HAL
open science

Contribution à l'étude d'une équation de transport à retards décrivant une dynamique de population cellulaire

Laurent Pujo-Menjouet

To cite this version:

Laurent Pujo-Menjouet. Contribution à l'étude d'une équation de transport à retards décrivant une dynamique de population cellulaire. Mathématiques [math]. Université de Pau et des Pays de l'Adour, 2001. Français. NNT : . tel-00001176

HAL Id: tel-00001176

https://theses.hal.science/tel-00001176v1

Submitted on 28 Feb 2002

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Table des matières

1 Introduction générale et motivation biologique 5

1.1 Le cycle cellulaire: quitte ou double 6

1.1.1 Phase de prolifération et phase de repos 6

1.1.2 Di¤érentes façons de mourir: apoptose ou nécrose 9

1.2 Hématopoïèse: la formation des cellules sanguines 10

1.2.1 Trois types de cellules sanguines 10

1.2.2 Les cellules souches: les racines du sang 15

1.3 L'anémie aplasique 16

1.4 Rappel historique des di¤érents modèles de prolifération cellulaire 17

1.4.1 Un modèle de population cellulaire structuré en âge 18

1.4.2 Un modèle de population cellulaire structuré en maturité 19

1.4.3 Un modèle de population cellulaire structuré en taille 20

1.4.4 Un modèle de population cellulaire structuré en taille et maturité . . . 21

1.4.5 Un modèle de population cellulaire structuré en âge et en taille 22

1.4.6 Un modèle de population cellulaire structuré en âge avec une phase de repos 24

1.4.7 Un modèle de population cellulaire structuré en taille avec une phase de repos 25

1.4.8 Un modèle de population cellulaire structuré en maturité avec une phase de repos 26

1.5 Présentation de notre travail 26

1.6 Présentation générale du modèle étudié dans cette thèse 29

1.6.1 Phase de prolifération 29
1.6.2 Phase de repos 31
1.6.3 Conditions aux limites 32

2 Cas du retard constant et de division égale 37
2.1 Cas linéaire 37
2.1.1 Introduction 37
2.1.2 Equations décrivant le modèle 38
2.1.3 Existence et unicité de solutions 51
2.2 Cas non-linéaire 61
2.2.1 Existence et unicité des solutions 65
2.2.2 Invariance et comportement asymptotique 72
2.2.3 Instabilité 81

3 Cas du retard non constant et de division égale 85
3.1 Cas linéaire 85
3.1.1 Introduction 85
3.1.2 Equations du modèle 85
3.1.3 Equations pour P et N 91
3.1.4 Existence et unicité des solutions 95
3.2 Cas non-linéaire 102
3.2.1 Introduction 102
3.2.2 Equations du modèle 102
3.2.3 Equations pour P et N 104
3.2.4 Existence et unicité 106
3.2.5 Invariance et comportement asymptotique 108
3.2.6 Instabilité 109

4 Cas du retard constant et de division inégale 111
4.1 Introduction 111
4.1.1 Conditions au bord 112

4.1.2 Equations pour N et P 113
4.2 Analyse de l'équation (linearform3) 118
4.2.1 Opérateur de Markov 118
4.2.2 Equation pour $\overline{N}(t)$ 119
4.2.3 Forme linéaire de l'équation (linearform3) 124
4.3 Stabilité 127

5 Outils mathématiques : théorie des semi-groupes et des opérateurs de Markov 145
5.1 Rappel sur les semi-groupes d'opérateurs linéaires 145
5.2 Les opérateurs de Markov 149

Liste des ...gures

1-1 Cycle cellulaire dans le cas d'une division inégale 7

1-2 La moelle osseuse(© Human Physiology, Third Edition, R. Rhoades et R. P‡anzer, Saunders College Publishing) 10

1-3 Erythropoïèse: la formation des globules rouges(© Human Physiology, Third Edition, R. Rhoades et R. P‡anzer, Saunders College Publishing) 12

1-4 Leukopoïèse: processus de formation des globules blancs (© Human Physiology, Third Edition, R. Rhoades et R. P‡anzer, Saunders College Publishing) 13

1-5 Formation des plaquettes(© Human Physiology, Third Edition, R. Rhoades et R. P‡anzer, Saunders College Publishing) 14

1-6 Exemple de fonction V avec $V(x) = x^2\sqrt{1 ¡ x}$ 30

1-7 Représentation des pertes dans le cycle cellulaire 33

1-8 Exemple de fonction g avec $g(x) = \frac{1}{3}\arcsin x$ 34

1-9 Exemple de support d'une fonction k 36

2-1 40

2-2 Un exemple de fonction h avec $V(x) = x^2\sqrt{1 ¡ x}$ 42

3-1 Exemple de fonction ¿ 86

3-2 Exemple de fonctions $x_0 \mapsto \int_{x_0}^{x} \frac{ds}{V(s)}$ et $x_0 \mapsto ¿(x_0)$ 88

Chapitre 1

Introduction générale et motivation biologique

Il existe diverses méthodes pour approcher les phénomènes biologique par des outils mathématiques. Ces méthodes se sont développées et améliorées au cours du vingtième siècle et continuent à nous permettre de concevoir la réalité biologique de façon toujours plus ...ne et plus réaliste. La littérature mathématique compte désormais de nombreux modèles décrivant des problèmes biologiques ainsi que leurs études détaillées. Ces modèles décrivent des problèmes aussi divers que la description de la population de poissons (civelle, anchois...), les épidémies (SIDA,...), les épizooties (Encéphalie Spongiforme Bovine,...), les thérapies du cancer et du SIDA, l'embryogenèse, le système neuronal et bien d'autres domaines.

Dans notre travail nous nous intéressons à la dynamique de population et plus précisément la description de la prolifération des cellules. Il existe di¤érents modèles de dynamique de population cellulaire : certains tiennent compte de l'âge des cellules, d'autres de leur maturité, ou encore de leur taille. Il existe également des modèles où le phénotype est une variable prise en compte a...n de décrire la mutation génétique.

Tout dépend en fait de l'étude du type de population cellulaire que l'on e¤ectue : les cellules de l'épiderme par exemple se développent verticalement, elles n'ont pas le même comportement que des cellules qui se di¤usent dans un milieu comme le plancton ou bien les cellules qui se divisent en créant des réseaux très complexes comme les neurones.

D'autres part, certaines maladies comme le développement incontrôlé de cellules dans le cas du cancer, ou bien l'attaque massive d'une population cellulaire par des virus comme le SIDA, engendrent des comportements complètement di¤érents suivant les cas de …gure. C'est pourquoi tous les modèles de dynamique de population cellulaire sont di¤érents, et qu'ils sont décrits précisément selon l'observation que l'on en fait.

Dans notre travail, nous nous intéressons à un modèle de prolifération cellulaire et plus particulièrement à la population de cellules sanguines dans la moelle osseuse.

Notre introduction nous permet de donner une explication des raisons biologiques qui ont motivé notre choix. Elle est organisée de la façon suivante :

Dans la première partie (paragraphes 1.1-1.3), nous présentons le cycle cellulaire dans le cadre général (1.1), puis nous nous penchons sur la description de la fabrication des cellules sanguines (ou hématopïèse) dans la moelle osseuse (1.2) et en…n, nous décrivons une maladie attaquant ce type de cellule : l'anémie aplasique (1.3).

Dans la deuxième partie (paragraphe 1.4) nous présentons un aperçu historique des di¤érents modèles de prolifération cellulaire qui existe dans la littérature.

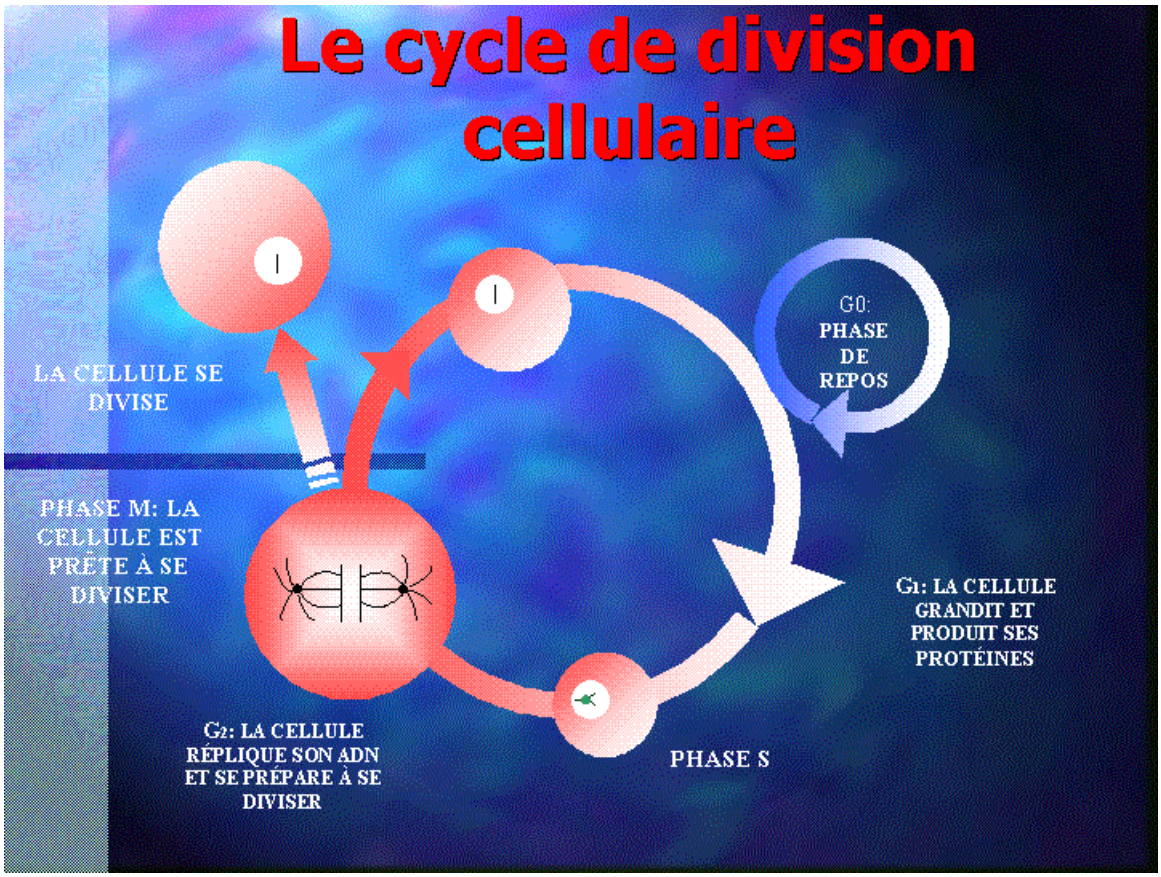
Dans la troisième et dernière partie (paragraphes 1.5 et 1.6) nous exposons notre modèle avec la description biologique de chacun des paramètres, puis nous précisons les obejectifs de la thèse et l'organisation des chapitres.

1.1 Le cycle cellulaire: quitte ou double

La vie d'une cellule s'étend de sa naissance, résultat de la division d'une cellule précédente, appelée cellule mère jusqu'au moment où elle même se divise en deux nouvelles cellules. Dans des conditions normales, les cellules d'une même lignée tendent à suivre le même chemin. La vie d'une cellule ordinaire passe par une suite de transitions reconnaissables qui se répète de génération en génération. Cette série d'événements est appelée le cycle cellulaire.

1.1.1 Phase de prolifération et phase de repos

Le cycle cellulaire se décompose en quatre principales périodes successives, appelées phases G_1, S, G_2 et M (voir …gure 1-1). Cette fragmentation du cycle cellulaire appa-



Figure~1-1: Cycle cellulaire dans le cas d'une division inégale

raît pour la première fois semble-t-il dans le travail de Howard et Pelc [65] en 1953. Elle se décompose comme suit.

- Les cellules entrent d'abord dans la phase G_1; phase pré-synthétique. Cette phase ne semble pas avoir de trait particulier. En fait la lettre G est l'initiale du mot anglais "gap", i.e. le nom donné à une partie non distincte du cycle.
- Elles entrent ensuite dans une phase active de production, la synthèse de l'ADN, connue sous le nom de phase S. Cette phase peut être déterminée de façon empirique.
- Elle est suivie par la phase G_2, une autre période di¢cile à isoler.
- Le cycle cellulaire se termine par le processus de mitose, la phase M qui aboutira à la formation de deux nouvelles cellules …lles.

La division peut être considérée égale ou inégale.

Durant sa vie, la cellule grandit, sa taille change, non seulement parce qu'elle double son contenu d'ADN, mais également ses autres constituants comme l'ARN, ainsi que des éléments tels que les mitochondries. Ces éléments permettent de décrire la maturité de la cellule.

Dans notre étude, nous faisons la distinction entre la taille de la cellule et sa maturité.

- Par **taille** nous entendons une mesure quanti…ée de la cellule : masse, volume, longueur.
- La **maturité** quant à elle désigne tout aspect de la structure morphologique cellulaire autre que l'âge ou la taille qui peut être quanti…ée et utilisée pour di¤érencier les cellules au niveau de leur développement. La maturité est un terme plus ambiguë, plus di¢cile à évaluer cependant elle peut être considérée comme étant une variable continue puisqu'elle possède de nombreux niveaux de développement morphologiques.

La distinction entre la taille et la maturité n'est pas toujours claire dans la littérature. Tout dépend en fait du phénomène que l'on décrit et comment on veut le décrire : veut-on le décrire de façon théorique, de façon expérimentale, de façon globale, ou locale? Il existe toutefois des modèles pour lesquels cette distinction est importante. C'est le cas par exemple pour Howard en 2000 [64] qui élabore et étudie un modèle structuré en taille et maturité pour décrire la leucémie, le cancer du sang et l'Alpha Thalassemia, une maladie caractérisée par la formation de globules rouges extrêmement petits.

Juste après la division, au terme de la phase M, les deux cellules …lles entrent dans une phase de repos appelée G_0. Cette phase est ainsi appelée par opposition à la phase de prolifération ou phase active représentée par l'ensemble des quatre périodes G_1, S, G_2 et M.

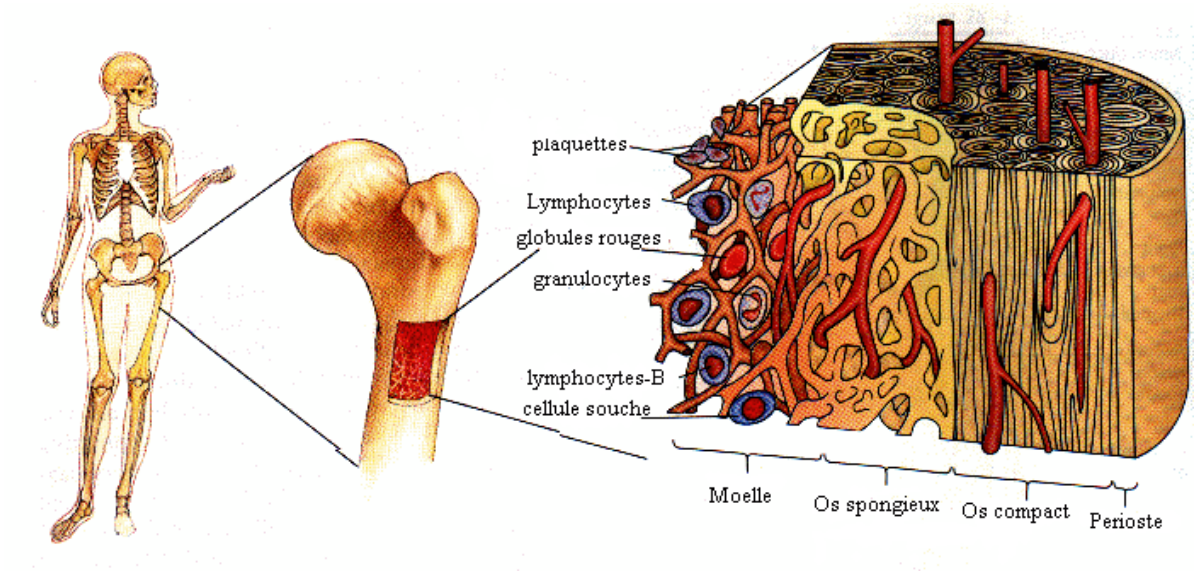
Dans des conditions normales, toutes les cellules de la phase de prolifération doivent rejoindre la phase de repos après division. Par contre, les cellules de la phase de repos peuvent y séjourner pour le reste de leur vie. Seul un certain nombre de cellules rejoint la phase G_1. Ce nombre varie suivant l'environnement de la cellule ou du système auquel elle appartient. Dans le cas du système sanguin, par exemple, si une carence importante de sang, due par exemple à une hémorragie ou une autre raison, se fait ressentir, les cellules rénales (pour les globules rouges) réagissent en envoyant des hormones à la moelle osseuse [16]. La production de cellules est alors ampli…ée et un très grand nombre de cellules au repos sont libérées pour combler le dé…cit. La phase de repos devient alors de très courte durée, et dans les cas les

plus graves, certaines cellules n'y entrent plus, elles ne font que proliférer.
Nous pouvons supposer que la phase de repos est en quelque sorte une zone de stockage des cellules. Cette hypothèse est développée plus en détail dans l'article écrit en 1969 par Epifanova et Terskikh [38]. En fait, le cycle cellulaire possède d'autres phases de repos. La phase G_0 est toutefois la plus importante et sera la seule prise en considération pour des raisons de simplicité du modèle.

1.1.2 Di¤érentes façons de mourir: apoptose ou nécrose

La mort d'une cellule peut prendre deux formes: l'apoptose ou la nécrose.
-L'apoptose apparaît sous des conditions physiologiques normales et la cellule participe elle-même à sa propre mort: c'est le suicide cellulaire. Ce suicide peut se produire dans n'importe quelle étape du cycle, aussi bien dans la phase de prolifération que dans la phase de repos. Il n'est pas négligeable. La mortalité programmée pour les globules blancs dans le système hématopoïétique humain par exemple est énorme: des milliards de neutrophiles et environ 10^{11} érythrocytes (globules rouges) meurent de cette façon tous les jours, sont phagocytés et digérés quotidiennement par des macrophages dans le foie et dans la rate. Il est donc légitime d'en tenir compte dans notre modèle. Les traits caractéristiques morphologiques et biochimiques de l'apoptose sont assez connus.
L'autre forme de mort cellulaire est la nécrose. Elle apparaît lorsque la cellule est exposée à des variations extrêmes provenant de conditions physiologiques telles que l'hypothermie ou l'hypoxie (diminution d'oxygène dans les tissus) et contrairement à l'apoptose, elle entraîne une réponse in‡ammatoire.

