

N° d'ordre :

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



UNIVERSITE DJILLALI LIABES
FACULTE DES SCIENCES EXACTES
SIDI BEL ABBES

THESE

DE DOCTORAT EN SCIENCES

Présentée par : Yazid BENSID

Spécialité : Mathématiques

Option : Systèmes dynamiques

Intitulée

Modèles mathématiques en biologie et médecine

Soutenue le : / /2022

Devant le jury composé de :

Président : Soufiane MOKEDDEM, Pr. à l'Université de Sidi Bel Abbès

Examineurs : Ghaouti DJELLOULI PR à l'Université de Saida

Mohammed BOUIZEM, MCA à L'Université de Tlemcen

Habib HABIB, MCA à L'Université de Sidi Bel Abbès

Directeur de thèse ; Mohamed HELAL, Pr. à L'Université de Sidi Bel Abbès

***Co -Directeur de thèse : Leon Matar TINE, Pr. à L'Université Claude Bernard
Lyon 1***

Invité : Abdelkader LAKMECHE, Pr. à L'Université de Sidi Bel Abbès

Année universitaire 2021 / 2022

Dedicace

A mes très chers parents qui m'ont tout appris.

A mon frère Rachad.

A ma femme Wafaa.

je dédie ce travail.

Remerciements

Que tous mes professeurs trouvent ici l'expression de toute ma gratitude, particulièrement mon directeur de thèse Monsieur le professeur Mohamed HELAL pour ses conseils précieux et tout l'intérêt qu'il a porté a ce travail.

je tiens à remercier Monsieur le professeur Abdelkader LAKMECHE pour toute l'aide précieuse et le suivi tout au long de mon doctorat.

Mes vifs remerciements au professeur Leon Matar TINE pour avoir co-dirigé ma thèse.

Merci au professeur Soufiane MOKEDDEM, il me fait l'honneur de présider le jury.

Je remercie infiniment Monsieur Mohammed BOUIZEM, il me fait un grand honneur qu'il soit membre de jury.

Je remercie le professeur Ghaouti DJELLOULI d'avoir accepté d'examiner ma thèse.

Mes remerciements aussi sincères que profondes s'adressent a Monsieur Habib HABIB pour avoir accepté de faire partie du jury.

Table des matières

1	Partie biologique	7
1.1	Hypothèse amyloïde	9
1.2	Hypothèse de la protéine Tau	10
1.3	Hypothèse du Calcium Ca^{2+}	12
2	Outils mathématiques	14
2.1	Existence et unicité de la solution	14
2.2	Définitions fondamentales	15
2.3	Système dynamique et invariance	16
2.4	Théorie de stabilité locale	19
2.5	Étude du polynôme caractéristique	20
3	Modélisation de la maladie d'Alzheimer.	28
3.1	Modélisation de l'agrégation des protéines $A\beta$ et tau	28
3.2	Modélisation des interactions entre oligomères $A\beta$ et prions.	29
3.2.1	Un modèle in vivo	29
3.2.2	Un modèle in vitro à retard	32
4	Modèle de la maladie d'Alzheimer à retard	37
4.1	Description du modèle	37
4.2	Existence et unicité de la solution	40
4.3	Existence des équilibres	42
4.4	Stabilité locale des équilibres	58
4.5	Simulation numérique	71

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative incurable du tissu cérébral qui provoque une perte progressive et irréversible des fonctions cognitives. Les symptômes de la maladie s'aggravent au fur et à mesure que le système nerveux s'affaiblit, on peut en citer :

- Les pertes de mémoire.
- Les troubles du langage.
- Les troubles de la vision.
- les difficultés motrices...

Il s'agit de la plus fréquente cause de démence chez l'adulte.

(MA) a été décrite pour la première fois par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906.

La maladie d'Alzheimer se caractérise par la présence de plaques amyloïdes. Les plaques amyloïdes, ou plaques séniles, sont de petits dépôts denses d'une protéine : le bêta-amyloïde ($A\beta$) qui est chimiquement adhésive et s'agglomère progressivement pour former des plaques.

Le bêta-amyloïde provient d'une plus grosse protéine (appelée APP) présente dans la membrane entourant les cellules nerveuses saines.

Il existe une multitude d'articles qui traitent spécifiquement de la modélisation de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Par exemple, on peut citer [29],[16].

Bien que les facteurs à l'origine de la maladie d'Alzheimer ne soient pas encore connus, des études telles que [13] et [22] suggèrent que les oligomères $A\beta$ (qui sont de petits agrégats de monomères de $A\beta$) après s'être liés à des prions sains (PrP^c), replient ces derniers en une forme pathogène (PrP^{ol}). Les prions pathogènes sont connus comme étant responsables du développement et de la transmission des maladies à prion, telles que l'encéphalopathie spongiforme bovine et la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme.

[11].

Dans [22], les auteurs affirment que les déficits de mémoire chez les souris transgéniques atteintes de MA nécessitent la présence de la PrP^c. Cependant d'autres études ont rapporté que la PrP^c n'était pas essentielle pour les déficits de mémoire induits par la MA.

En 2014, les auteurs ont proposé un modèle *in vivo* [29] qui prend en compte pour la première fois les prions dans la modélisation de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Leur modèle est composé de 4 espèces :

1. Concentration d'oligomères $A\beta$.
2. Concentration de prions PrP^c.
3. Concentration des complexes obtenus par la liaison d'un oligomère et d'un prion.
4. La quatrième équation décrit la densité de la plaque insoluble $A\beta$.

Notre but est de contribuer à l'étude des interactions entre oligomères et prions en proposant un modèle simplifié qui consiste en un système de trois équations différentielles à retard. En effet, le modèle qu'on propose ne prend en compte que la concentration d'oligomères, de prions sains et enfin de prions pathogènes.

Le modèle est décrit en détail dans le chapitre 4 dans lequel on étudie aussi l'existence des équilibres et leur stabilité locale.

Le chapitre 1 est consacré à la présentation de la maladie d'Alzheimer, ainsi que ses causes probables. On introduit aussi des notions utiles pour la compréhension du modèle comme la notion d'oligomères et de prions.

Le chapitre 2 contient les différentes définitions et théorèmes mathématiques fondamentaux pour l'étude de l'existence de solutions des équations différentielles à retard, La méthode de Cook pour l'étude de stabilité locale des équilibres est aussi présentée en détail.

Le chapitre 3 présente deux modèles pour l'étude des interactions entre oligomères et prions l'un dans un contexte *in vitro* et l'autre *in vivo*.

Chapitre 1

Partie biologique

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative, qui entraîne une destruction progressive et irréversible des cellules du cerveau avec une réduction du volume cérébral (atrophie) et une perte des connexions entre les neurones.

La personne atteinte par la maladie d'Alzheimer présente des déficits des fonctions cognitives qui s'installent de manière insidieuse et s'aggravent progressivement. Ces fonctions cognitives recouvrent en particulier :

- La mémoire.
- Le langage.
- L'attention et la concentration.
- Le jugement et le raisonnement.
- les capacités d'anticipation, d'initiation et de planification des tâches.
- L'orientation dans le temps et dans l'espace.
- La réalisation des gestes.
- La reconnaissance des objets et des visages.

Ces troubles finissent par avoir un impact sur les activités de vie quotidienne et limitent l'autonomie de la personne [60].

Bien que les causes exactes de la maladie d'Alzheimer ne soient pas clairement définies, les scientifiques se concentrent sur trois axes de recherches :

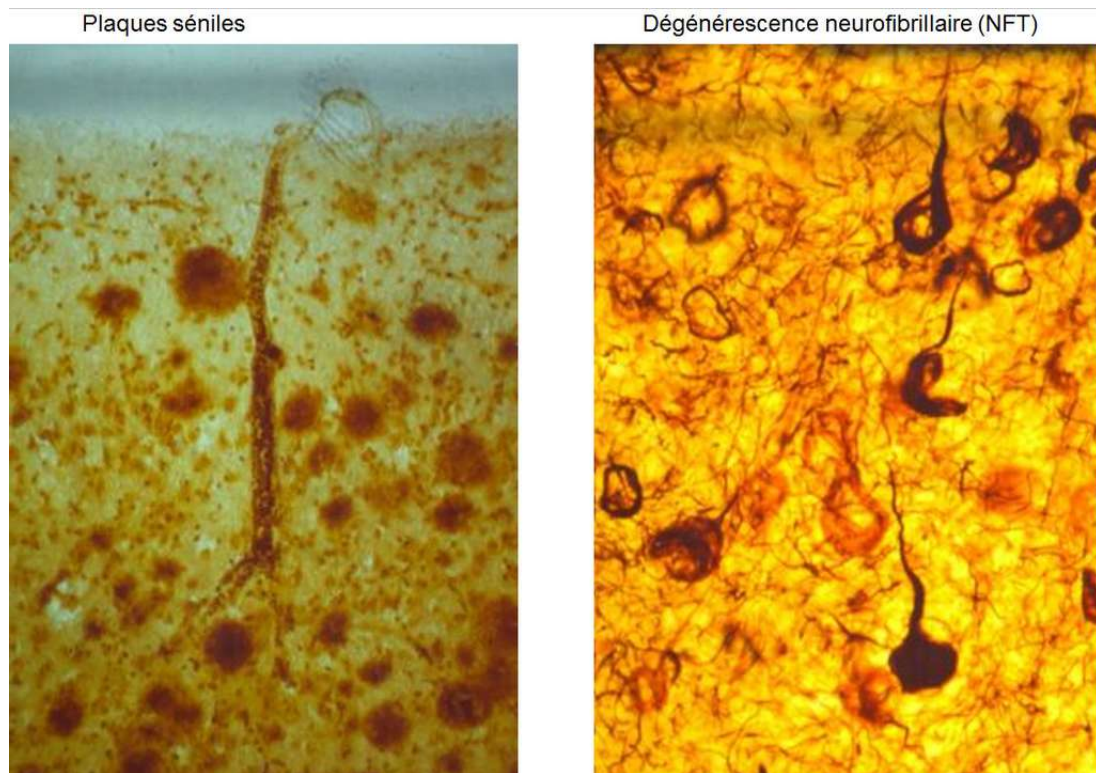


FIGURE 1.1 – La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence au niveau du tissu cérébral des patients de plaques séniles composées de peptides $A\beta$ et de dégénérescences neurofibrillaires formés par des fragments de protéine tau [58]

1.1 Hypothèse amyloïde

Protéine APP

La protéine précurseur de l'amyloïde (APP) est une protéine transmembranaire présente dans de nombreux tissus, notamment dans les synapses des neurones, qui joue un rôle central dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (MA). L'APP est constituée d'un seul domaine membranaire, un grand N-terminal extracellulaire glycosylé et un C-terminal cytoplasmique plus court. Il s'agit de l'un des trois membres d'une plus grande famille de gènes chez l'homme. Les deux autres membres de la famille sont les protéines APLP1 et APLP2 [15]. L'APP est un régulateur de la formation et de la réparation synaptiques [46] ainsi que le transport neuronal [54]. L'APP est produite sous forme de plusieurs isoformes différentes, dont la taille varie de 695 à 770 acides aminés. La forme la plus abondante dans le cerveau (APP695) est produite principalement par les neurones et diffère des formes plus longues de l'APP par l'absence d'une séquence inhibitrice de protéase de type Kunitz dans son ectodomaine [25]. L'isoforme 695 de l'APP est principalement présente dans les neurones, tandis que les APP751 et APP770 sont présentes dans les cellules périphériques et les plaquettes [55],[28]. L'APP est d'abord clivée par l' α -sécrétase (voie non amyloïdogène) ou la β -sécrétase (voie amyloïdogène). Le clivage de l'APP par la β -sécrétase produit un fragment de l'APP C-terminal de 99 acides aminés (C99).

Le fragment C-terminal de l'APP de 99 acides aminés (C99) généré par le clivage par la β -sécrétase peut être transformé par la γ -sécrétase en de multiples sites pour produire des fragments de 43, 45, 46, 48, 49 et 51 acides aminés qui sont à leur tour clivés jusqu'à obtenir les péptides $A\beta$: l' $A\beta$ 40 de 40 acides aminés et l' $A\beta$ 42 de 42 acides aminés [43],[51].

Oligomères $A\beta$

Les peptides $A\beta$ présentes sous formes de monomères peuvent s'agrèger pour former divers assemblages, dont des oligomères, des protofibrilles et des fibrilles amyloïdes. Les fibrilles sont insolubles, et peuvent s'assembler pour former des plaques amyloïdes. Alors que les premières études suggéraient que l'agrégation d' $A\beta$ en plaques contribuaient à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer[31], d'autres études [40],[52] ont démontré qu'il n'y a pas de corrélation directe entre les plaques amyloïdes et la perte de synapses et de

neurones dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

Les monomères $A\beta$ peuvent former des assemblages d'ordre supérieur allant des oligomères de faible poids moléculaire, notamment les dimères, trimères, tétramères et pentamères, à des oligomères de poids moléculaire moyen, notamment les hexamères, nonamères et dodécamères. Alors que les fibrilles amyloïdes sont plus grosses, peuvent perdre ou gagner des monomères et s'assemblent en plaques amyloïdes formant des lésions histologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, les oligomères $A\beta$ sont stables et insolubles [12]. Divers études [21],[36] montrent que les oligomères $A\beta$ sont hautement neurotoxiques.

Prions

La PrP^c est une protéine membranaire ancrée au glycosylphosphatidylinositol (GPI) qu'on retrouve dans le système nerveux central (neurones, cellules gliales) mais est aussi présente dans les cellules du système immunitaire, et les cellules épithéliales et endothéliales.

La protéine PrP^c peut subir un changement de conformation et se transformer en un état infectieux et pathologique appelé protéine prion scrapie (PrP^{sc}).

Après une vingtaine d'années de recherches, il est généralement bien établi que la protéine prion (PrP^{sc}) est le principal agent causal du développement et de la transmission des maladies à prion, telles que l'encéphalopathie spongiforme bovine et la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme [11].

Des études récentes révèlent que les oligomères $A\beta$ ont tendance à se lier aux prions sains PrP^c [37],[18], le complexe $A\beta$ - PrP^c finit par se désunir et générer une forme pathologique du prion PrP^c appelée PrP^{ol} [32].

Dans [22], les auteurs affirment que les déficits de mémoire chez les souris transgéniques atteintes de MA nécessitent la présence de la PrP^c . Cependant dans [3], les auteurs ont confirmé la liaison directe des oligomères $A\beta$ à la PrP^c mais ont rapporté que la PrP^c n'était pas essentielle pour les déficits de mémoire induits par la MA.

1.2 Hypothèse de la protéine Tau

Les protéines Tau sont des protéines principalement situées dans les axones. Elles sont surtout liées à la stabilisation des microtubules et à la régulation du transport axonal ([23]).

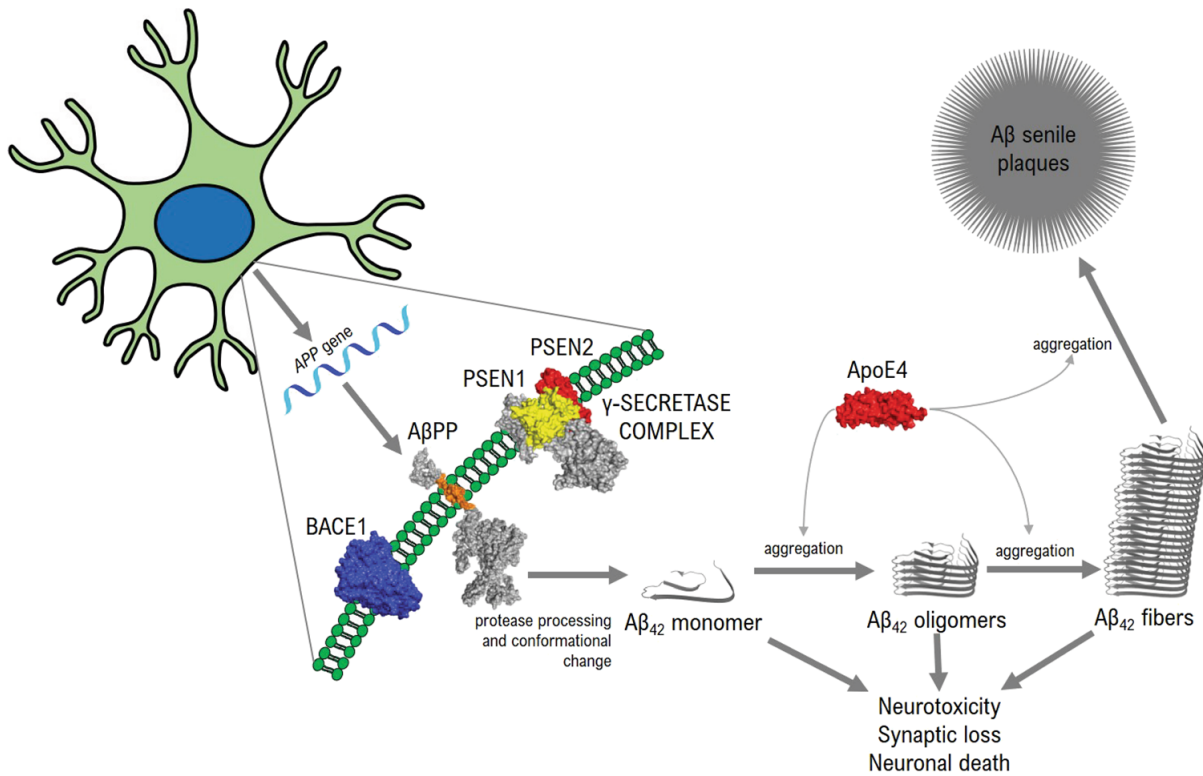


FIGURE 1.2 – Les peptides $A\beta$ sont issues du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) par les enzymes beta et gamma sécrétase. Elles s'accumulent pour former des oligomères ou des plaques amyloïdes caractéristiques de la maladie d'alzheimer [10].

L'agrégation des protéines tau, leur mauvais repliement et leur hyperphosphorylation anormale entraînent la production et l'accumulation d'enchevêtrement neurofibrillaire (NFT) ([57]).

Néanmoins, contrairement à $A\beta$, la formation de NFT a généralement lieu au cours de la même période qu'une perte dans les régions neuronales et synaptiques, ce qui entraîne l'émergence des symptômes (par exemple, le déclin cognitif) chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

En outre, il a été proposé que la quantité et la distribution des agrégats de tau sont directement liées aux symptômes, à leur sévérité et au niveau de la démence ([20]).

De plus, des preuves récentes ont indiqué un nouveau rôle de la protéine tau dans la toxicité dépendante de l' $A\beta$ dans les dendrites par le biais des récepteurs de N-méthyl-D-aspartate (NMDAR), conduisant à une sensibilité accrue à l' $A\beta$, ainsi qu'aux signaux excitotoxiques ([34]). Il a été suggéré que l'agrégation d' $A\beta$ provoque une tauopathie temporale médiane, conduisant à la dispersion des NFT dans le néocortex ([35]). De ce point de vue, il est possible de déduire que l'interaction entre $A\beta$ et tau renforce les dommages à travers le temps en renforçant les effets pathologiques de chacun.

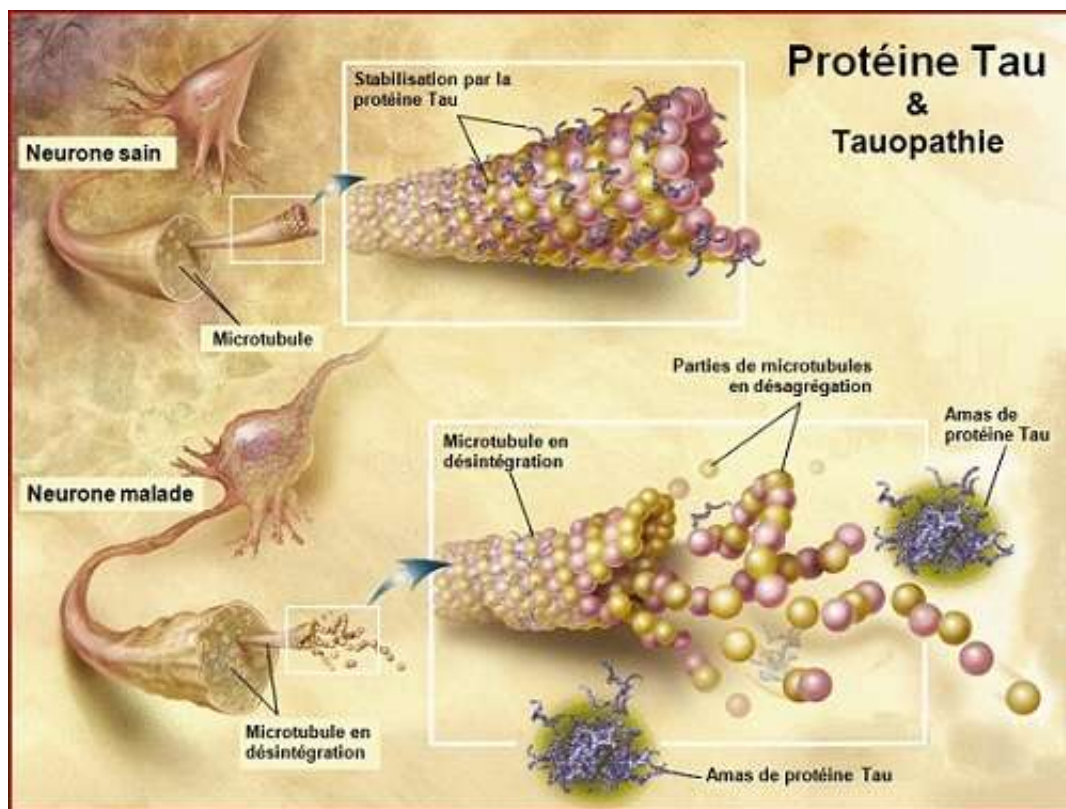


FIGURE 1.3 – L’hyperphosphorylation anormale des protéines tau conduit à la formation des enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) et à la désintégration des microtubules au niveau des neurones [59].

1.3 Hypothèse du Calcium Ca^{2+}

Physiologiquement, au sein du système nerveux, le Ca^{2+} est impliqué dans différentes fonctions biologiques, notamment l’apprentissage, la mémoire, la plasticité synaptique, la croissance et la différenciation ([7]).

La relation entre la maladie d’Alzheimer et le Ca^{2+} a suscité l’intérêt de nombreux scientifiques. Ainsi, de nombreux mécanismes ont été suggérés, dont la dérégulation du Ca^{2+} due à l’accumulation d’ $A\beta$, la formation de canaux perméables au Ca^{2+} et l’excitotoxicité ([2]). De plus, $A\beta$, par interaction avec les récepteurs NMDAR ([49]), les récepteurs (AMPA) ([33]) et les canaux calciques (VGCC) ([42]), peut augmenter l’influx de Ca^{2+} ([8]).

Il convient de noter que les interactions entre le Ca^{2+} et les protéines tau ont été signalées comme étant un facteur important dans le développement de la maladie. Dans les cas où la formation de NFT est évidente à l’intérieur du neurone, on a constaté que le flux des ions Ca^{2+} dans les neurones était plus que la normale ([41]). Des modifications

par le biais du Ca^{2+} , dues à l'hyperactivation des récepteurs du glutamate pourraient donner lieu à la formation de NFT ; alors que ces enchevêtrements exercent un effet sur les VGCC, en augmentant l'influx de Ca^{2+} dans l'organisme ([19]).

Chapitre 2

Outils mathématiques

2.1 Éexistence et unicité de la solution

Les résultats suivants sont utiles pour prouver l'existence globale et la positivité des solutions.

On peut les retrouver dans la littérature [50]

Considérons le système d'équations différentielles à retard :

$$\dot{x} = f(t, x(t), x(t - \tau)) \quad (2.1)$$

avec un retard constant $\tau > 0$

Soient $s \in \mathbb{R}$ et $\phi : [s - r, s] \rightarrow \mathbb{R}^n$ une fonction continue.

