 2020.
- [11] F. Charif, M. Helal, and A. Lakmeche. Chemotherapeutic treatment models by drugs with instantaneous effects. *Communications on Applied Nonlinear Analysis*, 24 :1–24, 2017.
- [12] K. L. COOKE and P. V. D. DRIESCHE. On zeroes of some transcendental equations. *Funkcial. Ekvac.*, 29 :77–90, 1986.
- [13] N. Cornellana, editor. *Le larousse médical (édition 2012)*. 2012.
- [14] D. Dingli and F. Michor. Successful therapy must eradicate cancer stem cells. *Stem Cells*, 24(12) :2603–2610, 2006.
- [15] D. Dingli and F. Michor. Successful therapy must eradicate cancer stem cells. *Stem Cells*, 24(12) :2603–2610, 2006.
- [16] D. Dingli, A. Traulsen, and J. M. Pacheco. Stochastic dynamics of hematopoietic tumor stem cells. *Cell Cycle*, 6(4) :461–466, 2007.
- [17] H. I. Freedman and P. Moson. Persistence definitions and their connections. *Proceedings of the Americal Mathematical Society*, 109 :1025–1033, 1990.
- [18] J. K. Hale and S. M. V. Lunel. *Introduction to Functional Differential Equations*. Springer New York, 1993.
- [19] J. K. Hale and S. M. Verduyn Lunel. *Introduction to Functional Differential Equations*. Springer, 1993.
- [20] Y. Isma, M. Helal, and A. Lakmeche. Existence and stability of steady states for a delay model of stem cells in leukemia under treatment. *Communications on Applied Nonlinear Analysis*, 25 :66–80, 2018.
- [21] C. H. Jérôme PAILLASSA. *iKB Hématologie, Onco-hématologie*. Masson, 2018.
- [22] H. K. Khalil. *Nonlinear systems; 3rd ed*. Prentice-Hall, 2002.

- [23] N. KHERBOUCHE, M. HELAL, A. CHEKROUN, and A. LAKMECHE. Mathematical analysis and global dynamics for a time-delayed chronic myeloid leukemia model with treatment. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2020.
- [24] P. S. Kim, P. P. Lee, and D. Levy. A PDE model for imatinib-treated chronic myelogenous leukemia. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70(7) :1994–2016, 2008.
- [25] Y. Kuang. *Delay Differential Equations : With Applications in Population Dynamics*. Academic Press, 1993.
- [26] F. Michor, T. P. Hughes, Y. Iwasa, S. Branford, N. P. Shah, C. L. Sawyers, and M. A. Nowak. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. *Nature*, 435(7046) :1267–1270, 2005.
- [27] S. Nanda, H. Moore, and S. Lenhart. Optimal control of treatment in a mathematical model of chronic myelogenous leukemia. *Mathematical Biosciences*, 210(1) :143–156, 2007.
- [28] H. G. Othmer, F. Adler, M. Lewis, and J. Dallon. *Case Studies in Mathematical Modeling : Ecology, Physiology, and Cell Biology*. Pearson, 1997.
- [29] L. Pujo-Menjouet, S. Bernard, and M. C. Mackey. Long period oscillations in a G0 model of hematopoietic stem cells. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 4(2) :312–332, 2005.
- [30] I. Radulescu, D. Căndea, and A. Halanay. Optimal control analysis of a leukemia model under imatinib treatment. *Mathematics and Computers in Simulation*, 121 :1–11, 2016.
- [31] I. R. Radulescu, D. Căndea, and A. Halanay. Stability and bifurcation in a model for the dynamics of stem-like cells in leukemia under treatment. 2012.
- [32] J. P. L. Salle. *The Stability of Dynamical Systems*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1976.
- [33] J. A. Sharp, A. P. Browning, T. Mapder, K. Burrage, and M. J. Simpson. Optimal control of acute myeloid leukaemia. *Journal of Theoretical Biology*, 470 :30–42, 2019.

- [34] H. Smith. *An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to the Life Sciences*. Texts in Applied Mathematics. Springer, 2011.
- [35] T. Stiehl, C. Lutz, and A. Marciniak-Czochra. Emergence of heterogeneity in acute leukemias. *Biology Direct*, 11(1), 2016.
- [36] C. L. A. M.-C. T. Stiehl. Emergence of heterogeneity in acute leukemias. *Biology Direct*, pages 11,51, 2016.
- [37] M. Tang, J. Foo, M. Gonen, J. Guilhot, F.-X. Mahon, and F. Michor. Selection pressure exerted by imatinib therapy leads to disparate outcomes of imatinib discontinuation trials. *Haematologica*, 97(10) :1553–1561, 2012.