Bien entendu, le cycle cellulaire et les mécanismes de mortalité sont beaucoup plus complexes que cela. Chaque phase est le fruit de nombreuses réactions au niveau moléculaire, et la modélisation précise d'un tel mécanisme nécessite l'introduction de dizaines d'équations avec autant de paramètres. L'action de tel ou tel paramètre sur l'ensemble du système devient alors très di¢cile à mettre en évidence.
Les modèles que nous allons présenter et étudier dans cette thèse concernent la prolifération cellulaire dans la moelle osseuse. Nous nous intéressons à ce cycle depuis les premières cel-



Figure~1-2: La moelle osseuse
(© Human Physiology, Third Edition, R. Rhoades et R. P‡anzer, Saunders College Publishing)

lules de la chaîne de développement (cellules souches) jusqu'aux cellules di¤érenciées prêtes à entrer dans la dernière étape avant leur introduction dans la circulation sanguine. Dans le paragraphe suivant nous donnons un aperçu de la biologie cellulaire dans la moelle osseuse.

1.2 Hématopoïèse: la formation des cellules sanguines

1.2.1 Trois types de cellules sanguines

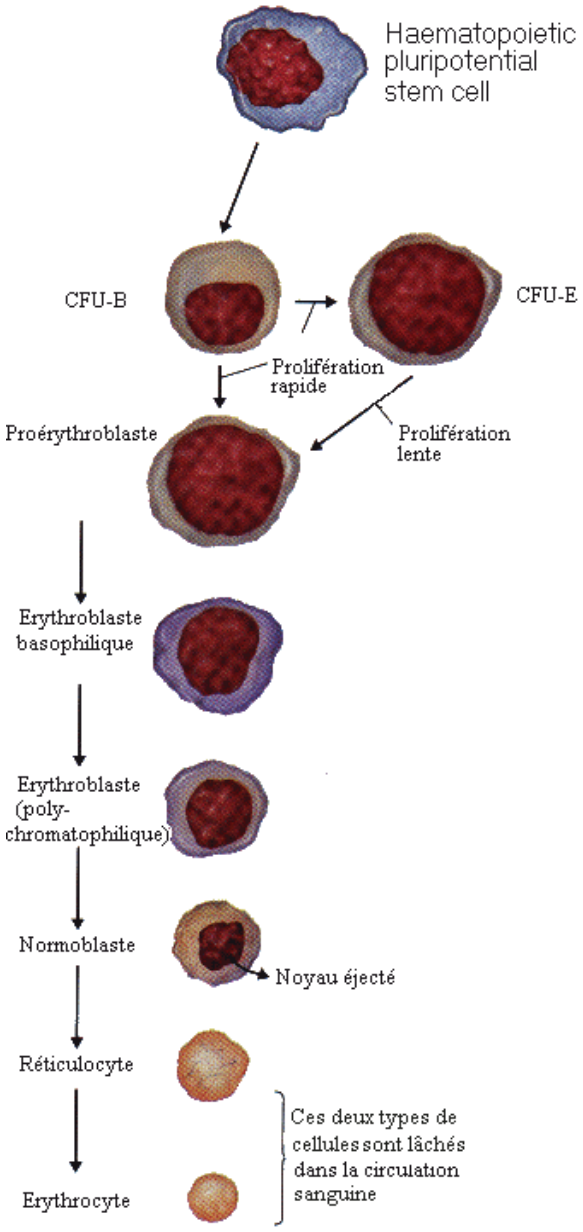
L'hématopoièse est le terme général qui désigne le développement de tous les types de cellules sanguines. Elle se situe en général dans la moelle osseuse, et plus particulièrement dans la moelle rouge de certains os (voir ...gure 1-2).

Les cellules sanguines possèdent des fonctions complètement di¤érentes selon leur type. Nous pouvons les classer en trois principaux groupes.

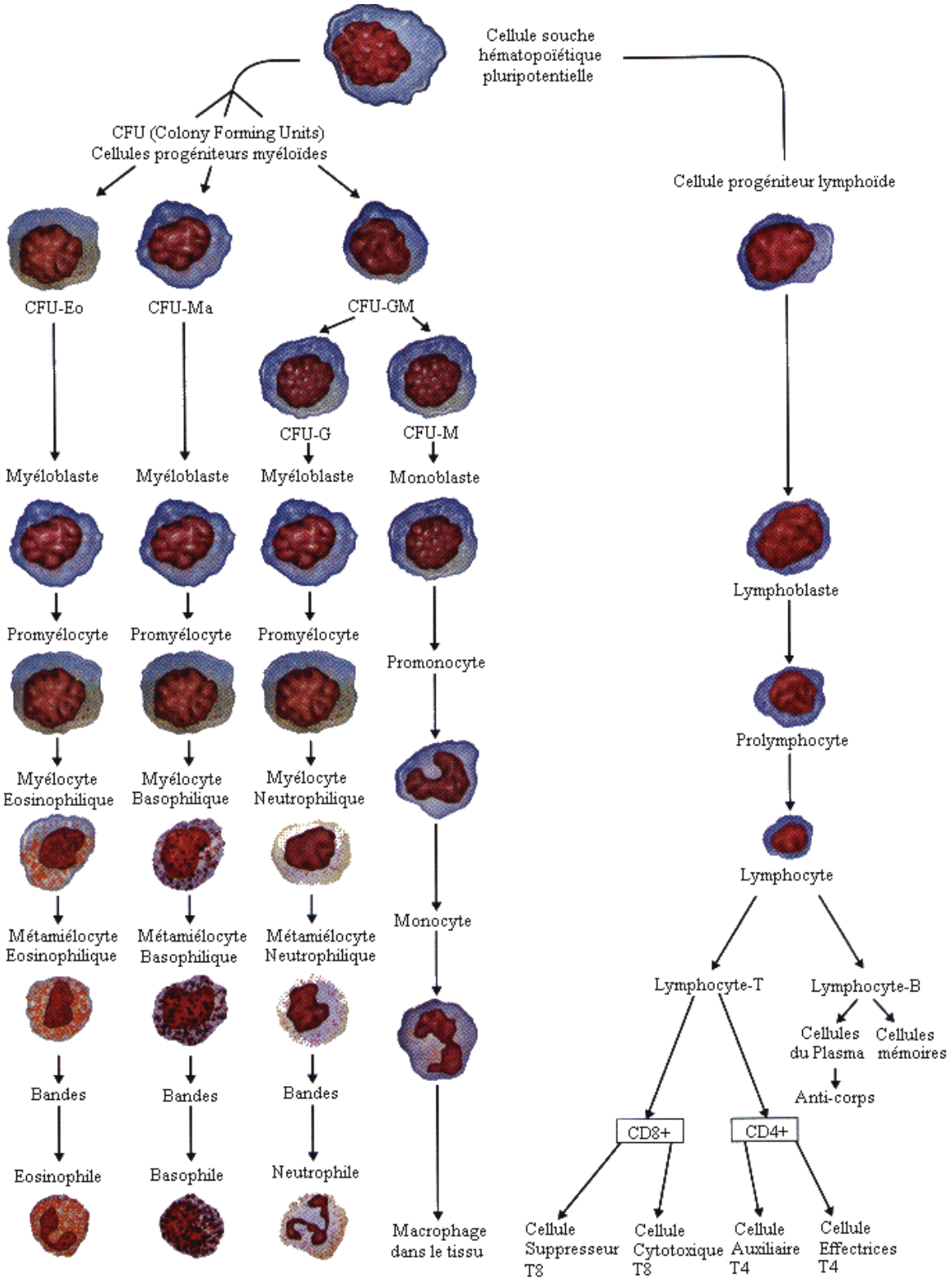
- Les globules rouges ou érythrocytes dont le rôle est de transporter de l'oxygène et le dioxyde de carbone dans l'ensemble du corps (voir ...gure 1-3). Leur vie s'étend de leur naissance par division des cellules souches, jusqu'à leur mort dans la circulation sanguine.

- Les globules blancs ou leucocytes, qui combattent les infections, et dans certains cas phagocytent et digèrent les débris. Il existe trois principales catégories de globules blancs : les granulocytes, les monocytes et les lymphocytes. Les types de granulocytes les plus communs sont les neutrophiles. Appelés également leucocytes polynucléaires, ils phagocytent et détruisent des petits organismes, en particulier les bactéries. Les monocytes quant à eux, après avoir quitté la circulation sanguine se transforment en macrophages, qui avec les neutrophiles sont les principaux "phagocytes professionnels" de l'organisme. Ils sont responsables du nettoyage des cellules sénescentes, mortes ou abîmées dans de nombreux tissus. Etant plus volumineux que les neutrophiles, leur durée de vie est plus longue que ces derniers. La fabrication des anticorps comme réponse immunitaire est due à la troisième catégorie de globules blancs, les lymphocytes. En fait, il existe deux sortes de lymphocytes: les lymphocytes B qui fabriquent les anticorps, et les lymphocytes T qui eux tuent les cellules infectées par des virus et contrôlent l'activité des autres leucocytes (voir …gure 1-4).
- Les plaquettes qui forment le troisième groupe de cellules sanguines, sont plus di¢ciles à classer. En e¤et, ces cellules sont des fragments cellulaires issus de mégacaryocytes. Ce ne sont donc pas des cellules complètes mais plutôt des "minicellules" qui dérivent du cytoplasme cortical de cellules plus grosses. Les plaquettes adhèrent spéci…quement à la couche de cellules endothéliales des vaisseaux sanguins endommagés contribuant ainsi à la réparation des brèches dans les parois des vaisseaux et à la formation du caillot sanguin (voir …gure 1-5).

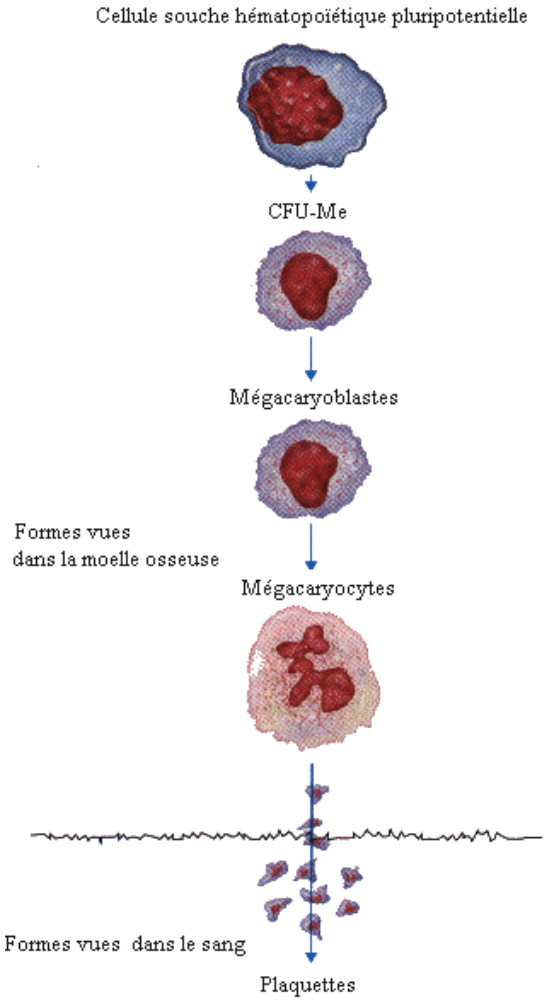
Certaines des cellules sanguines comme les globules rouges ou les plaquettes ont une fonction assignée au système vasculaire alors que les autres, les globules blancs, l'utilisent seulement comme moyen de transport et remplissent leur fonction dans d'autres tissus. Cependant, toutes les cellules sanguines ont des points communs. D'abord, elles ont toutes une existence limitée et sont donc produites de façon continue pendant toute leur vie. Mais le plus important est qu'elles sont toutes issues d'un même type de cellule (cellule souche) commune présente dans la moelle osseuse. Nous disons alors que la cellule souche hématopoïétique est multipotente.



Figure~1-3: Erythropoïèse: la formation des globules rouges
(© Human Physiology, Third Edition, R. Rhoades et R. P‡anzer, Saunders College Publishing)



Figure~1-4: Leukopoïèse: processus de formation des globules blancs
(© Human Physiology, Third Edition, R. Rhoades et R. P‡anzer, Saunders College Publishing)



Figure~1-5: Formation des plaquettes
(© Human Physiology, Third Edition, R. Rhoades et R. P‡anzer, Saunders College Publishing)

1.2.2 Les cellules souches: les racines du sang

Il est connu qu'une seule cellule souche est capable d'engendrer un nombre arbitrairement grand de descendants, parmi lesquels des cellules souches …lles remplissant la même fonction, ou des cellules di¤érenciées. Le processus d'évolution et de di¤érenciation des cellules sanguines est le suivant : les cellules souches multipotentes donnent d'abord naissance à des cellules précurseurs déterminées (committed progenitor cells) qui caractérisent un seul ou plusieurs types de cellule sanguine. Les cellules précurseurs se divisent rapidement mais en un nombre limité de fois. A la …n de cette série de divisions ampli…catrices, elles se tranforment en cellules totalement di¤érenciées (les groupes présentés au paragraphe précédent) qui généralement ne se divisent plus et meurent après quelques jours ou quelques semaines. Il est important de noter qu'une fois que la cellule est di¤érenciée, autrement dit quand la cellule n'est plus une cellule souche, il est impossible de revenir en arrière : l'état de di¤érenciation n'est pas réversible. Donc une fois qu'une cellule souche donne naissance à une cellule précurseur, celle-ci s'engage irréversiblement vers la voie qui lui est assignée.
Les cellules souches contrairement aux cellules di¤érenciées sont pour l'instant, à notre connaissance, impossibles à identi…er de façon directe. Il existe toutefois des méthodes indirectes pour prouver leur présence. L'existence des cellules souches n'est donc pas remise en cause, mais leur fonctionnement, leur nombre et leur localisation dans la moelle osseuse restent encore des questions ouvertes pour les biologistes. En fait, nous supposons que les cellules souches sont très peu nombreuses, moins d'un millième des cellules de la moelle osseuse.

C'est à la lignée des érythrocytes (Figure 1-3) que nous nous intéressons dans ce travail, depuis la cellule souche multipotente jusqu'à l'entrée des globules rouges dans le compartiment non-proliférant. Les érythrocytes se divisent en fait un certain nombre de fois, puis après un certain nombre de divisions, ils arrêtent de proliférer, et entrent dans une phase de maturation pure. Quand la maturation arrive à son terme, ils expulsent leur noyau a…n de devenir érythrocytes immatures (réticulocytes) peu avant de quitter la moelle osseuse et de passer dans la circulation sanguine. Le réticulocyte perd ensuite ses mitochondries et ses ribosomes en un jour ou deux pour devenir érythrocyte mature. Leur durée de vie dans le sang est de 120 jours chez l'homme. Seules les cellules souches sont alors capable de

reproduire à nouveau des globules rouges.

Tout ce processus est en général bien réglé, et le sang humain possède de façon constante une moyenne de 5 £ 10^{12} globules rouges par litre de sang. Un individu contient environ 5 litres de sang, représentant 7 pour cent de sa masse corporelle. Les globules rouges représentent 45 pour cent de ce volume, les globules blancs environ 1 pour cent, le reste étant constitué par le plasma sanguin et les plaquettes. Certaines maladies sanguines peuvent cependant apparaître au cours de l'existence, perturbant sérieusement le système dans sa totalité. Nous allons présenter dans le prochain paragraphe l'anémie aplasique, l'un des traumatismes les plus importants touchant les cellules du sang.

1.3 L'anémie aplasique

L'anémie aplasique (ou anémie médullaire) est une maladie rare mais extrêmement sérieuse. Elle résulte d'une défaillance de la moelle osseuse lors de la production de globules rouges. Plus précisément, elle se caractérise par l'absence de formation ou de division des cellules souches, ce qui provoque une baisse du nombre de cellules sanguines.

Les causes de l'anémie aplasique sont clairement liées aux radiations nucléaires, aux toxines de l'environnement, aux insecticides, aux composants contenant du benzène, à certaines colles, aux drogues comme le chloramphenicol (antibiotique actif sur de nombreuses bactéries comme les bacilles de la …èvres typhoïde) ou l'arsenic. Le traitement du cancer par radiothérapie ou chimiothérapie et divers autres types de médicaments peut également causer cette forme d'anémie. Elle peut aussi être la conséquence de certaines infections virales, comme les hépatites A, B, C et G, ainsi que la mononucléose infectieuse. Dans 50 à 60 pour cent des cas, l'anémie est de nature idiopathique ou primitive, c'est à dire qu'elle ne comporte pas de cause connue, tandis que dans d'autres cas, elle est d'origine héréditaire.

Le traitement de l'anémie aplasique est possible grâce à des transplantations de globules rouges et de plaquettes.

1.4 Rappel historique des di¤érents modèles de prolifération cellulaire

Dans ce paragraphe nous présentons di¤érents modèles structurés de dynamiques de populations cellulaires a…n de mieux comprendre notre démarche pour la construction de notre modèle.

Notre premier objectif est de connecter les comportements individuels au comportement globale d'une population de cellules sanguines. Au niveau individuel, les cellules se distinguent par leur âge, leur taille, leur maturité, leur état (proliférant ou quiescent), et d'autres propriétés physiques dont nous ne tiendrons pas compte ici. La structure de la population par rapport à ces traits caractéristiques in‡uence alors l'extinction, la croissance, la stabilisation, les oscillations ou d'autres comportements de la population totale. Ces modèles structurés de populations cellulaires sont en général des équations aux dérivées partielles dans lesquelles les variables sont le temps, et les di¤érentes variables caractérisant la cellule. Ce sont des exemples de ce type de modèles structurés que nous présentons tout au long de cette partie. Etant donné d'ailleurs que toutes les équations que nous présentons ici dépendent du temps, nous ne préciserons pas cette variable. Par exemple, pour présenter un modèle ayant pour variables le temps, l'âge et la maturité, nous dirons qu'il est seulement structuré en âge et maturité.

Le premier papier traitant de la dynamique de population cellulaire semble être dû à Bell et Anderson en 1967 [18]. Quelques auteurs apportent une contribution dans ces années là, comme Fredrickson et al. la même année [43], ainsi que Sinko et al. [108] en 1967, et Painter [90] en 1968. Dans les années soixante-dix Miyata et al. [86] montrent que certains modèles théoriques structurés en taille correspondent bien avec les données biologiques expérimentales. Le travail e¤ectué par les chercheurs pendant cette période restent concentrés sur des modèles non-linéaires. L'article de Gurtin et MacCamy en 1974, [48] en est un bon exemple. Ces travaux sont accompagnés ou suivis par d'autres auteurs: Gyllenberg [49] (1982), Tyson et Hannsgen [119], [120] (1985, 1986), Kimmel et al. [69] (1984), Heijmans [58], [61], Lasota et Mackey [70] (1984), Gyllenberg et Heijmans [50] (1987), Webb et Grabosch [131] (1987), Gyllenberg et Webb [51] (1987), [52] (1989), [53] (1990), [54] (1991), Arino et Kimmel [6]

(1987), [7] (1989), [8], [68] (1991), [9] (1993) pour n'en citer que quelques uns.
Un nombre d'ouvrages parmi lesquels Webb [128] (1985), Metz et Diekmann [84] (1986), Lasota et Mackey [71] (1985), illustrent le développement rapide du sujet.
Pendant les années quatre-vingt-dix, l'intérêt pour ces modèles continue de s'accroître, et la liste de publications d'articles et d'ouvrages traitant de ce sujet s'allonge considérablement. Dans ce qui suit, nous présentons quelques exemples de modèles de population cellulaire.