On cherche une solution $x(t)$ de (2.1) telle que :

$$x(t) = \phi(t), \quad s - \tau \leq t \leq s \quad (2.2)$$

et qui satisfait (2.1) sur un intervalle $[s, s + \sigma)$ avec $\sigma > 0$

L'équation (2.1) peut être résolue avec une méthode de pas comme suit :

Pour $s \leq t \leq s + \tau$, $x(t)$ doit satisfaire l'équation différentielle ordinaire :

$$\dot{y} = f(t, y(t), \phi(t - \tau)) \quad (2.3)$$

avec la condition initiale : $y(s) = \phi(s)$

Si $g(t, y) = f(t, y(t), \phi(t - \tau))$ et $g_y(t, y)$ sont continues, alors l'équation (2.3) admet

une solution locale. Si cette solution locale est définie sur tout l'intervalle $[s, s + \tau]$, alors notre solution $x(t)$ est à présent définie sur $[s - \tau, s + \tau]$. On répète le même processus afin d'étendre l'ensemble de définition de notre solution plus à droite. En effet, pour $s + \tau \leq t \leq s + 2\tau$, une solution $x(t)$ de (2.1)-(2.2) doit satisfaire l'équation différentielle ordinaire :

$$\dot{y}(t) = f(t, y(t), x(t - \tau)) \quad (2.4)$$

avec la condition initiale : $y(s + \tau) = x(s + \tau)$

De même que pour l'équation précédente (2.3), il existe une solution unique de (2.4) définie sur l'intervalle $[s + \tau, \sigma)$ avec $\sigma \leq s + 2\tau$.

$x(t)$ à présent définie sur l'intervalle $[s - \tau, \sigma)$ est une solution de (2.1)-(2.2).

Dans le cas où la solution de (2.4) est définie sur tout l'intervalle $[s + \tau, s + 2\tau]$, on répète encore une fois le processus pour étendre la solution à l'intervalle $[s + 2\tau, s + 3\tau]$.

Théorème 2.1. [50] *Supposons que $f(t, x, y)$ et $f_x(t, x, y)$ sont continues sur $\mathbb{R} \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n$, $s \in \mathbb{R}$ et $\phi : [s - \tau, s] \rightarrow \mathbb{R}^n$ continue.*

Alors, il existe $\sigma > s$ et une unique solution du problème à valeur initiale (2.1)-(2.2) sur $[s - \tau, \sigma]$.

Soit $x \in \mathbb{R}^n$, on écrit $x \geq 0$ quand $x_i \geq 0$, $1 \leq i \leq n$;

la même notation est utilisée pour $x \leq 0$

Soit \mathbb{R}_+^n l'ensemble des vecteurs $x \in \mathbb{R}^n$ tels que $x \geq 0$

Théorème 2.2. [50] *Supposons que $f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}_+^n \times \mathbb{R}_+^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ satisfait les hypothèses du théorème 2.1 et que pour tout*

$i \in \{1, \dots, n\}$:

$$\forall t \geq 0 \forall x, y \in \mathbb{R}_+^n : x_i = 0 \Rightarrow f_i(t, x, y) \geq 0 \quad (2.5)$$

Si la condition initiale $\phi \geq 0$, alors la solution correspondante $x(t)$ de l'équation (2.1) satisfait $x(t) \geq 0$ pour tout $t \geq s$.

2.2 Définitions fondamentales

On note par \mathbb{R}^n l'espace réel euclidien à n dimensions, muni d'une norme $|\cdot|$.

Pour $r > 0$, on note par $\mathcal{C} = \mathcal{C}([-r, 0], \mathbb{R}^n)$ l'espace de Banach des fonctions continues de l'intervalle $[-r, 0]$ vers \mathbb{R}^n avec la topologie de convergence uniforme.

Pour $\sigma \in \mathbb{R}$, $A \geq 0$, $x \in \mathcal{C}([\sigma - r, \sigma + A], \mathbb{R}^n)$, et $t \in [\sigma, \sigma + A]$, on définit $x_t \in \mathcal{C}$ par $x_t(\theta) = x(t + \theta)$, $\theta \in [-r, 0]$.

Soit Ω un sous ensemble de $\mathbb{R} \times \mathcal{C}$, $f : \Omega \rightarrow \mathcal{R}^n$ une fonction donnée et $"."$ représente la dérivée à droite, alors on appelle :

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t) \quad (2.6)$$

une équation différentielle à retard constant $r > 0$ ou une équation différentielle fonctionnelle à retard sur Ω .

Une fonction x est dite solution de l'équation 2.6 sur $[\sigma - r, \sigma + A]$ si $x \in \mathcal{C}([\sigma - r, \sigma + A], \mathbb{R}^n)$, $(t, x_t) \in \Omega$ et x_t satisfait à l'équation 2.6 pour $t \in [\sigma, \sigma + A]$.

Pour un $\sigma \in \mathbb{R}$ donné, $\phi \in \mathcal{C}$, on dit que $x(\phi, \sigma)$ est une solution de (2.6) avec une valeur initiale ϕ en σ , s'il existe $A > 0$ tel que $x(\sigma, \phi)$ est une solution de (2.6) sur $[\sigma - r, \sigma + A]$ et $x_\sigma(\sigma, \phi) = \phi$.

On dit que l'équation (2.6) est linéaire si $f(t, x_t) = L(t, x_t) + h(t)$ où $L(t, x_t)$ est linéaire en x_t ; linéaire homogène si $h(t) = 0$ et linéaire non homogène si $h(t) \neq 0$.

L'équation (2.6) est dite autonome si $f(t, x_t) = g(x_t)$ où g ne dépend pas de t ; sinon on dit que (2.6) est non autonome.

2.3 Système dynamique et invariance

Afin de définir les systèmes dynamiques dans le contexte des équations différentielles à retard, on introduit la notion de "processus".

Definition 2.3. Soit X un espace de Banach, $\mathbb{R}_+ = [0, \infty)$, $u : \mathbb{R} \times X \times \mathbb{R}_+ \rightarrow X$ une application donnée.

Soient $\sigma \in \mathbb{R}$ et $t \in \mathbb{R}_+$, on définit $U(\sigma, t) : X \rightarrow X$ par : $U(\sigma, t)x = u(\sigma, x, t)$.

Un processus sur X est une application $u : \mathbb{R} \times X \times \mathbb{R}_+ \rightarrow X$ qui satisfait les propriétés suivantes :

1. u est continue.
2. $U(\sigma, 0) = I$, où I représente l'identité.
3. $U(\sigma + s, t)U(\sigma, s) = U(\sigma, s + t)$

Un processus u est dit p -périodique, $p > 0$, si $U(\sigma + p, t) = U(\sigma, t)$ pour $\sigma \in \mathbb{R}$ et $t \in \mathbb{R}_+$.

Supposons que $f : \mathbb{R} \times \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$ est continue, et notons par $x(\sigma, \phi)$ la solution de l'équation différentielle à retard (EDR) :

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t)), \quad x_\sigma = \phi. \quad (2.7)$$

On suppose que x est uniquement définie pour $t \geq \sigma$.

$x(\sigma, \phi)(t)$ est continue en σ, ϕ, t avec $\sigma \in \mathbb{R}$, $\phi \in \mathcal{C}$ and $t \geq \sigma$.

On définit l'application u par :

$$u(\sigma, \phi, \tau) = x_{\sigma+\tau}(\sigma, \phi), \quad (\sigma, \phi, \tau) \in \mathbb{R} \times \mathcal{C} \times \mathbb{R}_+$$

Alors, u est un processus sur \mathcal{C} . En effet, soit $T(t, \sigma)$ l'opérateur solution pour (2.7) défini par :

$$T(t, \sigma)\phi = x_t(\sigma, \phi)$$

alors, $U(\sigma, \phi) = T(\sigma + \tau, \sigma)$, où $U(\sigma, t)\phi = u(\sigma, \phi, t)$.

on se réfère à $u(\sigma, \phi, \tau)$ comme le processus généré par la EDR(f). Si $f(\sigma + p, \phi) = f(\sigma, \phi)$, $p > 0$, pour tout $(\sigma, \phi) \in \mathbb{R} \times \mathcal{C}$, alors le processus généré par la EDR(f) est un processus p -périodique.

Definition 2.4. *Un processus est dit système dynamique continu si $U(\sigma, t)$ est indépendante de σ , i.e :*

$$T(t) = U(0, t), \quad t \geq 0,$$

Alors, $T(t)x$ est continue pour $(t, x) \in \mathbb{R}_+ \times X$,

$$T(0) = I, \quad T(t + \tau) = T(t)T(\tau), \quad t, \tau \in \mathbb{R}_+$$

On appelle aussi $T(t)$, $t \geq 0$, un système dynamique continu.

Definition 2.5. *Supposons que u est un processus sur X . La trajectoire $\tau^+(\sigma, x)$ le long de $(\sigma, x) \in \mathbb{R} \times X$ est :*

$$\tau^+(\sigma, x) = \left\{ (\sigma + t, U(\sigma, t)x) : t \in \mathbb{R}_+ \right\} \subset \mathbb{R} \times X.$$

L'orbite $\gamma^+(\sigma, x)$ le long de (σ, x) est :

$$\gamma^+(\sigma, x) = \left\{ U(\sigma, t)x : t \in \mathbb{R}_+ \right\} \subset X.$$

Si H est un sous ensemble de X , alors :

$$\tau^+(\sigma, H) = \bigcup_{x \in H} \tau^+(\sigma, x), \quad \gamma^+(\sigma, H) = \bigcup_{x \in H} \gamma^+(\sigma, x).$$

Un point $C \in X$ est dit équilibre d'un processus u si $U(\sigma, t)C = C$ pour $t \in \mathbb{R}_+$. S'il existe $\sigma \in \mathbb{R}$, $p > 0$, $x \in X$ tel que $U(\sigma, t+p)x = U(\sigma, t)x$ pour tout $t \in \mathbb{R}_+$, alors on dit que $\tau^+(\sigma, x)$ est p -périodique.

Definition 2.6. Supposons que u est un processus sur X . On dit que $y \in X$ est dans l'ensemble w -limite $w(\sigma, x)$ d'une orbite $\gamma^+(\sigma, x)$ s'il existe une suite $t_n \rightarrow \infty$ quand $n \rightarrow \infty$ telle que $U(\sigma, t_n)x \rightarrow y$ quand $n \rightarrow \infty$.

On dit que $y \in X$ est dans l'ensemble α -limite $\alpha(\sigma, x)$ d'une orbite $\gamma^-(\sigma, x) = \bigcup_{t \leq 0} U(\sigma, t)x$ si $U(\sigma, t)x$ est uniquement définie pour $t \leq 0$ et qu'il existe une suite $t_n \rightarrow -\infty$ quand $n \rightarrow \infty$ telle que $U(\sigma, t_n)x \rightarrow y$ quand $n \rightarrow \infty$.

Ceci est équivalent à dire que :

$$w(\sigma, x) = \bigcap_{t \geq 0} Cl \left(\bigcup_{\tau \geq t} U(\sigma, \tau)x \right)$$

$$\alpha(\sigma, x) = \bigcap_{t \leq 0} Cl \left(\bigcup_{\tau \leq t} U(\sigma, \tau)x \right)$$

où $Cl(A)$ représente la fermeture de l'ensemble A .

Dans le cas d'une équation différentielle à retard autonome :

$$\dot{x}(t) = f(x_t), \quad x_\sigma = \phi$$

On voit que $w(\sigma, x) = w(x)$ est indépendant de σ . $y \in w(x)$ (resp. $\alpha(x)$) si et seulement s'il existe une suite $t_n \rightarrow \infty$ (resp. $-\infty$) quand $n \rightarrow \infty$ telle que :

$$\lim_{n \rightarrow \infty} xt_n(\sigma, \phi) = y.$$

Definition 2.7. Soit u un système dynamique sur X .

On dit que $Q \subset X$ est un ensemble invariant positivement (resp. négativement) de u si pour tout point $x \in Q$, $\gamma^+(0, x) \subset Q$ (resp. si $U(\sigma, t)$ est bien définie pour $t \leq 0$ et $\gamma^-(0, x) = \{U(\sigma, t)x : t \leq 0\} \subset Q$)

Q est dit un ensemble invariant de u si $T(t)Q = \bigcup_{x \in Q} T(t)x = Q$, pour tout $t \geq 0$

Théorème 2.8. *Si une équation différentielle à retard autonome génère un système dynamique et $\gamma^+(\phi)$ est une orbite bornée, alors $w(\phi)$ est non vide, compacte, connexe et invariant.*

2.4 Théorie de stabilité locale

Considérons une équation différentielle à retard linéaire autonome :

$$\dot{x}(t) = L(x_t) \quad (2.8)$$

où $L : \mathcal{C} \rightarrow \mathbb{R}^n$ est une fonction continue linéaire sur \mathcal{C}

On appelle équation caractéristique de (2.8) :

$$\Delta(\lambda) = \det(\lambda I - L(e^\lambda I)) = 0 \quad (2.9)$$

Les racines de l'équation caractéristique (2.9) sont appelés valeurs propres ou racines caractéristiques de (2.8).

Considérons une équation différentielle à retard définie comme dans (2.7) :

$$\dot{x}(t) = f(t, x_t). \quad (2.10)$$

De plus, on suppose que f est continue, $f : (\alpha, \infty) \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$, où Ω est un ensemble ouvert dans \mathcal{C} . Néanmoins, par commodité, on suppose dans tout ce qui suit que le domaine de définition de f est $\mathbb{R} \times \mathcal{C}$. On dit que $\phi \in B(0, \delta)$ si $\phi \in \mathcal{C}$ et $\|\phi\| \leq \delta$, où :

$$\|\phi\| = \sup_{-r \leq \theta \leq 0} |\phi(\theta)|.$$

Definition 2.9. *Supposons que $f(t, 0) = 0$ pour tout $t \in \mathbb{R}$*

1. *La solution $x = 0$ de l'équation (2.7) est dite stable si pour tout $\sigma \in \mathbb{R}$, $\varepsilon > 0$, il existe $\delta = \delta(\varepsilon, \sigma)$ tel que $\phi \in B(0, \delta)$ implique que $x_t(\sigma, \phi) \in B(0, \varepsilon)$ pour $t \geq \sigma$.*

Sinon, on dit que $x = 0$ est instable. de plus, $x = 0$ est dit uniformément stable si δ ne dépend pas de σ .

2. *La solution $x = 0$ de l'équation (2.7) est dite asymptotiquement stable si elle est stable et qu'il existe $b_0 = b(\sigma) > 0$ tel que $\phi \in B(0, b_0)$ implique que $x(\sigma, \phi)(t) \rightarrow 0$ quand $t \rightarrow \infty$.*
3. *La solution $x = 0$ de l'équation (2.7) est dite uniformément asymptotiquement stable si elle est uniformément stable et qu'il existe $b_0 > 0$ tel que pour tout $\eta > 0$, il existe $t_0(\eta)$ tel que $\phi \in B(0, b_0)$ implique que $x_t(\sigma, \phi) \in B(0, \eta)$ pour $t \geq \sigma + t_0(\eta)$, pour tout $\sigma \in \mathbb{R}$.*

Si $\bar{x}(t)$ est une solution de l'équation (2.7), alors $\bar{x}(t)$ est dite stable si la solution $y(t) = 0$ de l'équation :

$$\dot{y}(t) = f(t, y_t + \bar{x}_t) - f(t, \bar{x}_t).$$

est stable.

Théorème 2.10. *Si $\sup\{Re(\lambda) : \det \Delta(\lambda) = 0\} < 0$ où $\Delta(\lambda)$ est définie par (2.9), alors la solution $x = 0$ de l'équation (2.8) est uniformément asymptotiquement stable. Si $Re(\lambda) > 0$ pour un certain λ tel que $\det \Delta(\lambda) = 0$, alors l'équation (2.8) est instable. De plus, si $\det \Delta(\lambda) = 0$ a une racine pure non simple, alors l'équation (2.8) est aussi instable.*

2.5 Étude du polynôme caractéristique

Les résultats suivants sont obtenues en suivant le raisonnement développé dans [14]

Le polynôme caractéristique est donné par :

$$P(\lambda) = \lambda^2 + a_i \lambda + c_i - (b_i \lambda + d_i) e^{-\lambda \tau} = 0 \quad (2.11)$$

avec : $\tau \geq 0$ et $a_i, b_i, c_i, d_i \in \mathbb{R}_+^*$

Cas sans retard ($\tau = 0$)

Pour $\tau = 0$, le polynôme caractéristique devient :

$$\lambda^2 + (a_i - b_i) \lambda + c_i - d_i = 0. \quad (2.12)$$

Cas 1 : $c_i - d_i < 0 \Rightarrow$ l'équation (2.12) a une racine réelle positive, donc l'équilibre est instable.

Cas 2 : $c_i - d_i = 0$,

a) Si $a_i - b_i < 0 \Rightarrow$ l'équilibre est instable.

b) Si $a_i - b_i = 0 \Rightarrow$ Pas de conclusions.

c) Si $a_i - b_i > 0 \Rightarrow$ Pas de conclusions.

Case 3 : $c_i - d_i > 0$,

a) Si $a_i - b_i < 0 \Rightarrow$ l'équilibre est instable.

b) Si $a_i - b_i = 0 \Rightarrow$ Pas de conclusions.

c) Si $a_i - b_i > 0 \Rightarrow$ l'équilibre est stable.

Etude du signe de la dérivée

Le polynôme caractéristique est donné par (2.11) :

$$P(\lambda) = \lambda^2 + a_i\lambda + c_i - (b_i\lambda + d_i)e^{-\lambda\tau} = 0$$

avec : $\tau \geq 0$ et $a_i, b_i, c_i, d_i \in \mathbb{R}_+^*$

Soit

$$\phi(\lambda, \tau) = \lambda^2 + a_i\lambda + c_i - e^{-\lambda\tau}(b_i\lambda + d_i)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial\phi}{\partial\lambda}(\lambda, \tau) &= 2\lambda + a_i - (b_i e^{-\lambda\tau} - \tau e^{-\lambda\tau}(b_i\lambda + d_i)) \\ &= 2\lambda + a_i - e^{-\lambda\tau}(b_i - \tau(b_i\lambda + d_i)) \end{aligned}$$

$$\frac{\partial\phi}{\partial\tau}(\lambda, \tau) = \lambda e^{-\lambda\tau}(b_i\lambda + d_i)$$

$$\phi(\lambda, \tau) = 0 \Rightarrow \frac{\partial\phi}{\partial\tau} + \frac{\partial\phi}{\partial\lambda} \frac{d\lambda}{d\tau} = 0 \Rightarrow \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]^{-1} = - \frac{\frac{\partial\phi}{\partial\lambda}}{\frac{\partial\phi}{\partial\tau}} = - \frac{2\lambda + a_i - e^{-\lambda\tau}(b_i - \tau(b_i\lambda + d_i))}{\lambda e^{-\lambda\tau}(b_i\lambda + d_i)}$$

$$\begin{aligned} \Rightarrow \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]^{-1} &= - \frac{e^{\lambda\tau}(2\lambda + a_i) - (b_i - \tau(b_i\lambda + d_i))}{\lambda(b_i\lambda + d_i)} \\ &= - \frac{(2\lambda + a_i)e^{\lambda\tau} - b_i}{\lambda(b_i\lambda + d_i)} - \frac{\tau}{\lambda} \end{aligned}$$

$$\lambda^2 + a_i \lambda + c_i - e^{-\lambda \tau} (b_i \lambda + d_i) = 0 \Rightarrow \lambda^2 + a_i \lambda + c_i = e^{-\lambda \tau} (b_i \lambda + d_i) \Rightarrow e^{\lambda \tau} = \frac{b_i \lambda + d_i}{\lambda^2 + a_i \lambda + c_i}$$

$$\begin{aligned} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]^{-1} &= -\frac{(2\lambda + a_i)}{\lambda(b_i \lambda + d_i)} e^{\lambda \tau} + \frac{b_i}{\lambda(b_i \lambda + d_i)} - \frac{\tau}{\lambda} \\ &= -\frac{2\lambda + a_i}{\lambda(b_i \lambda + d_i)} \frac{b_i \lambda + d_i}{\lambda^2 + a_i \lambda + c_i} + \frac{b_i}{\lambda(b_i \lambda + d_i)} - \frac{\tau}{\lambda} \\ &= -\frac{2\lambda + a_i}{\lambda(\lambda^2 + a_i \lambda + c_i)} + \frac{b_i}{\lambda(b_i \lambda + d_i)} - \frac{\tau}{\lambda} \\ \Rightarrow \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} &= -\frac{2iw + a_i}{iw((iw)^2 + a_i iw + c_i)} + \frac{b_i}{iw(b_i iw + d_i)} - \frac{\tau}{iw} \\ &= -\frac{a_i + 2iw}{-a_i w^2 + i(-w^3 + c_i w)} + \frac{b_i}{-b_i w^2 + id_i w} - \frac{\tau}{iw} \\ &= -\frac{a_i + 2iw}{-a_i w^2 + i(-w^3 + c_i w)} - \frac{b_i}{b_i w^2 - id_i w} - \frac{\tau}{iw} \\ &= \frac{-(a_i + 2iw) \left[-a_i w^2 - i(-w^3 + c_i w) \right]}{\left[-a_i w^2 + i(-w^3 + c_i w) \right] \left[-a_i w^2 - i(-w^3 + c_i w) \right]} \\ &\quad - \frac{b_i(b_i w^2 + id_i w)}{(b_i w^2 - id_i w)(b_i w^2 + id_i w)} - \frac{\tau}{iw} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Rightarrow \operatorname{Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} &= \frac{a_i^2 w^2 - 2w(-w^3 + c_i w)}{a_i^2 w^4 + (-w^3 + c_i w)^2} - \frac{b_i^2 w^2}{b_i^2 w^4 + d_i^2 w^2} \\ &= \frac{a_i^2 w^2 - 2w^2(-w^2 + c_i)}{a_i^2 w^4 + w^2(-w^2 + c_i)^2} - \frac{b_i^2 w^2}{b_i^2 w^4 + d_i^2 w^2} \\ &= \frac{a_i^2 - 2(-w^2 + c_i)}{a_i^2 w^2 + (-w^2 + c_i)^2} - \frac{b_i^2}{b_i^2 w^2 + d_i^2} \end{aligned}$$

$$w^4 + (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)w^2 + c_i^2 - d_i^2 = 0 \Rightarrow b_i^2 w^2 + d_i^2 = a_i^2 w^2 + (-w^2 + c_i)^2$$

$$\Rightarrow \operatorname{Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \frac{a_i^2 - 2(-w^2 + c_i) - b_i^2}{b_i^2 w^2 + d_i^2} = \frac{2w^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)}{b_i^2 w^2 + d_i^2}$$

$$\Rightarrow \operatorname{sign} \operatorname{Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \operatorname{sign}[2w^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] \quad (2.13)$$

Cas avec retard ($\tau > 0$)

Pour $\tau > 0$ le polynôme caractéristique est donné par (2.11) :

$$P(\lambda) = \lambda^2 + a_i \lambda + c_i - (b_i \lambda + d_i) e^{-\lambda \tau} = 0$$

On cherche les racines imaginaires pures $\lambda = iw$ avec $w > 0$

$$\begin{aligned} P(iw) &= (iw)^2 + a_i(iw) + c_i - e^{-iw\tau} [b_i(iw) + d_i] \\ &= -w^2 + ia_i w + c_i - [\cos(w\tau) - i \sin(w\tau)] [d_i + ib_i w] \\ &= -w^2 + ia_i w + c_i - d_i \cos(w\tau) - b_i w \sin(w\tau) - ib_i w \cos(w\tau) + id_i \sin(w\tau) \\ &= -w^2 + c_i - d_i \cos(w\tau) - b_i w \sin(w\tau) + i(a_i w - b_i w \cos(w\tau) + d_i \sin(w\tau)) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} P(iw) = 0 &\Rightarrow \begin{cases} -w^2 + c_i - d_i \cos(w\tau) - b_i w \sin(w\tau) &= 0 \\ a_i w - b_i w \cos(w\tau) + d_i \sin(w\tau) &= 0 \end{cases} \\ &\Rightarrow \begin{cases} -w^2 + c_i &= d_i \cos(w\tau) + b_i w \sin(w\tau) \\ a_i w &= b_i w \cos(w\tau) - d_i \sin(w\tau) \end{cases} \end{aligned} \quad (2.14)$$

$$\begin{aligned} &\Rightarrow (-w^2 + c_i)^2 + (a_i w)^2 = [d_i \cos(w\tau) + b_i w \sin(w\tau)]^2 + [b_i w \cos(w\tau) - d_i \sin(w\tau)]^2 \\ &\quad = d_i^2 + b_i^2 w^2 \\ &\Rightarrow w^4 - 2c_i w^2 + c_i^2 + (a_i w)^2 = d_i^2 + b_i^2 w^2 \end{aligned}$$

$$\Rightarrow w^4 + (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)w^2 + c_i^2 - d_i^2 = 0 \quad (2.15)$$

Pour trouver w , on doit résoudre l'équation quadratique :

$$X^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)X + (c_i^2 - d_i^2) = 0 \quad (2.16)$$

avec $X = w^2$

Cas 1 : $c_i - d_i < 0 \Rightarrow c_i^2 - d_i^2 < 0$

l'équation (2.16) a une racine réelle positive $w_+^2 = \frac{-(a_i^2 - 2c_i - b_i^2) + \sqrt{\Delta}}{2}$

avec $\Delta = (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)^2 - 4(c_i^2 - d_i^2) > 0$

d'après 2.13, on sait que

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[\sqrt{\Delta}] = +$$

Donc, l'équilibre reste instable pour $\tau > 0$.