1.4.1 Un modèle de population cellulaire structuré en âge

Les modèles de populations structurés en âge ont été étudiés par di¤érents auteurs, les plus récents étant Swick en 1980 [111], Marcati en 1981 [83], Bélair en 1997 [15], Maha¤y et al. en 1998 [82], Calsina et El Idrissi en 1999 [23], Arino et al. en 1999 [11], et Greenhalgh et al. en 2000 [46] pour ne citer qu'eux. Ces auteurs ont étudié des équations du type présenté ci-dessous. L'exemple qui suit est tiré de l'article d'Arino et al. [12] en 1999. De nombreux exemples ainsi qu'une étude approfondie de telles équations peuvent être trouvés dans le livre de Webb [128].
Soit $X = L^1[0; +1)$ muni de la norme $\|Á\| = \int_0^{+1} |Á(a)|\,da$.
Soit $p(t; a)$ la densité de la population cellulaire par rapport à l'âge a, $a \geq 0$; l'âge de la cellule commençant après sa division.
La population totale des cellules d'âge compris entre a_1 et a_2 au temps t est donnée par $\int_{a_1}^{a_2} p(t; a)da$, et la population cellulaire totale au temps t par $\int_0^{+1} p(t; a)da$:
La densité $p(t; a)$ satisfait le système suivant

$$\frac{\partial}{\partial t}p(t; a) + \frac{\partial}{\partial a}p(t; a) = -\left(\bar{\mu}(a) + \mu(a) + \int_0^{+1} p(t; a)da\right) p(t; a); \tag{1.1}$$

$$p(t; 0) = 2\int_0^{+1} \bar{\mu}(a)p(t; a)da, \text{ pour } t \geq 0, \tag{1.2}$$

$$p(0; a) = Á(a) \text{ où } Á \in X, \text{ et } a \geq 0: \tag{1.3}$$

La fonction $\bar{\mu}$ est le coe¢cient de division.
La fonction μ est le coe¢cient de mortalité
Le terme $\int_0^{+1} p(t; a)da$ correspond à l'e¤et d'entassement par rapport à la mortalité de

la population. La mortalité de la population augmente lorsque la population augmente.
La condition au bord (1.2) décrit la naissance de deux cellules …lles $p(t;0)$ provenant de la division de la cellule mère de tout âge au temps t pondéré par le coe¢cient de division ¯.
La condition initiale (1.3) donne la distribution en âge Á des cellules au temps 0.

1.4.2 Un modèle de population cellulaire structuré en maturité

Di¤érents auteurs se sont penchés sur les modèles cellulaires structurés par la maturité. A notre connaissance, ce type de modèle a été introduit par Rubinow en 1968 [101]. D'autres études ont alors suivi comme celles e¤ectuées par Rubinow et Lebowitz en 1975 [102], Mackey et Dörmer en 1982 [84], et plus récemment Lattrach et Jeribi en 1999 [74], Boulanouar en 2000 [19], Boulanouar et Emamirad en 2000 [20] et Rudnicki et Pichór en 2000 [105]. Nous donnons une formulation du problème de population cellulaire structuré par la maturité introduite par Mackey en 1978 [75] et développée plus tard par certains des auteurs cités auparavant.
Soit $X = C[0;1]$ ou $C_0[0;1]$, avec $C[0;1]$ l'espace des fonctions à valeurs réelles continues sur $[0;1]$ doté de la norme du supremum, et $C_0[0;1]$ le sous-espace de $C[0;1]$ constitué des fonctions Á telles que $Á(0) = 0$.
Soit $p(t;x)$ la densité de la population par rapport à la maturité x de la cellule. La maturité peut être considérée comme le niveau de développement morphologique de la cellule.
La population totale des cellules de maturité comprise entre x_1 et x_2 au temps t est donnée par $\int_{x_1}^{x_2} p(t;x)dx$.
La variable de maturité varie entre 0 et 1. La densité $p(t;x)$ satisfait le problème

$$\begin{aligned} \frac{@}{@t}p(t;x) + \frac{@}{@x}(xp(t;x)) &= \left(¹ ¡ ´ \int_0^1 p(t;m)dm\right) p(t;x); \\ p(t;0) &= Á(x), \text{ pour } Á \,2\, X, \text{ et } 0 \cdot x \cdot 1: \end{aligned} \tag{1.4}$$

Le paramètre $¹ > 0$ contrôle la croissance cellulaire.
Le paramètre ´ contrôle la décroissance due à l'e¤et d'empilement (crowding e¤ect).
Nous supposons que les cellules sont capables de se diviser à n'importe quel niveau de maturité. Cette hypothèse n'est pas explicitement modélisée ici.

Le problème (1.4) ne possède pas de condition de bords. Celle-ci est donnée implicitement par la singularité du ‡ot. C'est à dire que dans le deuxième terme du membre de gauche de l'équation (1.4), la vitesse de maturation est x. Par conséquent, $\int_{x_1}^{x_2} \frac{1}{x} dx$ tend vers + 1 lorsque x_1 tend vers 0.

La condition initiale représente la distribution de la population par rapport à la maturité, au temps t.

1.4.3 Un modèle de population cellulaire structuré en taille

Les modèles de population structurés par la taille ont été beaucoup étudiés dans les années quatre-vingt, par des auteurs comme Diekmann et al. 1984 [29], Heijmans [58], [59], Webb et Grabosch [131] par Gyllenberg et Heijmans [50], Gyllenberg et Webb [53], Greiner et Nagel [47] Howard [64], Metz et Diekmann [84] et Webb [129].

Soient $0 < x_0 < x_1 < 2x_0$ et $X = L^1(\frac{x_0}{2}; x_1)$.

Soit $p(t;x)$ la densité de la population par rapport à la taille x. Cette densité satisfait le problème

$$\begin{aligned} \frac{@}{@t}p(t;x) + \frac{@}{@x}(°(x)p(t;x)) &= ¡ \left[¯(x) + ¹(x) + ´ \int_{x_0}^{x_1} p(t;m)dm \right] p(t;x) + \\ & \quad 4¯(2x)p(t;2x); \\ p(t;\frac{x_0}{2}) &= 0 \text{ pour } t ¸ 0, \\ p(0;x) &= Á(x) \text{ pour } Á \ 2 \ X \text{ et } \frac{x_0}{2} < x < x_1: \end{aligned} \tag{1.5}$$

$°(x)$ est le taux de croissance de la cellule, $\int_{x_1}^{x_2} \frac{1}{°(x)} dx$, est le temps nécessaire à une cellule pour passer de la maturité x_1 à la maturité x_2.

$¯(x)$ représente le taux de division des cellules,

$¹(x)$ le taux de mortalité et

$´$ est le paramètre de l'e¤et d'entassement.

Nous supposons que la taille minimum de la cellule mère à la division est x_0 et la taille maximum est x_1. La condition $\frac{x_1}{2} < x_0$ assure le fait que chaque nouvelle cellule née doit grandir pendant quelques temps avant de se diviser. Nous supposons également que chacune des deux cellules …lles hérite exactement de la moitié de la taille de la cellule mère.

Le facteur 4 dans le terme de naissance peut apparaître surprenant : nous pourrions nous attendre à avoir un 2 à la place, correspondant aux deux cellules …lles engendrées par une cellule mère. En fait, les raisons sont expliquées en détail par Bell et Anderson dans [18], et par Diekmann et Metz dans [84]. Nous en donnons brièvement ici l'explication. Un premier facteur 2 provient de la division d'une cellule mère en deux cellules …lles, comme il est normalement attendu. Un deuxième facteur 2 dérive du fait que les cellules nées avec une taille dans un intervalle $(x; x + dx)$ proviennent de parents dont la taille appartenait à un intervalle deux fois plus long $(2x; 2(x + dx))$.

1.4.4 Un modèle de population cellulaire structuré en taille et maturité

Les modèles de population cellulaire structurés par la taille et la maturité sont applicables aux populations cellulaires proliférantes dans laquelle la croissance de la population est un résultat de l'immigration et de la division. Il a été étudié en détail dans la thèse de Howard en 2000 [64] dans le cadre de la description de l'Alpha thalassemia, une maladie caractérisée par la formation de globules rouges extrêment petits.

Soit $X = L^1 \left[\frac{®}{2}; 1\right] £ [0; 1]$. La population est décrite par une densité $p(t; x; m)$ où x est la taille des cellules, m est leur maturité, et t représente le temps.

Le nombre total de cellules dont la taille se trouve dans l'intervalle $(x_1; x_2)$ et la maturité dans l'intervalle $(m_1; m_2)$ au temps t est donné par $\int_{m_1}^{m_2}\int_{x_1}^{x_2} p(t; x; m)\,dx\,dm$:

La densité véri…e le système

$$
\begin{aligned}
\frac{@}{@t}p + \frac{@}{@x}(xp) + \frac{@}{@m}(mp) &= º(x; m)p(t; x; m) \text{ ¡ } ¹(x; m)p(t; x; m) \text{ ¡} \\
&\quad \text{¡ } ¯(x; m)p(t; x; m) + 4¯(2x; m)p(t; 2x; m); \\
&\quad \text{pour } \frac{®}{2} \cdot x \cdot 1,\ 0 \cdot m \cdot 1 \text{ et } t > 0, \\
p(t; \frac{®}{2}; m) &= 0, \text{ pour } 0 \cdot m \cdot 1 \text{ et } t \text{ ¸ } 0, \\
p(0; x; m) &= Á(x; m), \text{ pour } \frac{®}{2} \cdot x \cdot 1,\ 0 \cdot m \cdot 1 \text{ et } Á \text{ 2 } X.
\end{aligned}
$$

Nous supposons dans ce modèle que

- chaque cellule grandit et mature de façon exponentielle i.e. $x^0t) = x(t)$ et $m^0t) = m(t)$,
- chaque cellule meurt avec un taux $¹(x; m)$,

- chaque cellule se divise avec une probabilité $\bar{}(x;m)$ en deux cellules ...lles de façon égale;
- la taille minimale d'une cellule après division est $\circledR \geq 0$;
- l'immigration de nouvelles cellules provenant d'une source extérieure, permettant le renouvellement de la population cellulaire autrement que par le processus de division apparaît avec un taux $\circ(x;m)$,
- la taille de la cellule est normalisée de telle sorte que $x \in \left[\frac{\circledR}{2};1\right]$;
- la maturité de la cellule est normalisée de telle sorte que $m \in [0;1]$:

La condition $\circledR = 0$ correspond au cas de cancer du sang ou de leucémie aiguë.

1.4.5 Un modèle de population cellulaire structuré en âge et en taille

Les premiers auteurs à s'être penchés sur ce problème sont Bell et Anderson en1967 [18], Sinko et Streifer la même année [108]. Puis, de nouveau, Bell en 1968 [17], Trucco en 1970 [116], Hannsgen, Tyson et Hannsgen en 1985, 1986 [118], [119], et [120]. Le modèle que nous présentons ici dérive de l'article de Heijmans [60].

Nous supposons que certaines combinaisons entre l'âge a et la taille x sont interdites, autrement dit que des cellules ayant de telles combinaisons d'âge et de taille ne pourront jamais voir le jour. De façon plus précise, il existe une courbe dans le plan $(a;x)$ démarrant à $(a;x) = (0;0)$ et tendant vers $(+\infty;+\infty)$ en dessous de laquelle aucune cellule ne pourra exister. Considérons donc une cellule dont la taille à la naissance est $x \geq 0$.

- Soit $l(a;x)$ sa taille à l'âge a, si toutefois la cellule n'est pas morte ou ne s'est pas divisée avant. Alors l est la solution de l'équation

$$\begin{aligned} \frac{\partial l(a;x)}{\partial a} &= g(l(a;x)); \\ l(0;x) &= x: \end{aligned} \tag{1.6}$$

où g décrit la croissance de la cellule en taille et g satisfait la condition

$$\begin{aligned} &g \text{ est continue sur } [0;+\infty) \text{ et il existe des constantes} \\ &g_{min}, \text{ et } g_{max} \text{ telles que } 0 < g_{min} \leq g_{max} < +\infty \text{ et} \\ &g_{min} \leq g \leq g_{max} \text{ pour tout } x \in [0;+\infty). \end{aligned} \tag{1.7}$$

L'équation (1.6) possède une solution continue et celle-ci tend vers $+1$ quand a tend vers $+1$, grâce à l'hypothèse (1.7).

En fait, la courbe $f(a; l(a; y))$ tel que $a \geq 0g$ est appelée courbe caractéristique commençant à $(0; y)$.

Considérons $X = f(a; x) \in R^+ \times R^+$ tel que $x \geq l(a; 0)g$, soit $p(t; a; x)$ la densité des cellules. Le nombre total de cellules dont l'âge se trouve dans l'intervalle $(a_1; a_2)$ et la taille dans l'intervalle $(x_1; x_2)$ au temps t est donné par $\int_{x_1}^{x_2}\int_{a_1}^{a_2} p(t; a; x)\,da\,dx$: La densité vérifie le problème

$$\frac{\partial}{\partial t}p(t; a; x) + \frac{\partial}{\partial a}(p(t; a; x)) + \frac{\partial}{\partial x}(g(x)p(t; a; x)) = -(\mu(a; x) + b(a; x))\,p(t; a; x),\ t \geq 0,\ (a; x) \in X; \tag{1.8}$$

$$p(t; 0; x) = 4\int_{a_0}^{1} b(a; 2x)p(t; a; 2x),\ t \geq 0, \tag{1.9}$$

$$p(0; a; x) = \acute{A}(a; x),\ \text{pour } (a; x) \in X \tag{1.10}$$

avec $\acute{A}$ qui satisfait

$$\acute{A}(a; x) \geq 0,\ \text{pour } (a; x) \in X \text{ et } \acute{A} \in L^1(X).$$

-La fonction b représente le taux de division des cellules.

-La fonction μ représente le taux de mortalité des cellules.

Les conditions imposées sur b sont les suivantes

$$\begin{aligned}
&b \in L^1(X); && \text{l'ensemble des fonctions mesurables essentiellement bornées sur } X.\\
&b(a; x) = 0; && a \leq a_0\ (a; x) \in X;\\
&b(a; x) > 0; && a > a_0\ (a; x) \in X;\\
&\liminf_{a \to +\infty} b(a; l(a; x)) \geq b > 0; && \text{pour tout } x:
\end{aligned}$$

Ici, a_0 représente le seuil en dessous duquel les cellules ne peuvent se diviser. La dernière condition sur b signifie que les "vieilles" cellules continuent à se diviser avec un taux positif.

Les conditions imposées sur μ sont les suivantes

$$\begin{array}{ll} \mu \in L^1_{Loc}(X) & \text{l'ensemble des fonctions mesurables} \\ & \text{et essentiellement bornées sur un sous-ensemble compact de } X, \\ \mu(a;x) \geq 0 & \text{pour } (a;x) \in X: \end{array}$$

Soit $d(a;x) = b(a;x) + \mu(a;x)$, nous supposons également qu'il existe une constante d_1, avec $0 < d_1 \leq +1$ telle que $\lim_{a \to 1} d(a + \varphi; l(\varphi; x)) = d_1$ uniformément en a et x. De plus il existe une constante M telle que pour tout a et x

$$\int_0^1 |d(a + \varphi; l(\varphi; x)) - d_1| \leq M.$$

Cette dernière hypothèse signifie que la probabilité qu'une cellule atteigne l'âge a sans mourir ou se diviser décroît plus ou moins exponentiellement si a devient grand.

La condition de bord (1.9) représente le fait que la mère d'âge a et de taille 2x donne naissance à deux filles d'âge 0 et de taille x.

L'explication du facteur 4 dans la condition de bord est donnée dans l'article de Bell et Anderson [18].

1.4.6 Un modèle de population cellulaire structuré en âge avec une phase de repos

Gyllenberg et Webb en 1987 dans [51] et Arino et al. [10] ont étudié un modèle de population cellulaire structurée en âge avec une phase de repos.

Il s'agit du système d'équations aux dérivées partielles suivant

$$\begin{array}{lcl} \frac{\partial}{\partial t}p(t;a) + \frac{\partial}{\partial a}p(t;a) & = & -(\bar{\mu}(a) - \varphi(a))\, p(t;a) + \gamma(a)n(t;a), \\ \frac{\partial}{\partial t}n(t;a) + \frac{\partial}{\partial a}n(t;a) & = & \varphi(a)p(t;a) - \gamma(a)n(t;a); \\ p(t;0) & = & 2\int_0^{a_1} \bar{\mu}(a)p(t;a)da, \text{ pour } t \geq 0, \\ n(t;0) & = & 0, \text{ pour } t \geq 0, \\ p(0;a) & = & \acute{A}(a); \text{ pour } \acute{A} \in X,\ a \in (0;a_1); \\ n(0;a) & = & \tilde{A}(a), \text{ pour } \tilde{A} \in X,\ a \in (0;a_1); \end{array} \tag{1.11}$$

où $X = L^1(0; a_1)$ et $p(t; a)$ et $n(t; a)$ sont les densités des cellules respectivement proliférantes et au repos.

Nous notons a_1 l'âge maximum de la division des cellules.

Dans ce modèle, le ‡ux cellulaire entre les deux phases peut se faire à n'importe quel âge.

Nous supposons ici que la division est la seule cause de perte des cellules. De plus toutes les cellules …lles naissent dans la phase de prolifération.

1.4.7 Un modèle de population cellulaire structuré en taille avec une phase de repos

Quelques auteurs dont Gyllenberg et Webb en 1990 [53], 1991 [54], ainsi que Rossa en 1995 [99], [100], ont étudié des modèles de population structurée en taille avec une phase de prolifération et une phase de repos.

Soit $0 < x_0 < x_1 < 2x_0$ et soit $X = L^1(\frac{x_0}{2}; x_1)$, nous considérons le modèle suivant

$$\begin{aligned}
\frac{@}{@t}p(t;x) + \frac{@}{@x}(°(x)p(t;x)) &= ¡\,(¯(x) + ¹(x))\,p(t;x) + 4¯(2x)p(t;2x) \\
&\quad ¡\,¾(x)p(t;x) + ¿(x)n(t;x), \\
\frac{@}{@t}n(t;x) &= ¡\,(º(x) + ¿(x))\,n(t;x) + ¾(x)p(t;x); \\
p(t;\frac{x_0}{2}) &= 0, \text{ pour } t \text{ ¸ } 0, \\
p(0;x) &= Á(x); \text{ pour } Á \text{ 2 } X,\ x \text{ 2 } (\frac{x_0}{2}; x_1); \\
n(0;x) &= Ã(x), \text{ pour } Ã \text{ 2 } X,\ x \text{ 2 } (\frac{x_0}{2}; x_1):
\end{aligned} \tag{1.12}$$

La fonction ° représente le taux de croissance.