Cas 2 : $c_i - d_i = 0 \Rightarrow c_i^2 - d_i^2 = 0$

a) Si $a_i - b_i < 0 \Rightarrow a_i^2 - b_i^2 - 2c_i < 0$

l'équation (2.16) a une racine réelle positive $w_+^2 = -(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)$

d'après 2.13, on sait que

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[-(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = +$$

Donc, l'équilibre reste instable pour $\tau > 0$.

b) Si $a_i - b_i = 0 \Rightarrow a_i^2 - b_i^2 - 2c_i = -2c_i < 0$

l'équation (2.16) a une racine réelle positive $w_+^2 = 2c_i$

d'après 2.13, on sait que

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[2c_i] = +$$

Donc, l'équilibre devient instable pour $\tau > 0$.

c) Si $a_i - b_i > 0 \Rightarrow$ on doit voir le signe de $a_i^2 - b_i^2 - 2c_i$

1) Si $a_i^2 - b_i^2 - 2c_i < 0$

l'équation (2.16) a une racine réelle positive $w_+^2 = -(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)$

d'après 2.13, on sait que

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[-(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = +$$

Donc, l'équilibre devient instable pour $\tau > 0$.

2) Si $a_i^2 - b_i^2 - 2c_i \geq 0 \Rightarrow$ Pas de conclusions

Cas 3 : $c_i - d_i > 0 \Rightarrow c_i^2 - d_i^2 > 0$

a) Si $a_i - b_i < 0 \Rightarrow a_i^2 - b_i^2 - 2c_i < 0$ on doit voir le signe du discriminant Δ

with $\Delta = (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)^2 - 4(c_i^2 - d_i^2)$

1) Si $\Delta < 0$ l'équation (2.16) n'as pas de racines réelles,

Donc, l'équilibre reste instable pour $\tau > 0$.

2) Si $\Delta = 0$ l'équation (2.16) a une racine réelle double :

$$w_+^2 = -\frac{1}{2}(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)$$

d'après 2.13, on sait que

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = 0$$

Donc, on ne peut rien conclure.

3) Si $\Delta > 0$ l'équation (2.16) possède deux racines réelles distinctes :

$$w_-^2 = \frac{-(a_i^2 - 2c_i - b_i^2) - \sqrt{\Delta}}{2} \text{ et } w_+^2 = \frac{-(a_i^2 - 2c_i - b_i^2) + \sqrt{\Delta}}{2}$$

d'après 2.13, on sait que

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)]$$

Si $w^2 = w_+^2$ alors :

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[\sqrt{\Delta}] = +$$

Si $w^2 = w_-^2$ alors :

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_-^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[-\sqrt{\Delta}] = -$$

D'après (2.14) on a

$$\begin{cases} -w^2 + c_i = d_i \cos(w\tau) + b_i w \sin(w\tau) \\ a_i w = b_i w \cos(w\tau) - d_i \sin(w\tau) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} -d_i w^2 + c_i d_i = d_i^2 \cos(w\tau) + b_i d_i w \sin(w\tau) \\ a_i b_i w^2 = b_i^2 w^2 \cos(w\tau) - d_i b_i w \sin(w\tau) \end{cases}$$

$$\Rightarrow (a_i b_i - d_i) w^2 + c_i d_i = (b_i^2 w^2 + d_i^2) \cos(w\tau)$$

$$\Rightarrow \tau = \frac{1}{w} \arccos \left[\frac{(a_i b_i - d_i) w^2 + c_i d_i}{b_i^2 w^2 + d_i^2} \right] + \frac{2\pi n}{w}$$

Pour w_- et w_+ respectivement, on obtient deux ensembles de valeurs correspondants de τ :

$$\tau_n^+ = \frac{1}{w_+} \arccos \left[\frac{(a_i b_i - d_i) w_+^2 + c_i d_i}{b_i^2 w_+^2 + d_i^2} \right] + \frac{2\pi n}{w_+} \quad (2.17)$$

$$\tau_n^- = \frac{1}{w_-} \arccos \left[\frac{(a_i b_i - d_i) w_-^2 + c_i d_i}{b_i^2 w_-^2 + d_i^2} \right] + \frac{2\pi n}{w_-} \quad (2.18)$$

b) Si $a_i - b_i = 0 \Rightarrow a_i^2 - b_i^2 - 2c_i = -2c_i < 0$

$$\Delta = (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)^2 - 4(c_i^2 - d_i^2) = 4c_i^2 - 4(c_i^2 - d_i^2) = 4d_i^2 > 0$$

L'équation (2.16) a deux racines réelles positives :

$$w_-^2 = c_i - d_i \text{ and } w_+^2 = c_i + d_i$$

D'après 2.13, on sait que :

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w^2 - 2c_i]$$

Si $w^2 = w_+^2$, alors :

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 - 2c_i] = \text{sign}[2d_i] = +$$

Si $w^2 = w_-^2$, alors :

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_-^2 - 2c_i] = \text{sign}[-2d_i] = -$$

D'après (2.14), on a :

$$\begin{cases} -w^2 + c_i = d_i \cos(w\tau) + b_i w \sin(w\tau) \\ a_i w = b_i w \cos(w\tau) - d_i \sin(w\tau) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} -d_i w^2 + c_i d_i = d_i^2 \cos(w\tau) + b_i d_i w \sin(w\tau) \\ a_i b_i w^2 = b_i^2 w^2 \cos(w\tau) - d_i b_i w \sin(w\tau) \end{cases}$$

$$\Rightarrow (a_i b_i - d_i) w^2 + c_i d_i = (b_i^2 w^2 + d_i^2) \cos(w\tau)$$

$$\Rightarrow \tau = \frac{1}{w} \arccos \left[\frac{(a_i b_i - d_i) w^2 + c_i d_i}{b_i^2 w^2 + d_i^2} \right] + \frac{2\pi n}{w}$$

Pour w_- et w_+ respectivement, on obtient deux ensembles de valeurs correspondants de τ :

$$\begin{aligned} \tau_n^+ &= \frac{1}{w_+} \arccos \left[\frac{(a_i b_i - d_i) w_+^2 + c_i d_i}{b_i^2 w_+^2 + d_i^2} \right] + \frac{2\pi n}{w_+} \\ \tau_n^- &= \frac{1}{w_-} \arccos \left[\frac{(a_i b_i - d_i) w_-^2 + c_i d_i}{b_i^2 w_-^2 + d_i^2} \right] + \frac{2\pi n}{w_-} \end{aligned}$$

c) Si $a_i - b_i > 0$ on doit étudier le signe $a_i^2 - b_i^2 - 2c_i$

1) Si $a_i^2 - b_i^2 - 2c_i \geq 0 \Rightarrow$ l'équation (2.16) n'admet pas de racines réelles et l'équilibre reste stable.

2) Si $a_i^2 - b_i^2 - 2c_i < 0$ on doit voir le signe du discriminant Δ

$$\text{avec } \Delta = (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)^2 - 4(c_i^2 - d_i^2)$$

i) Si $\Delta < 0$ l'équation (2.16) n'admet pas de racines réelles,

donc, l'équilibre reste stable pour $\tau > 0$.

ii) Si $\Delta = 0$ l'équation (2.16) admet une racine réelle double positive :

$$w_+^2 = -\frac{1}{2}(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)$$

D'après 2.13, on sait que :

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = 0$$

Donc, on ne peut rien conclure.

iii) Si $\Delta > 0$ l'équation (2.16) a deux racines réelles positives :

$$w_-^2 = \frac{-(a_i^2 - 2c_i - b_i^2) - \sqrt{\Delta}}{2} \text{ et } w_+^2 = \frac{-(a_i^2 - 2c_i - b_i^2) + \sqrt{\Delta}}{2}$$

D'après 2.13, on sait que :

$$\text{sign } \text{Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)]$$

Si $w^2 = w_+^2$, alors :

$$\text{sign } \text{Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[\sqrt{\Delta}] = +$$

Si $w^2 = w_-^2$, alors :

$$\text{sign } \text{Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_-^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[-\sqrt{\Delta}] = -$$

D'après (2.14), on a :

$$\begin{cases} -w^2 + c_i = d_i \cos(w\tau) + b_i w \sin(w\tau) \\ a_i w = b_i w \cos(w\tau) - d_i \sin(w\tau) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} -d_i w^2 + c_i d_i = d_i^2 \cos(w\tau) + b_i d_i w \sin(w\tau) \\ a_i b_i w^2 = b_i^2 w^2 \cos(w\tau) - d_i b_i w \sin(w\tau) \end{cases}$$

$$\Rightarrow (a_i b_i - d_i) w^2 + c_i d_i = (b_i^2 w^2 + d_i^2) \cos(w\tau)$$

$$\Rightarrow \tau = \frac{1}{w} \arccos \left[\frac{(a_i b_i - d_i) w^2 + c_i d_i}{b_i^2 w^2 + d_i^2} \right] + \frac{2\pi n}{w}$$

Pour w_- et w_+ respectivement, on obtient deux ensembles de valeurs correspondants de τ :

$$\begin{aligned} \tau_n^+ &= \frac{1}{w_+} \arccos \left[\frac{(a_i b_i - d_i) w_+^2 + c_i d_i}{b_i^2 w_+^2 + d_i^2} \right] + \frac{2\pi n}{w_+} \\ \tau_n^- &= \frac{1}{w_-} \arccos \left[\frac{(a_i b_i - d_i) w_-^2 + c_i d_i}{b_i^2 w_-^2 + d_i^2} \right] + \frac{2\pi n}{w_-} \end{aligned}$$

Chapitre 3

Modélisation de la maladie d'Alzheimer.

Différents types d'équations différentielles ont été utilisées pour décrire l'évolution de la maladie d'Alzheimer (MA), notamment des équations différentielles ordinaires (EDO) ([47]), des équations différentielles à retard (EDR) ([30]), des équations différentielles stochastiques (EDS) ([53]) et des équations aux dérivées partielles (EDP) ([5]; [6]). Ces méthodes appliquées visent à décrire divers mécanismes et théories expérimentales, allant de l'agrégation d' $A\beta$ ([26]; [39]) à la cinétique des ions impliqués, tels que le Ca^{2+} , dans la physiopathologie de la MA ([53]; [48]), ainsi qu'à l'altération de la plasticité synaptique ([38]), et enfin l'apoptose ([1]).

3.1 Modélisation de l'agrégation des protéines $A\beta$ et tau

L'accumulation de ces protéines a été abordée dans le contexte mathématique dans plusieurs études. Les recherches ont attribué différentes étapes pour la fibrillation d' $A\beta$, à partir de l'agrégation des monomères, la formation des agrégats intermédiaires (filaments) et leur croissance en fibrilles selon différents mécanismes ([56]).

L'une des principales équations de vitesse cinétique concernant l'accumulation de l' $A\beta$ et sa croissance a été dérivée d'un modèle de taux qui a été introduit par Smoluchowski en 1916, également connu sous le nom de modèle de taux de croissance nucléée ([26]). En modifiant les paramètres et les constantes, cette dernière approche a été largement utilisée

dans certaines études ([39]; [44]; [27]) ce qui a permis d'améliorer la compréhension de l'agrégation amyloïde conduisant à une meilleure prédiction de sa croissance et sa réponse aux changements de l'environnement ([26]). En outre, certaines études ont cherché à simuler le processus de fibrillation de l' $A\beta$ dans la progression de la maladie, dans lesquels ont été rapportés des résultats intéressants qui n'étaient pas entièrement décrits par les études expérimentales ([44]).

En dépit de leur relative rareté, les études qui évaluent la dynamique des microtubules ont suscité beaucoup d'attention. Comme une réduction du nombre et de la longueur des microtubules est observée dans les neurones dans la maladie d'Alzheimer, en partie à cause de l'hyperphosphorylation de la protéine tau et de la formation de NFT, la dynamique des microtubules a été proposée comme un facteur important de l'évolution de la maladie ([17]).

3.2 Modélisation des interactions entre oligomères $A\beta$ et prions.

3.2.1 Un modèle in vivo

À notre connaissance, le premier modèle qui prend en compte les prions dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer a été proposé par [29].

Le modèle considère quatre espèces différentes. Premièrement, la concentration d'oligomères $A\beta$ constitués d'agrégats de quelques peptides $A\beta$; deuxièmement, la concentration de la protéine PrP^c; troisièmement, la concentration du complexe formé à partir d'un oligomère $A\beta$ se liant à une protéine PrP^c. Ces quantités sont solubles et leur concentration sera décrite en termes d'équations différentielles ordinaires. Quatrièmement, nous avons les plaques β amyloïdes insolubles décrites par une densité en fonction de leur taille x . Cette approche est standard dans la modélisation des phénomènes de prolifération des prions [9][45][24].

On notera que la taille x est une variable abstraite qui pourrait être le volume de l'agrégat. Ici, cependant, les agrégats sont considérés comme des fibrilles qui s'allongent dans une dimension. La variable de taille x appartient donc à l'intervalle $(x_0, +\infty)$, où

$x_0 > 0$ représente une taille critique en dessous de laquelle les plaques ne peuvent pas se former. Pour résumer, nous notons, pour $x \in (x_0, +\infty)$ et $t \geq 0$,

1. $f(t, x) \geq 0$: la densité des plaques β amyloïdes de taille x au temps t ,
2. $u(t) \geq 0$: la concentration d'oligomères $A\beta$ solubles (oligomères non liés) au temps t ,
3. $p(t) \geq 0$: la concentration de protéines prions cellulaires solubles PrPC au temps t ,
4. $b(t) \geq 0$: la concentration du complexe $A\beta$ -PrPC (oligomères liés) au temps t .

Notons que les plaques β amyloïdes se forment à partir de l'agglomération d'oligomères $A\beta$. La vitesse d'agglomération dépend de la concentration des oligomères solubles et de la structure de l'amyloïde qui est liée à sa taille. Elle se produit dans une action de masse entre les plaques et les oligomères à un taux non négatif donné par $\rho(x)$, où x est la taille de la plaque. La masse d'un oligomère est donnée par un paramètre $\varepsilon > 0$ " suffisamment petit ". Ainsi, le nombre d'oligomères dans une plaque de masse $x > 0$ est de $\frac{x}{\varepsilon}$ ce qui justifie l'hypothèse que la taille des plaques est un continuum. De plus, les amyloïdes ont une taille critique $x_0 = \varepsilon n > 0$, où $n \in \mathbb{N}^*$ est le nombre d'oligomères dans la taille critique de la plaque. Les amyloïdes sont susceptibles d'être endommagés à un taux non négatif μ qui peut dépendre de la taille x des plaques. Tous les paramètres relatifs aux oligomères $A\beta$, PrPC, et les plaques β amyloïdes, tels que les taux de production, de liaison et de dégradation, sont non négatifs. Les équations d'évolution de ces quatre quantités sont données par :

$$\frac{\partial}{\partial t} f(x, t) + u(t) \frac{\partial}{\partial x} [\rho(x) f(x, t)] = -\mu(x) f(x, t) \quad (3.1)$$

avec $(x, t) \in (x_0, +\infty) \times (0, +\infty)$

$$\begin{aligned} \dot{u} = & \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - nN(u) \\ & - \frac{1}{\varepsilon} u \int_{x_0}^{+\infty} \rho(x) f(x, t) dx \quad \text{sur } (0, +\infty), \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$\dot{p} = \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \quad \text{sur } (0, +\infty), \quad (3.3)$$

$$\dot{b} = \tau u p - (\sigma + \delta) b \quad \text{sur } (0, +\infty), \quad (3.4)$$

Le terme N représente le taux de formation d'une nouvelle plaque β -amyloïde de taille x_0

à partir des oligomères $A\beta$. Afin d'équilibrer ce terme, on ajoute la condition aux bords :

$$u(t)\rho(x_0)f(x_0, t) = N(u(t)), \quad t \geq 0 \quad (3.5)$$

Enfin, le problème est complété par des données initiales non négatives, une fonction $f^{in} \geq 0$ et $u^{in}, p^{in}, b^{in} \geq 0$, telle qu'au temps $t = 0$:

$$f(., t = 0) = f^{in} \quad \text{sur } (x_0, +\infty),$$

et

$$u(t = 0) = u^{in}, \quad p(t = 0) = p^{in}, \quad b(t = 0) = b^{in}.$$

Le système ci-dessus (3.1-3.5) implique deux lois d'équilibre formelles : la première pour les protéines prions :

$$\frac{d}{dt}(b + p) = \lambda_p - \gamma_p p - \delta b,$$

et la seconde pour les oligomères $A\beta$

$$\frac{d}{dt} \left(b + u + \frac{1}{\varepsilon} \int_{x_0}^{+\infty} x f dx \right) = \lambda_u - \gamma_u u - \delta b - \frac{1}{\varepsilon} \int_{x_0}^{+\infty} x \mu f dx.$$

On suppose que les taux de dégradation et de polymérisation sont constants

($\rho(x) := \rho$ et $\mu(x) = \mu$ avec $\rho, \mu > 0$)

On pose

$$A(t) = \int_{x_0}^{+\infty} f(x, t) dx$$

En utilisant l'équation 3.1, on obtient une équation qui décrit la quantité d'amyloïdes au temps $t \geq 0$

$$\frac{d}{dt} A(t) - u(t)\rho f(x_0, t) = -\mu A(t).$$

Sachant que ρ est constant et que $N(u) = \alpha u^n$, on obtient le système d'équations différentielles suivant :

$$\dot{A} = \alpha u^n - \mu A \quad (3.6)$$

$$\dot{u} = \lambda_u - \gamma_u u - \tau u p + \sigma b - \alpha n u^n - \rho u A \quad \text{sur } (0, +\infty), \quad (3.7)$$

$$\dot{p} = \lambda_p - \gamma_p p - \tau u p + \sigma b \quad \text{sur } (0, +\infty), \quad (3.8)$$

$$\dot{b} = \tau u p - (\sigma + \delta) b \quad \text{sur } (0, +\infty), \quad (3.9)$$

Existence, unicité et non négativité des solutions :

Supposons que $\lambda_u, \lambda_p, \gamma_u, \gamma_p, \tau, \gamma, \delta, \rho$ et μ sont positifs, et soit $n \geq 1$ un entier.

Proposition 3.1. *Pour tout $(A^{in}, u^{in}, p^{in}, b^{in}) \in \mathbb{R}_+^4$, il existe une unique solution non négative bornée (A, u, p, b) pour le système (3.9) définie pour tout $t > 0$*

Existence et stabilité des équilibres

On pose $\tau^* = \tau \left(1 - \frac{\sigma}{\delta + \sigma}\right)$ et $a = \tau^*(\lambda_u - \lambda_p) - \gamma_u \gamma_p$.

On définit les polynômes P et Q par :

$$P(x) = \tau^* \gamma_u x^2 + \alpha \gamma_p n x^n + \left(\alpha \tau^* n + \rho \gamma_p \frac{\alpha}{\mu} \right) x^{n+1} + \rho \tau^* \frac{\alpha}{\mu} x^{n+2}$$

et

$$Q(x) = \gamma_p \lambda_u + ax - P(x)$$

Proposition 3.2. *Le système (3.9) admet un unique équilibre $(A_\infty, u_\infty, p_\infty, b_\infty)$ avec :*

$$A_\infty = \frac{\alpha}{\mu} u_\infty^n, \quad p_\infty = \frac{\lambda_p}{\tau^* u_\infty + \gamma_p}, \quad b_\infty = \frac{1}{\sigma} \frac{\lambda_p (\tau - \tau^*)}{\tau^* u_\infty + \gamma_p} u_\infty$$

où u_∞ est l'unique racine positive de Q .

De plus, cet équilibre est localement asymptotiquement stable.

3.2.2 Un modèle in vitro à retard

Dans ([30]) le modèle est construit dans un contexte in vitro, car la grande majorité des données expérimentales est obtenue in vitro. Cela veut dire qu'on ne prend en compte aucun terme de source ou de perte des protéines décrites dans le système. Par conséquent, la masse totale du système doit rester constante. on étudie l'évolution des monomères $A\beta$ dans un environnement contenant les prions sains PrP^c. Le modèle se divise en deux parties : la première partie décrit le processus de polymérisation, incluant la formation des oligomères et des fibrilles. La deuxième partie modélise les interactions entre les oligomères et les prions. Durant le processus de polymérisation, les monomères peuvent soit former des fibrilles soit des proto-oligomères. ces derniers peuvent soit se lier a un monomère soit

en perdre avec un taux b_f pour les fibrilles et b pour les proto-oligomères. Les taux de polymérisation dépendent de la taille du polymère. En effet, on suppose que les polymères plus longs ont plus de chance de polymériser. Les proto-oligomères peuvent atteindre une taille maximale i_0 à laquelle ils deviennent stables et ne peuvent ni polymériser ni dépolymériser. Ils sont alors appelés “oligomères”. Une petite proportion d’oligomères μ peuvent encore se diviser en deux proto-oligomères de tailles i et $i_0 - i$. Les oligomères $A\beta$ peuvent alors être transportés vers la plaque amyloïde avec un taux γ ou former un complexe avec PrP^c avec un taux δ . Cette interaction dure pendant un temps incompressible τ durant lequel PrP^c est transformé en PrP^{ol} . l’oligomère est libéré intact du complexe et peut interagir avec un autre prion ou être transporté vers la plaque amyloïde. Les prions PrP^c peuvent aussi être directement transformés en PrP^{ol} avec un taux α . On suppose qu’il n’existe pas de fibrilles de taille infinie. Par conséquent, on définit i_f comme la taille maximale qu’ils peuvent atteindre. Les fibrilles sont aussi transportés vers la plaque amyloïde avec un taux γ_f . Comme elles peuvent dépolymériser, les monomères peuvent se détacher de la plaque avec un taux b_p .