La fonction ¯ représente le taux de division.

La fonction ¹ représente le taux de mortalité des cellules proliférantes.

La fonction º représente le taux de mortalité des cellules au repos.

Le ‡ux cellulaire entre les phases de repos et de prolifération se fait avec des taux dépendant de la taille ¾ et ¿. Les cellules au repos ne grandissent pas et ne se divisent pas.

1.4.8 Un modèle de population cellulaire structuré en maturité avec une phase de repos

Dyson et al. ont étudié un modèle de population cellulaire structuré en maturité avec une phase de repos en 2000 dans [37]. Le modèle est le suivant.

Soit $X = C[0;1]$:

Soit $p(t;x)$ la densité de la population de cellules proliférantes structurées par la maturité de la cellule $x \in [0;1]$. La maturité peut être considérée comme le niveau de développement morphologique de la cellule et $n(t;x)$ la densité des cellules au repos

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial t}p(t;x) + \frac{\partial}{\partial x}(xp(t;x)) &= (\mu(x) - \gamma(x))\,p(t;x) + \alpha(x)n(t;x);\\
\frac{\partial}{\partial t}n(t;x) + \frac{\partial}{\partial x}(xn(t;x)) &= \gamma(x)p(t;x) - (\delta(x) + \alpha(x))\,n(t;x);\\
p(0;x) &= \acute{A}(x);\ \text{pour } \acute{A} \in X,\ x \in [0;1];\\
n(0;x) &= \tilde{A}(x),\ \text{pour } \tilde{A} \in X,\ x \in [0;1]:
\end{aligned}$$

Les fonctions μ, γ, α, δ sont continues. De plus, $\gamma(0) > 0$, $\alpha(0) > 0$, $\delta(0) \geq 0$.

La fonction μ représente le taux combiné de prolifération et de mortalité des cellules proliférantes.

La fonction δ représente le taux de mortalité des cellules au repos.

La fonction γ représente le taux de transition de la phase de prolifération vers la phase de repos.

La fonction α représente le taux de transition de la phase de repos vers la phase de prolifération.

1.5 Présentation de notre travail

Le modèle que nous considérons dans ce travail est structuré en âge et maturité avec deux phases distinctes du cycle cellulaire: une phase de repos et une phase de prolifération.

Les modèles de populations biologiques structurées en âge et maturité sont apparus dans divers contextes, il y a plus de trente ans. A notre connaissance, les premiers à étudier de tels modèles sont Key…tz en 1968 dans [67], Pollard en 1973 dans [92], Henry en 1976 dans [62] et Mackey et Dörmer 1982 dans [78]. Le modèle de Mackey et Dörmer est appliqué à la

population de cellules précurseurs erythroïdes proliférant chez les rats, les cochons d'Inde, et plus particulièrement les précurseurs neutrophiliques (globules blancs) chez les humains. Les auteurs parviennent dans cet article à montrer une cohérence entres leurs résultats théoriques et des résultats expérimentaux.

Il faut attendre cependant dix ans pour que ce modèle soit étudié de façon plus approfondie. Au début des années 90, il fait l'objet d'une étude numérique intensive par Rey et Mackey en 1992 [95], 1993 [96], 1995 [97], [98], et par Crabb et al. en 1996 [26] et [27]. Dans leurs travaux, les auteurs mettent en évidence l'apparition d'un comportement chaotique pour certaines valeurs des paramètres de l'équation. Toutefois, en dépit des études numériques et d'analyses locales, ils ne fournissent pas de résultats analytiques concernant le comportement asymptotique.

En 1994, Mackey et Rudnicki [80] considèrent une généralisation du modèle de Rey et Mackey [95], [96]. Ils tiennent compte, en e¤et, non seulement de la phase de prolifération, mais aussi d'une phase de repos. Ils obtiennent alors le système d'équations aux dérivées partielles suivant :

$$\frac{@p}{@t} + \frac{@p}{@a} + \frac{@(Vp)}{@m} = ¡ °p; \tag{1.13}$$

$$\frac{@n}{@t} + \frac{@n}{@a} + \frac{@(Vn)}{@m} = ¡ (± + ¯)n; \tag{1.14}$$

où $p(t; m; a)$; (resp. $n(t; m; a)$) représente la densité des cellules dans la phase de prolifération, (resp. dans la phase de repos), dépendant du temps t, de l'âge a et de la maturité m. Les fonctions $°$ et $±$ représentent le taux de mortalité des cellules dans chacune des phases respectives. La fonction $¯$, qui peut dépendre de la population totale $\overline{N}(t) = \int_0^{1}\int_0^{+1} n(t; m; a)dadm$ des cellules de la phase de repos, représente le taux de réintroduction de ces cellules dans la phase de prolifération. La fonction V représente la vitesse de maturation des cellules (tous les détails des variables et des fonctions ainsi que les conditions au bord et les conditions initiales sont présentés dans le paragraphe suivant).

En intégrant par rapport à l'âge et en utilisant la méthode des caractéristiques, le système (1.13)-(1.14) d'équations aux dérivées partielles devient un système d'équations aux dérivées partielles à retards structuré par la maturité (la méthode est décrite dans le chapitre 2).

Après avoir montré l'existence et l'unicité des solutions du système, les auteurs donnent une condition su¢sante pour obtenir la stabilité asymptotique. En 1998, les mêmes auteurs [81] démontrent un nouveau critère de stabilité globale adapté à ce modèle.

En 1996, Dyson et al. [31], [32] reprennent l'équation décrivant les cellules dans la phase de repos du modèle de Mackey et Rudnicki dans le cas particulier où la maturité ¼ ¡ ¿ ± g ¡1(m) est indépendante de ¿ et vaut ®m, avec 0 < ® < 1. L'équation aux dérivées partielles est alors de la forme suivante:

$$\frac{@u}{@t} + \frac{@(V u)}{@m} = f(u(t ¡ ¿; ®m)); \text{ pour } t ¸ 0 \text{ et } m 2 [0; 1]; \tag{1.15}$$

avec la condition initiale u(t; m) = '(t; m), pour t 2 [¡¿; 0] et m 2 [0; 1]. Ils démontrent un résultat d'invariance, de comportement asymptotique et d'instabilité.

L'organisation de notre travail se présente de la façon suivante. Dans un premier temps (chapitre 2), nous reprenons le modèle de Mackey et Rudnicki. Nous nous intéressons d'abord au cas où le taux de réintroduction ¯ des cellules dans la phase de repos vers la phase de prolifération ne dépend que de la maturité (cas linéaire). Nous montrons un résultat d'existence et d'unicité des solutions du système. Puis nous prouvons que la population cellulaire dépend fortement des cellules de "petite maturité" (cellules souches). Ce dernier résultat s'avère important dans le cas non linéaire (cas où ¯ dépend de la population totale $N(t; m) = \int_0^{+1} n(t; m; a)\, da$ des cellules dans la phase de repos) que nous traitons dans le paragraphe suivant. Il permet en e¤et de démontrer que l'instabilité de la population est liée à l'état initial des cellules souches. Plus précisément, si l'apport en cellule de faible maturité est su¢sant (ce qui correspond au cas normal de production de cellules sanguines), alors la population totale est stable. Par contre, si l'apport de cellules souches est insu¢sant (ce qui correspond à une production anormale provenant d'anomalies comme l'anémie aplasique) alors le comportement de la population est instable et ne parvient pas à se stabiliser au cours du temps.

Dans le chapitre 3, nous considérons le cas où le temps de division des cellules dans la phase de prolifération dépend de leur maturité m. Nous supposons que plus une cellule est de

”petite maturité” plus sa phase de prolifération est grande. Inversement, plus une cellule est proche de sa maturité maximum plus la vitesse de prolifération est rapide. Nous supposons de plus que les vitesses de maturation des cellules sont di¤érentes dans les deux phases. A travers ce nouveau modèle, nous tentons de décrire le cycle cellulaire dans la moelle osseuse de façon plus proche de la réalité. Après avoir exposé ce modèle en détail, nous montrons que le lien entre les cellules souches et les cellules de plus grande maturité existe et que le comportement, stable ou instable, de la population dépend étroitement de l’état de la population des ”petites cellules”.

Dans le chapitre 4, nous construisons un modèle di¤érent des deux précédents. Nous supposons que les cellules se divisent de façon inégale et que le temps de prolifération reste constant. Après avoir décrit ce nouveau modèle, nous mettons en évidence l’existence d’un opérateur de Markov dans la phase de repos. Cet opérateur permet alors d’établir un résultat de stabilité globale des solutions du système.

En…n, dans le dernier chapitre, nous exposons les outils mathématiques qui nous ont été utiles dans notre travail à savoir, la théorie des semi-groupes et la théorie des opérateurs de Markov.

Dans ce qui suit, nous présentons la structure générale du modèle que nous étudierons dans les autre chapitres. Les conditions au bord ainsi que d’autres hypothèses feront l’objet de changements dans les di¤érents chapitres.

1.6 Présentation générale du modèle étudié dans cette thèse

Nous rappelons que dans notre modèle les cellules peuvent être proliférantes ou au repos, nous considérons également ici une population de cellules capables à la fois de proliférer et de maturer. Chaque phase est représentée par une équation aux dérivées partielles.

1.6.1 Phase de prolifération

Après être entrée dans la phase de prolifération, une cellule se divise après un temps ¿.

- Dans les chapitres 2 et 4, nous supposerons que ¿ est …xe (indépendant de la maturité).

Figure~1-6: Exemple de fonction V avec $V(x) = x^2 \sqrt{1 ¡ x}$

- Dans le chapitre 3, ¿ sera considérée comme une fonction dépendant de la maturité m de la cellule.

La phase de prolifération est composée de quatre sous-phases : G_1 la phase pré-synthétique, S la phase de synthèse de l'ADN, G_2 la phase post-synthétique et M la phase mitotique (voir l'introduction générale pour les explications détaillées).

La densité des cellules de la phase de prolifération est notée p(t; m; a), où :

- t > 0 représente le temps,
- m 2 (0; 1) la maturité, et
- a 2 [0; ¿] leur âge dans le cycle.

Les cellules des deux types (au repos et proliférantes) maturent avec une vitesse V (m). Nous supposons que V : [0; 1] ! [0; 1) est une fonction continûment di¤érentiable telle que V (m) > 0 pour tout m 2 (0; 1), et V (0) = V (1) = 0 (un exemple de fonction V est donné dans la Figure 1-6). Nous supposons aussi que les cellules dans la phase active meurent à un taux ° dépendant de la maturité m.

La fonction p satisfait l'équation suivante

$$\frac{@p}{@t} + \frac{@p}{@a} + \frac{@(Vp)}{@m} = ¡ °p \tag{1.16}$$

avec la condition initiale

$$p(0;m;a) = ¡(m;a) \quad \text{pour } (m;a) \ 2 \ (0;1) £ [0;¿]: \tag{1.17}$$

Nous dé…nissons la densité des cellules proliférantes à un temps donné t et à un niveau de maturité m comme suit

$$P(t;m) = \int_0^{¿} p(t;m;a)\,da:$$

1.6.2 Phase de repos

Juste après la division, les deux cellules …lles rejoignent la phase de repos appelée aussi phase G_0. Une fois dans cette phase, elles peuvent soit retourner dans la phase de prolifération et achever le cycle, soit mourir avant de …nir le cycle en restant indé…niment au repos. La fonction $n(t;m;a)$ représente la densité des cellules dans cette phase.

Nous notons

$$N(t;m) = \int_0^{+1} n(t;m;a)\,da;$$

la densité des cellules de maturité m dans la phase de repos.

Le nombre total de cellules au repos à tout âge et maturité est donné par

$$\overline{N}(t) = \int_0^{1} N(t;m)\,dm:$$

Nous considérons ici deux causes de diminution :

(a) la première perte est la mortalité des cellules à un taux ± qui dépend seulement de la maturité de chacune des cellules.

(b) la seconde perte est la ré-introduction de la cellule dans la phase de prolifération avec un taux ¯ (Figure 1-7).

Dans le chapitre 2 nous supposerons tout d'abord que ¯ ne dépend que de la maturité m de la cellule (cas linéaire), puis dans le second paragraphe nous considèrerons ¯ comme étant

une fonction de m et de N(t; m) (cas non-linéaire).

Dans le chapitre 4 nous supposerons que ¯ dépend de m et du nombre total $\overline{N}$ des cellules dans la phase de repos. Nous supposerons aussi que ¯ est croissante en fonction de $\overline{N}$.

L'équation de conservation est

$$\frac{@n}{@t} + \frac{@n}{@a} + \frac{@(V\,n)}{@m} = ¡\,(± + ¯)n \tag{1.18}$$

avec la condition initiale

$$n(0; m; a) = ¨(m; a) \quad \text{pour } (m; a) \;2\; (0; 1) \;£\; [0; +1) \tag{1.19}$$

et

$$\lim_{a\,!\,+1} ¨(m; a) = 0: \tag{1.20}$$

Nous supposons que ¨ et ¯ sont des fonctions continues.

1.6.3 Conditions aux limites

Les conditions aux limites seront di¤érentes selon les hypothèses que nous e¤ectuons sur la division des cellules.

Dans les chapitres 2 et 3 nous supposons que les cellules se divisent de façon égale en donnant deux cellules ...lles parfaitement identiques.

Dans le chapitre 4 nous supposons que la cellule se divise de façon inégale.

Cas où la division est égale avec ¿ constant

Le ‡ux cellulaire entre les deux phases est donné par le système

$$\begin{cases} n(t; m; 0) = 2p(t; g^{¡1}(m); ¿)(g^{¡1})^{0}(m); \qquad \text{pour } m \cdot g(1); \\ p(t; m; 0) = \displaystyle\int_{0}^{+1} ¯(m)n(t; m; a)da = ¯(m)N(t; m); \end{cases} \tag{1.21}$$

où g(m) représente la maturité des deux cellules ...lles quand m est la maturité de la cellule mère et ¯ dépendant de m seulement ou bien de m et N(t; m) suivant le cas (linéaire ou

Figure~1-7: Représentation des pertes dans le cycle cellulaire

Figure~1-8: Exemple de fonction g avec $g(x) = \frac{1}{3}\arcsin x$

non-linéaire) considéré.

Nous supposons que g : [0;1] ! [0;1] est une fonction continue telle que g 2 C^1[0;1), $g^0(m) > 0$ et g(m) · m; pour m 2 (0;1) (un exemple de fonction g est donné dans la ...gure 1-8).

Nous supposons aussi que $g^{i\,1}(m) = 1$; pour $m > g(1)$.

La première équation décrit l'entrée des deux cellules ...lles dans la phase de repos juste après la division de leur mère. La deuxième équation représente le passage des cellules au repos dans la phase proliférante.

Cas où la division est égale avec ¿ dépendant de la maturité

Les conditions aux limites pour le cas où ¿ dépend de la maturité m sont plus complexes que lorsque ¿ est constante. Nous les détaillons dans le chapitre 3.

Cas où la division est inégale

La première condition de bord décrit biologiquement le fait qu'une mère peut se diviser d'une façon inégale

$$n(t;m;0) = 2\int_0^1 p(t;x;¿)k(x;m)\,dx; \tag{1.22}$$

avec m représentant la maturité des cellules ...lles à l'âge a = 0 et x la maturité de la cellule mère au point de division (appelé cytocinèse). La fonction m 7! k(x; m) est la densité de maturité d'une cellule ...lle en supposant que la mère possède la maturité x. La fonction k est supposée positive, continue et satisfait

$$\int_0^1 k(x;m)\,dm = 1; \quad \text{pour tout } x \ 2\ (0;1): \tag{1.23}$$

De plus, nous supposons qu'il existe $\cdot_1$ et $\cdot_2$ avec $0 < \cdot_1 < \cdot_2 < 1$ tels que

$$k(x;m) = 0; \quad \text{pour } m \cdot \cdot_1 x \text{ ou } \cdot_2 x \cdot m: \tag{1.24}$$

Ceci signi...e que la maturité d'une cellule ...lle ne peut être ni trop petite, ni trop grande (un exemple de fonction k est donné dans la ...gure 1-9).

La seconde condition au bord

$$p(t;m;0) = \int_0^{+1} ¯(\overline{N}(t);m)n(t;m;a)\,da = ¯(\overline{N}(t);m)N(t;m): \tag{1.25}$$

Elle représente le ‡ux externe de la population depuis le compartiment de repos vers le compartiment de prolifération, le cas linéaire pour lequel ¯ ne dépend que de m s'écrit de façon analogue.

Figure~1-9: Exemple de support d'une fonction k

Chapitre 2

Cas du retard constant et de division égale

2.1 Cas linéaire

2.1.1 Introduction

Dans [80] et [81], les principaux résultats concernent la stabilité globale, ce qui correspond au cas normal de production sanguine. Dans [32], les auteurs ont étudié le problème dans le cas particulier où la maturité ¼ ¡ ¿ ± g ¡ 1(m) est indépendante de ¿ et vaut ®m, avec 0 < ® < 1. Ils ont obtenu des résultats de comportement asymptotique des solutions en fonction de la condition initiale.

Notre principal objectif, dans cette section, est d'obtenir des résultats analogues pour une situation plus générale.

Nous commençons par le cas linéaire, où ¯ ne dépend que de la maturité m, nous présenterons le cas non linéaire ¯ ´ ¯(N), où N est la population totale des cellules au repos, dans le paragraphe suivant.

2.1.2 Equations décrivant le modèle

Nous reprenons les notations données dans le chapitre 1. Les équations décrivant le modèle sont

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} + \frac{\partial (V(m)p)}{\partial m} = -\gamma(m)p; \tag{2.1}$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} + \frac{\partial (V(m)n)}{\partial m} = -(\pm(m) + \bar{\gamma}(m))\, n: \tag{2.2}$$

Nous rappelons l'hypothése faite dans le chapitre 1, que toutes les cellules maturent avec la même vitesse $V(m)$. Nous supposons aussi que V satisfait les conditions :

$$V \in C^1[0;1); \quad V(0) = 0; \quad V(1) = 0;$$

et pour $m \in (0;1)$,

$$V(m) > 0; \quad \int_0^m \frac{ds}{V(s)} = +1 \quad \text{et} \quad \int_m^1 \frac{ds}{V(s)} < +1,$$

(un exemple de telle fonction V est donné par la figure 1-6).

Remarquons que la quantité $\int_{m_1}^{m_2} \frac{dx}{V(x)}$ représente le temps nécessaire à une cellule pour passer de la maturité m_1 à la maturité m_2 (voir Remarque 2.1.1).

Nous supposons que les fonctions γ, $\pm$ et $\bar{\gamma}$ sont continues.

Nous définissons

$$N(t;m) = \int_0^{+1} n(t;m;a)da;$$

la densité par rapport à un niveau d'âge arbitraire dans la phase de repos.