Équations mathématiques :

La première partie du modèle (basée sur les équations de Becker-Doring) est comme suit :

Les monomères :

$$\begin{aligned}
 c'_1(t) = & -2\left(r_1 c_1(t)^2 - b c_2(t)\right) - \sum_{i=2}^{i_0-2} \left(r_i c_i(t) c_1(t) - b c_{i+1}(t)\right) - r_{i_0-1} c_{i_0-1}(t) c_1(t) \\
 & -2\left(r_{f,1} c_1(t)^2 - b_f c_{f,2}(t)\right) - \sum_{j=2}^{i_f-1} \left(r_{f,j} c_{f,j}(t) c_1(t) - b_f c_{f,j+1}(t)\right) \\
 & +2b_p c_{pl,2} + \sum_{j=2}^{i_f-1} b_p c_{pl,j+1}(t).
 \end{aligned} \tag{3.10}$$

Proto-oligomères ($i \in \{2, \dots, i_0 - 2\}$)

$$c'_i(t) = r_{i-1} c_{i-1}(t) c_1(t) + b c_{i+1}(t) - r_i c_i(t) c_1(t) - b c_i(t) + \mu K_{i_0,i} c_{i_0}(t) \tag{3.11}$$

$$c'_{i_0-1}(t) = r_{i_0-2} c_{i_0-2}(t) c_1(t) - r_{i_0-1} c_{i_0-1}(t) c_1(t) - b c_{i_0-1}(t) \tag{3.12}$$

Oligomères

$$c'_{i_0}(t) = r_{i_0-1}c_{i_0-1}(t)c_1(t) - \left(\gamma + \frac{\mu}{2}\right)c_{i_0}(t) - \delta c_{i_0}(t)p_c(t) + \delta c_{i_0}(t-\tau)p_c(t-\tau) \quad (3.13)$$

Oligomères dans la plaque

$$c'_{pl}(t) = \gamma c_{i_0}(t) \quad (3.14)$$

Fibrilles ($j \in \{2, \dots, i_f - 1\}$)

$$\begin{aligned} c'_{f,j}(t) = & r_{f,j-1}c_{f,j-1}(t)c_1(t) + b_f c_{f,j+1}(t) \\ & - r_{f,j}c_{f,j}(t)c_1(t) - b_f c_{f,j}(t) - \gamma_f c_{f,j}(t) \end{aligned} \quad (3.15)$$

$$c'_{f,i_f}(t) = r_{f,i_f-1}c_{f,i_f-1}(t)c_1(t) - b_f c_{f,i_f}(t) - \gamma_f c_{f,i_f}(t) \quad (3.16)$$

Fibrilles dans la plaque ($j \in \{2, \dots, i_f - 1\}$)

$$c'_{pl,j}(t) = b_p c_{pl,j+1}(t) - b_p c_{pl,j}(t) + \gamma_f c_{f,j}(t) \quad (3.17)$$

$$c'_{pl,i_f}(t) = -b_p c_{pl,i_f}(t) + \gamma_f c_{f,i_f}(t) \quad (3.18)$$

avec $t \in [\tau, +\infty)$ pour l'équation 3.13 et $t \in [0, +\infty)$ pour les autres équations. Pour $t \in [0, \tau)$, l'équation 3.13 devient :

$$c'_{i_0}(t) = r_{i_0-1}c_{i_0-1}(t)c_1(t) - \left(\gamma + \frac{\mu}{2}\right)c_{i_0}(t) - \delta c_{i_0}(t)p_c(t) \quad (3.19)$$

Les conditions initiales sont données par :

$$\left\{ \begin{array}{ll} c_1(t=0) & = m > 0, \\ c_i(t=0) & = 0, \quad i \in \{2, \dots, i_0\}, \\ c_{pl}(t=0) & = 0, \\ c_{f,j}(t=0) & = 0, \quad j \in \{2, \dots, i_f\}, \\ c_{pl,j}(t=0) & = 0, \quad j \in \{2, \dots, i_f\}, \end{array} \right.$$

L'équation (3.10) décrit l'évolution des monomères $A\beta$ obtenue en calculant le gain et la perte de monomères de chaque proto-oligomère et fibrille. L'équation (3.11) gouverne

le comportement des proto-oligomères. Les proto-oligomères de taille i sont issus des proto-oligomères de taille $i - 1$ qui se sont liés avec un monomère ou de proto-oligomères de taille $i + 1$ qui ont perdu un monomère. De même, les proto-oligomères de taille i peuvent se lier ou perdre un monomère et changer de compartiment. Le dernier terme de l'équation (3.11) décrit le processus de fragmentation : les oligomères peuvent se diviser en deux proto-oligomères de taille plus petite que $i_0 - 1$. L'équation (3.12) est utilisée pour les proto-oligomères de taille $i_0 - 1$ car les oligomères ne dépolymérisent pas et donc ne peuvent pas donner naissance aux proto-oligomères de taille $i_0 - 1$. L'équation (3.13) décrit l'évolution des oligomères. Le retard exprime la libération des oligomères du complexe après τ unités de temps. Enfin, l'équation (3.14) décrit l'évolution des oligomères dans la plaque alors que les équations (3.15)-(3.16) [resp. les équations (3.17)-(3.18)] correspondent à la dynamique des fibrilles (resp. les fibrilles dans la plaque).

La seconde partie du modèle décrit les interactions entre les oligomères $A\beta$ et les prions PrP^c

$$p'_c(t) = -\delta c_{i_0}(t)p_c(t) - \alpha p_c(t), \quad (3.20)$$

$$p'_{ol}(t) = \delta c_{i_0}(t - \tau)p_c(t - \tau) + \alpha p_c(t), \quad (3.21)$$

$$X'(t) = \delta c_{i_0}(t)p_c(t) - \delta c_{i_0}(t - \tau)p_c(t - \tau), \quad (3.22)$$

avec $t \in [0, +\infty)$ pour l'équation (3.20) et $t \in [\tau, +\infty)$ pour les équations (3.21)-(3.22).

L'évolution de la concentration des prions est donnée par l'équation (3.20) : les prions PrP^c forment un complexe avec les oligomères $A\beta$ ou se transforment directement en PrP^{ol} . Les équations (3.21) et (3.22) décrivent l'évolution des PrP^{ol} et des complexes.

Sur $[0, \tau)$, les équations (3.21) et (3.22) deviennent :

$$p'_{ol}(t) = \alpha p_c(t), \quad (3.23)$$

$$X'(t) = \delta c_{i_0}(t)p_c(t), \quad (3.24)$$

Les conditions initiales sont données par :

$$\begin{cases} p_c(t=0) & = p > 0, \\ p_{ol}(t=0) & = 0, \\ X(t=0) & = 0, \end{cases}$$

Existence, unicité et non négativité des solutions :

Proposition 3.3. *Le système des équations (3.10)-(3.22) admet une unique solution sur $[0, +\infty)$. De plus, si les conditions initiales sont non négatives, la solution reste non négative.*

Existence et stabilité des équilibres

Proposition 3.4. *Le système des équations (3.10)-(3.22) admet un unique équilibre, dans lequel toutes les variables sont nulles excepté c_{pl} et p_{ol}*

$$\begin{aligned} \bar{Z} &= [\bar{C}_1, \bar{C}_2, \dots, \bar{C}_{i_0}, \bar{C}_{pl}, \bar{C}_{f,2}, \dots, \bar{C}_{f,i_f}, \bar{C}_{pl,2}, \dots, \bar{C}_{pl,i_f}, \bar{p}_c, \bar{p}_{ol}, \bar{X}], \\ &= \left[0, 0, \dots, 0, \frac{Q}{i_0}, 0, \dots, 0, 0, \dots, 0, \frac{Q_p}{m_p}, 0, 0 \right] \end{aligned} \quad (3.25)$$

de plus, cet équilibre est globalement stable.

Chapitre 4

Modèle de la maladie d'Alzheimer à retard

4.1 Description du modèle

La première équation décrit l'évolution temporelle de la concentration en oligomères $A\beta$ notée par la variable U .

Dans la seconde équation, la concentration des prions sains est notée par P .

Finalement, dans la troisième équation la variable P^{ol} représente la concentration des prions pathogènes.

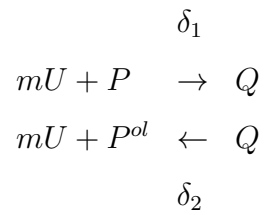
On fait l'hypothèse que les sources des oligomères et des prions sains sont fixes. Ils sont notés respectivement par : S_u et S_p .

Les oligomères ainsi que les prions sains et pathogènes sont éliminés par un taux constant noté respectivement par : d_u , d_p et d_{pol}

Chaque prion peut interagir avec $m \in \mathbb{N}^*$ oligomères pour former un complexe avec un taux constant δ_1 .

Après un certain temps τ , le complexe peut se désunir avec un taux constant δ_2 et on retrouve les m oligomères originaux.

Le prion obtenu après la désunion du complexe devient pathogène.



En supposant que cette réaction suit la loi d'action de masse, on obtient :

Taux de polymérisation du complexe :

$$v_{+Q} = \delta_1 [P][U]^m$$

Taux de désunion du complexe :

$$v_{-Q} = \delta_2 [Q]$$

Taux de polymérisation des prions sains :

$$v_{-P} = \delta_1 [P][U]^m$$

Taux de dissociation du complexe en prions pathogènes :

$$v_{+P^{ol}} = \delta_2 [Q]$$

Taux de dissociation du complexe en oligomères $A\beta$:

$$v_{+U} = m\delta_2 [Q]$$

Taux de polymérisation des oligomères $A\beta$:

$$v_{-U} = \delta_1 m [P][U]^m$$

Le modèle est décrit par un système de 3 équations différentielles à retard [4] :

$$\begin{cases} \dot{U}(t) &= S_u - d_u U(t) - \delta_1 m P(t) U^m(t) + m \delta_2 P(t - \tau) U^m(t - \tau) \\ \dot{P}(t) &= S_p - d_p P(t) - \delta_1 P(t) U^m(t) \\ \dot{P}^{ol}(t) &= -d_{pol} P^{ol}(t) + \delta_2 P(t - \tau) U^m(t - \tau) \end{cases} \quad t \in [\tau, +\infty)$$
(4.1)

Pour $t \in [0, \tau)$, le modèle est décrit avec les mêmes équations sans le retard, car les prions et les oligomères ne sont pas libérés du complexe durant les premières τ unités de temps.

U : Concentration des oligomères $A\beta$

P : Concentration des prions sains.

P^{ol} : Concentration des prions pathogènes.

S_u : Source des oligomères $A\beta$

S_p Source des prions sains.

d_u Taux de destruction des oligomères $A\beta$

d_p Taux de destruction des prions sains.

d_{pol} Taux de destruction des prions pathogènes.

δ_1 : Taux de liaison des oligomères $A\beta$ avec les prions.

δ_2 : Taux de désunion des oligomères $A\beta$ avec les prions.

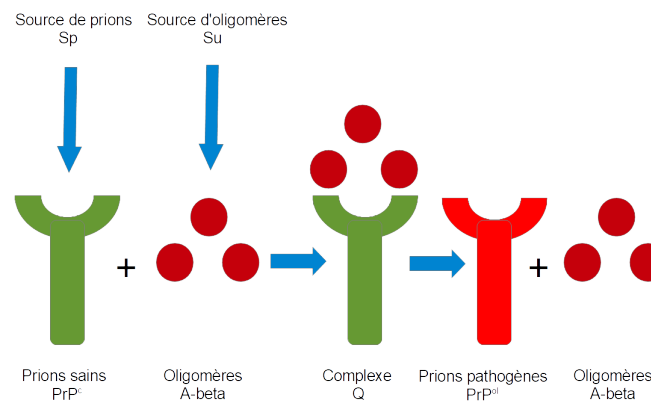


FIGURE 4.1 – Schéma descriptif du modèle

Les paramètres utilisés dans le système (4.1) sont résumés dans le tableau (4.1)

TABLE 4.1 – Description des paramètres du modèle

Paramètre Variable	Définition	Unité
U	Concentration des oligomères $A\beta$	-
P	Concentration des prions sains	-
P^{ol}	Concentration des prions pathogènes	-
S_u	Source des oligomères $A\beta$	Jours ⁻¹
S_p	Source des prions	Jours ⁻¹
d_u	Taux d'élimination des oligomères $A\beta$	Jours ⁻¹
d_p	Taux d'élimination des prions sains	Jours ⁻¹
d_{pol}	Taux d'élimination des prions pathogènes	Jours ⁻¹
δ_1	Taux d'union entre les oligomères et les prions sains	Jours ⁻¹
δ_2	Taux de dissociation du complexe en oligomères et en prions pathogènes	Jours ⁻¹
t	Temps	Jours
m	Nombre de prions dans le complexe	\mathbb{N}^*

4.2 Existence et unicité de la solution

Proposition 4.1. *Le système (4.1) admet une unique solution sur $[0, +\infty)$*

De plus, si les conditions initiales sont non négatives, la solution reste non négative.

Démonstration. Pour montrer l'existence et l'unicité de la solution, on suit le raisonnement développé dans [30].

On prouve l'existence et l'unicité des solutions avec une méthode de pas :

On commence par montrer l'existence, l'unicité et la non négativité sur $[0, \tau)$, puis sur $[\tau, 2\tau)$ et généraliser ces résultats sur les intervalles $[n\tau, (n+1)\tau)$ pour tout $n \in \mathbb{N}$

Pour $t \in [0, \tau)$, le système est donné par :

$$\begin{cases} \dot{\varphi}_u(t) &= S_u - d_u\varphi_u(t) - \delta_1 m \varphi_p(t) \varphi_u^m(t) \\ \dot{\varphi}_p(t) &= S_p - d_p\varphi_p(t) - \delta_1 \varphi_p(t) \varphi_u^m(t) \\ \dot{\varphi}_{pol}(t) &= -d_{pol}\varphi_{pol}(t) \end{cases} \quad (4.2)$$

On note $X(t) = (\varphi_u(t), \varphi_p(t), \varphi_{pol}(t))^T$

On considère le problème de Cauchy suivant :

$$\begin{cases} \dot{X}(t) &= F(X(t)), \quad t \in [0, \tau) \\ X(0) &= (U_0, P_0, P_0^{ol}) \end{cases} \quad (4.3)$$

$$\text{où } F(t, X) \text{ est définie par : } F(t, X) = \begin{pmatrix} S_u - d_u X_1 - \delta_1 m X_2 X_1^m \\ S_p - d_p X_2 - \delta_1 X_2 X_1^m \\ -d_{pol} X_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} F_1(t, X) \\ F_2(t, X) \\ F_3(t, X) \end{pmatrix}$$

Comme $F \in C^1(\mathbb{R}^3)$ le théorème de Cauchy-lipshitz garantit l'existence locale et l'unicité de la solution du problème (4.3).

L'existence globale de solutions sur $[o, \tau)$ requiert que la solution soit bornée et non négative sur $[o, \tau)$.

La fonction polynomiale F est bornée sur $[o, \tau)$.

La non négativité découle du théorème (2.2)

On en conclut que les solutions sont globales sur $[o, \tau)$

On définit $X(\tau) = \lim_{t \rightarrow \tau^-} X(t)$

On étudie le système (4.1) sur $[\tau, 2\tau]$

On considère le problème de Cauchy suivant :

$$\begin{cases} \dot{Y}(t) = G(Y(t), Y(t - \tau)), & t \in [\tau, 2\tau) \\ Y(t) = \tilde{X}(t), & t \in [0, \tau] \end{cases} \quad (4.4)$$

Où $Y(t) = (U(t), P(t), P^{ol}(t))^T$

$\tilde{X}(t) = (\varphi_u(t), \varphi_p(t), \varphi_{pol}(t))^T$

$$G(Y, Z) = \begin{pmatrix} S_u - d_u Y_1 - \delta_1 m Y_2 Y_1^m + m \delta_2 Z_2 Z_1^m \\ S_p - d_p Y_2 - \delta_1 Y_2 Y_1^m \\ -d_{pol} Y_3 + \delta_2 Z_2 Z_1^m \end{pmatrix}$$

On peut récrire le système (4.4) sous la forme :

$$\begin{cases} \dot{Y}(t) = G(Y(t), \tilde{X}(t - \tau)) = \tilde{G}(Y(t)), & t \in [\tau, 2\tau) \\ Y(t) = \tilde{X}(t), & t \in [0, \tau] \end{cases} \quad (4.5)$$

On voit que \tilde{G} est de classe C_1 , le théorème de Cauchy Lipshitz assure l'existence et l'unicité de la solution sur $[\tau, 2\tau)$

De même que précédemment, la fonction polynomiale \tilde{G} est bornée sur $[\tau, 2\tau)$.

Les conditions de théorème (2.2) sont vérifiées,

Ce qui implique que les solutions sont globales sur $[\tau, 2\tau)$

On fait de même sur les intervalles $[n\tau, (n + 1)\tau)$, $n \in \mathbb{N}^*$ pour obtenir l'existence globale, l'unicité et la non négativité des solutions du système (4.1) sur $[0, +\infty)$ \square

4.3 Existence des équilibres

Théorème 4.2. Soit $F(U) = \delta_1(d_u U - S_u)U^m - mS_p(\delta_2 - \delta_1)U^m + d_p(d_u U - S_u)$

Alors, tout équilibre du système (4.1) est de la forme : $E_i = (U_i^*, P_i^*, P_{c_i}^*)$

$$\text{avec : } \begin{cases} F(U_i^*) = 0 \\ P_i^* = \frac{S_p}{d_p + \delta_1 U_i^{*m}} \\ P_{c_i}^* = \frac{\delta_2 U_i^{*m}}{d_{pol}} \left(\frac{S_p}{d_p + \delta_1 U_i^{*m}} \right) \end{cases}$$

Soit $\delta^* = \left(\frac{4S_u}{S_p} + 1 \right) \delta_1$, quand $m = 2$, nous avons le résultat suivant :

Théorème 4.3. 1. Si $\delta_2 \leq \delta^*$

Le système 4.1 admet un unique équilibre :

$$U_i^* = \sqrt[3]{\frac{-q - \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \sqrt[3]{\frac{-q + \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

2. Si $\delta_2 > \delta^*$, on distingue trois cas :

— Si $d_p < d_p^-$ ou $d_p > d_p^+$, alors le système 4.1 admet un unique équilibre :

$$U_1^* = \sqrt[3]{\frac{-q - \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \sqrt[3]{\frac{-q + \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

— Si $d_p = d_p^-$ ou $d_p = d_p^+$, alors le système 4.1 admet deux équilibres :

$$U_1^* = 2 \left(-\frac{q}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u} \quad U_2^* = \left(\frac{q}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

— Si $d_p^- < d_p < d_p^+$, alors le système 4.1 admet 3 équilibres :

$$U_1^* = \left(\frac{-q + i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \left(\frac{-q - i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

$$U_2^* = e^{\frac{2\pi}{3}} \left(\frac{-q + i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + e^{\frac{4\pi}{3}} \left(\frac{-q - i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

$$U_3^* = e^{\frac{4\pi}{3}} \left(\frac{-q + i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + e^{\frac{2\pi}{3}} \left(\frac{-q - i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

Démonstration. $F(U) = \delta_1 d_u U^3 - \left(\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1) \right) U^2 + d_p d_u U - d_p S_u$

On pose $H(U) = \frac{1}{\delta_1 d_u} F(U)$ alors,

$$H(U) = U^3 - \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{\delta_1 d_u} U^2 + \frac{d_p d_u}{\delta_1 d_u} U - \frac{d_p S_u}{\delta_1 d_u} = 0$$

$$H(U) = U^3 + bU^2 + cU + d = 0 \quad (4.6)$$

avec $b = -\frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{\delta_1 d_u}$, $c = \frac{d_p}{\delta_1}$, $d = -\frac{d_p S_u}{\delta_1 d_u} = -U_0 c$

En appliquant le changement de variable $X = U + \frac{b}{3} \Rightarrow U = X - \frac{b}{3}$,

l'équation (4.6) devient :

$$\begin{aligned} Q(X) &= \left(X - \frac{b}{3} \right)^3 + b \left(X - \frac{b}{3} \right)^2 + c \left(X - \frac{b}{3} \right) + d = 0 \\ &= X^3 - 3 \frac{b}{3} X^2 + 3X \left(-\frac{b}{3} \right)^2 + \left(-\frac{b}{3} \right)^3 + bX^2 - \frac{2}{3} b^2 X + \frac{b^3}{9} + cX - \frac{bc}{3} + d = 0 \\ &= X^3 + \left(\frac{1}{3} b^2 - \frac{2}{3} b^2 + c \right) X + \left(\frac{1}{9} b^3 - \frac{1}{27} b^3 - \frac{1}{3} bc + d \right) = 0 \\ &= X^3 + \left(c - \frac{1}{3} b^2 \right) X + \left(\frac{2}{27} b^3 - \frac{1}{3} bc + d \right) = 0 \\ &= X^3 + pX + q = 0 \quad \text{avec :} \\ p &= c - \frac{b^2}{3} \\ &= \frac{3\delta_1 d_u^2 d_p - \left(\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1) \right)^2}{3\delta_1^2 d_u^2} \\ q &= d - \frac{bc}{3} + \frac{2b^3}{27} \\ &= \frac{-27\delta_1^2 d_u^2 d_p S_u + 9\delta_1 d_u^2 d_p \left(\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1) \right) - 2 \left(\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1) \right)^3}{27\delta_1^3 d_u^3} \end{aligned}$$

On pose $X = x + y$

$$\Rightarrow Q(X) = (x + y)^3 + p(x + y) + q = x^3 + y^3 + (3xy + p)(x + y) + q$$

Si on pose $3xy + p = 0$, Q devient :

$$Q(X) = x^3 + y^3 + q$$

Pour trouver X , on doit résoudre le système (S) :

$$\begin{cases} 3xy + p = 0 \Rightarrow x^3 y^3 = -\frac{p^3}{27} \\ x^3 + y^3 + q = 0 \Rightarrow x^3 + y^3 = -q \end{cases}$$

cela revient à dire que x^3 and y^3 sont les racines de :

$$R(T) = T^2 + qT - \frac{p^3}{27} \quad (4.7)$$

Posons $\Delta_R = q^2 + 4\frac{p^3}{27}$.

— Si $\Delta_R > 0$, alors R admet deux racines réelles distinctes T_1 and T_2 , sachant que xy doit être réel, le système (S) a les solutions suivantes :

$$(T_1^{\frac{1}{3}}, T_2^{\frac{1}{3}}), (jT_1^{\frac{1}{3}}, j^2T_2^{\frac{1}{3}}), (j^2T_1^{\frac{1}{3}}, jT_2^{\frac{1}{3}})$$

$$\text{avec : } j = e^{i\frac{2\pi}{3}}, T_1 = \frac{-q - \sqrt{\Delta_R}}{2} \text{ et } T_2 = \frac{-q + \sqrt{\Delta_R}}{2}$$

Donc, Q a une racine réelle $T_1^{\frac{1}{3}} + T_2^{\frac{1}{3}}$ et deux racines complexes conjuguées :

$$jT_1^{\frac{1}{3}} + j^2T_2^{\frac{1}{3}} \text{ et } j^2T_1^{\frac{1}{3}} + jT_2^{\frac{1}{3}}$$

Enfin, le système 4.1 a un seul équilibre $U_1^* = T_1^{\frac{1}{3}} + T_2^{\frac{1}{3}} - \frac{b}{3}$ avec $b = -\frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{\delta_1 d_u}$

$$\text{D'où } U_i^* = \sqrt[3]{\frac{-q - \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \sqrt[3]{\frac{-q + \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

— Si $\Delta_R = 0$, alors R admet une racine réelle double $T_0 = -\frac{q}{2}$, sachant que xy doit être réel, le système (S) a les solutions suivantes :

$$(T_0^{\frac{1}{3}}, T_0^{\frac{1}{3}}), (jT_0^{\frac{1}{3}}, j^2T_0^{\frac{1}{3}}), (j^2T_0^{\frac{1}{3}}, jT_0^{\frac{1}{3}})$$

$$\text{avec : } j = e^{i\frac{2\pi}{3}}, \text{ or : } j + j^2 = -1$$

Donc, Q a deux racine réelle distinctes $2T_0^{\frac{1}{3}}$ et $-T_0^{\frac{1}{3}}$

Enfin, le système 4.1 admet deux équilibres distincts :

$$\begin{aligned} U_1^* &= 2T_0^{\frac{1}{3}} - \frac{b}{3} \\ &= 2\left(-\frac{q}{2}\right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u} \\ U_2^* &= -T_0^{\frac{1}{3}} - \frac{b}{3} \\ &= \left(\frac{q}{2}\right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u} \end{aligned}$$

— Si $\Delta_R < 0$, alors R a deux racines complexes conjuguées T_1 et $T_2 = \overline{T_1}$,

$$\text{avec : } T_1 = \frac{-q + i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \text{ et } T_2 = \frac{-q - i\sqrt{-\Delta_R}}{2}$$

Soit x une racine cubique de T_1 , les solutions de (S) sont :

$$(x, \bar{x}) \quad (jx, j^2\bar{x}) \quad (j^2x, j\bar{x}) \quad \text{with } j = e^{i\frac{2\pi}{3}}$$

Donc, Q admet trois racines réelles distinctes :

$$X_1 = (x + \bar{x}) \quad X_2 = (jx + j^2\bar{x}) \quad X_3 = (j^2x + j\bar{x})$$

Enfin, le système 4.1 admet trois équilibres $U_i^* = X_i - \frac{b}{3}$ avec $b = -\frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{\delta_1 d_u}$

$$\begin{aligned} U_1^* &= X_1 - \frac{b}{3} \\ &= x + \bar{x} - \frac{b}{3} \\ &= \left(\frac{-q + i\sqrt{-\Delta_R}}{2}\right)^{\frac{1}{3}} + \left(\frac{-q - i\sqrt{-\Delta_R}}{2}\right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u} \\ U_2^* &= X_2 - \frac{b}{3} \\ &= jx + j^2\bar{x} - \frac{b}{3} \\ &= e^{i\frac{2\pi}{3}} \left(\frac{-q + i\sqrt{-\Delta_R}}{2}\right)^{\frac{1}{3}} + e^{i\frac{4\pi}{3}} \left(\frac{-q - i\sqrt{-\Delta_R}}{2}\right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u} \\ U_3^* &= X_3 - \frac{b}{3} \\ &= j^2x + j\bar{x} - \frac{b}{3} \\ &= e^{i\frac{4\pi}{3}} \left(\frac{-q + i\sqrt{-\Delta_R}}{2}\right)^{\frac{1}{3}} + e^{i\frac{2\pi}{3}} \left(\frac{-q - i\sqrt{-\Delta_R}}{2}\right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u} \end{aligned}$$

On doit étudier le signe du discriminant Δ_R :

$$\Delta_R = q^2 + 4\frac{p^3}{27} \Rightarrow D = 27\Delta_R = 27q^2 + 4p^3$$

$$\delta_2 < \delta^* \Rightarrow \delta_2 < \left(\frac{4S_u}{S_p} + 1\right) \delta_1 \Rightarrow (\delta_2 - \delta_1)S_p < 4S_u\delta_1$$

$$\Rightarrow 4S_u\delta_1 - S_p(\delta_2 - \delta_1) > 0$$

$$\begin{aligned}
\Delta_R &= q^2 + 4\frac{p^3}{27} \\
&= \left(d - \frac{bc}{3} + \frac{2b^3}{27}\right)^2 + \frac{4}{27}\left(c - \frac{b^2}{3}\right)^3 \\
&= \frac{1}{27^2}\left(27d - 9bc + 2b^3\right)^2 + \frac{4}{27^2}\left(3c - b^2\right)^3 \\
&= \frac{1}{27^2}\left[(27d - 9bc + 2b^3)^2 + 4(3c - b^2)^3\right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
27^2\Delta_R &= (27d - 9bc + 2b^3)^2 + 4(3c - b^2)^3 \\
&= 27^2d^2 - 2(3^5)bcd + 2(54)db^3 + 81b^2c^2 - 2(18)b^4c + 4b^6 \\
&\quad + 4(3^3c^3 - 3^3c^2b^2 + 3^2cb^4 - b^6) \\
&= 27^2d^2 - 2(3^5)bcd + 2(54)db^3 - 27b^2c^2 + 4(3^3)c^3 \\
&= 27^2(-U_0c)^2 - 2(3^5)bc(-U_0c) + 2(54)(-U_0c)b^3 - 27b^2c^2 + 4(3^3)c^3 \\
&= 27c\left(27U_0^2c + 18U_0bc - 4U_0b^3 - b^2c + 4c^2\right) \\
&= 27c\left(4c^2 + (27U_0^2 + 18U_0b - b^2)c - 4U_0b^3\right) \\
&= 27c\left(4\frac{d_p^2}{\delta_1^2} + (27U_0^2 + 18U_0b - b^2)\frac{d_p}{\delta_1} - 4U_0b^3\right) \\
&= 4\frac{27}{\delta_1^2}c\left(d_p^2 + \frac{1}{4}\delta_1(27U_0^2 + 18U_0b - b^2)d_p - \delta_1^2U_0b^3\right)
\end{aligned}$$

$$d_p^- = \frac{-B - \sqrt{\Delta_{d_p}}}{2} \text{ et } d_p^+ = \frac{-B + \sqrt{\Delta_{d_p}}}{2} \text{ avec :}$$

$$\begin{aligned}
B &= \frac{1}{4}\delta_1(27U_0^2 + 18U_0b - b^2) \\
&= \frac{1}{4}\delta_1\left(27\frac{S_u^2}{d_u^2} - 18\frac{S_u}{d_u}\frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{\delta_1 d_u} - \frac{\left(\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)\right)^2}{\delta_1^2 d_u^2}\right) \\
&= \frac{1}{4}\delta_1\frac{\left(27\delta_1^2 S_u^2 - 18\delta_1 S_u\left(\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)\right) - \left(\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)\right)^2\right)}{\delta_1^2 d_u^2} \\
&= \frac{1}{4\delta_1 d_u^2}\left(27\delta_1^2 S_u^2 - 18\delta_1 S_u\left(\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)\right) - \left(\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)\right)^2\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\Delta_{d_p} &= B^2 + 4\delta_1^2 U_0 b^3 \\
&= \frac{1}{4^2 \delta_1^2 d_u^4} \left(27\delta_1^2 S_u^2 - 18\delta_1 S_u (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)) - (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^2 \right)^2 \\
&\quad - 4\delta_1^2 \frac{S_u}{d_u} \frac{(\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^3}{\delta_1^3 d_u^3} \\
\Rightarrow 16\delta_1^2 d_u^4 \Delta_{d_p} &= \left(27\delta_1^2 S_u^2 - 18\delta_1 S_u (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)) - (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^2 \right)^2 \\
&\quad - 4^3 \delta_1 S_u (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^3 \\
&= \left(27\delta_1^2 S_u^2 - 18\delta_1 S_u (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)) \right)^2 + (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^4 \\
&\quad - 2 \left(27\delta_1^2 S_u^2 - 18\delta_1 S_u (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)) \right) (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^2 \\
&\quad - 4^3 \delta_1 S_u (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^3 \\
&= \left(27\delta_1^2 S_u^2 - 18\delta_1 S_u (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)) \right)^2 + (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^4 \\
&\quad - 54\delta_1^2 S_u^2 (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^2 - 28\delta_1 S_u (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^3 \\
&= 27^2 \delta_1^4 S_u^4 - (2 \times 27 \times 18) \delta_1^3 S_u^3 (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)) + 18^2 \delta_1^2 S_u^2 (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^2 \\
&\quad + (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^4 - 54\delta_1^2 S_u^2 (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^2 \\
&\quad - 28\delta_1 S_u (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^3 \\
&= (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^4 - 4(7)\delta_1 S_u (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^3 \\
&\quad + 6(45)\delta_1^2 S_u^2 (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1))^2 - 4(27 \times 9)\delta_1^3 S_u^3 (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)) + 27^2 \delta_1^4 S_u^4 \\
&= (\delta_1^4 S_u^4 + 4(2)\delta_1^3 S_u^3 S_p(\delta_2 - \delta_1) + 6(4)\delta_1^2 S_u^2 S_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2 + 4(8)\delta_1 S_u S_p^3(\delta_2 - \delta_1)^3 \\
&\quad + 2^4 S_p^4 (\delta_2 - \delta_1)^4) - 4(7)\delta_1 S_u (\delta_1^3 S_u^3 + 3(2)\delta_1^2 S_u^2 S_p(\delta_2 - \delta_1) + 3(4)\delta_1 S_u S_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2 \\
&\quad + (8)S_p^3(\delta_2 - \delta_1)^3) + 6(45)\delta_1^2 S_u^2 (\delta_1^2 S_u^2 + 4\delta_1 S_u S_p(\delta_2 - \delta_1) + 4S_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2) \\
&\quad - 4(27 \times 9)\delta_1^3 S_u^3 (\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)) + 27^2 \delta_1^4 S_u^4 \\
&= (1 + 27^2 - 4(7) + 6(45) - 4(27 \times 9)) \delta_1^4 S_u^4 \\
&\quad + (4(2) - 4(7)3(2) + 6(45)4 - 4(27 \times 9)2) \delta_1^3 S_u^3 S_p(\delta_2 - \delta_1) \\
&\quad + (6(4) - 4(7)3(4) + 6(45)4) \delta_1^2 S_u^2 S_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2 + (4(8) - 4(7)8) \delta_1 S_u S_p^3(\delta_2 - \delta_1)^3 \\
&\quad + 2^4 S_p^4 (\delta_2 - \delta_1)^4 \\
&= -1024\delta_1^3 S_u^3 S_p(\delta_2 - \delta_1) + 768\delta_1^2 S_u^2 S_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2 - 192\delta_1 S_u S_p^3(\delta_2 - \delta_1)^3 \\
&\quad + 16S_p^4 (\delta_2 - \delta_1)^4
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Rightarrow \frac{\delta_1^2 d_u^4}{S_p(\delta_2 - \delta_1)} \Delta_{d_p} &= -64\delta_1^3 S_u^3 + 48\delta_1^2 S_u^2 S_p(\delta_2 - \delta_1) - 12\delta_1 S_u S_p^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 + S_p^3 (\delta_2 - \delta_1)^3 \\ &= \left(S_p(\delta_2 - \delta_1) - 4\delta_1 S_u \right)^3 \end{aligned}$$

On pose $\delta^* = \left(\frac{4S_u}{S_p} + 1 \right) \delta_1$

$$\delta_2 < \delta^* \Rightarrow \delta_2 < \left(\frac{4S_u}{S_p} + 1 \right) \delta_1 \Rightarrow (\delta_2 - \delta_1) S_p < 4S_u \delta_1 \Rightarrow \Delta_{d_p} < 0$$

$$\delta_2 = \delta^* \Rightarrow \delta_2 = \left(\frac{4S_u}{S_p} + 1 \right) \delta_1 \Rightarrow (\delta_2 - \delta_1) S_p = 4S_u \delta_1 \Rightarrow \Delta_{d_p} = 0$$

$$\delta_2 > \delta^* \Rightarrow \delta_2 > \left(\frac{4S_u}{S_p} + 1 \right) \delta_1 \Rightarrow (\delta_2 - \delta_1) S_p > 4S_u \delta_1 \Rightarrow \Delta_{d_p} > 0$$

Case 1 $\delta_2 < \delta^*$

$$\Rightarrow \Delta_{d_p} < 0 \Rightarrow \Delta_R > 0$$

Le système 4.1 admet un unique équilibre.

$$U_i^* = \sqrt[3]{\frac{-q - \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \sqrt[3]{\frac{-q + \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

Cas 2 $\delta_2 = \delta^*$

$$\Rightarrow \Delta_{d_p} = 0 \Rightarrow \Delta_R > 0$$

Le système 4.1 admet un unique équilibre.

$$U_i^* = \sqrt[3]{\frac{-q - \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \sqrt[3]{\frac{-q + \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

Cas 3 $\delta_2 > \delta^*$

$$\Rightarrow \Delta_{d_p} > 0$$

On pose

$$d_p^- = \frac{-B - \sqrt{\Delta_{d_p}}}{2} \text{ et } d_p^+ = \frac{-B + \sqrt{\Delta_{d_p}}}{2}$$

U	0	d_p^-	d_p^+	$+\infty$	
Δ_R	+	0	-	0	+

Cas a $d_p < d_p^-$ ou $d_p > d_p^+$, alors $\Delta_R > 0$ et le système 4.1 admet un unique équilibre.

$$U_i^* = \sqrt[3]{\frac{-q - \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \sqrt[3]{\frac{-q + \sqrt{\Delta_R}}{2}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

Cas b Si $d_p = d_p^-$ ou $d_p = d_p^+ \Rightarrow \Delta_R = 0$, alors le système 4.1 admet deux équilibres :

$$U_1^* = 2 \left(-\frac{q}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

$$U_2^* = \left(\frac{q}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

Cas c $d_p^- < d_p < d_p^+$, alors $\Delta_R < 0$ et le système 4.1 admet 3 équilibres :

$$U_1^* = \left(\frac{-q + i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \left(\frac{-q - i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

$$U_2^* = e^{i\frac{2\pi}{3}} \left(\frac{-q + i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + e^{i\frac{4\pi}{3}} \left(\frac{-q - i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

$$U_3^* = e^{i\frac{4\pi}{3}} \left(\frac{-q + i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + e^{i\frac{2\pi}{3}} \left(\frac{-q - i\sqrt{-\Delta_R}}{2} \right)^{\frac{1}{3}} + \frac{\delta_1 S_u + 2S_p(\delta_2 - \delta_1)}{3\delta_1 d_u}$$

□

$$\text{Soit } \begin{cases} \delta^* &= \left(\frac{4S_u}{(m-1)^2 S_p} + 1 \right) \delta_1 \\ G(U) &= \left(\frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U - S_u)} - \delta_1 \right) U^m \\ U_0 &= \frac{S_u}{d_u} \\ U_3 &= U_0 + \frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{d_u \delta_1} \\ U_1 &= U_0 + \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\ U_2 &= U_0 + \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\ \Delta_1 &= (\delta_2 - \delta_1)S_p [(m-1)^2 S_p(\delta_2 - \delta_1) - 4S_u \delta_1] \end{cases}$$

Comme le suggère le résultat suivant, le nombre des équilibres dépend du paramètre δ_2 . Quand le taux de désunion est en dessous d'un certain seuil δ^* , le système 4.1 admet un unique équilibre, mais quand δ_2 dépasse cette valeur δ^* , on peut avoir un deux ou trois équilibres.

Théorème 4.4. 1. Si $\delta_2 \leq \delta_1$ alors le système (4.1) admet un seul équilibre E_1 avec

$$0 < U_1^* \leq U_0.$$

2. Si $\delta_1 < \delta_2 < \delta^*$ alors le système (4.1) admet un seul équilibre E_1 avec $U_0 < U_1^* < U_3$.

3. Si $\delta_2 = \delta^*$ and $d_p < G(U_1)$ alors le système (4.1) admet un seul équilibre E_1 avec $U_1 < U_1^* < U_3$.
4. Si $\delta_2 = \delta^*$ and $d_p = G(U_1)$ alors le système (4.1) admet un seul équilibre E_1 avec $U_1^* = U_1$.
5. Si $\delta_2 = \delta^*$ and $d_p > G(U_1)$ alors le système (4.1) admet un seul équilibre E_1 avec $U_0 < U_1^* < U_1$.
6. Si $\delta_2 > \delta^*$ and $d_p < G(U_1)$ alors le système (4.1) admet un seul équilibre E_3 avec $U_2 < U_3^* < U_3$.
7. Si $\delta_2 > \delta^*$ and $d_p = G(U_1)$ alors le système (4.1) admet deux équilibres E_1 avec $U_1^* = U_1$ and E_3 avec $U_2 < U_3^* < U_3$.
8. Si $\delta_2 > \delta^*$ and $G(U_1) < d_p < G(U_2)$ alors le système (4.1) admet trois équilibres E_1 avec $U_0 < U_1^* < U_1$, E_2 avec $U_1 < U_2^* < U_2$ and E_3 avec $U_2 < U_3^* < U_3$.
9. Si $\delta_2 > \delta^*$ and $d_p = G(U_2)$ alors le système (4.1) admet deux équilibres E_3 avec $U_3^* = U_2$ and E_1 avec $U_0 < U_1^* < U_1$.
10. Si $\delta_2 > \delta^*$ and $d_p > G(U_2)$ alors le système (4.1) admet un seul équilibre E_1 avec $U_0 < U_1^* < U_1$.

Les résultats sont résumés dans le tableau (4.2) :

TABLE 4.2 – Existence des équilibres en fonction du paramètre δ_2

δ_2	nombre d'équilibres
$0 < \delta_2 \leq \delta_1$	un équilibre unique E_1
$\delta_1 < \delta_2 < \delta^*$	un équilibre unique E_1
$\delta_2 = \delta^*$	un équilibre unique E_1
$\delta_2 > \delta^*$	un équilibre unique E_3 Si $d_p < G(U_1)$
	deux équilibres E_1 and E_3 Si $d_p = G(U_1)$
	trois équilibres E_1 , E_2 and E_3 Si $G(U_1) < d_p < G(U_2)$
	deux équilibres E_1 and E_3 Si $d_p = G(U_2)$
	un équilibre unique E_1 Si $d_p > G(U_2)$

Démonstration.

$$\left\{ \begin{array}{l} 0 = S_u - d_u U^* - \delta_1 m P^* U^{*m} + m \delta_2 P^* U^{*m} \\ \dot{0} = S_p - d_p P^* - \delta_1 P^* U^{*m} \\ 0 = -d_{pol} P^{ol*} + \delta_2 P^* U^{*m} \end{array} \right. \Rightarrow \left\{ \begin{array}{l} 0 = S_u - d_u U^* + (\delta_2 - \delta_1) m P^* U^{*m} \\ 0 = S_p - (d_p + \delta_1 U^{*m}) P^* \\ P^{ol*} = \frac{\delta_2 P^* U^{*m}}{d_{pol}} \end{array} \right. \quad (4.8)$$

$$\Rightarrow \left\{ \begin{array}{l} 0 = S_u - d_u U^* + (\delta_2 - \delta_1) m U^{*m} \left(\frac{S_p}{d_p + \delta_1 U^{*m}} \right) \\ P^* = \frac{S_p}{d_p + \delta_1 U^{*m}} \\ P^{ol*} = \frac{\delta_2 U^{*m}}{d_{pol}} \left(\frac{S_p}{d_p + \delta_1 U^{*m}} \right) \end{array} \right. \quad (4.9)$$

— Si $\delta_1 = \delta_2$, alors

Le système 4.1 a un unique équilibre $E_1 = (U^*, P^*, P^{ol*})$ avec

$$\left\{ \begin{array}{l} U^* = \frac{S_u}{d_u} \\ P^* = \frac{S_p}{d_p + \delta_1 U^{*m}} \\ P^{ol*} = \frac{\delta_2 U^{*m}}{d_{pol}} \left(\frac{S_p}{d_p + \delta_1 U^{*m}} \right) \end{array} \right.$$

— Si $\delta_1 \neq \delta_2$

$$\begin{aligned} S_u - d_u U^* + (\delta_2 - \delta_1) m U^{*m} \left(\frac{S_p}{d_p + \delta_1 U^{*m}} \right) &= 0 \\ \Rightarrow (d_p + \delta_1 U^{*m})(S_u - d_u U^*) + (\delta_2 - \delta_1) S_p m U^{*m} &= 0 \\ \Rightarrow \delta_1 (d_u U^* - S_u) U^{*m} - m S_p (\delta_2 - \delta_1) U^{*m} + d_p (d_u U^* - S_u) &= 0 \\ \Rightarrow \delta_1 U^{*m} - \frac{m S_p (\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U^* - S_u)} U^{*m} + d_p &= 0 \\ \Rightarrow \left(\frac{m S_p (\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U^* - S_u)} - \delta_1 \right) U^{*m} &= d_p \end{aligned}$$

Soit $F(U) = \delta_1 (d_u U - S_u) U^m - m S_p (\delta_2 - \delta_1) U^m + d_p (d_u U - S_u)$

On observe que :

$$F(U^*) = 0 \Leftrightarrow G(U^*) = d_p \quad (4.10)$$

$$\text{avec } G(U) = \left(\frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U - S_u)} - \delta_1 \right) U^m.$$

On étudie la fonction G sur $[0, +\infty)$

$$\begin{aligned} G(U) = 0 &\Leftrightarrow U = 0 \text{ ou } \frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U - S_u)} - \delta_1 = 0 \\ \frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U - S_u)} - \delta_1 = 0 &\Rightarrow \delta_1(d_u U - S_u) = mS_p(\delta_2 - \delta_1) \\ \Rightarrow d_u U - S_u &= \frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{\delta_1} \\ \Rightarrow d_u U &= \frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{\delta_1} + S_u \\ \Rightarrow U &= \frac{S_u}{d_u} + \frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{d_u \delta_1} = U_0 + \frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{d_u \delta_1} = U_3 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} -G'(U) &= \frac{\left((m+1)\delta_1 d_u U^m - m \left[(\delta_2 - \delta_1)S_p m + \delta_1 S_u \right] U^{m-1} \right) (d_u U - S_u)}{(d_u U - S_u)^2} \\ &\quad - \frac{d_u \left(\delta_1 d_u U - \left[(\delta_2 - \delta_1)S_p m + \delta_1 S_u \right] \right) U^m}{(d_u U - S_u)^2} \\ &= \frac{\left((m+1)\delta_1 d_u U - m \left[(\delta_2 - \delta_1)S_p m + \delta_1 S_u \right] \right) (d_u U - S_u)}{(d_u U - S_u)^2} U^{m-1} \\ &\quad - \frac{d_u \left(\delta_1 d_u U - \left[(\delta_2 - \delta_1)S_p m + \delta_1 S_u \right] \right) U}{(d_u U - S_u)^2} U^{m-1} \\ &= \frac{m\delta_1 d_u^2 U^2 - d_u \left((m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p m + 2m\delta_1 S_u \right) U + mS_u \left[(\delta_2 - \delta_1)S_p m + \delta_1 S_u \right]}{(d_u U - S_u)^2} U^{m-1} \\ &= m \frac{\delta_1 d_u^2 U^2 - d_u \left((m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + 2\delta_1 S_u \right) U + S_u \left[(\delta_2 - \delta_1)S_p m + \delta_1 S_u \right]}{(d_u U - S_u)^2} U^{m-1} \\ &= \frac{mU^{m-1}}{(d_u U - S_u)^2} \left(\delta_1 d_u^2 U^2 - d_u \left((m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + 2\delta_1 S_u \right) U + S_u \left[(\delta_2 - \delta_1)S_p m + \delta_1 S_u \right] \right) \end{aligned}$$

$$G'(U) = \frac{mU^{m-1}}{(d_u U - S_u)^2} P(U),$$

avec

$$P(U) = -\delta_1 d_u^2 U^2 + d_u [2S_u \delta_1 + (m-1)S_p(\delta_2 - \delta_1)]U - S_u [S_u \delta_1 + mS_p(\delta_2 - \delta_1)].$$

Pour trouver le signe de G' , on calcule Δ le discriminant du polynôme de second degré P

$$\begin{aligned}
\Delta &= d_u^2 \left((m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + 2\delta_1 S_u \right)^2 - 4\delta_1 d_u^2 S_u \left[(\delta_2 - \delta_1)S_p m + \delta_1 S_u \right] \\
&= d_u^2 (m-1)^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 S_p^2 + 4d_u^2 \delta_1^2 S_u^2 + 4d_u^2 \delta_1 S_u (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p \\
&\quad - 4\delta_1 d_u^2 S_u (\delta_2 - \delta_1)S_p m - 4\delta_1^2 d_u^2 S_u^2 \\
&= d_u^2 (m-1)^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 S_p^2 + 4d_u^2 \delta_1 S_u (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - 4\delta_1 d_u^2 S_u (\delta_2 - \delta_1)S_p m \\
&= d_u^2 (m-1)^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 S_p^2 - 4\delta_1 d_u^2 S_u (\delta_2 - \delta_1)S_p \\
&= d_u^2 (\delta_2 - \delta_1)S_p \left[(m-1)^2 (\delta_2 - \delta_1)S_p - 4\delta_1 S_u \right] \\
&= d_u^2 \Delta_1
\end{aligned}$$

$$\text{avec : } \Delta_1 = (\delta_2 - \delta_1)S_p \left[(m-1)^2 S_p (\delta_2 - \delta_1) - 4S_u \delta_1 \right].$$

1. Si $\delta_2 < \delta_1$

$\Delta_1 > 0$ et P admet deux racines réelles distinctes :

$$\begin{aligned}
U_1 &= \frac{-d_u [2S_u \delta_1 + (m-1)S_p (\delta_2 - \delta_1)] + d_u \sqrt{\Delta_1}}{-2\delta_1 d_u^2} \\
&= \frac{2S_u \delta_1 + (m-1)S_p (\delta_2 - \delta_1) - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\
&= \frac{S_u}{d_u} + \frac{(m-1)S_p (\delta_2 - \delta_1) - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\
&= U_0 + \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u}
\end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}
U_2 &= U_0 + \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \text{ avec} \\
U_0 &= \frac{S_u}{d_u}
\end{aligned}$$

On remarque que : $0 < U_0 < U_2$, en effet :

$$\begin{aligned}
\Delta_1 &= (m-1)^2 S_p^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 - 4S_u \delta_1 (\delta_2 - \delta_1)S_p > 0 \\
\Rightarrow \Delta_1 &> (m-1)^2 S_p^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 \\
\Rightarrow \sqrt{\Delta_1} &> |(m-1)S_p (\delta_2 - \delta_1)|
\end{aligned}$$

$$\Rightarrow \sqrt{\Delta_1} > -(m-1)S_p(\delta_2 - \delta_1)$$

$$\Rightarrow \sqrt{\Delta_1} + (m-1)S_p(\delta_2 - \delta_1) > 0$$

$$U_2 - U_0 = \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} > 0 \Rightarrow 0 < U_0 < U_2$$

De plus : $G(U_2) < 0$, car :

$$G(U_2) = \left(\frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U_2 - S_u)} - \delta_1 \right) U_2^m.$$

$$U_2 > \frac{S_u}{d_u} \Rightarrow d_u U_2 - S_u > 0$$

$$\delta_2 < \delta_1 \Rightarrow mS_p(\delta_2 - \delta_1) < 0 \Rightarrow \left(\frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U_2 - S_u)} - \delta_1 \right) < 0 \Rightarrow G(U_2) < 0$$

— Si $S_u \delta_1 + mS_p(\delta_2 - \delta_1) \leq 0$, alors $U_3 \leq U_1 \leq 0 < U_0 < U_2$.

$$\text{Car : } U_1 U_2 < 0 \text{ et } U_2 > 0 \Rightarrow U_1 < 0$$

$$S_u \delta_1 + mS_p(\delta_2 - \delta_1) < 0$$

$$\Rightarrow 4S_u \delta_1 (\delta_2 - \delta_1) S_p + 4mS_p^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 > 0$$

$$\Rightarrow 4mS_p^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 > -4S_u \delta_1 (\delta_2 - \delta_1) S_p$$

$$\Rightarrow (m-1)^2 S_p^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 + 4mS_p^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 > (m-1)^2 S_p^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 - 4S_u \delta_1 (\delta_2 - \delta_1) S_p$$

$$\Rightarrow (m+1)^2 S_p^2 (\delta_2 - \delta_1)^2 > \Delta_1$$

$$\Rightarrow -(m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) > \sqrt{\Delta_1}$$

$$\Rightarrow \sqrt{\Delta_1} + (m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) < 0$$

$$U_3 - U_1 = \frac{m(\delta_2 - \delta_1)S_p}{\delta_1 d_u} - \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} = \frac{2m(\delta_2 - \delta_1)S_p - (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u}$$

$$= \frac{(m+1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} < 0 \Rightarrow U_3 < U_1$$

U	0	U_1^*	U_0	U_2	$+\infty$	
G'	+	⋮	+	+	0	-
G	0	d_p	$+\infty$	$G(U_2) < 0$		$-\infty$

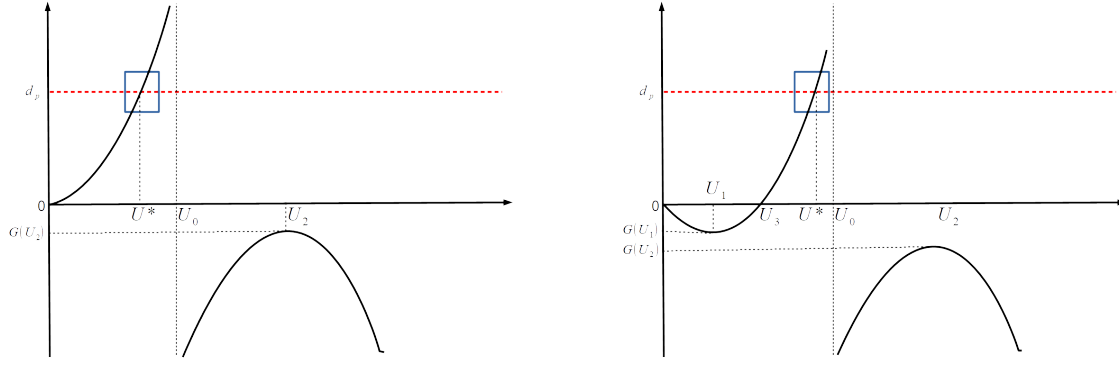
Dans ce cas le système admet un unique équilibre (Voir figure 4.2a).