Le flux cellulaire entre les deux phases est donné par le système suivant

$$\begin{cases} n(t;m;0) = 2p(t;g^{-1}(m);\xi)(g^{-1})'(m); & \text{pour } m \leq g(1); \\ p(t;m;0) = \displaystyle\int_0^{+1} \bar{\gamma}(m)n(t;m;a)da = \bar{\gamma}(m)N(t;m); \end{cases} \tag{2.3}$$

où $g(m)$ représente la maturité des deux cellules …lles quand m est la maturité de la cellule mère, $g : [0;1] \to [0;1]$ est une fonction continue telle que:

$$g \in C^1[0;1); \qquad \text{et}$$
$$g(m) \leq m; \quad g'(m) > 0; \quad \text{pour } m \in (0;1).$$

Sans perdre de généralité et pour des raisons mathématiques, nous supposons que

$$\lim_{m \to 1} g'(m) = +\infty :$$

Nous pouvons poser alors que

$$g^{-1}(m) = 1; \quad \text{pour } m > g(1):$$

La première équation du systéme (2.3) décrit l'entrée des deux cellules …lles dans la phase de repos juste après la division de leur mère. La deuxième équation représente le passage des cellules de la phase de repos dans la phase proliférante.
Les conditions initiales sont données par

$$\begin{cases} p(0;m;a) = \varphi(m;a); & \text{pour } (m;a) \in [0;1] \times [0;\tau]; \\ n(0;m;a) = \psi(m;a); & \text{pour } (m;a) \in [0;1] \times [0;+\infty); \end{cases} \tag{2.4}$$

avec $\varphi \in C([0;1] \times [0;\tau])$, $\psi \in C([0;1] \times [0;+\infty))$ et $\lim_{a \to +\infty} \psi(m;a) = 0$.
Nous considérons le flot $\varphi_s : [0;1) \to [0;1)$, $s \in \mathbb{R}$, solution de l'équation différentielle

$$\begin{cases} \dfrac{du}{ds}(s) = V(u(s)), & s \in \mathbb{R}; \\ u(0) = m; \end{cases} \tag{2.5}$$

qui représente l'évolution de la maturité des cellules à partir d'une maturité initiale m. Nous avons $\varphi_0(m) = m$, $\varphi_s(0) = 0$, $\varphi_s(m) \in (0;1)$; pour $s \in \mathbb{R}$ et $m \in (0;1)$.

Remarque 2.1.1 En fait, φ_s peut s'écrire explicitement pour $s \leq 0$ sous la forme

$$\varphi_s(m) = h^{-1}(h(m)e^s); \quad \text{pour } m \in [0;1), \tag{2.6}$$

Figure~2-1:

où $h : [0;1) \to [0;1)$ est la fonction dé...nie par

$$h(m) = \begin{cases} \exp\left(-\int_m^1 \frac{ds}{V(s)}\right); & \text{pour } m \in (0;1); \\ 0; & \text{pour } m = 0. \end{cases} \tag{2.7}$$

En e¤et, la fonction $h : [0;1) \to [0;1)$ donnée par l'expression (2.7) est continue strictement croissante et satisfait

$$h(0) = 0 \quad \text{et} \quad \lim_{m \to 1} h(m) = 1.$$

Donc, h est une bijection de $[0;1)$ à valeurs dans $[0;1)$.

Soient $s \in (-1;0]$ et $m \in [0;1)$. En posant $\xi = \varphi_y(m)$ on obtient $d\xi = V(\varphi_y(m))dy = V(\xi)dy$. Ainsi,

$$\int_{\varphi_s(m)}^m \frac{d\xi}{V(\xi)} = \int_s^0 dy = -s.$$

Cette dernière égalité permet de remarquer que $\int_{\varphi_s(m)}^m \frac{d\xi}{V(\xi)}$ représente le temps $-s$ que met une cellule pour passer de la maturité $\varphi_s(m)$ à la maturité m. La phase de prolifération ainsi que l'évolution de la maturité dans cette phase sont illustrées dans la Figure ??.

Nous avons alors

$$\begin{aligned} h^{-1}(h(m)e^s) &= h^{-1}\left(\exp\left(-\int_m^1 \frac{d\xi}{V(\xi)}\right) e^s\right); \\ &= h^{-1}\left(\exp\left(-\int_m^1 \frac{d\xi}{V(\xi)} - \int_{\varphi_s(m)}^m \frac{d\xi}{V(\xi)}\right)\right); \\ &= h^{-1}\left(\exp\left(-\int_{\varphi_s(m)}^1 \frac{d\xi}{V(\xi)}\right)\right); \\ &= h^{-1}(h(\varphi_s(m))) = \varphi_s(m). \end{aligned}$$

D'où l'expression (2.6). Un exemple de fonction h se trouve dans la ...gure 2-2

Soit $\varphi : \mathbb{R} \to \mathbb{R}^+$ la fonction dé...nie par

$$\varphi(s) = \begin{cases} h^{-1}(e^s) & \text{si } s \leq 0; \\ 1 & \text{si } s \geq 0. \end{cases} \tag{2.8}$$

Figure~2-2: Un exemple de fonction h avec $V(x) = x^2 \sqrt{1 - x}$

Nous remarquons que ! est une solution de (2.5), que $\varphi_s(m) < !(s)$; pour $s \in \mathbb{R}$ et $m \in [0;1)$ et que $\lim_{m \to 1} \varphi_s(m) = !(s)$, pour tout $s \in \mathbb{R}$.

En intégrant les équations (2.1) et (2.2) par rapport à l'âge a et en utilisant la condition (2.3), nous obtenons le résultat suivant.

Proposition 1 Soit $m \in (0;1)$ et $t \geq 0$.

La population totale $N(t;m) = \int_0^{+\infty} n(t;m;a)da$ des cellules de maturité m dans la phase de repos satisfait les équations suivantes :

(i) Si $0 \leq t \leq \infty$, alors

$$\frac{\partial}{\partial t} N(t;m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)N(t;m)) = -[\pm(m) + \bar{\ }(m)]N(t;m) + f_1(t;m); \qquad (2.9)$$

où

$$f_1(t;m) = 2(g^{-1})'(m) \cdot (g^{-1}(m);t) - (\varphi_{-t} \pm g^{-1}(m); \infty - t);$$

et

$$»(m;t) = \exp\left[¡ \int_0^t °(¼_{¡s}(m)) + V^0(¼_{¡s}(m))ds \right] : \tag{2.10}$$

(ii) Si $t ¸ ¿$, alors

$$\frac{@}{@t}N(t;m) + \frac{@}{@m}(V(m)N(t;m)) = ¡ [±(m) + ¯(m)]N(t;m) + f_2(m;N^¿(t;m)); \tag{2.11}$$

avec

$$f_2(m;x) = 2(g^{¡1})^0(m)¯(¼_{¡¿} ± g^{¡1}(m))»(g^{¡1}(m);¿)x; \text{ pour } x \ 2 \ R;$$

et

$$\begin{cases} N_¿(t;m) = N(t ¡ ¿;¼_{¡¿}(m)); \\ N^¿(t;m) = N\left(t ¡ ¿;¼_{¡¿} ± g^{¡1}(m)\right) = N_¿(t;g^{¡1}(m)): \end{cases} \tag{2.12}$$

De même la population totale $P(t;m) = \int_0^¿ p(t;m;a)da$ des cellules de maturité m dans la phase de prolifération satisfait les équations suivantes :

(iii) Si $0 · t · ¿$, alors

$$\frac{@}{@t}P(t;m) + \frac{@}{@m}(V(m)P(t;m)) = ¡ °(m)P(t;m) + ¯(m)N(t;m) + f_3(t;m); \tag{2.13}$$

avec

$$f_3(t;m) = ¡ »(m;t)¡(¼_{¡t}(m);¿ ¡ t):$$

(iv) Si $t ¸ ¿$, alors

$$\frac{@}{@t}P(t;m) + \frac{@}{@m}(V(m)P(t;m)) = ¡ °(m)P(t;m) + ¯(m)N(t;m) + f_4(m;N^¿(t;m)); \tag{2.14}$$

où

$$f_4(m;x) = ¡ »(m;¿)¯(¼_{¡¿}(m))x, \text{ pour } x \ 2 \ R:$$

Remarque 2.1.2 Nous pouvons remarquer que $»(m;t)$ dé...ni par (2.10), peut également s'écrire

$$»(m;t) = \frac{V(¼_{¡t}(m))}{V(m)} \exp\left(¡ \int_{¼_{¡t}(m)}^m \frac{°(y)}{V(y)}dy \right) ; \tag{2.15}$$

la démonstration est indiquée en détail dans la preuve du lemme 4.1.1 du chapitre 4.

Preuve de la Proposition. Nous intégrons tout d'abord l'équation (2.1) par rapport à l'âge a dans la phase de prolifération entre 0 et ¿ :

$$\frac{@P}{@t} + \frac{@(VP)}{@m} = ¡ °(m)P ¡ fp(t;m;¿) ¡ p(t;m;0)g: \tag{2.16}$$

Le terme p(t; m; 0) est donné explicitement par la condition au bord (2.3). D'autre part, la solution générale de (2.1) est donnée par la formule

$$p(t;m;a) = \begin{cases} p(0;¼_{¡t}(m);a ¡ t)»(m;t); & \text{pour } 0 \cdot t < a; \\ p(t ¡ a;¼_{¡a}(m);0)»(m;a); & \text{pour } a \cdot t; \end{cases} \tag{2.17}$$

où »(m; t) est donné par (2.15).

En e¤et, les courbes caractéristiques associées à l'équation (2.1) sont représentées par les équations di¤érentielles

$$\frac{da}{dt} = 1; \tag{2.18}$$

et

$$\frac{dm}{dt} = V(m): \tag{2.19}$$

Elles sont donc données par les expressions

$$a ¡ t = c;$$

et

$$m = ¼_t(m_0);$$

où c 2 R et m_0 2 [0; 1] sont des constantes. Le long de ces courbes caractéristiques nous dé…nissons pour c 2 R,

$$\mu(s) = p(s;¼_s(m_0);s + c); \quad \text{pour } s ¸ t_c;$$

où $t_c = \max\{0; -c\}$.

En dérivant par rapport à s; nous obtenons,

$$\mu'(s) = -\left[V'(\varphi_s(m_0)) + \gamma(\varphi_s(m_0))\right]\mu(s); \quad \text{pour } s \geq t_c:$$

En intégrant de t_c à t, il vient

$$\mu(t) = \mu(t_c)\exp\left(-\int_{t_c}^{t}\left[V'(\varphi_s(m_0)) + \gamma(\varphi_s(m_0))\right]ds\right); \quad \text{pour } t \geq t_c: \qquad (2.20)$$

Puisque nous avons $a - t = c$, il vient deux cas :

- Premier cas : si $a > t \geq 0$, alors $t_c = 0$ et (2.20) s'écrit

$$\mu(t) = \mu(0)\exp\left(-\int_{0}^{t}\left[V'(\varphi_s(m_0)) + \gamma(\varphi_s(m_0))\right]ds\right); \quad \text{pour } t \geq 0:$$

Autrement dit,

$$p(t;m;a) = p(0;\varphi_{-t}(m);a-t)\Theta(m;t); \quad \text{pour } a > t \geq 0;$$

où Θ est donné par (2.15).

- Deuxième cas : si $t \geq a > 0$, alors $t_c = -c$ et (2.20) s'écrit

$$\mu(t) = \mu(-c)\exp\left(-\int_{-c}^{t}\left[V'(\varphi_s(m_0)) + \gamma(\varphi_s(m_0))\right]ds\right); \quad \text{pour } t \geq -c:$$

Autrement dit,

$$p(t;m;a) = p(t-a;\varphi_{-a}(m);0)\Theta(m;a); \quad \text{pour } t \geq a > 0:$$

Ce qui aboutit à l'expression (2.17).

Nous pouvons en déduire alors l'expression de $p(t;m;\cdot)$ dans (2.16), et finalement obtenir les équations (2.13)-(2.14).

Nous procédons de la même façon pour la phase de repos, et nous obtenons sans difficulté les équations (2.9)-(2.11). ¤

Notons que, pour t 2 [0; ¿], les équations (2.13)-(2.14) et (2.9)-(2.11) contiennent la condition initiale ¡, et leurs solutions deviennent conditions initiales respectivement pour (2.11) et (2.14) dans le cas où t ¸ ¿.

De plus, les solutions de (2.9)-(2.11) sont indépendantes des solutions de (2.13)-(2.14), et les solutions de (2.9)-(2.11) sont des termes forçant de (2.13)-(2.14). Nous remarquons également que

$$f_2(m; N^{¿}(t; m)) = 0; \text{ pour } m \text{ ¸ } g(1):$$

Dans ce chapitre, notre objectif est de prouver que sous certaines conditions l'unicité des solutions dépend seulement des cellules souches. Nous concentrons alors notre étude sur l'intervalle de maturité [0; g(1)].

Soient m_0 2 (0; g(1)) et $¿_0 = \sup_{m > m_0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right)$.

Si $\lim_{m \to 0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +1$; alors m_0 peut être choisi égal à zéro.

Nous supposons jusqu'à la ...n de ce paragraphe que

$$¿ > ¿_0: \tag{2.21}$$

Alors, le terme de dépendance non-locale $\left[¼_{¿} \pm g^{-1}(m) \right]$ satisfait les propriétés

$$\begin{cases} ¼_{¿} \pm g^{-1}(m) < m; & \text{pour } m \text{ 2 } [m_0; g(1)]; \\ ¼_{¿} \pm g^{-1}(m) \cdot !(¡¿) < g(1); & \text{pour } m \text{ 2 } [0; g(1)]: \end{cases}$$

Nous allons donner une forme intégrée des équations (2.13)-(2.14) et (2.9)-(2.11).

Soit A : D(A) µ C [0; g(1)] ! C [0; g(1)] l'opérateur dé...ni par

$$\begin{aligned} D(A) = \{ & u \text{ 2 } C[0; g(1)], u \text{ est di¤érentiable sur } (0; g(1)], u' \text{ 2 } C(0; g(1)], \\ & \lim_{m \to 0} V(m) u'(m) = 0 \text{ g}; \end{aligned}$$

et

$$Au(m) = \begin{cases} ¡(´(m) + V'(m))\, u(m) \text{ ¡ } V(m) u'(m); & \text{si } m \text{ 2 } (0; g(1)], \\ ¡(´(0) + V'(0))\, u(0); & \text{si } m = 0, \end{cases}$$

où ´ = ± + ¯ pour la phase de repos, et ´ = ° pour la phase de prolifération.

Proposition 2 L'opérateur A est le générateur in...nitésimal du semi-groupe $(S(t))_{t \geq 0}$ dé...ni pour Ã 2 C [0; g(1)], m 2 [0; g(1)] et t ¸ 0, par

$$(S(t)Ã)(m) = \exp\left(\int_0^t \left(\frac{\partial}{\partial m}\left(h^{-1}(m)e^{-s}\right) + V'\left(h^{-1}(m)e^{-s}\right)\right)ds\right) \times Ã\left(h^{-1}(m)e^{-t}\right). \tag{2.22}$$

Preuve. Soit B : D_B ½ C [0; g(1)] ! C [0; g(1)] l'opérateur dé...ni par

$$D(B) = \{u \in C[0;g(1)],\ u \text{ est différentiable sur } (0;g(1)],\ u' \in C(0;g(1)],\ \lim_{m \to 0} V(m)u'(m) = 0\};$$

et

$$Bu(m) = \begin{cases} -V(m)u'(m); & \text{si } m \in (0;g(1)], \\ 0; & \text{si } m = 0. \end{cases} \tag{2.23}$$

Nous démontrons le lemme suivant.

Lemme 2.1.3 L'opérateur B dé...ni par (2.23) sur le domaine D (B) est le générateur in-...nitésimal d'un semi-groupe de contraction linéaire sur C [0; g(1)].

Preuve du lemme. (Méthode identique à celle exposée par Dyson et al. dans [32]) Nous devons prouver que pour une fonction w 2 C [0; g(1)] donnée, et pour un réel ¸ > 0 donné, il existe une unique fonction u 2 D (B) telle que

$$(I - \lambda B)u = w; \tag{2.24}$$

où I est l'opérateur identité, et que

$$\|u\|_1 \leq \|w\|_1;$$

où la norme $\|\cdot\|_1$ est dé...nie par

$$\|u\|_1 = \sup_{0 \leq m \leq g(1)} |u(m)|.$$

Résoudre (2.24) revient à trouver $u \in C[0;g(1)]$ solution de l'équation différentielle

$$\begin{cases} u(m) + \nu V(m)u'(m) = w(m), & \text{pour } 0 < m \leq g(1); \\ u(0) = w(0). \end{cases} \tag{2.25}$$

Les solutions de l'équation différentielle (2.25) sont les fonctions

$$u(m) = \exp\left(-\int_{g(1)}^{m} \frac{ds}{\nu V(s)}\right)\left(k + \int_{g(1)}^{m} \frac{w(s)}{\nu V(s)} \exp\left(\int_{g(1)}^{s} \frac{d\xi}{\nu V(\xi)}\right) ds\right),$$

pour $0 < m \leq g(1)$, et pour $k \in \mathbb{R}$.

Soit la fonction h_ν définie par

$$h_\nu(m) = \begin{cases} \exp\left(\int_{g(1)}^{m} \frac{ds}{\nu V(s)}\right); & \text{pour } m \in (0;g(1)]; \\ 0; & \text{pour } m = 0. \end{cases}$$

h_ν est continue sur $[0;g(1)]$ et de classe C^1 sur $(0;g(1)]$ et nous avons $h'_\nu(m) = \frac{h_\nu(m)}{\nu V(m)}$ sur $(0;g(1)]$. Il suit que

$$\begin{aligned} \int_{g(1)}^{m} \frac{h_\nu(s)}{\nu V(s)} ds &= \int_{g(1)}^{m} h'_\nu(m); \\ &= h_\nu(m) - h_\nu(g(1)). \end{aligned}$$

Donc lorsque $m \to 0$, $\int_{g(1)}^{m} \frac{h_\nu(s)}{\nu V(s)} ds \to -h_\nu(g(1)) = -1$. Par conséquent $\frac{h_\nu(s)}{\nu V(s)} \in L^1(0;g(1))$.
De plus, comme $h_\nu(0) = 0$, la fonction u donnée par l'équation

$$u(m) = \frac{1}{h_\nu(m)}\left(k + \int_{g(1)}^{m} \frac{w(s)}{\nu V(s)} h_\nu(s) ds\right), \text{ pour } m \in (0;g(1)],$$

est bornée si et seulement si

$$k = \int_{0}^{g(1)} \frac{w(s)}{\nu V(s)} h_\nu(s) ds.$$

Par conséquent, l'unique solution possible de l'équation (2.25) est

$$\begin{cases} u(m) = \dfrac{1}{h_{\lambda}(m)} \left(\displaystyle\int_0^m \dfrac{w(s)}{\lambda V(s)} h_{\lambda}(s)ds \right), \text{ pour } 0 < m \leq g(1); \\ u(0) = w(0): \end{cases}$$

De plus, si la fonction $u \in D_B$, alors

$$\begin{aligned} |u(m)| &\leq \frac{|w|_1}{h_{\lambda}(m)} \left(\int_0^m \frac{h_{\lambda}(s)ds}{\lambda V(s)} \right) = |w|_1, \text{ pour tout } m \in (0; g(1)]; \\ |u(0)| &= |w(0)|: \end{aligned}$$

Donc, $|u|_1 \leq |w|_1$.