— Si $S_u \delta_1 + mS_p(\delta_2 - \delta_1) > 0$, alors $0 < U_1 < U_3 < U_0 < U_2$.

$$\text{Car : } U_1 U_2 > 0 \text{ et } U_2 > 0 \Rightarrow U_1 > 0$$

$$U_3 - U_0 = U_0 + \frac{m(\delta_2 - \delta_1)S_p}{\delta_1 d_u} - U_0 = \frac{m(\delta_2 - \delta_1)S_p}{\delta_1 d_u} < 0 \Rightarrow U_3 < U_0$$

$$S_u \delta_1 + mS_p(\delta_2 - \delta_1) > 0$$



(a) Cas $S_u\delta_1 + mS_p(\delta_2 - \delta_1) < 0$

(b) Cas $S_u\delta_1 + mS_p(\delta_2 - \delta_1) > 0$

FIGURE 4.2 – Si $\delta_2 < \delta_1$, alors le système admet toujours un unique équilibre E_1

$$\begin{aligned} &\Rightarrow 4S_u\delta_1(\delta_2 - \delta_1)S_p + 4mS_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2 < 0 \\ &\Rightarrow 4mS_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2 < -4S_u\delta_1(\delta_2 - \delta_1)S_p \\ &\Rightarrow (m-1)^2S_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2 + 4mS_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2 < (m-1)^2S_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2 - 4S_u\delta_1(\delta_2 - \delta_1)S_p \\ &\Rightarrow (m+1)^2S_p^2(\delta_2 - \delta_1)^2 < \Delta_1 \\ &\Rightarrow -(m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) < \sqrt{\Delta_1} \\ &\Rightarrow \sqrt{\Delta_1} + (m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) > 0 \\ U_3 - U_1 &= \frac{m(\delta_2 - \delta_1)S_p}{\delta_1 d_u} - \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} = \frac{2m(\delta_2 - \delta_1)S_p - (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\ &= \frac{(m+1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} > 0 \Rightarrow U_3 > U_1 \end{aligned}$$

U	0	U_1	U_3	U_1^*	U_0	U_2	$+\infty$
G'		-	0	+	+	+	+
G	0	$G(U_1)$	0	d_p	$+\infty$	$G(U_2) < 0$	$-\infty$

Dans ce cas le système admet un unique équilibre comme le montre la figure 4.2b.

2. Soit $\delta^* = \left(\frac{4S_u}{(m-1)^2S_p} + 1\right) \delta_1$

Si $\delta_1 < \delta_2 < \delta^*$ alors , $\Delta_1 < 0$ et $0 < U_0 < U_3$ car :

$$U_3 - U_0 = U_0 + \frac{m(\delta_2 - \delta_1)S_p}{\delta_1 d_u} - U_0 = \frac{m(\delta_2 - \delta_1)S_p}{\delta_1 d_u} > 0$$

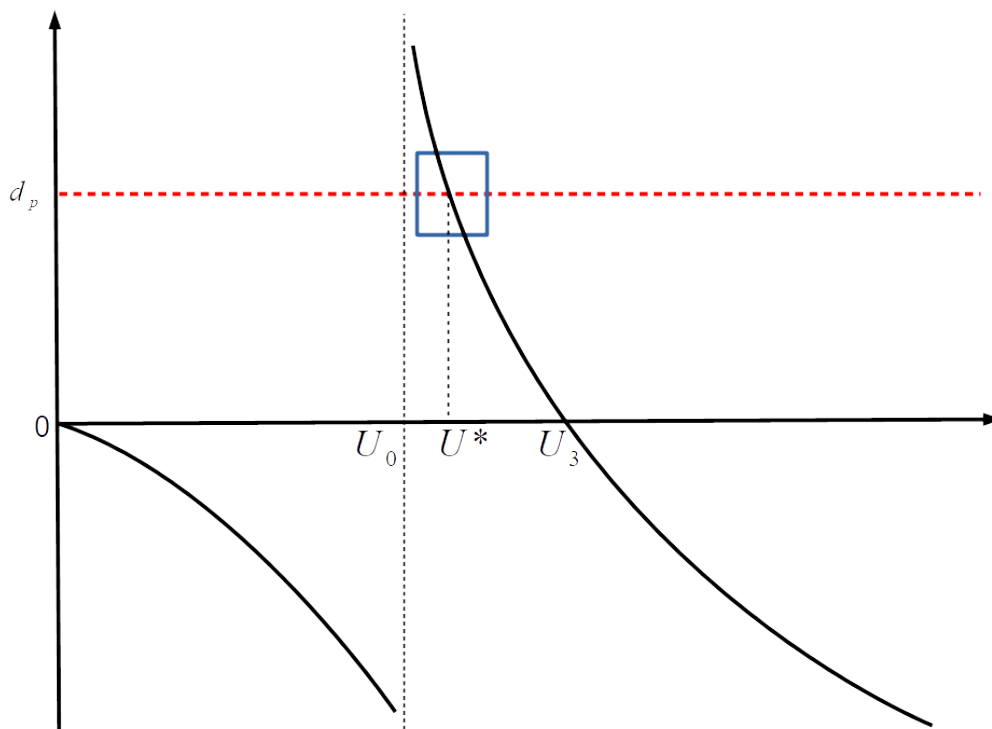


FIGURE 4.3 – Si $\delta_1 < \delta_2 \leq \delta^*$, alors le système admet toujours un unique équilibre E_1

U	0	U_0	U_1^*	U_3	$+\infty$
G'	0	-	-	-	-
G	0	$+\infty$	d_p	0	$-\infty$

Le système (4.1) admet un équilibre unique E_1 comme le montre la figure 4.3.

3. Si $\delta_2 = \delta^*$ alors $0 < U_0 < U_1 = U_2 < U_3$, $\Delta_1 = 0$ car :

$$\begin{aligned} U_3 - U_1 &= \frac{m(\delta_2 - \delta_1)S_p}{\delta_1 d_u} - \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p}{2\delta_1 d_u} = \frac{2m(\delta_2 - \delta_1)S_p - (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p}{2\delta_1 d_u} \\ &= \frac{(m+1)(\delta_2 - \delta_1)S_p}{2\delta_1 d_u} > 0 \Rightarrow U_3 > U_1 \end{aligned}$$

$$U_1 - U_0 = \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p}{2\delta_1 d_u} > 0 \Rightarrow U_1 > U_0$$

$$G(U_1) = \left(\frac{(m+1)^{m+1} \delta_1}{(m-1)^{m+1} d_u^m} \right) S_u^m > 0.$$

U	0	U_0	U_1^*	U_1	U_1^*	U_3	$+\infty$
G'	0	-	-	0	-	-	-
G	0	$+\infty$	d_p	$G(U_1)$	d_p	0	$-\infty$

Le système (4.1) admet un équilibre unique E_1 .

4. Si $\delta_2 > \delta^*$ alors $0 < U_0 < U_1 < U_2 < U_3$, $\Delta_1 > 0$ et le système (4.1) admet un , deux ou trois équilibres, car :

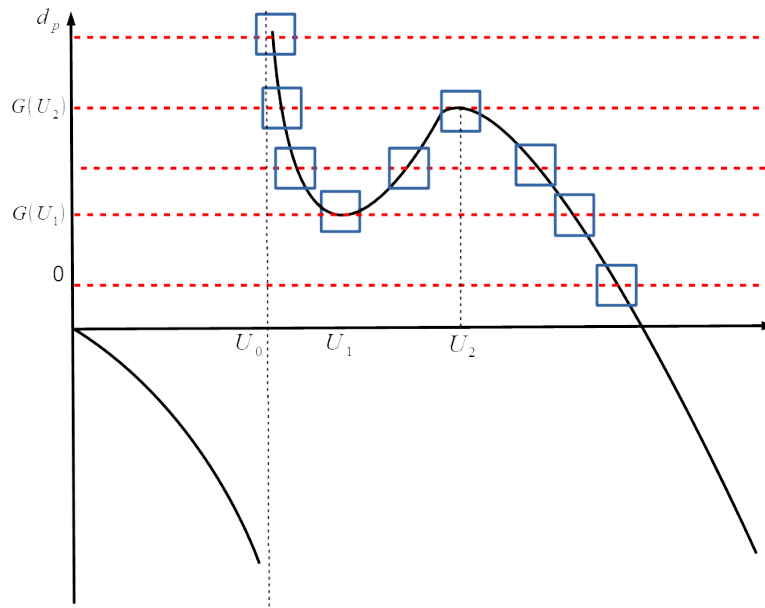


FIGURE 4.4 – Si $\delta_2 > \delta^*$, alors le système (4.1) admet un , deux ou trois équilibres suivant les valeurs de d_p

$$\delta_2 > \delta^* \Rightarrow \delta_2 > \left(\frac{4S_u}{(m-1)^2 S_p} + 1 \right) \delta_1 \Rightarrow (\delta_2 - \delta_1)(m-1)^2 S_p > 4S_u \delta_1 \Rightarrow (\delta_2 - \delta_1)(m-1)^2 S_p - 4S_u \delta_1 > 0 \Rightarrow \Delta_1 > 0$$

$$(\delta_2 - \delta_1)^2 (m-1)^2 S_p^2 > (\delta_2 - \delta_1)^2 (m-1)^2 S_p^2 - 4S_u \delta_1 (\delta_2 - \delta_1) S_p > 0$$

$$\Rightarrow (\delta_2 - \delta_1)(m-1) S_p > \sqrt{\Delta_1} > 0 \Rightarrow (m-1)(\delta_2 - \delta_1) S_p - \sqrt{\Delta_1} > 0$$

$$(m+1)(\delta_2 - \delta_1) S_p - \sqrt{\Delta_1} = 2(\delta_2 - \delta_1) S_p + (m-1)(\delta_2 - \delta_1) S_p - \sqrt{\Delta_1} > 0$$

$$U_1 - U_0 = \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} > 0$$

$$\begin{aligned} U_3 - U_2 &= \frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{d_u \delta_1} - \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\ &= \frac{2m(\delta_2 - \delta_1)S_p - (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\ &= \frac{(m+1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} > 0 \Rightarrow U_3 > U_2 \end{aligned}$$

U	0	U_0	U_1^*	U_1	U_2^*	U_2	U_3^*	U_3	$+\infty$
G'	0	-	-	0	+	+	0	-	-
G	0	$-\infty$	$+\infty$	$G(U_1) > 0$	$G(U_2)$	0	$-\infty$		

$$G(U_1) = \left(\frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U_1 - S_u)} - \delta_1 \right) U_1^m = \delta_1 \left(\frac{(m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) + \sqrt{\Delta_1}}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}} \right) U_1^m > 0.$$

Donc, nous avons (Voir la figure 4.4) :

- (a) Si $d_p < G(U_1)$ alors le système (4.1) admet un équilibre unique E_3 .
- (b) Si $d_p = G(U_1)$ alors le système (4.1) admet deux équilibres E_2 and E_3 .
- (c) Si $G(U_1) < d_p < G(U_2)$ alors le système (4.1) admet trois équilibres E_1 , E_2 and E_3 .
- (d) Si $d_p = G(U_2)$ alors le système (4.1) admet deux équilibres E_2 and E_3 E_1 and E_3 .
- (e) Si $d_p > G(U_2)$ alors le système (4.1) admet un équilibre unique E_1 .

□

4.4 Stabilité locale des équilibres

Dans cette section, on étudie la stabilité locale des points d'équilibre du système (4.1).

Le système linéarisé autour de l'équilibre est donné par :

$$\begin{bmatrix} \dot{U}(t) \\ \dot{P}(t) \end{bmatrix} = A \begin{bmatrix} U(t) \\ P(t) \end{bmatrix} + B \begin{bmatrix} U(t-r) \\ P(t-r) \end{bmatrix} \quad (4.11)$$

$$\text{avec : } A = \begin{bmatrix} -d_u - \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} & -\delta_1 m U^{*m} \\ -\delta_1 m P^* U^{*m-1} & -d_p - \delta_1 U^{*m} \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} m^2 \delta_2 P^* U^{*m-1} & \delta_2 m U^{*m} \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

où U^* est solution de l'équation (4.10) et $P^* = \frac{S_p}{d_p + \delta_1 U^{*m}}$

L'équation caractéristique du système (4.1) pour l'équilibre $E_i = (U_i^*, P_i^*, P_{ci}^*)$ est

$$P(\lambda) = \lambda^2 + a_i \lambda + c_i - (b_i \lambda + d_i) e^{-\lambda \tau} = 0, \quad (4.12)$$

avec

$$\begin{cases} a_i = d_u + d_p + \delta_1 m^2 P_i^* U_i^{*m-1} + \delta_1 U_i^{*m}, \\ c_i = d_p d_u + \delta_1 m^2 d_p P_i^* U_i^{*m-1} + \delta_1 d_u U_i^{*m} \\ c_i = d_p (a_i - d_p) + \delta_1 (d_u - d_p) U_i^{*m}, \\ b_i = \delta_2 m^2 P_i^* U_i^{*m-1} \text{ et} \\ d_i = \delta_2 m^2 d_p P_i^* U_i^{*m-1} \\ d_i = d_p b_i. \end{cases} \quad (4.13)$$

$$(4.14)$$

Démonstration.

$$\begin{aligned} \lambda I - A - e^{-\lambda \tau} B &= \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} d_u + \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} & \delta_1 m U^{*m} \\ \delta_1 m P^* U^{*m-1} & d_p + \delta_1 U^{*m} \end{bmatrix} - e^{-\lambda \tau} \begin{bmatrix} m^2 \delta_2 P^* U^{*m-1} & \delta_2 m U^{*m} \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \lambda + d_u + \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} - e^{-\lambda \tau} (m^2 \delta_2 P^* U^{*m-1}) & \delta_1 m U^{*m} - e^{-\lambda \tau} (\delta_2 m U^{*m}) \\ \delta_1 m P^* U^{*m-1} & \lambda + d_p + \delta_1 U^{*m} \end{bmatrix} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} P(\lambda) &= \det(\lambda I - A - e^{-\lambda \tau} B) \\ &= \begin{vmatrix} \lambda + d_u + \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} - e^{-\lambda \tau} (m^2 \delta_2 P^* U^{*m-1}) & \delta_1 m U^{*m} - e^{-\lambda \tau} (\delta_2 m U^{*m}) \\ \delta_1 m P^* U^{*m-1} & \lambda + d_p + \delta_1 U^{*m} \end{vmatrix} \\ &= \left[\lambda + d_u + \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} - e^{-\lambda \tau} (m^2 \delta_2 P^* U^{*m-1}) \right] \left[\lambda + d_p + \delta_1 U^{*m} \right] \\ &\quad - \left[\delta_1 m U^{*m} - e^{-\lambda \tau} (\delta_2 m U^{*m}) \right] \left[\delta_1 m P^* U^{*m-1} \right] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \lambda^2 + \left[d_u + \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} + d_p + \delta_1 U^{*m} \right] \lambda + \left(d_u + \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} \right) \left(d_p + \delta_1 U^{*m} \right) \\
&\quad - \left(\delta_1 m U^{*m} \right) \left(\delta_1 m P^* U^{*m-1} \right) \\
&\quad - e^{-\lambda\tau} \left[(m^2 \delta_2 P^* U^{*m-1}) \lambda + (m^2 \delta_2 P^* U^{*m-1}) (d_p + \delta_1 U^{*m}) - (\delta_2 m U^{*m}) (\delta_1 m P^* U^{*m-1}) \right] \\
&= \lambda^2 + a\lambda + c - e^{-\lambda\tau} (b\lambda + d)
\end{aligned}$$

avec :

$$\left\{ \begin{array}{l}
a_i = d_u + d_p + \delta_1 m^2 P_i^* U_i^{*m-1} + \delta_1 U_i^{*m}, \\
c_i = \left(d_u + \delta_1 m^2 P_i^* U_i^{*m-1} \right) \left(d_p + \delta_1 U_i^{*m} \right) - \left(\delta_1 m U_i^{*m} \right) \left(\delta_1 m P_i^* U_i^{*m-1} \right) \\
c_i = d_p \left(d_u + \delta_1 m^2 P_i^* U_i^{*m-1} \right) + d_u \delta_1 U_i^{*m} \\
c_i = d_p d_u + \delta_1 m^2 d_p P_i^* U_i^{*m-1} + \delta_1 d_u U_i^{*m} \\
c_i = d_p (a_i - d_p) + \delta_1 (d_u - d_p) U_i^{*m}, \\
b_i = \delta_2 m^2 P_i^* U_i^{*m-1} \text{ et} \\
d_i = (m^2 \delta_2 P_i^* U_i^{*m-1}) (d_p + \delta_1 U_i^{*m}) - (\delta_2 m U_i^{*m}) (\delta_1 m P_i^* U_i^{*m-1}) \\
d_i = \delta_2 m^2 d_p P_i^* U_i^{*m-1} \\
d_i = d_p b_i.
\end{array} \right.$$

□

En l'absence de délai, (pour $\tau = 0$) nous avons le résultat suivant :

Théorème 4.5. *Supposons que $\tau = 0$ et soient :*

$$\left\{ \begin{array}{l}
C_1 = \frac{2\delta_1 S_u + (m-1)(\delta_2 - \delta_1) S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1} \\
C_2 = \delta_1 C_2^m \left(\frac{(m+1) S_p (\delta_2 - \delta_1) + \sqrt{\Delta_1}}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1) S_p - \sqrt{\Delta_1}} \right) \\
C_3 = {}^{m+1}\sqrt{\frac{C_2}{\delta_1 C_1^m} [C_2 + \delta_1 C_1^m]} \\
C_4 = \frac{2\delta_1 S_u + (m-1)(\delta_2 - \delta_1) S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1} \\
C_5 = \delta_1 C_4^m \left(\frac{(m+1) S_p (\delta_2 - \delta_1) - \sqrt{\Delta_1}}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1) S_p + \sqrt{\Delta_1}} \right) \\
C_6 = {}^{m+1}\sqrt{\frac{C_5}{\delta_1 C_4^m} [C_5 + \delta_1 C_4^m]}
\end{array} \right.$$

1. Si $0 < \delta_2 \leq \delta_1$ alors l'unique équilibre E_1 est asymptotiquement localement stable.
2. Si $\delta_1 < \delta_2 < \delta^*$ alors l'unique équilibre E_1 est asymptotiquement localement stable pour $d_p \geq d_u$.
3. Si $\delta_2 = \delta^*$ et $d_u \leq d_p < G(U_1)$ alors l'unique équilibre E_1 est asymptotiquement localement stable.
4. Si $\delta_2 = \delta^*$ et $d_p = G(U_1)$ alors l'unique équilibre E_1 est instable pour $d_u > C_3$.
5. Si $\delta_2 = \delta^*$ et $d_p > \text{Max}(d_u, G(U_1))$ alors l'unique équilibre E_1 est asymptotiquement localement stable.
6. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_u \leq d_p < G(U_1)$ alors l'unique équilibre E_3 est asymptotiquement localement stable.
7. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_p = G(U_1)$ alors l'équilibre E_1 est instable pour $d_u > C_3$.
8. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_u \leq d_p = G(U_1)$ alors l'équilibre E_3 est asymptotiquement localement stable.
9. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $\text{Max}(d_u, G(U_1)) < d_p < G(U_2)$ alors l'équilibre E_1 est asymptotiquement localement stable.
10. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $G(U_1) < d_p < G(U_2)$ alors l'équilibre E_2 est instable.
11. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $\text{Max}(d_u, G(U_1)) < d_p < G(U_2)$ alors l'équilibre E_3 est asymptotiquement localement stable.
12. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_u \leq d_p = G(U_2)$ alors l'équilibre E_1 est asymptotiquement localement stable.
13. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_p = G(U_2)$ alors l'équilibre E_3 est instable pour $d_u > C_6$.
14. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_p > \text{Max}(d_u, G(U_2))$ alors l'unique équilibre E_1 est asymptotiquement localement stable.

Démonstration. Quand $\tau = 0$, l'équation caractéristique (4.12) devient :

$$\lambda^2 + (a_i - b_i)\lambda + c_i - d_i = 0. \quad (4.15)$$

Nous avons

$$\begin{aligned}
(c_i - d_i)U_i^* &= d_p d_u U_i^* + \delta_1 d_u U_i^{*m+1} - (\delta_2 - \delta_1)m^2 d_p P_i^* U_i^{*m} \\
&= d_p d_u U_i^* + \delta_1 d_u U_i^{*m+1} - m d_p (d_u U_i^* - S_u) \\
&= d_p d_u U_i^* + \delta_1 d_u U_i^{*m+1} - m d_p d_u U_i^* + m S_u d_p.
\end{aligned} \tag{4.16}$$

Comme $F(U_i^*) = 0$ alors

$$S_u d_p = \delta_1 d_u U_i^{*m+1} - [m S_p (\delta_2 - \delta_1) + S_u \delta_1] U_i^{*m} + d_p d_u U_i^*.$$

Donc, l'équation (4.16) est équivalente à

$$\begin{aligned}
(c_i - d_i)U_i^* &= \{(m+1)\delta_1 d_u U_i^{*m} - m [m S_p (\delta_2 - \delta_1) + S_u \delta_1] U_i^{*m-1} + d_p d_u\} U_i^* \\
&= U_i^* F'(U_i^*).
\end{aligned} \tag{4.17}$$

D'un autre côté, pour $i \neq 2$ nous avons

$$\begin{aligned}
(a_i - b_i)d_p U_i^* &= d_p (d_u + d_p) U_i^* + \delta_1 d_p U_i^{*m+1} - m^2 d_p (\delta_2 - \delta_1) P_i^* U_i^{*m} \\
&= d_p (d_u + d_p) U_i^* + \delta_1 d_p U_i^{*m+1} - m d_p (d_u U_i^* - S_u) \\
&= \delta_1 d_p U_i^{*m+1} - d_p [(m-1)d_u - d_p] U_i^* + m S_u d_p \\
&= \{\delta_1 (m d_u + d_p) U_i^{*m} - m [m S_p (\delta_2 - \delta_1) + S_u \delta_1] U_i^{*m-1} + d_p (d_u + d_p)\} U_i^* \\
&= \{(m+1)\delta_1 d_u U_i^{*m} - m [m S_p (\delta_2 - \delta_1) + S_u \delta_1] U_i^{*m-1} \\
&\quad + d_p d_u + \delta_1 (d_p - d_u) U_i^{*m} + d_p^2\} U_i^* \\
&= \{F'(U_i^*) + \delta_1 (d_p - d_u) U_i^{*m} + d_p^2\} U_i^*.
\end{aligned} \tag{4.18}$$

$$\begin{aligned}
F(U) &= \delta_1 (d_u U - S_u) U^m - m S_p (\delta_2 - \delta_1) U^m + d_p (d_u U - S_u) \\
\Rightarrow \frac{F(U)}{d_u U - S_u} &= \delta_1 U^m - \frac{m S_p (\delta_2 - \delta_1)}{d_u U - S_u} U^m + d_p \\
\Rightarrow \frac{F(U)}{d_u U - S_u} &= d_p - G(U)
\end{aligned}$$

En dérivant des deux côtés, on obtient :

$$\frac{(d_u U - S_u)F'(U) - d_u F(U)}{(d_u U - S_u)^2} = -G'(U)$$

Comme $F(U^*) = 0$ et $U^* \neq \frac{d_u}{S_u}$

$$\frac{F'(U^*)}{(d_u U^* - S_u)} = -G'(U^*) \Rightarrow F'(U^*) = -(d_u U^* - S_u)G'(U^*)$$

1. Si $\delta_2 \leq \delta_1$, alors $a_i - b_i > 0$ et $c_i - d_i > 0$

Donc, l'unique équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$

2. Si $\delta_1 < \delta_2 < \delta^*$ et $d_p \geq d_u$

$$G'(U_1^*) < 0 \text{ et } d_u U_1^* - S_u > 0 \Rightarrow F'(U_1^*) > 0$$

alors $a_i - b_i > 0$ et $c_i - d_i > 0$

Donc, l'unique équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$

3. Si $\delta_2 = \delta^*$ et $d_u \leq d_p < G(U_1)$

$$G'(U_1^*) < 0 \text{ et } d_u U_1^* - S_u > 0 \Rightarrow F'(U_1^*) > 0$$

alors $a_i - b_i > 0$ et $c_i - d_i > 0$

Donc, l'unique équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$

4. Si $\delta_2 = \delta^*$ et $d_p = G(U_1)$

$$G'(U_1) = 0 \Rightarrow F'(U_1) = 0 \Rightarrow c_i - d_i = 0$$

$$d_p = G(U_1) \Rightarrow d_p = \left(\frac{(m+1)^{m+1} \delta_1}{(m-1)^{m+1} d_u^m} \right) S_u^m = \frac{C_2}{d_u^m} \text{ avec } C_2 = \frac{(m+1)^{m+1} \delta_1 S_u^m}{(m-1)^{m+1}}$$

$$U_1 = \frac{2S_u \delta_1 + (m-1)S_p(\delta_2 - \delta_1)}{2\delta_1 d_u}$$

$$\delta^* = \left(\frac{4S_u}{(m-1)^2 S_p} + 1 \right) \delta_1 \Rightarrow \delta_2 - \delta_1 = \frac{4S_u \delta_1}{(m-1)^2 S_p}$$

$$\begin{aligned} U_1 &= U_0 + \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p}{2\delta_1 d_u} \\ &= U_0 + \frac{4S_u \delta_1 (m-1)S_p}{2\delta_1 d_u (m-1)^2 S_p} \\ &= \frac{S_u}{d_u} + \frac{2S_u}{d_u(m-1)} \\ &= \frac{(m+1)S_u}{(m-1)d_u} \\ &= \frac{C_1}{d_u} \text{ avec } C_1 = \frac{(m+1)S_u}{m-1} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
F'(U_i^*) + \delta_1(d_p - d_u)U_i^{*m} + d_p^2 &= \delta_1 \left(G(U_1) - d_u \right) U_1^m + (G(U_1))^2 \\
&= \delta_1 \left(\frac{C_2}{d_u^m} - d_u \right) \left(\frac{C_1}{d_u} \right)^m + \left(\frac{C_2}{d_u^m} \right)^2 \\
&= \delta_1 \left(\frac{C_2}{d_u^m} - d_u \right) \frac{C_1^m}{d_u^m} + \frac{C_2^2}{d_u^{2m}} \\
&= \frac{C_2}{d_u^{2m}} [C_2 + \delta_1 C_1^m] - \frac{\delta_1 C_1^m}{d_u^{m-1}} \\
\frac{C_2}{d_u^{2m}} [C_2 + \delta_1 C_1^m] - \frac{\delta_1 C_1^m}{d_u^{m-1}} = 0 &\Rightarrow \frac{\delta_1 C_1^m}{d_u^{m-1}} = \frac{C_2}{d_u^{2m}} [C_2 + \delta_1 C_1^m] \\
&\Rightarrow \delta_1 C_1^m = \frac{C_2}{d_u^{m+1}} [C_2 + \delta_1 C_1^m] \\
&\Rightarrow d_u^{m+1} = \frac{C_2}{\delta_1 C_1^m} [C_2 + \delta_1 C_1^m] \\
&\Rightarrow d_u = \sqrt[m+1]{\frac{C_2}{\delta_1 C_1^m} [C_2 + \delta_1 C_1^m]}
\end{aligned}$$

Soit $C_3 = \sqrt[m+1]{\frac{C_2}{\delta_1 C_1^m} [C_2 + \delta_1 C_1^m]}$ alors, nous avons trois cas :

(a) $d_u < C_3 \Rightarrow a_i - b_i > 0 \Rightarrow$ Pas de conclusion.

(b) $d_u = C_3 \Rightarrow a_i - b_i = 0 \Rightarrow$ Pas de conclusion.

(c) $d_u > C_3 \Rightarrow a_i - b_i < 0$ alors l'équilibre E_1 est instable pour $\tau = 0$

5. Si $\delta_2 = \delta^*$ et $d_p > \text{Max}(d_u, G(U_1))$

$$G'(U_1^*) < 0 \text{ et } d_u U_1^* - S_u > 0 \Rightarrow F'(U_1^*) > 0$$

alors $a_i - b_i > 0$ et $c_i - d_i > 0$

Donc, l'unique équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$

6. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_u \leq d_p < G(U_1)$

$$G'(U_3^*) < 0 \text{ et } d_u U_3^* - S_u > 0 \Rightarrow F'(U_3^*) > 0$$

alors $a_i - b_i > 0$ et $c_i - d_i > 0$

Donc, l'unique équilibre E_3 est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$

7. Si $\delta_2 > \delta^*$, $d_p = G(U_1)$, alors : $U_1^* = U_1$

$$G'(U_1) = 0 \Rightarrow F'(U_1) = 0 \Rightarrow c_i - d_i = 0$$

$$\begin{aligned} U_1 &= \frac{S_u}{d_u} + \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\ &= \frac{2\delta_1 S_u + (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\ &= \frac{C_1}{d_u} \text{ avec } C_1 = \frac{2\delta_1 S_u + (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1} \end{aligned}$$

$$\text{avec : } \Delta_1 = (\delta_2 - \delta_1)S_p [(m-1)^2 S_p (\delta_2 - \delta_1) - 4S_u \delta_1].$$

$$\begin{aligned} G(U_1) &= \left(\frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U_1 - S_u)} - \delta_1 \right) U_1^m \\ &= \delta_1 \left(\frac{(m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) + \sqrt{\Delta_1}}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}} \right) U_1^m > 0 \\ &= \delta_1 \left(\frac{(m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) + \sqrt{\Delta_1}}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}} \right) \left(\frac{C_1}{d_u} \right)^m \\ &= \frac{C_2}{d_u^m} \text{ avec } C_2 = \delta_1 C_1^m \left(\frac{(m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) + \sqrt{\Delta_1}}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} F'(U_i^*) + \delta_1(d_p - d_u)U_i^{*m} + d_p^2 &= \delta_1 \left(G(U_1) - d_u \right) U_1^m + (G(U_1))^2 \\ &= \delta_1 \left(\frac{C_2}{d_u^m} - d_u \right) \left(\frac{C_1}{d_u} \right)^m + \left(\frac{C_2}{d_u^m} \right)^2 \\ &= \delta_1 \left(\frac{C_2}{d_u^m} - d_u \right) \frac{C_1^m}{d_u^m} + \frac{C_2^2}{d_u^{2m}} \\ &= \frac{C_2}{d_u^{2m}} [C_2 + \delta_1 C_1^m] - \frac{\delta_1 C_1^m}{d_u^{m-1}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{C_2}{d_u^{2m}} [C_2 + \delta_1 C_1^m] - \frac{\delta_1 C_1^m}{d_u^{m-1}} = 0 &\Rightarrow \frac{\delta_1 C_1^m}{d_u^{m-1}} = \frac{C_2}{d_u^{2m}} [C_2 + \delta_1 C_1^m] \\ &\Rightarrow \delta_1 C_1^m = \frac{C_2}{d_u^{m+1}} [C_2 + \delta_1 C_1^m] \\ &\Rightarrow d_u^{m+1} = \frac{C_2}{\delta_1 C_1^m} [C_2 + \delta_1 C_1^m] \\ &\Rightarrow d_u = \sqrt[m+1]{\frac{C_2}{\delta_1 C_1^m} [C_2 + \delta_1 C_1^m]} \end{aligned}$$

Soit $C_3 = \sqrt[m+1]{\frac{C_2}{\delta_1 C_1^m} [C_2 + \delta_1 C_1^m]}$ alors, nous avons trois cas :

(a) $d_u < C_3 \Rightarrow a_i - b_i > 0 \Rightarrow$ Pas de conclusion.

(b) $d_u = C_3 \Rightarrow a_i - b_i = 0 \Rightarrow$ Pas de conclusion.

(c) $d_u > C_3 \Rightarrow a_i - b_i < 0$ donc l'équilibre E_1 est instable pour $\tau = 0$

8. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_u \leq d_p = G(U_1)$

$$G'(U_3^*) < 0 \text{ et } d_u U_3^* - S_u > 0 \Rightarrow F'(U_3^*) > 0$$

alors $a_i - b_i > 0$ et $c_i - d_i > 0$

Donc, l'équilibre E_3 est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$

9. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $\text{Max}(d_u, G(U_1)) < d_p < G(U_2)$

$$G'(U_1^*) < 0 \text{ et } d_u U_1^* - S_u > 0 \Rightarrow F'(U_1^*) > 0$$

alors $a_i - b_i > 0$ et $c_i - d_i > 0$

Donc, l'équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$

10. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $G(U_1) < d_p < G(U_2)$

$$G'(U_2^*) > 0 \text{ et } d_u U_2^* - S_u > 0 \Rightarrow F'(U_2^*) < 0$$

alors $c_i - d_i < 0$

Donc, l'équilibre E_2 est instable pour $\tau = 0$

11. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $\text{Max}(d_u, G(U_1)) < d_p < G(U_2)$

$$G'(U_3^*) < 0 \text{ et } d_u U_3^* - S_u > 0 \Rightarrow F'(U_3^*) > 0$$

alors $a_i - b_i > 0$ et $c_i - d_i > 0$

Donc, l'équilibre E_3 est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$

12. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_u \leq d_p = G(U_2)$

$$G'(U_1^*) < 0 \text{ et } d_u U_1^* - S_u > 0 \Rightarrow F'(U_1^*) > 0$$

alors $a_i - b_i > 0$ et $c_i - d_i > 0$

Donc, l'équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$

13. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_p = G(U_2)$, alors : $U_3^* = U_2$

$$\begin{aligned} U_2 &= \frac{S_u}{d_u} + \frac{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\ &= \frac{2\delta_1 S_u + (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1 d_u} \\ &= \frac{C_4}{d_u} \text{ avec } C_4 = \frac{2\delta_1 S_u + (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}}{2\delta_1} \end{aligned}$$

avec : $\Delta_1 = (\delta_2 - \delta_1)S_p [(m-1)^2 S_p (\delta_2 - \delta_1) - 4S_u \delta_1]$.

$$\begin{aligned}
G(U_2) &= \left(\frac{mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{(d_u U_2 - S_u)} - \delta_1 \right) U_2^m \\
&= \left(\frac{2\delta_1 m S_p (\delta_2 - \delta_1)}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}} - \delta_1 \right) U_2^m \\
&= \delta_1 \left(\frac{2mS_p(\delta_2 - \delta_1)}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}} - 1 \right) U_2^m \\
&= \delta_1 \left(\frac{2mS_p(\delta_2 - \delta_1) - (m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p - \sqrt{\Delta_1}}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}} \right) U_2^m \\
&= \delta_1 \left(\frac{(m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) - \sqrt{\Delta_1}}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}} \right) U_2^m > 0 \\
&= \delta_1 \left(\frac{(m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) - \sqrt{\Delta_1}}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}} \right) \left(\frac{C_4}{d_u} \right)^m \\
&= \frac{C_5}{d_u^m} \text{ avec } C_5 = \delta_1 C_4^m \left(\frac{(m+1)S_p(\delta_2 - \delta_1) - \sqrt{\Delta_1}}{(m-1)(\delta_2 - \delta_1)S_p + \sqrt{\Delta_1}} \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
F'(U_i^*) + \delta_1(d_p - d_u)U_i^{*m} + d_p^2 &= \delta_1 (G(U_2) - d_u)U_2^m + (G(U_2))^2 \\
&= \delta_1 \left(\frac{C_5}{d_u^m} - d_u \right) \left(\frac{C_4}{d_u} \right)^m + \left(\frac{C_5}{d_u^m} \right)^2 \\
&= \delta_1 \left(\frac{C_5}{d_u^m} - d_u \right) \frac{C_4^m}{d_u^m} + \frac{C_5^2}{d_u^{2m}} \\
&= \frac{C_5}{d_u^{2m}} [C_5 + \delta_1 C_4^m] - \frac{\delta_1 C_4^m}{d_u^{m-1}}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{C_5}{d_u^{2m}} [C_5 + \delta_1 C_4^m] - \frac{\delta_1 C_4^m}{d_u^{m-1}} = 0 &\Rightarrow \frac{\delta_1 C_4^m}{d_u^{m-1}} = \frac{C_5}{d_u^{2m}} [C_5 + \delta_1 C_4^m] \\
&\Rightarrow \delta_1 C_4^m = \frac{C_5}{d_u^{m+1}} [C_5 + \delta_1 C_4^m] \\
&\Rightarrow d_u^{m+1} = \frac{C_5}{\delta_1 C_4^m} [C_5 + \delta_1 C_4^m] \\
&\Rightarrow d_u = \sqrt[m+1]{\frac{C_5}{\delta_1 C_4^m} [C_5 + \delta_1 C_4^m]}
\end{aligned}$$

Soit $C_6 = \sqrt[m+1]{\frac{C_5}{\delta_1 C_4^m} [C_5 + \delta_1 C_4^m]}$ alors,

$d_u < C_6 \Rightarrow a_i - b_i > 0 \Rightarrow$ Pas de conclusions.

$d_u = C_6 \Rightarrow a_i - b_i = 0 \Rightarrow$ Pas de conclusions.

$d_u > C_6 \Rightarrow a_i - b_i < 0 \Rightarrow$ l'équilibre E_3 est instable pour $\tau = 0$

14. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $d_p > \text{Max}(d_u, G(U_2))$

$$G'(U_1^*) < 0 \text{ et } d_u U_1^* - S_u > 0 \Rightarrow F'(U_1^*) > 0$$

alors $a_i - b_i > 0$ et $c_i - d_i > 0$

Donc, l'équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$

□

Quand $\tau > 0$, nous avons le résultat suivant :

Théorème 4.6. 1. Si $0 < \delta_2 < \delta_1$, alors l'unique équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable pour tout $\tau > 0$

2. Si $\delta_2 = \delta^*$, $d_u \geq C_3$ et $d_p = G(U_1)$, alors l'unique équilibre E_1 est instable pour tout $\tau > 0$

3. Si $\delta_2 > \delta^*$, $d_u \geq C_3$ et $d_p = G(U_1)$, alors l'équilibre E_1 est instable pour tout $\tau > 0$.

4. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $G(U_1) < d_p < G(U_2)$, alors l'équilibre E_2 est instable pour tout $\tau > 0$

5. Si $\delta_2 > \delta^*$, $d_u \geq C_6$ et $d_p = G(U_2)$, alors l'équilibre E_3 est instable pour tout $\tau > 0$

Démonstration. 1. Si $0 < \delta_2 < \delta_1$,

Pour $\tau > 0$, l'équation caractéristique est donnée par :

$$P(\lambda) = \lambda^2 + a_i \lambda + c_i - (b_i \lambda + d_i) e^{-\lambda \tau} = 0$$

On cherche des racines imaginaires pures $\lambda = iw$ $w > 0$

On doit résoudre l'équation (2.15)

$$w^4 + (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)w^2 + c_i^2 - d_i^2 = 0$$

Pour trouver w , on doit résoudre l'équation quadratique (2.16)

$$X^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)X + (c_i^2 - d_i^2) = 0 \text{ avec } X = w^2$$

Nous avons déjà vu que $c_i - d_i > 0 \Rightarrow c_i^2 - d_i^2 > 0$

$$\begin{aligned}
a_i^2 - b_i^2 - 2c_i &= \left(d_u + \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} + d_p + \delta_1 U^{*m} \right)^2 \\
&\quad - 2 \left(d_p (d_u + \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1}) + d_u \delta_1 U^{*m} \right) \\
&\quad - \left(m^2 \delta_2 P^* U^{*m-1} \right)^2 \\
&= d_u^2 + 2d_u \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} + 2d_u d_p + 2d_u \delta_1 U^{*m} \\
&\quad + (\delta_1 m^2 P^* U^{*m-1})^2 + 2d_p \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} + 2\delta_1 U^{*m} (\delta_1 m^2 P^* U^{*m-1}) \\
&\quad + d_p^2 + 2d_p \delta_1 U^{*m} + (\delta_1 U^{*m})^2 \\
&\quad - 2d_p d_u - 2d_p \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} - 2d_u \delta_1 U^{*m} - \left(m^2 \delta_2 P^* U^{*m-1} \right)^2 \\
&= d_u^2 + 2d_u \delta_1 m^2 P^* U^{*m-1} + (\delta_1^2 - \delta_2^2) (m^2 P^* U^{*m-1})^2 \\
&\quad + 2\delta_1 U^{*m} (\delta_1 m^2 P^* U^{*m-1}) + d_p^2 + 2d_p \delta_1 U^{*m} + (\delta_1 U^{*m})^2 > 0
\end{aligned}$$

L'équation (2.16) n'admet que des racines à partie réelle négative, ce qui implique que l'équation (2.15) n'admet pas de racines réelles.

Donc, l'unique équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable pour tout $\tau > 0$

2. Si $\delta_2 = \delta^*$ et $d_p = G(U_1)$

Pour trouver des racines imaginaires pures, on doit résoudre l'équation (2.15)

$$w^4 + (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)w^2 + c_i^2 - d_i^2 = 0$$

Pour trouver w , on doit résoudre l'équation quadratique (2.16)

$$X^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)X + (c_i^2 - d_i^2) = 0 \text{ avec } X = w^2$$

$$c_i - d_i = 0 \Rightarrow c_i^2 - d_i^2 = 0$$

$$d_u = C_3 \Rightarrow a_i - b_i = 0 \Rightarrow a_i^2 - b_i^2 - 2c_i = -2c_i < 0$$

$$d_u > C_3 \Rightarrow a_i - b_i < 0 \Rightarrow a_i^2 - b_i^2 - 2c_i < 0$$

l'équation (2.16) possède deux racines : $w_-^2 = 0$ et $w_+^2 = -(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i) > 0$

Le signe de la dérivée est donné par (2.13)

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[-(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = +$$

Donc, l'équilibre E_1 est instable pour tout $\tau > 0$

3. $\delta_2 > \delta^*$, $d_p = G(U_1)$, alors :

Pour trouver des racines imaginaires pures, on doit résoudre l'équation (2.15)

$$w^4 + (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)w^2 + c_i^2 - d_i^2 = 0$$

Pour trouver w , on doit résoudre l'équation quadratique (2.16)

$$X^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)X + (c_i^2 - d_i^2) = 0 \text{ avec } X = w^2$$

$$c_i - d_i = 0 \Rightarrow c_i^2 - d_i^2 = 0$$

$$d_u = C_3 \Rightarrow a_i - b_i = 0 \Rightarrow a_i^2 - b_i^2 - 2c_i = -2c_i < 0$$

$$d_u > C_3 \Rightarrow a_i - b_i < 0 \Rightarrow a_i^2 - b_i^2 - 2c_i < 0$$

l'équation (2.16) possède deux racines : $w_-^2 = 0$ et $w_+^2 = -(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i) > 0$

Le signe de la dérivée est donné par (2.13)

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[-(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = +$$

Donc, l'équilibre E_1 est instable pour tout $\tau > 0$

4. Si $\delta_2 > \delta^*$ et $G(U_1) < d_p < G(U_2)$,

Pour trouver des racines imaginaires pures, on doit résoudre l'équation (2.15)

$$w^4 + (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)w^2 + c_i^2 - d_i^2 = 0$$

Pour trouver w , on doit résoudre l'équation quadratique (2.16)

$$X^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)X + (c_i^2 - d_i^2) = 0 \text{ avec } X = w^2$$

On a déjà vu que $c_i - d_i < 0 \Rightarrow c_i^2 - d_i^2 < 0$

$$\Delta = (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)^2 - 4c_i^2 - d_i^2 > 0$$

l'équation (2.16) admet une racine positive $w_+^2 = \frac{-(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i) + \sqrt{\Delta}}{2}$

l'équation (2.15) admet une racine positive $w_+ = \sqrt{\frac{-(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i) + \sqrt{\Delta}}{2}}$

Le signe de la dérivée est donné par (2.13)

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)]$$

$$2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i) = -(a_i^2 - 2c_i - b_i^2) + \sqrt{\Delta} + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i) = \sqrt{\Delta} > 0$$

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = +$$

Donc, l'équilibre E_2 est instable pour tout $\tau > 0$

5. $\delta_2 > \delta^*$, $d_p = G(U_2)$,

Pour trouver des racines imaginaires pures, on doit résoudre l'équation (2.15)

$$w^4 + (a_i^2 - 2c_i - b_i^2)w^2 + c_i^2 - d_i^2 = 0$$

Pour trouver w , on doit résoudre l'équation quadratique (2.16)

$$X^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)X + (c_i^2 - d_i^2) = 0 \text{ avec } X = w^2$$

$$c_i - d_i = 0 \Rightarrow c_i^2 - d_i^2 = 0$$

$$d_u = C_6 \Rightarrow a_i - b_i = 0 \Rightarrow a_i^2 - b_i^2 - 2c_i = -2c_i < 0$$

$$d_u > C_6 \Rightarrow a_i - b_i < 0 \Rightarrow a_i^2 - b_i^2 - 2c_i < 0$$

L'équation (2.16) admet deux racines : $w_-^2 = 0$ et $w_+^2 = -(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i) > 0$

Le signe de la dérivée est donné par (2.13)

$$\text{sign Re} \left[\frac{d\lambda}{d\tau} \right]_{\lambda=iw}^{-1} = \text{sign}[2w_+^2 + (a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = \text{sign}[-(a_i^2 - b_i^2 - 2c_i)] = +$$

Donc, l'équilibre E_3 est instable pour tout $\tau > 0$

□

4.5 Simulation numérique

Dans cette section, on donne quelques simulations numériques pour notre modèle afin d'illustrer nos résultats théoriques (voir 4.5) et de visualiser ce qui se passe dans les cas non étudiés (voir 4.5). Les résultats des simulations sur le système (4.1) sont discutés suivant les valeurs de δ_2 et τ .