Finalement, nous remarquons que $C^1[0; g(1)] \subset D_B$, et que $D_B \subset C[0; g(1)]$. Puisque $C^1[0; g(1)]$ est dense dans $C[0; g(1)]$, nous avons bien la densité de D_B dans $C[0; g(1)]$. Ce qui conclut la preuve du lemme. ¤

Pour terminer la preuve de la proposition, nous démontrons le lemme suivant.

Lemme 2.1.4 Si $\tilde{A} \in D_B$,

$$\lim_{t \to 0^+} \frac{\tilde{A}\left(h^{-1}\left(h(m)e^{-t}\right)\right) - \tilde{A}(m)}{t} = -V(m)\tilde{A}'(m).$$

Preuve du lemme. En faisant le changement de variable

$$y = h^{-1}\left(h(m)e^{-t}\right);$$

dans (2.7) nous obtenons

$$\begin{aligned} t &= \ln\left(\frac{h(m)}{h(y)}\right); \\ &= \int_y^m \frac{ds}{V(s)}: \end{aligned}$$

Par conséquent,

$$\lim_{y \to m} \frac{\tilde{A}(y) - \tilde{A}(m)}{y - m} \cdot \left(\frac{y - m}{\displaystyle\int_y^m \frac{ds}{V(s)}} \right) = -V(m)\tilde{A}'(m).$$

Ce qui conclut la preuve du lemme. ¤

Il suit que le semi-groupe engendré par B est

$$(T(t)\tilde{A})(m) = \tilde{A}\,\mathbf{i}_{h^{i1}}\,\mathbf{i}_{h(m)e^{it}}\text{¢¢}:$$

D'après la dé...nition de l'opérateur A; nous avons

$$Au(m) = \begin{cases} \text{¡}\,(\text{´}(m) + V^{0}(m))\,u(m) \text{¡}\, Bu(m); & \text{si } m \ 2\ (0;g(1)], \\ \text{¡}\,(\text{´}(0) + V^{0}(0))\,u(0); & \text{si } m = 0, \end{cases}$$

avec ¡ (´(:) + V^{0}(:)) 2 C [0; g(1)].

Le lemme suivant nous permet d'achever la démonstration de la proposition.

Lemme 2.1.5 [32] Si T(t) est le semi-groupe linéaire engendré dans C [0; g(1)] par l'opérateur B, alors le semi-groupe engendré par l'opérateur B + ¯I; où ¯ 2 C [0; g(1)]; est dé...ni par

$$(S(t)\tilde{A})(m) = \exp\left(\int_0^t (T(s)\bar{\ })(m)ds\right)(T(t)\tilde{A})(m):$$

Preuve du lemme.

Il su¢t de montrer que

$$(B + \bar{\ }I)\tilde{A}(m) = \lim_{t\,!\,0^+} \frac{(S(t)\tilde{A})(m) \text{¡}\, \tilde{A}(m)}{t} \text{ pour } \tilde{A}\ 2\ D_B. \qquad (2.26)$$

Or, d'après la dé...nition du semi-groupe S(t), nous avons

$$
\begin{aligned}
\frac{(S(t)\tilde{A})(m) - \tilde{A}(m)}{t} &= \frac{1}{t}\exp\left(\int_0^t (T(s)^{-})(m)ds\right)(T(t)\tilde{A})(m) - \tilde{A}(m); \\
&= \frac{1}{t}\exp\left(\int_0^t (T(s)^{-})(m)ds\right)(T(t)\tilde{A})(m) \\
&\quad - \frac{1}{t}\exp\left(\int_0^t (T(s)^{-})(m)ds\right)\tilde{A}(m) \\
&\quad + \frac{1}{t}\exp\left(\int_0^t (T(s)^{-})(m)ds\right)\tilde{A}(m) - \frac{1}{t}\tilde{A}(m); \\
&= \exp\left(\int_0^t (T(s)^{-})(m)ds\right)\left(\frac{(T(t)\tilde{A})(m) - \tilde{A}(m)}{t}\right) \\
&\quad + \frac{1}{t}\left(\exp\left(\int_0^t (T(s)^{-})(m)ds\right)\tilde{A}(m) - \tilde{A}(m)\right):
\end{aligned}
$$

Donc en passant à la limite quand $t \to 0^+$, nous avons le premier terme de droite qui tend vers $(-I)\tilde{A}(m)$ et le deuxième terme qui tend vers $B\tilde{A}(m)$. D'où le résultat. ¤

Il suit que l'opérateur A est le générateur in...nitésimal du semi-groupe S(t) donné par (2.22). Ce qui achève la preuve de la proposition. ¤

2.1.3 Existence et unicité de solutions

L'opérateur A dé...ni dans le paragraphe précédent nous permet d'obtenir une représentation intégrale des solutions des équations (2.14) et (2.11) par un semi-groupe. Ainsi, pour la phase de prolifération nous avons

$$
\begin{aligned}
P(t;m) = {} & \tilde{A}\left(\xi;\varphi_{(t-\xi)}(m)\right)\exp\left(\int_\xi^t \left(\lambda_\circ(\varphi_s(m)) + V^0(\varphi_s(m))\right)ds\right) \\
& + \int_\xi^t N(s;\varphi_{(t-s)}(m))^{-}\left(\varphi_{(t-s)}(m)\right) \\
& \quad \exp\left(-\int_0^{t-s}\left(\lambda_\circ(\varphi_\tau(m)) + V^0(\varphi_\tau(m))\right)d\tau\right)ds \\
& + \int_\xi^t f_4(\varphi_{(t-s)}(m)); N_\xi(s;\varphi_{(t-s)}(m)) \\
& \quad \exp\left(-\int_0^{t-s}\left(\lambda_\circ(\varphi_\tau(m)) + V^0(\varphi_\tau(m))\right)d\tau\right)ds;
\end{aligned}
$$

pour $t \geq \tau$ et $P(t;m) = \tilde{A}(t;m)$ pour $t \in [0;\tau]$, et $m \in [0;g(1)]$:

Pour la phase de repos, nous avons

$$\begin{cases} N(t;m) = \Big[\varphi_{\tau;\mu_{i(t-\tau)}}(m)\Big] \exp\Big[\int_0^{t-\tau} \big(-(\mu_{i\,s}(m)) + \bar{\beta}(\mu_{i\,s}(m))\\ \quad + V'(\mu_{i\,s}(m))\,ds\big) + \int_\tau^t f_2\big(\mu_{i(t-s)}(m); N^{\tau}(s;\mu_{i(t-s)}(m))\big)\Big] \\ \quad \exp\Big[\int_0^{t-s} \big(-(\mu_{i\,\xi}(m)) + \bar{\beta}(\mu_{i\,\xi}(m)) + V'(\mu_{i\,\xi}(m))\,d\xi\big)\Big]\,ds; \end{cases} \tag{2.27}$$

pour $t \geq \tau$ et $N(t;m) = \varphi(t;m)$; pour $t \in [0;\tau]$ et $m \in [0;g(1)]$:

Puisque la solution de (2.9)-(2.11) est indépendante de la solution de (2.13)-(2.14) , et la solution de (2.9)-(2.11) est un terme forçant de (2.13)-(2.14) , nous ne nous intéressons qu'aux résultats concernant la phase de repos. Les résultats concernant la phase de prolifération en découlent directement.

Proposition 3 (Existence et unicité) Il existe une solution unique de (2.27) avec la condition initiale $\varphi \in C([0;\tau] \times [0;g(1)])$.

Preuve. La preuve se fait de façon identique à celle présentée dans [80]. Nous ne la présentons pas ici. Toutefois, nous la détaillons dans le cas chapitre 4, quand la division des cellules est inégale (voir preuve du théorème 15).

Remarque 2.1.6 En fait, sous la condition (2.21) nous obtenons plus que l'unicité. Autrement dit, l'unicité des solutions dépendent des cellules de petites maturité (cellules souches). C'est ce résultat que nous exposons dans ce qui suit.

Auparavant, nous montrons le lemme suivant.

Lemme 2.1.7 Soit $m_0 \in (0;g(1))$, $\tau_0 = \sup_{m>m_0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)}\right)$ et $\tau_1 = \int_{m_0}^{1} \frac{ds}{V(s)}$. Alors, nous avons

(i) $\tau_0 < \tau_1$,

(ii) $m_0 < \beta(-\tau)$ si et seulement si $\tau < \tau_1$.

Preuve. (i) est vérifiée de façon triviale.

(ii) D'après la définition de $\beta(-\tau)$ donnée par (2.8) et la définition de $h(m_0)$ donnée par

(2.7) nous avons

$$
\begin{aligned}
m_0 < !(¡¿) \quad &, \; m_0 < h^{¡1}(e^{¡¿}); \\
&, \; h(m_0) \leq e^{¡¿}; \\
&, \; \exp\Big(¡ \int_{m_0}^{1} \frac{ds}{V(s)}\Big) < e^{¡¿}; \\
&, \; ¡ \int_{m_0}^{1} \frac{ds}{V(s)} < ¡¿; \\
&, \; ¿ < ¿_1:
\end{aligned}
$$

¤

Théorème 2.1.8 Soit $m_0 \; 2 \; (0; g(1))$. Supposons que $N_1(t;m)$ et $N_2(t;m)$ soient solutions de l'équation (2.27) avec les fonctions initiales $'_1$ et $'_2$ respectivement. Supposons qu'il existe $¿ \; 2 \; (¿_0; ¿_1)$ et $b \; 2 \; (m_0; !(¡¿))$ tels que $'_1(t;m) = '_2(t;m)$ pour $m \; 2 \; [0;b]$ et $t \; 2 \; [0;¿]$. Alors, il existe $\bar{t} > ¿$ tel que $N_1(t;m) = N_2(t;m)$ pour tout $m \; 2 \; [0;g(1)]$ et $t \; ¸ \; \bar{t}$.

Preuve. Le Lemme 2.1.7 nous permet de dire que $¿_0 < ¿_1$ et $m_0 < !(¡¿)$ et donc d'avoir l'existence de $¿$ et de b. Les solutions de (2.27) peuvent être reformulées comme suit

$$
\begin{aligned}
N(t;m) = \; & N\Big(s + ¿; ¼_{¡(t¡s¡¿)}(m)\Big) \exp\Big(¡ \int_0^{t¡s¡¿} \big(±(¼_{¡¾}(m)) + ¯(¼_{¡¾}(m)) \\
& + V'(¼_{¡¾}(m))\big) d¾\Big) + \int_{s+¿}^{t} f_2\Big(¼_{¡(t¡¾)}(m); N^{¿}(¾; ¼_{¡(t¡¾)}(m))\Big) £ \\
& \exp\Big(¡ \int_0^{t¡¾} \big(±(¼_{¡&}(m)) + ¯(¼_{¡&}(m)) + V'(¼_{¡&}(m))\big) d&\Big) d¾;
\end{aligned}
$$

pour $m \; 2 \; [0;g(1)]$, $s \; ¸ \; 0$ et $t \; ¸ \; s + ¿$.

Nous prouvons d'abord que $N_1(t;m) = N_2(t;m)$ pour $m \; 2 \; [0;b]$ et $t \; ¸ \; 0$.

Soient $m \; 2 \; [0;b]$ et $t \; ¸ \; ¿$; alors nous avons

$$
¼_{¡(t¡¿)}(m) \; \cdot \; m:
$$

Donc

$$
'_1\Big(¿; ¼_{¡(t¡¿)}(m)\Big) = '_2\Big(¿; ¼_{¡(t¡¿)}(m)\Big).
$$

Supposons que t 2 [¿; 2¿] et s 2 [¿; t], alors s ¡ ¿ 2 [0; ¿] et en utilisant le fait que ¿ > ¿0 nous obtenons sans di¢culté l'inégalité suivante

$$¼_{i¿} ± g^{i1} ± ¼_{i(t i s)}(m) \cdot ¼_{i¿} ± g^{i1}(m) < m \cdot b:$$

Par conséquent

$$N_1 \left[s ¡ ¿; ¼_{i¿} ± g^{i1} ± ¼_{i(t i s)}(m) \right] = N_2 \left[s ¡ ¿; ¼_{i¿} ± g^{i1} ± ¼_{i(t i s)}(m) \right];$$

et d'après (3.22), nous obtenons l'égalité

$$N_1 t; m) = N_2(t; m)$$

pour m 2 [0; b] et t ¸ 0.

Remarquons maintenant que $\int_m^{g^{i1}(m)} \frac{ds}{V(s)} = \ln \frac{h\left[g^{i1}(m)\right]}{h(m)}$, pour m > 0.

En e¤et par la dé...nition de h(m) donnée par (2.7), nous avons

$$\begin{aligned} \ln \frac{h\left[g^{i1}(m)\right]}{h(m)} &= \ln h\left[g^{i1}(m)\right] ¡ \ln h(m); \\ &= ¡ \int_{g^{i1}(m)}^{1} \frac{ds}{V(s)} + \int_m^{1} \frac{ds}{V(s)}; \\ &= \int_m^{g^{i1}(m)} \frac{ds}{V(s)}: \end{aligned}$$

Considérons la suite $(t_n)_{n2N}$ dé...nie par

$$t_0 = ¿ \quad \text{et} \quad t_{n+1} = t_n + \ln \left[\frac{h\left[¼_{i¿} ± g^{i1} \right]^{i(n+1)}(b)}{h\left[(¼_{i¿} ± g^{i1})^{in}(b) \right]} \right] + 2¿: \tag{2.28}$$

Alors,

$$t_{n+1} = ¡ \ln \left[\frac{h(b)}{h\left[(¼_{i¿} ± g^{i1})^{i(n+1)}(b) \right]} \right] + (2n + 3)¿: \tag{2.29}$$

En effet

$$t_0 = \tau,$$

$$t_1 = -\ln\left[\frac{h((b))}{h\left(\left(\frac{1}{\tau}\right)\pm g^{-1}\right)^{-1}(b)}\right] + 3\tau:$$

Supposons que (2.29) soit vérifiée pour un entier $n \in \mathbb{N}$, montrons qu'elle est vérifiée au rang $n + 1$. D'après (2.28) et par l'hypothèse de récurrence,

$$t_{n+1} = t_n + \ln\left[\frac{h\left(\left(\frac{1}{\tau}\right)\pm g^{-1}\right)^{(n+1)}(b)}{h\left(\left(\frac{1}{\tau}\right)\pm g^{-1}\right)^{n}(b)}\right] + 2\tau;$$

$$= -\ln\left[\frac{h(b)}{h\left(\left(\frac{1}{\tau}\right)\pm g^{-1}\right)^{(n)}(b)}\right] + (2n+1)\tau +$$
$$\ln\left[\frac{h\left(\left(\frac{1}{\tau}\right)\pm g^{-1}\right)^{(n+1)}(b)}{h\left(\left(\frac{1}{\tau}\right)\pm g^{-1}\right)^{n}(b)}\right] + 2\tau;$$

$$= -\ln\left[\frac{h(b)}{h\left(\left(\frac{1}{\tau}\right)\pm g^{-1}\right)^{(n+1)}(b)}\right] + (2n+3)\tau:$$

Notons que la suite $\left(\left(\frac{1}{\tau}\right)\pm g^{-1}\right)^{n}(b)\Big)_{n\in\mathbb{N}}$ est croissante puisque $\tau > \tau_0$.
En effet, la relation $\tau > \tau_0$ implique

$$\tau > \int_b^{g^{-1}(b)} \frac{ds}{V(s)};$$

soit

$$e^{-\tau} < \frac{h(b)}{h(g^{-1}(b))};$$

et alors

$$h^{-1}\left(h(g^{-1}(b))e^{-\tau}\right) < b;$$

d'où

$$\left(\left(\frac{1}{\tau}\right)\pm g^{-1}\right)^{-1}(b) < b:$$

Il n'est alors pas difficile d'en déduire que la suite $\left(\left[\varphi_{\varepsilon}\pm g^{-1}\right](b)\right)_{n\in\mathbb{N}}$ est croissante.
Nous notons également que $(t_n)_{n\in\mathbb{N}}$ est aussi croissante.
Nous allons prouver par récurrence l'assertion suivante

$$(H_n) : \begin{cases} \left[\varphi_{\varepsilon}\pm g^{-1}\right](b) \cdot \ell(\varepsilon) \Rightarrow & N_1(t;m) = N_2(t;m); \\ & \text{pour } m \in \left[0;\left[\varphi_{\varepsilon}\pm g^{-1}\right](b)\right] \\ & \text{et } t \geq t_n - \varepsilon. \end{cases}$$

Tout d'abord, (H_0) est vraie de façon triviale.
Supposons que (H_n) est vraie pour un $n \in \mathbb{N}$. Supposons que $\left[\varphi_{\varepsilon}\pm g^{-1}\right](b) \cdot \ell(\varepsilon)$, $m \in \left[0;\left[\varphi_{\varepsilon}\pm g^{-1}\right](b)\right]$ et $t \geq t_{n+1} - \varepsilon$. Alors $t \geq t_n + \varepsilon$; et pour $i = 1;2$, nous avons,

$$\begin{aligned} N_i(t;m) = {} & N_i\left(t_n + \varepsilon;\varphi_{\varepsilon(t-t_n-\varepsilon)}(m)\right) \exp\left(\frac{1}{2}\int_0^{t-t_n-\varepsilon} \left(\pm(\varphi_{\varepsilon\tau}(m)) + \bar{\ }(\varphi_{\varepsilon\tau}(m))\right.\right. \\ & \left.\left. + V^0(\varphi_{\varepsilon\tau}(m))\right) d\tau\right) + \int_{t_n+\varepsilon}^{t} f_2\left(\varphi_{\varepsilon(t-\tau)}(m); N_i^{\varepsilon}(\tau;\varphi_{\varepsilon(t-\tau)}(m))\right) \times \\ & \exp\left(\frac{1}{2}\int_0^{t-\tau}\left(\pm(\varphi_{\varepsilon\sigma}(m)) + \bar{\ }(\varphi_{\varepsilon\sigma}(m)) + V^0(\varphi_{\varepsilon\sigma}(m))\right) d\sigma\right) d\tau. \end{aligned}$$

Grâce à (2.28) nous obtenons

$$e^{\varepsilon(t-t_n-\varepsilon)} \cdot \frac{\left[\varphi_{\varepsilon}\pm g^{-1}\right](b)}{\left[(\varphi_{\varepsilon}\pm g^{-1})^{\varepsilon(n+1)}\right](b)}.$$

En effet, nous avons supposé que

$$t \geq t_{n+1} - \varepsilon.$$

Ce qui donne,

$$\varepsilon(t - t_n - \varepsilon) \cdot t_n + 2\varepsilon - t_{n+1};$$

donc

$$\varepsilon(t - t_n - \varepsilon) \cdot \ln\left[\frac{\left[\varphi_{\varepsilon}\pm g^{-1}\right](b)}{\left[(\varphi_{\varepsilon}\pm g^{-1})^{\varepsilon(n+1)}\right](b)}\right];$$

et en utilisant la dé...nition de la suite donnée en (2.28), nous obtenons

$$\exp(\,\text{¡}\,(t\,\text{¡}\,t_n\,\text{¡}\,\text{¿})) \cdot \frac{h^{3}\left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}_{\text{¡}n}}(b)}{h\,(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1})^{\text{¡}(n+1)}(b)}:$$

D'où le résultat.