Cas 1

On choisit $m = 3$, $\delta_2 = 0.12 < \delta_1 = 0.36$, $d_u = 0.16$, $d_p = 0.13$, $d_q = 0.11$, $d_{pol} = 0.15$, $S_u = 0.5$ et $S_p = 0.6$, alors le système a un unique équilibre $E_1 = (0.829186, 1.789768, 1.632578)$ qui est localement asymptotiquement stable pour tout $\tau > 0$ (voir figure 4.5).

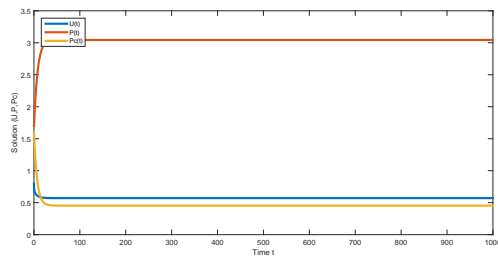
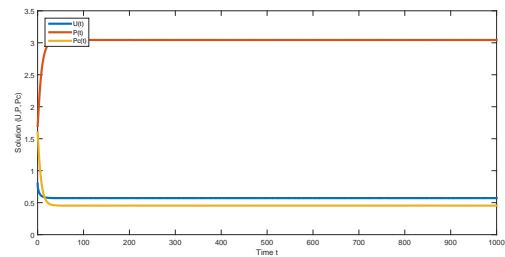
(a) Case $\tau = 0$ (b) Case $\tau = 1.4$

FIGURE 4.5 – Dans ce cas, $\delta_2 = 0.12 < \delta_1 = 0.36$, l'unique équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable en prenant une condition initiale proche de l'équilibre $(0.8, 1.7, 1.6)$.

Cas 2

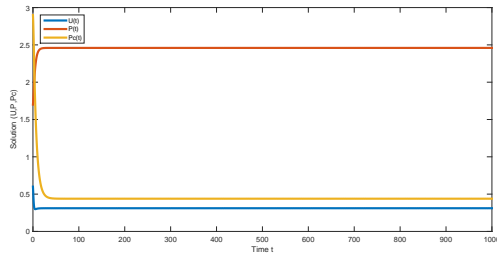
On choisit $m = 3, \delta_1 = 0.36, \delta_2 = 0.89, d_u = 1.98, d_p = 0.23, d_{pol} = 0.15, S_u = 0.5$ et $S_p = 0.6$. (voir figure 4.6).

Dans ce cas $\delta_2 > \delta^*$ et $G(U_1) < d_p < G(U_2)$ et le système admet trois équilibres :

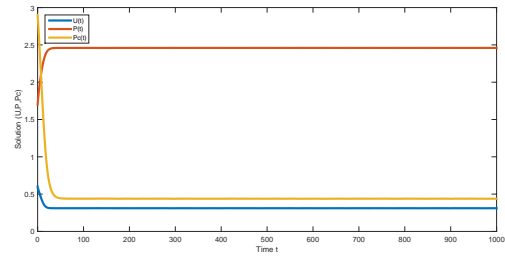
$$E_1 = (0.310930, 2.459345, 0.438639),$$

$$E_2 = (0.653267, 1.799050, 2.975878)$$

$$E_3 = (1.259232, 0.630274, 7.467004).$$



(a) Cas $\tau = 0$



(b) Cas $\tau = 1.4$

FIGURE 4.6 – En prenant une condition initiale $(0.6, 1.7, 2.9)$ proche de E_2 , l'équilibre E_2 est instable et on remarque que E_1 est stable .

Cas 3

On choisit $m = 3, \delta_1 = 0.36, \delta_2 = 0.89, d_u = 2.58, d_p = 0.08,$
 $d_{pol} = 0.15, S_u = 0.5$ et $S_p = 0.6$. (Voir figure 4.7)

Dans ce cas $\delta_2 > \delta^*$ et $G(U_1) < d_p < G(U_2)$ et le système admet trois équilibres :

$$E_1 = (0.309895, 6.370003, 1.124826),$$

$$E_2 = (0.309897, 6.369992, 1.124841),$$

$$E_3 = (1.044978, 1.213905, 8.218757).$$

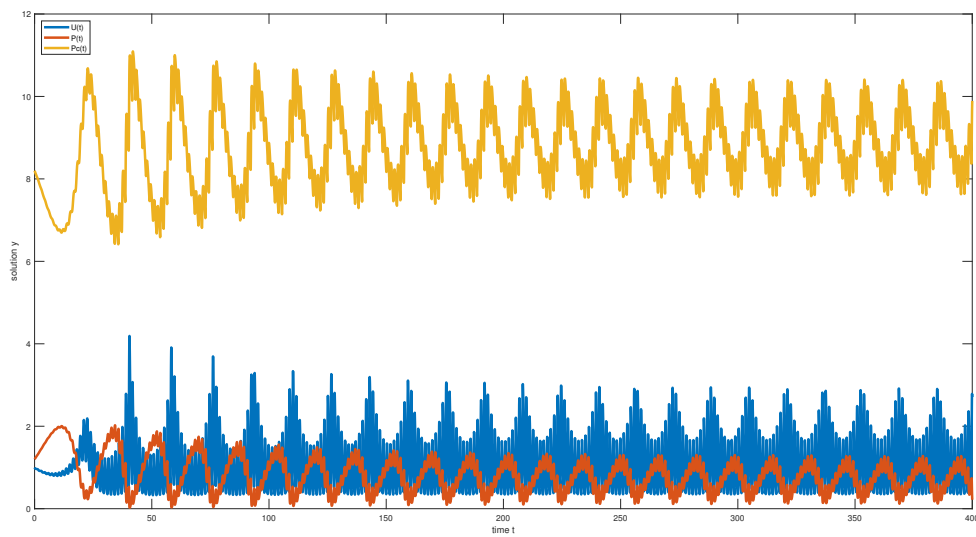


FIGURE 4.7 – En prenant comme condition initiale $(1, 1.2, 8.2)$ proche de E_3 , on observe l'existence de solutions oscillatoires pour $\tau = 1.4$.

Conclusion et Perspectives

Dans cette thèse, nous avons considéré quelques modèles mathématiques décrivant l'évolution des oligomères $A\beta$, et des prions PrP^c dans le cas de la maladie d'Alzheimer.

Nous avons déterminé les points d'équilibre et analysé leurs stabilité suivant les valeurs des paramètres du modèle considéré dans le chapitre 4.

Nous avons donné des simulations numériques, pour illustrer les résultats obtenus.

On prévoit de continuer l'étude de stabilité locale pour les cas non encore traités. Les simulations numériques réalisés dans le chapitre 4 laissent penser qu'il pourrait y avoir des solutions oscillatoires, et donc une possibilité de bifurcation de Hopf.

Quand $\delta_2 \leq \delta_1$, l'unique équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable, ce résultat nous motive à continuer l'étude de stabilité globale.

La limitation de la population des oligomères en agissant sur le taux de dégradation d_u ou en perturbant le processus de polymérisation des monomères $A\beta$ nous semble un bon moyen d'empêcher les oligomères de se lier aux prions PrP^c . A cette fin, le contrôle optimale est un outil précieux.

L'évolution des prions et des oligomères dans le temps mais aussi dans l'espace rend indispensable l'utilisation des équations aux dérivées partielles.

Il serait intéressant de proposer des modèles mathématiques décrivant d'autres causes potentielles de la maladie d'Alzheimer comme l'hypothèse de la protéine Tau.

Bibliographie

- [1] L. Alberghina and A. M. Colangelo. The modular systems biology approach to investigate the control of apoptosis in alzheimer’s disease neurodegeneration. *BMC neuroscience*, 7(1) :1–26, 2006.
- [2] N. Arispe, E. Rojas, and H. B. Pollard. Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes : blockade by tromethamine and aluminum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(2) :567–571, 1993.
- [3] C. Balducci, M. Beeg, M. Stravalaci, A. Bastone, A. Scip, E. Biasini, L. Tapella, L. Colombo, C. Manzoni, and T. Borsello. Synthetic amyloid- β oligomers impair long-term memory independently of cellular prion protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(5) :2295–2300, 2010.
- [4] Y. Bensid, M. Helal, and A. Lakmeche. Mathematical analysis for a time-delayed alzheimer disease model. *Advances in Mathematics : Scientific Journal*, 11(3) :173–195, 2022.
- [5] M. Bertsch, B. Franchi, N. Marcello, M. C. Tesi, and A. Tosin. Alzheimer’s disease : a mathematical model for onset and progression. *Mathematical medicine and biology : a journal of the IMA*, 34(2) :193–214, 2017.
- [6] M. Bertsch, B. Franchi, M. C. Tesi, and A. Tosin. Microscopic and macroscopic models for the onset and progression of alzheimer’s disease. *Journal of Physics A : Mathematical and Theoretical*, 50(41) :193–214, 2017.
- [7] I. Bezprozvanny. Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends in molecular medicine*, 15(3) :89–100, 2009.
- [8] I. Bezprozvanny and M. P. Mattson. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of alzheimer’s disease. *Trends in neurosciences*, 31(9) :454–463, 2008.

- [9] V. Calvez, N. Lenuzza, D. Oelz, J.-P. Deslys, P. Laurent, F. Mouthon, and B. Perthame. Size distribution dependence of prion aggregates infectivity. *Mathematical biosciences*, 217(1) :88–99, 2009.
- [10] R. J. Castellani, G. Plascencia-Villa, and G. Perry. The amyloid cascade and alzheimer’s disease therapeutics : Theory versus observation. *Laboratory Investigation*, 99(7) :958–970, 2019.
- [11] S. Cazaubon, P. Viegas, and P.-O. Couraud. Functions of prion protein prpc. *Medicine Sciences*, 23(8-9) :741–745, 2007.
- [12] G.-f. Chen, T.-h. Xu, Y. Yan, Y.-r. Zhou, Y. Jiang, K. Melcher, and H. E. Xu. Amyloid beta : structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(9) :1205–1235, 2017.
- [13] M. Cisse and L. Mucke. A prion protein connection. *Nature*, 457(7233) :1090–1091, 2009.
- [14] K. L. Cooke and P. Van Den Driessche. On zeroes of some transcendental equations. *Funkcialaj Ekvacioj*, 29(1) :77–90, 1986.
- [15] E. Coulsen, K. Paliga, K. Beyreuther, and C. Masters. What the evolution of the amyloid protein precursor supergene family tells us about its function. *Neurochem Int*, 36 :175–184, 2000.
- [16] D. L. Craft, L. M. Wein, and D. J. Selkoe. A mathematical model of the impact of novel treatments on the $a\beta$ burden in the alzheimer’s brain, csf and plasma. *Bulletin of mathematical biology*, 64(5) :1011–1031, 2002.
- [17] M. Dattoli, K. Wallner, L. True, J. Cash, and R. Sorace. Long-term outcomes after treatment with external beam radiation therapy and palladium 103 for patients with higher risk prostate carcinoma : Influence of prostatic acid phosphatase. *Cancer : Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 97(4) :979–983, 2003.
- [18] D. B. Freir, A. J. Nicoll, I. Klyubin, S. Panico, J. M. Mc Donald, E. Risse, E. A. Asante, M. A. Farrow, R. B. Sessions, and H. R. Saibil. Interaction between prion protein and toxic amyloid β assemblies can be therapeutically targeted at multiple sites. *Nature communications*, 2(1) :1–9, 2011.

- [19] K. Furukawa, Y. Wang, P. J. Yao, W. Fu, M. P. Mattson, Y. Itoyama, H. Onodera, I. D'Souza, P. H. Poorkaj, and T. D. Bird. Alteration in calcium channel properties is responsible for the neurotoxic action of a familial frontotemporal dementia tau mutation. *Journal of neurochemistry*, 87(2) :427–436, 2003.
- [20] P. Giannakopoulos, F. Herrmann, T. Bussière, C. Bouras, E. Kövari, D. Perl, J. Morrison, G. Gold, and P. Hof. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in alzheimer's disease. *Neurology*, 60(9) :1495–1500, 2003.
- [21] B. J. Gilbert. Republished : the role of amyloid β in the pathogenesis of alzheimer's disease. *Postgraduate medical journal*, 90(1060) :113–117, 2014.
- [22] D. A. Gimbel, H. B. Nygaard, E. E. Coffey, E. C. Gunther, J. Laurén, Z. A. Gimbel, and S. M. Strittmatter. Memory impairment in transgenic alzheimer mice requires cellular prion protein. *Journal of Neuroscience*, 30(18) :6367–6374, 2010.
- [23] J. Götz, L. M. Ittner, and S. Kins. Do axonal defects in tau and amyloid precursor protein transgenic animals model axonopathy in alzheimer's disease? *Journal of neurochemistry*, 98(4) :993–1006, 2006.
- [24] M. L. Greer, P. van den Driessche, L. Wang, and G. F. Webb. Effects of general incidence and polymer joining on nucleated polymerization in a model of prion proliferation. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 68(1) :154–170, 2007.
- [25] R. J. Guerreiro, D. R. Gustafson, and J. Hardy. The genetic architecture of alzheimer's disease : beyond app, psens and apoe. *Neurobiology of aging*, 33(3) :437–456, 2012.
- [26] D. Hall and H. Edskes. Computational modeling of the relationship between amyloid and disease. *Biophysical reviews*, 4(3) :205–222, 2012.
- [27] D. Hall and N. Hirota. Multi-scale modelling of amyloid formation from unfolded proteins using a set of theory derived rate constants. *Biophysical chemistry*, 140(1-3) :122–128, 2009.
- [28] J. Hardy. Amyloid, the presenilins and alzheimer's disease. *Trends in neurosciences*, 20(4) :154–159, 1997.
- [29] M. Helal, E. Hingant, L. Pujol-Menjouet, and G. F. Webb. Alzheimer's disease : analysis of a mathematical model incorporating the role of prions. *Journal of mathematical biology*, 69(5) :1207–1235, 2014.

- [30] M. Helal, A. Igel-Egalon, A. Lakmeche, P. Mazzocco, A. Perrillat-Mercerot, L. Pujol-Menjouet, H. Rezaei, and L. M. Tine. Stability analysis of a steady state of a model describing alzheimer's disease and interactions with prion proteins. *Journal of mathematical biology*, 78(1) :57–81, 2019.
- [31] K. Hensley, J. Carney, M. Mattson, M. Aksenova, M. Harris, J. Wu, R. Floyd, and D. Butterfield. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide : relevance to alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(8) :3270–3274, 1994.
- [32] V. J. Hilser, J. O. Wrabl, and H. N. Motlagh. Structural and energetic basis of allostery. *Annual review of biophysics*, 41 :585, 2012.
- [33] H. Hsieh, J. Boehm, C. Sato, T. Iwatsubo, T. Tomita, S. Sisodia, and R. Malinow. Ampar removal underlies $\alpha\beta$ -induced synaptic depression and dendritic spine loss. *Neuron*, 52(5) :831–843, 2006.
- [34] L. M. Ittner and J. Götz. Amyloid- β and tau—a toxic pas de deux in alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2) :67–72, 2011.
- [35] C. R. Jack Jr and D. M. Holtzman. Biomarker modeling of alzheimer's disease. *Neuron*, 80(6) :1347–1358, 2013.
- [36] N. Kandel, T. Zheng, Q. Huo, and S. A. Tatulian. Membrane binding and pore formation by a cytotoxic fragment of amyloid β peptide. *The Journal of Physical Chemistry B*, 121(45) :10293–10305, 2017.
- [37] H. W. Kessels, L. N. Nguyen, S. Nabavi, and R. Malinow. The prion protein as a receptor for amyloid- β . *Nature*, 466(7308) :E3–E4, 2010.
- [38] J. H. Kotaleski and K. T. Blackwell. Modelling the molecular mechanisms of synaptic plasticity using systems biology approaches. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(4) :239–251, 2010.
- [39] C.-C. Lee, A. Nayak, A. Sethuraman, G. Belfort, and G. J. McRae. A three-stage kinetic model of amyloid fibrillation. *Biophysical journal*, 92(10) :3448–3458, 2007.
- [40] E. Masliah, R. D. Terry, M. Alford, R. DeTeresa, and L. Hansen. Cortical and subcortical patterns of synaptophysinlike immunoreactivity in alzheimer's disease. *The American journal of pathology*, 138(1) :235–246, 1991.

- [41] A. C. McKee, K. S. Kosik, M. B. Kennedy, and N. W. Kowall. Hippocampal neurons predisposed to neurofibrillary tangle formation are enriched in type ii calcium/calmodulin-dependent protein kinase. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 49(1) :49–63, 1990.
- [42] V. Nimmrich, C. Grimm, A. Draguhn, S. Barghorn, A. Lehmann, H. Schoemaker, H. Hillen, G. Gross, U. Ebert, and C. Bruehl. Amyloid β oligomers ($\alpha\beta$ 1–42 globulomer) suppress spontaneous synaptic activity by inhibition of p/q-type calcium currents. *Journal of Neuroscience*, 28(4) :788–797, 2008.
- [43] F. Olsson, S. Schmidt, V. Althoff, L. M. Munter, S. Jin, S. Rosqvist, U. Lendahl, G. Multhaup, and J. Lundkvist. Characterization of intermediate steps in amyloid beta ($\alpha\beta$) production under near-native conditions. *Journal of Biological Chemistry*, 289(3) :1540–1550, 2014.
- [44] M. M. Pallitto and R. M. Murphy. A mathematical model of the kinetics of β -amyloid fibril growth from the denatured state. *Biophysical journal*, 81(3) :1805–1822, 2001.
- [45] S. Prigent, A. Ballesta, F. Charles, N. Lenuzza, P. Gabriel, L. M. Tine, H. Rezaei, and M. Doumic. An efficient kinetic model for assemblies of amyloid fibrils and its application to polyglutamine aggregation. *PloS one*, 7(11) :e43273, 2012.
- [46] C. Priller, T. Bauer, G. Mitteregger, B. Krebs, H. A. Kretschmar, and J. Herms. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. *Journal of Neuroscience*, 26(27) :7212–7221, 2006.
- [47] I. K. Puri and L. Li. Mathematical modeling for the pathogenesis of alzheimer’s disease. *PloS one*, 5(12) :e15176, 2010.
- [48] J. Riera, R. Hatanaka, T. Uchida, T. Ozaki, and R. Kawashima. Quantifying the uncertainty of spontaneous ca^{2+} oscillations in astrocytes : particulars of alzheimer’s disease. *Biophysical journal*, 101(3) :554–564, 2011.
- [49] G. M. Shankar, B. L. Bloodgood, M. Townsend, D. M. Walsh, D. J. Selkoe, and B. L. Sabatini. Natural oligomers of the alzheimer amyloid- β protein induce reversible synapse loss by modulating an nmda-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *Journal of Neuroscience*, 27(11) :2866–2875, 2007.
- [50] H. L. Smith. *An introduction to delay differential equations with applications to the life sciences*, volume 57. Springer New York, 2011.

- [51] M. Takami, Y. Nagashima, Y. Sano, S. Ishihara, M. Morishima-Kawashima, S. Funamoto, and Y. Ihara. γ -secretase : successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of β -carboxyl terminal fragment. *Journal of Neuroscience*, 29(41) :13042–13052, 2009.
- [52] R. D. Terry, E. Masliah, D. P. Salmon, N. Butters, R. DeTeresa, R. Hill, L. A. Hansen, and R. Katzman. Physical basis of cognitive alterations in alzheimer’s disease : synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Annals of Neurology : Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 30(4) :572–580, 1991.
- [53] E. Toivari, T. Manninen, A. K. Nahata, T. O. Jalonen, and M.-L. Linne. Effects of transmitters and amyloid-beta peptide on calcium signals in rat cortical astrocytes : Fura-2am measurements and stochastic model simulations. *PloS one*, 6(3) :e17914, 2011.
- [54] P. R. Turner, K. O’Connor, W. P. Tate, and W. C. Abraham. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Progress in neurobiology*, 70(1) :1–32, 2003.
- [55] W. E. Van Nostrand, A. J. Rozemuller, R. Chung, C. W. Cotman, and S. M. Saporito-Irwin. Amyloid β -protein precursor in cultured leptomenigeal smooth muscle cells. *Amyloid*, 1(1) :1–7, 1994.
- [56] D. M. Walsh, D. M. Hartley, Y. Kusumoto, Y. Fezoui, M. M. Condron, A. Lomakin, G. B. Benedek, D. J. Selkoe, and D. B. Teplow. Amyloid β -protein fibrillogenesis : structure and biological activity of protofibrillar intermediates. *Journal of Biological Chemistry*, 274(36) :25945–25952, 1999.
- [57] J.-Z. Wang, Y.-Y. Xia, I. Grundke-Iqbal, and K. Iqbal. Abnormal hyperphosphorylation of tau : sites, regulation, and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *Journal of Alzheimer’s disease*, 33(s1) :123–139, 2013.
- [58] La maladie d’Alzheimer. courspsycho.blog4ever.com/la-maladie-d-alzheimer.
- [59] le cerveau à tous les niveaux! https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_m/d_08_m_alz/d_08_m_alz.html.

- [60] Qu'est-ce que la maladie d'Alzheimer? <https://www.fondation-alzheimer.org/la-maladie/comprendre-la-maladie/la-maladie-dalzheimer/quest-ce-que-la-maladie-dalzheimer-2/>.

Table des figures

1.1	La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence au niveau du tissu cérébral des patients de plaques séniles composées de peptides $A\beta$ et de dégénérescences neurofibrillaires formés par des fragments de protéine tau [58]	8
1.2	Les peptides $A\beta$ sont issues du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) par les enzymes beta et gamma secrétase. Elles s'accumulent pour former des oligomères ou des plaques amyloïdes caractéristiques de la maladie d'alzheimer [10].	11
1.3	L'hyperphosphorylation anormale des protéines tau conduit à la formation des enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) et à la désintégration des microtubules au niveau des neurones [59].	12
4.1	Schéma descriptif du modèle	39
4.2	Si $\delta_2 < \delta_1$, alors le système admet toujours un unique équilibre E_1	55
4.3	Si $\delta_1 < \delta_2 \leq \delta^*$, alors le système admet toujours un unique équilibre E_1	56
4.4	Si $\delta_2 > \delta^*$, alors le système (4.1) admet un , deux ou trois équilibres suivant les valeurs de d_p	57
4.5	Dans ce cas, $\delta_2 = 0.12 < \delta_1 = 0.36$, l'unique équilibre E_1 est localement asymptotiquement stable en prenant une condition initiale proche de l'équilibre (0.8, 1.7, 1.6).	71
4.6	En prenant une condition initiale (0.6, 1.7, 2.9)	72
4.7	En prenant comme condition initiale (1, 1.2, 8.2) proche de E_3 , on observe l'existence de solutions oscillatoires pour $\tau = 1.4$	73

Liste des tableaux

4.1	Description des paramètres du modèle	40
4.2	Existence des équilibres en fonction du paramètre δ_2	50

ملخص :

في هذه الأطروحة قمنا بتطوير نموذج رياضي جديد لمرض الزهايمر. هذا النموذج يتكون من ثلاث معادلات تفاضلية متاخرة. لقد قمنا بإيجاد نقاط التوازن و قمنا بدراسة شروط استقرارها المحلي.

الكلمات المفتاحية : نموذج الزهايمر ، المعادلات التفاضلية العادية، المعادلات التفاضلية بالتأخر، وجود حالات التوازن، الإستقرار المحلي، الإستقرار الشامل.

Résumé :

Dans ce travail, nous avons développé un nouveau modèle mathématique pour la maladie d'Alzheimer, ce modèle consiste en un système de trois équations différentielles retardées, il décrit la dynamique des oligomères et des prions. Nous avons déterminé les points d'équilibre et les conditions de leur stabilité locale.

Mots clé : Modèle pour la maladie d'Alzheimer, Equations différentielles ordinaires, Equations différentielles à retard, Existence des équilibres, Stabilité locale, Stabilité globale.

Summary :

In this work, we have developed a new mathematical model for Alzheimer disease, this model consists of a system of three delayed differential equations, it describes the dynamics of oligomers and prions. We determined the equilibrium points and conditions of their local stability.

Key words : Alzheimer disease model, Ordinary differential equations, Delay differential equations, Equilibrium points, Local stability, Global stability.