Par conséquent,

$$\begin{aligned}\text{¼}_{\text{¡}(t\,\text{¡}\,t_n\,\text{¡}\,\text{¿})}(m) = {} & h^{\text{¡}1}\left(h(m)e^{\text{¡}(t\,\text{¡}\,t_n\,\text{¡}\,\text{¿})}\right)^{\text{¢}};\\ & \cdot\; h^{\text{¡}1}\left(h(m)\frac{h^{3}\left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}_{\text{¡}n}}(b)}{h\,(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1})^{\text{¡}(n+1)}(b)}\right)^{\text{¢}};\end{aligned}$$

et puisque $m \in \left[0;\left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}_{\text{¡}(n+1)}}(b)\right]$;

$$\begin{aligned}\text{¼}_{\text{¡}(t\,\text{¡}\,t_n\,\text{¡}\,\text{¿})}(m) \cdot {} & h^{\text{¡}1}\left(h\left(\left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}_{\text{¡}(n+1)}}(b)\right)\frac{h^{3}\left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}_{\text{¡}n}}(b)}{h\,(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1})^{\text{¡}(n+1)}(b)}\right)^{\text{¢}};\\ & \cdot\; \left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}_{\text{¡}n}}(b):\end{aligned}$$

Et ainsi,

$$N_1\left(t_n + \text{¿};\text{¼}_{\text{¡}(t\,\text{¡}\,t_n\,\text{¡}\,\text{¿})}(m)\right)^{\text{¢}} = N_2\left(t_n + \text{¿};\text{¼}_{\text{¡}(t\,\text{¡}\,t_n\,\text{¡}\,\text{¿})}(m)\right)^{\text{¢}}:$$

D'autre part, pour $t_n + \text{¿} \cdot \text{¾} \cdot t$ nous avons,

$$\begin{aligned}\left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}}\left(\text{¼}_{\text{¡}(t\,\text{¡}\,\text{¾})}(m)\right)^{\text{¢}} \cdot {} & \left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}}(m);\\ & \cdot\; \left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}}\left(\left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}_{\text{¡}(n+1)}}(b)\right);\\ & \cdot\; \left(\text{¼}_{\text{¡¿}} \pm g^{\text{¡}1}\right)^{\text{¢}_{\text{¡}n}}(b);\end{aligned}$$

et $\text{¾}\,\text{¡}\,\text{¿} \geq t_n \geq t_n\,\text{¡}\,\text{¿}$. Alors,

$$N_1^{\text{¿}}\left(\text{¾};\text{¼}_{\text{¡}(t\,\text{¡}\,\text{¾})}(m)\right)^{\text{¢}} = N_2^{\text{¿}}\left(\text{¾};\text{¼}_{\text{¡}(t\,\text{¡}\,\text{¾})}(m)\right)^{\text{¢}}:$$

Par conséquent,

$$N_1(t;m) = N_2(t;m); \quad \text{pour } m \in \left[0; \left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \Phi_{\gamma(n+1)}(b)\right] \text{ et } t \geq t_{n+1} - \varepsilon.$$

Il n'est pas difficile de vérifier qu'il existe $M \in \mathbb{N}$ tel que

$$\left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \Phi_{\gamma M}(b) < \ell(\alpha - \varepsilon) \cdot \left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \Phi_{\gamma(M+1)}(b).$$

Alors, pour $m \in [0; \ell(\alpha - \varepsilon)]$ et $\tau \geq t_M$, nous avons,

$$\begin{aligned}
\left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \Phi_{\gamma(t-\tau)}(m)^{\frac{1}{\gamma}} &\leq \left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} (m); \\
&\leq \left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \left(\Phi_{\gamma(M+1)}(b)\right)^{\frac{1}{\gamma}}; \\
&\leq \left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \Phi_{\gamma M}(b).
\end{aligned}$$

D'autre part, si $t \geq t_M + \varepsilon - \ln\left[\left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \Phi_{\gamma M}(b)\right]$ et $m \in [0; \ell(\alpha - \varepsilon)]$, alors

$$\Phi_{\gamma(t-t_M-\varepsilon)}(m) \leq \left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \Phi_{\gamma M}(b).$$

et donc,

$$\begin{aligned}
N_1(t;m) = N_2(t;m); \quad &\text{pour } m \in [0; \ell(\alpha - \varepsilon)] \text{ et} \\
&t \geq t_M + \varepsilon - \ln\left[\left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \Phi_{\gamma M}(b)\right].
\end{aligned}$$

Pour achever la preuve, il suffit de remarquer que si nous prenons $m \in [0; g(1)]$ alors $\left(\frac{\alpha}{\gamma - \delta g'(1)}\right)^{\frac{1}{\gamma}} \Phi_{\gamma(t-\tau)}(m)^{\frac{1}{\gamma}} \in [0; \ell(\alpha - \varepsilon)]$ et $\Phi_{\gamma(t-\tau)}(m) \in [0; \ell(\alpha - \varepsilon)]$. Nous procédons alors de la même façon que ci-dessus. Ainsi, il existe $\bar{t} > \varepsilon$ tel que $N_1(t;m) = N_2(t;m)$ pour tout $m \in [0; g(1)]$ et $t \geq \bar{t}$ ¤

Corollaire 2.1.9 Soit $m_0 \in (0; g(1))$. Soit $N(t;m)$ une solution de l'équation (2.27) pour la condition initiale φ définie sur $[0;b] \times [0;\varepsilon]$. Supposons qu'il existe $\varepsilon \in (\varepsilon_0;\varepsilon_1)$ et $b \in (m_0; \ell(\alpha - \varepsilon))$ tels que $\varphi(t;m) \geq 0$, pour $m \in [0;b]$ et pour $t \in [0;\varepsilon]$. Alors, il existe $\bar{t} > \varepsilon$ tel que $N(t;m) \geq 0$ pour tout $m \in [0; g(1)]$ et $t \geq \bar{t}$.

Ce Corollaire permet de dire que si l'apport initial des cellules de petite maturité ($m \in [0; b]$) est nulle, alors à partir d'un certain temps $\bar{t}$, toute la population de cellules s'effondrera vers zéro.

Remarque 2.1.10 Si $\lim_{m \to 0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +\infty$, alors le résultat du théorème 2.1.8 est vrai avec $m_0 = 0$ et $\lambda > \lambda_0$.

Nous donnons quelques exemples de cette dernière situation.

Exemple 2.1.11 Supposons que $V(s) \underset{s \to 0}{\sim} \alpha s^p$, où $\alpha > 0$ et $p \in \mathbb{N}^*$.
Cas où $p = 1$. Alors,

$$V(s) \underset{s \to 0}{\sim} \alpha s.$$

Par conséquent, l'intégrale $\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)}$ est de même nature pour la convergence que $\ln \left(\frac{g^{-1}(m)}{m} \right)$; lorsque $m \to +\infty$.
Or

$$\frac{g^{-1}(m)}{m} = \frac{g^{-1}(m) - g^{-1}(0)}{g(g^{-1}(m)) - g(0)}.$$

Nous posons

$$x = g^{-1}(m);$$

et donc

$$\lim_{x \to 0} \frac{x - 0}{g(x) - g(0)} = \frac{1}{g'(0)}.$$

Si $g'(0) = 0$, alors $\lim_{m \to 0} \frac{g^{-1}(m)}{m} = +\infty$.
Si $g'(0) > 0$; alors $\lim_{m \to 0} \frac{g^{-1}(m)}{m} < +\infty$.
Nous résumons cela par

$$\lim_{m \to 0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +\infty \quad \text{si et seulement si} \quad g'(0) > 0.$$

Cas où $p > 1$. Nous avons l'intégrale $\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)}$ de même nature pour la convergence que $\frac{1}{m^{p-1}} - \frac{1}{g^{-1}(m)^{p-1}}$; lorsque $m \to +\infty$.

Or,

$$\begin{aligned}\frac{1}{m^{p-1}} - \frac{1}{(g^{-1}(m))^{p-1}} &= \frac{g^{-1}(m)^{p-1} - m^{p-1}}{m^{p-1}(g^{-1}(m))^{p-1}};\\ &= \frac{g^{-1}(m)^{p-1} - g(g^{-1}(m))^{p-1}}{(g(g^{-1}(m)))^{p-1}(g^{-1}(m))^{p-1}}.\end{aligned}$$

Nous posons $x = g^{-1}(m)$. Alors,

$$\begin{aligned}\frac{1}{m^{p-1}} - \frac{1}{(g^{-1}(m))^{p-1}} &= \frac{x^{p-1} - (g(x))^{p-1}}{(xg(x))^{p-1}};\\ &= \frac{1}{(g(x))^{p-1}}\frac{x^{p-1} - (g(x))^{p-1}}{x^{p-1}};\\ &= \frac{1}{(g(x))^{p-1}}\left(1 - \left(\frac{g(x)}{x}\right)^{p-1}\right).\end{aligned}$$

Si $g'(0) \neq 1$, alors

$$\lim_{m \to 0} \int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} = +\infty.$$

Si $g'(0) = 1$ et g est de classe C^p en 0, alors

$$g(x) = x + \frac{x^2}{2!}g''(0) + \dots + \frac{x^p}{p!}g^{(p)}(0) + x^p\varepsilon(x). \tag{2.30}$$

Nous posons

$$\varphi(x) = \frac{x}{2!}g''(0) + \dots + \frac{x^{p-1}}{p!}g^{(p)}(0) + x^{p-1}\varepsilon(x);$$

et nous obtenons

$$\begin{aligned}\frac{x^{p-1} - g(x)^{p-1}}{(xg(x))^{p-1}} &= \frac{x^{p-1} - (x + x\varphi(x))^{p-1}}{(x^2 + x^2\varphi(x))^{p-1}};\\ &= \frac{1}{x^{p-1}}\left(\frac{1 - (1 + \varphi(x))^{p-1}}{(1 + \varphi(x))^{p-1}}\right).\end{aligned}$$

Par conséquent, $\lim_{m \to 0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +\infty$ si et seulement si

$$\lim_{x \to 0} \frac{1 - (1 + \alpha(x))^{p-1}}{x^{p-1}} < +\infty$$

Autrement dit $\lim_{m \to 0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +\infty$ si et seulement si

$$\lim_{x \to 0} \frac{\alpha(x)}{x^{p-1}} < +\infty :$$

C'est à dire

$$\lim_{x \to 0} \sum_{k=2}^{\infty} \frac{g^{(k)}(0)}{k! x^{p-k}} < +\infty .$$

Nous résumons cela par

Si $p > 1$, g est de classe C^p en 0 et $g^0(0) = 1$, alors,

$$\lim_{m \to 0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +\infty \quad \text{si et seulement si} \quad \lim_{x \to 0} \sum_{k=2}^{\infty} \frac{g^{(k)}(0)}{k! x^{p-k}} < +\infty .$$

En particulier, si $g(x) = x^p \varepsilon(x)$ (avec les notations de (2.30)) où $\lim_{x \to 0} \varepsilon(x) = 0$, alors $\lim_{m \to 0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +\infty$.

2.2 Cas non-linéaire

Dans ce paragraphe, nous supposons que le taux de ré-introduction $\bar{\ }$ des cellules de la phase de repos vers la phase de prolifération, dépend non seulement de la maturité m de chaque cellule mais également de la densité totale $N(t;m)$ des cellules dans la phase de repos. Toutes les autres hypothèses restent inchangées.

Les équations de conservation décrivant les deux phases sont

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} + \frac{\partial (V(m)p)}{\partial m} = -\gamma(m)p; \tag{2.31}$$

et

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} + \frac{\partial (V(m)n)}{\partial m} = \neg\,(\pm(m) + \bar{\ }(m; N(t;m)))\, n: \tag{2.32}$$

Nous rappelons que:

- $p(t;m;a)$ et $n(t;m;a)$ sont respectivement les densités de cellules proliférantes et au repos au temps t; à la maturité m et à l'âge a.
- Toutes les cellules maturent avec la même vitesse $V(m)$. Nous supposons que V satisfait les conditions: $V \in C^1[0;1)$, $V(0) = 0$, $V(1) = 0$, et pour $m \in (0;1)$, $V(m) > 0$, $\int_0^m \frac{dx}{V(x)} = +1$ et $\int_m^1 \frac{ds}{V(s)} < +1$ (un exemple de fonction V est donné dans la ...gure 1-6).
- $N(t;m) = \int_0^{+1} n(t;m;a)da$, pour $t \geq 0$ et $m \in [0;1]$.
- Le ‡ux cellulaire entre les deux phases est donné par le système

$$\begin{cases} n(t;m;0) = 2p(t;g^{\circ 1}(m);¿)(g^{\circ 1})'(m); & \text{pour } m \leq g(1); \\ p(t;m;0) = \int_0^{+1} \bar{\ }(m;N(t;m))n(t;m;a)da = \bar{\ }(m;N(t;m))N(t;m); \end{cases} \tag{2.33}$$

- $g(m)$ représente la maturité des deux cellules ...lles quand m est la maturité de la cellule mère, $g : [0;1] \to [0;1]$ est une fonction continue telle que $g \in C^1[0;1)$, $g'(m) > 0$ et $g(m) \leq m$, pour $m \in (0;1)$.
- Les conditions initiales sont

$$\begin{cases} p(0;m;a) = \neg(m;a); & \text{pour } (m;a) \in [0;1] \times [0;¿]; \\ n(0;m;a) = \ddot{\ }(m;a); & \text{pour } (m;a) \in [0;1] \times [0;+1); \end{cases} \tag{2.34}$$

avec $\neg \in C([0;1] \times [0;¿])$, $\ddot{\ } \in C([0;1] \times [0;+1))$ et $\lim_{a \to +1} \ddot{\ }(m;a) = 0$.
- Le ‡ot $¼_s : [0;1) \to [0;1)$, $s \in R$, solution de l'équation di¤érentielle

$$\begin{cases} \frac{du}{ds}(s) = V(u(s)), & s \in R; \\ u(0) = m; \end{cases} \tag{2.35}$$

est tel que $\varphi_0(m) = m$, $\varphi_s(0) = 0$, $\varphi_s(m) \in (0;1)$ pour $s \in \mathbb{R}$ et $m \in (0;1)$. Pour $s \in (-1;0]$, $\varphi_s(m)$ peut s'écrire

$$\varphi_s(m) = h^{-1}(h(m)e^s)\,; \quad m \in [0;1)\,, \tag{2.36}$$

où

$$h(m) = \begin{cases} \exp\left(-\int_m^1 \frac{ds}{V(s)}\right); & \text{pour } m \in (0;1)\,; \\ 0; & \text{pour } m = 0: \end{cases} \tag{2.37}$$

- Soit $\Phi : \mathbb{R} \to \mathbb{R}^+$ la fonction dé...nie par

$$\Phi(s) = \begin{cases} h^{-1}(e^s)\,; & \text{si } s \leq 0; \\ 1; & \text{si } s \geq 0: \end{cases} \tag{2.38}$$

Nous remarquons que Φ est une solution de (2.35) et que $\varphi_s(m) < \Phi(s)$; pour $s \in \mathbb{R}$ et $m \in [0;1)$.

Nous posons $P(t;m) = \int_0^{\infty} p(t;m;a)da$.

En intégrant (2.31) et (2.32) par rapport à l'âge et en utilisant la condition (2.33), nous obtenons le résultat suivant.

Proposition 4 Soient $m \in (0;1)$ et $t \geq 0$.

La population totale $N(t;m) = \int_0^{+1} n(t;m;a)da$ des cellules de maturité m dans la phase de repos satisfait les équations suivantes :

(i) Si $0 \leq t < \infty$; alors

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}N(t;m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)N(t;m)) = & -[\pi(m) + \bar{\mu}(m;N(t;m))]\,N(t;m) \\ & + f_1(t;m); \end{aligned} \tag{2.39}$$

avec

$$f_1(t;m) = 2(g^{-1})'(m)\,\Theta(g^{-1}(m);t)\,(\varphi_{-t} \circ g^{-1}(m);\infty - t); \tag{2.40}$$

et

$$\Theta(m;t) = \exp\left(-\int_0^t \Phi(\varphi_{-s}(m)) + V'(\varphi_{-s}(m))ds\right): \tag{2.41}$$

(ii) Si $t \geq \tau$, alors

$$\frac{\partial}{\partial t}N(t,m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)N(t,m)) = -[\pm(m) + \bar{\gamma}(m,N(t,m))]N(t,m) + f_2(m,N_\tau(t,m)), \tag{2.42}$$

avec

$$f_2(m,x) = 2(g^{-1})'(m)\beta(g^{-1}(m),\tau)\pounds \bar{\gamma}(\mu_{-\tau} \pm g^{-1}(m),x)x, \tag{2.43a}$$

et

$$\begin{cases} N_\tau(t,m) = N(t-\tau,\mu_{-\tau}(m)), \\ N_\tau(t,m) = N\left(t-\tau,\mu_{-\tau} \pm g^{-1}(m)\right) = N_\tau(t,g^{-1}(m)). \end{cases} \tag{2.44}$$

De même, la population totale $P(t,m) = \int_0^{+1} p(t,m,a)da$ des cellules de maturité m dans la phase de prolifération satisfait les équations suivantes :

(iii) Si $0 \leq t < \tau$, alors

$$\frac{\partial}{\partial t}P(t,m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)P(t,m)) = -\gamma(m)P(t,m) + \bar{\gamma}(m,N(t,m))N(t,m) + f_3(t,m), \tag{2.45}$$

avec

$$f_3(t,m) = -\beta(m,t)\,\mu_{-t}(m)\,\tau - t).$$

(iv) Si $t \geq \tau$, alors

$$\frac{\partial}{\partial t}P(t,m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)P(t,m)) = -\gamma(m)P(t,m) + \bar{\gamma}(m,N(t,m))N(t,m) + f_4(m,N_\tau(t,m)), \tag{2.46}$$

où

$$f_4(m,x) = -\beta(m,\tau)\bar{\gamma}(\mu_{-\tau}(m),x)x. \tag{2.47}$$

Preuve. La preuve est identique à celle présentée dans le cas linéaire (premier paragraphe, Proposition 1). ¤

Notons que, pour $t \in [0,\tau]$, les équations (2.45) et (2.39) contiennent la condition initiale μ et leurs solutions deviennent conditions initiales respectivement pour les équations (2.46) et (2.42) dans le cas où $t \geq \tau$.

De plus, les solutions de (2.39)-(2.42) sont indépendantes des solutions de (2.45)-(2.46), et deviennent des termes forçants des équations (2.45)-(2.46). Nous remarquons également que

$$f_2(m; N^{¿}(t; m)) = 0; \text{ pour } m \geq g(1):$$

Etant donné que notre objectif est de prouver que l'unicité et le comportement asymptotique des solutions ne dépendent que des cellules souches, nous concentrons alors notre étude sur l'intervalle des maturités $[0; g(1)]$.

Notons également que la quantité $\left(¼_{¡¿} \pm g^{¡1}(m)\right)^{¢}$ représente la maturité initiale de la cellule mère dans la phase de prolifération lorque la maturité de ses ...lles juste après la division est m.

2.2.1 Existence et unicité des solutions

Nous avons vu dans le paragraphe précédent que l'opérateur $A : D(A) \mu C[0; g(1)] \to C[0; g(1)]$ dé...ni par

$$\begin{aligned} D(A) = \{ & u \in C[0; g(1)], u \text{ est di¤érentiable sur } (0; g(1)], u' \in C(0; g(1)], \\ & \lim_{m \to 0} V(m)u'(m) = 0 \} ; \end{aligned}$$

et

$$Au(m) = \begin{cases} -(\pm(m) + V'(m))u(m) - V(m)u'(m); & \text{si } m \in (0; g(1)], \\ -(\pm(0) + V'(0))u(0); & \text{si } m = 0, \end{cases}$$

est le générateur in...nitésimal du semi-groupe $(S(t))_{t \geq 0}$ dé...ni pour $Ã \in C[0; g(1)]$, $m \in [0; g(1)]$ et $t \geq 0$, par

$$\begin{aligned} (S(t)Ã)(m) = & \exp\left(-\int_0^t \left(\pm\left(h^{¡1}(h(m)e^{¡s})\right) + V'\left(h^{¡1}(h(m)e^{¡s})\right)\right) ds\right) \times \\ & Ã\left(h^{¡1}(h(m)e^{¡t})\right): \end{aligned} \tag{2.48}$$

Cet opérateur A nous permet d'obtenir une représentation intégrale des solutions des équations (2.45)-(2.46) et (2.39)-(2.42). Pour les mêmes raisons que dans le cas linéaire, nous ne donnerons que la version intégrée des équations (2.39)-(2.42) correspondant à la phase de

repos. Nous notons

$$K(t;m) = \exp\left(-\int_0^t \pm(\varphi_{-\sigma}(m)) + V'(\varphi_{-\sigma}(m))d\sigma\right), \text{ pour } t \geq 0 \text{ et } m \in [0;g(1)]: \quad (2.49)$$

La version intégrée de l'équation (2.42) est alors l'équation

$$\begin{cases} N(t;m) = \begin{cases} \varphi_{-\tau;\varphi_{-(t-\tau)}(m)} K(t-\tau;m) \\ -\int_\tau^t K(t-s;m)N(s;\varphi_{-(t-s)}(m))^{-}(\varphi_{-(t-s)}(m);N(s;\varphi_{-(t-s)}(m)))ds \\ +\int_\tau^t K(t-s;m)f_2(\varphi_{-(t-s)}(m);N^{\tau}(s;\varphi_{-(t-s)}(m)))ds; \end{cases} \end{cases} \quad (2.50)$$

pour $t \geq \tau$ et $N(t;m) = \varphi(t;m)$ pour $t \in [0;\tau]$, et $m \in [0;g(1)]$:

Puisque les solutions de (2.39)-(2.42) sont indépendantes des solutions de (2.45)-(2.46) et que les solutions de (2.39)-(2.42) sont des termes forçant de (2.45)-(2.46), nous ne nous intéressons qu'aux résultats concernant la phase de repos. Les résultats concernant la phase de prolifération en découleront directement.

Nous faisons l'hypothèse suivante:

(H_1) Il existe une fonction $k : [0;g(1)] \to R^+$, continue telle que

$$|x_1^{-}(m;x_1) - x_2^{-}(m;x_2)| \leq k(m)|x_1 - x_2|, \; m \in [0;g(1)], \; x_1;x_2 \in R. \quad (2.51)$$

Proposition 5 (Existence et unicité) Sous la condition (H_1), l'équation (2.50) de condition initiale

$$\varphi \in C([0;\tau] \times [0;g(1)]);$$

admet une solution unique $N \in C([0;+1] \times [0;g(1)])$.

Preuve. Soit $T > \tau$. Nous considérons les opérateurs $G, H : X_T \to X_T$, avec $X_T = C([\tau;T] \times [0;g(1)])$ dé...nis par

$$G(N)(t;m) = \int_\tau^t K(t-s;m)N(s;\varphi_{-(t-s)}(m))^{-}(\varphi_{-(t-s)}(m);N(s;\varphi_{-(t-s)}(m)))ds; \quad (2.52)$$

et

$$H(N)(t;m) = \int_{¿}^{t} K(t ¡ s;m) f_2(¼_{¡(t¡s)}(m); N(s;¼_{¡(t¡s)}(m)))ds; \qquad (2.53)$$

pour $N \ 2 \ X_T$. L'équation (2.50) devient

$$N(t;m) + G(N)(t;m) = \left(' \left(¿;¼_{¡(t¡¿)}(m) \right) \right) K(t ¡ ¿;m) + H(N^{¿})(t;m). \qquad (2.54)$$

Supposons que $T = 2¿$.

Soit $(N_n)_{n2N}$ la suite de fonctions continues dé...nies, pour $t \ 2 \ [¿;2¿]$ et $m \ 2 \ [0;g(1)]$, par

$$N_0(t;m) = \left(' \left(¿;¼_{¡(t¡¿)}(m) \right) \right) K(t ¡ ¿;m) + H('^{¿})(t;m);$$

où

$$H('^{¿})(t;m) = \int_{¿}^{t} K(t ¡ s;m) f_2(¼_{¡(t¡s)}(m); '(s ¡ ¿;¼_{¡¿} \pm g^{¡1}(¼_{¡(t¡s)}(m))))ds;$$

et

$$N_n(t;m) = N_0(t;m) ¡ G(N_{n¡1})(t;m):$$

Remarquons que

$$K(t;m) = \exp\left(¡ \int_{¼_{¡t}(m)}^{m} \frac{\pm(¾) + V^{0}(¾)}{V(¾)} d¾ \right), \text{ pour } t \ ¸ \ 0 \text{ et } m \ 2 \ [0;g(1)]:$$

Donc il existe $® > 0$ tel que

$$|K(t;m)| \cdot ®; \text{ pour } t \ ¸ \ 0 \text{ et } m \ 2 \ [0;g(1)]:$$

En vertu de la continuité de $'$, K et f_2; il existe $M_0 \ ¸ \ 0$ tel que

$$\left\| N_0(s;¼_{¡(t¡s)}(m)) \right\| \cdot M_0; \quad \text{pour tout } t \ 2 \ [¿;2¿] \text{ et } m \ 2 \ [0;g(1)]:$$

Nous posons

$$® = \max_{m2[0;g(1)]} k(m); \qquad (2.55)$$

avec k dé...ni dans l'hypothèse (H_1). Nous obtenons alors

$$|N_1(t;m) - N_0(t;m)| = |G(N_0)(t;m)| \leq \alpha k \int_{\tau}^{t} \left| N_0(s;\varphi_{t-s}(m)) \right| ds.$$

Et donc,

$$|N_1(t;m) - N_0(t;m)| \leq \alpha k M_0 (t-\tau).$$

Dans le cas général, nous avons

$$N_n(t;m) - N_{n-1}(t;m) = G(N_{n-2})(t;m) - G(N_{n-1})(t;m).$$

Ainsi

$$|N_n(t;m) - N_{n-1}(t;m)| \leq \alpha k \int_{\tau}^{t} \left| N_{n-1}(s;\varphi_{t-s}(m)) - N_{n-2}(s;\varphi_{t-s}(m)) \right| ds.$$

Par récurrence, nous obtenons

$$|N_n(t;m) - N_{n-1}(t;m)| \leq \alpha^n k^n M_0 \frac{(t-\tau)^n}{n!}.$$

Par conséquent, la limite $N := \lim_{n \to \infty} N_n$ existe uniformément sur $[\tau;2\tau]$ et N est continue sur $[\tau;2\tau]$.

Pour montrer que N est solution de l'équation (2.50), nous introduisons la fonction v dé...nie par

$$v(t;m) = |N(t;m) - N_0(t;m) + G(N)(t;m)|.$$

Nous avons alors

$$\begin{aligned} v(t;m) &\leq |N(t;m) - N_{n+1}(t;m)| + |N_{n+1}(t;m) - N_0(t;m) + G(N)(t;m)|; \\ &\leq |N(t;m) - N_{n+1}(t;m)| + |-G(N)(t;m) + G(N_n)(t;m)|; \\ &\leq |N(t;m) - N_{n+1}(t;m)| + \alpha k \int_{\tau}^{t} \left| N(s;\varphi_{t-s}(m)) - N_n(s;\varphi_{t-s}(m)) \right| ds. \end{aligned}$$

De plus, nous avons

$$N(t;m) - N_n(t;m) = \sum_{p=n}^{\infty} (N_{p+1}(t;m) - N_p(t;m)).$$

Ce qui implique

$$\begin{cases} |N(t;m) - N_{n+1}(t;m)| \leq M_0 \sum_{p=n+1}^{\infty} \alpha^{p+1} k^{p+1} \dfrac{(t-\tau)^{p+1}}{(p+1)!}; \\ \left| \alpha k \int_{\tau}^{t} \left(N(s,\varphi_{t-s}(m)) - N_n(s,\varphi_{t-s}(m)) \right) ds \right| \leq M_0 \sum_{p=n}^{\infty} \alpha^{p+2} k^{p+2} \int_{\tau}^{t} \dfrac{(s-\tau)^{p+1}}{(p+1)!} ds. \end{cases}$$

Alors,

$$v(t;m) \leq 2M_0 \sum_{p=n}^{\infty} \frac{(\alpha k(t-\tau))^{p+2}}{(p+2)!}, \quad \text{pour } n \in \mathbb{N}.$$

En faisant tendre n vers $+\infty$, nous obtenons

$$v(t;m) = 0, \text{ pour } t \in [\tau;2\tau] \text{ et } m \in [0;g(1)].$$

Par conséquent, N est solution de (2.50) sur $[0;2\tau] \times [0;g(1)]$.

Pour montrer l'unicité, supposons que Z est aussi solution de l'équation (2.50). Alors,

$$|N(t;m) - Z(t;m)| \leq \alpha k \int_{\tau}^{t} \left| N(s,\varphi_{t-s}(m)) - Z(s,\varphi_{t-s}(m)) \right| ds.$$

Supposons que $t \in [\tau;2\tau]$ et $m \in [0;g(1)]$ sont fixés et considérons la fonction w définie pour $s \in [\tau;t]$ par

$$w(s) = \left| N(s,\varphi_{t-s}(m)) - Z(s,\varphi_{t-s}(m)) \right|.$$

Nous avons

$$w(s) \leq \alpha k \int_{\tau}^{s} \left| N(\sigma,\varphi_{s-\sigma}(\varphi_{t-s}(m))) - Z(\sigma,\varphi_{s-\sigma}(\varphi_{t-s}(m))) \right| d\sigma.$$

D'un autre côté, nous avons

$$¼_{¡(s¡¾)}(¼_{¡(t¡s)}(m)) = ¼_{¡(t¡¾)}(m):$$

Donc,

$$w(s) \cdot ®\int_{¿}^{s} w(¾)d¾:$$

Par l'inégalité de Gronwall, $w = 0$. Alors, $N = Z$ sur $[¿; 2¿]$.

Supposons que $T = 3¿$. Soit $(N_n)_{n2N}$ la suite de fonctions continues dé...nies, pour $t\ 2\ [¿; 3¿]$ et $m\ 2\ [0; g(1)]$, par

$$N_0(t; m) = \left[¿; ¼_{¡(t¡¿)}(m)\right] K(t ¡ ¿; m) + H(N^{¿})(t; m);$$

où N est la solution $[¿; 2¿]$ donnée ci-dessus, et

$$N_n(t; m) = N_0(t; m) ¡ G(N_{n¡1})(t; m):$$

En utilisant la même démarche que précédemment, nous démontrons l'existence et l'unicité de la solution N sur $[0; 3¿] £ [0; g(1)]$.

Par une méthode de pas successifs $T = 4¿$, $T = 5¿; :::$; nous avons l'existence et l'unicité sur $[0; +1) £ [0; g(1)]$. ¤

Soit $m_0\ 2\ (0; g(1))$, nous posons

$$¿_0 = \sup_{m > m_0} \left(\int_{m}^{g¡1(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) :$$

Nous supposons que

$$¿ > ¿_0: \tag{2.56}$$

La condition (2.56) signi...e que la durée de la phase de prolifération est su¢samment longue pour permettre aux cellules d'accroître su¢samment leur maturité.

Si $\lim_{m ! 0} \left(\int_{m}^{g¡1(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +1$; alors m_0 peut être choisie égale à zéro et la condition

(2.56) devient

$$¿ > \sup_{m>0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) .$$

Sous la condition (2.56) la dépendance non-locale $\left(¼_{¡¿} \pm g^{-1}(m) \right)$ satisfait alors

$$\begin{cases} ¼_{¡¿} \pm g^{-1}(m) < m; & \text{pour } m \in [m_0; g(1)]; \\ ¼_{¡¿} \pm g^{-1}(m) \cdot !(¡¿) < g(1); & \text{pour } m \in [0; g(1)]: \end{cases}$$

Pour présenter le résultat de ce paragraphe, nous faisons la remarque suivante qui a été prouvée dans le cas linéaire.

Lemme 2.2.1 Soit $m_0 \in (0; g(1))$, $¿_0 := \sup_{m>m_0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right)$ et $¿_1 = \int_{m_0}^{1} \frac{ds}{V(s)}$. Alors,

(i) $¿_0 < ¿_1$,

(ii) $m_0 < !(¡¿)$ si et seulement si $¿ < ¿_1$.

Nous avons alors le résultat similaire au cas linéaire.

Théorème 2.2.2 Soit $m_0 \in (0; g(1))$. Supposons que $N_1(t; m)$ et $N_2(t; m)$ soient solutions du système (2.39)-(2.42) avec les fonctions initiales $'_1$ et $'_2$ respectivement. Supposons qu'il existe $¿ \in (¿_0; ¿_1)$ et $b \in (m_0; !(¡¿))$ tels que $'_1(t; m) = '_2(t; m)$; pour $m \in [0; b]$ et $t \in [0; ¿]$: Il existe alors $\bar{t} > ¿$ tel que $N_1(t; m) = N_2(t; m)$ pour tout $m \in [0; g(1)]$ et $t \geq \bar{t}$:

Preuve. La preuve est identique à celle du cas linéaire.

Remarque 2.2.3 Si $\lim_{m \to 0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +1$, alors le résultat du théorème est vrai avec $m_0 = 0$ et $¿ > ¿_0$:

Nous avons donné quelques exemples de fonctions V véri...ant cette condition dans le paragraphe précédent (voir Exemple 2.2.1).

Supposons dans toute la suite de ce chapitre que

$$\lim_{m \to 0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +1 \quad \text{et} \quad ¿ > ¿_0 := \sup_{m>0} \left(\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) :$$

Lemme 2.2.4 Soit $\varphi \in C([0;\infty] \times [0;g(1)])$. Supposons qu'il existe b, $0 < b \leq g(1)$ tel que l'équation (2.50) admet une solution pour une condition initiale $\tilde{\varphi} \in C([0;\infty] \times [0;b])$, telle que

$$\tilde{\varphi}(\infty;m) = \varphi(\infty;m):$$

Alors, (2.50) admet une solution pour la condition initiale φ dans $C([0;\infty] \times [0;g(1)])$:

Preuve. La preuve découle directement du Théorème 2.2.2 précédent. Si l'on prend $m \in \left[0; \left(\frac{\pm g^{-1}}{\phi^{-1}}(b)\right)\right]$ alors $\left(\frac{\pm g^{-1}}{\phi^{-1}}(m)\right) \leq b$ et le résultat se déduit par récurrence. ¤

2.2.2 Invariance et comportement asymptotique

Soient $b \in (0;g(1)]$ et $\varphi \in C([0;\infty] \times [0;b])$; nous posons

$$\|\varphi\|_b = \sup_{0 \leq t \leq \infty,\ 0 \leq m \leq b} |\varphi(t;m)|:$$

Avant d'énoncer les principaux résultats de ce paragraphe, nous introduisons les hypothèses suivantes:

(H_2) $V^0(m) > 0$; pour tout $m \in [0;b]$,

(H_3) $g^0(0) > 0$.

Dans l'hypothèse (H_2) nous supposons que la fonction V est strictement croissante sur $[0;b]$ au moins, autrement dit, la vitesse de maturation des cellules doit augmenter lorsque leur maturité est proche de zéro (cellules souches), et reste croissante au moins jusqu'à une certaine maturité $b > 0$.

Proposition 6 Soient $b \in (0;g(1)]$ et $\eta > 0$. Supposons que les conditions (H_1)-(H_3) sont satisfaites (l'hypothèse (H_1) étant dé...nie dans le paragraphe précédent). Soit $N^{\varphi}(t;m)$ la solution de l'équation (2.50) de condition initiale $\varphi \in C([0;\infty] \times [0;b])$. Supposons que

$$\|\varphi\|_b \leq \eta:$$

Alors, nous avons l'invariance suivante

$$|N'(t;\cdot)|_b := \sup_{m\in[0;b]} |N'(t;m)| \cdot ½, \quad \text{pour tout } t \geq ¿. \tag{2.57}$$

Preuve. Soient $b \in (0;g(1)]$ et $T \geq ¿$. Nous dé...nissons la suite de fonctions continues $(N_n)_{n\in\mathbb{N}}$ pour $t \geq 0$ et $m \in [0;b]$, par

$$N_0(t;m) = \begin{cases} \varphi\left(¿;¼_{i(t-¿)}(m)\right) K(t-¿;m); & \text{pour } t \in [¿;T]; \\ \varphi(t;m); & \text{pour } t \in [0;¿]; \end{cases}$$

et

$$N_n(t;m) = \begin{cases} N_0(t;m) - G(N_{n-1})(t;m) + H(N_{n-1}^{¿})(t;m); & \text{pour } t \in [¿;T]; \\ \varphi(t;m); & \text{pour } t \in [0;¿]: \end{cases}$$

En utilisant les mêmes techniques que dans la démonstration de la proposition 5, nous pouvons démontrer que la suite $(N_n)_{n\in\mathbb{N}}$ converge vers la solution $N' \in C([0;+1) \times [0;b])$ de l'équation (6).

Puisque $\pm(m) \geq 0$, il vient alors $\pm(m) + V^0(m) \geq V^0(m) \geq I$ pour tout $m \in [0;b]$, avec

$$I = \inf_{m\in[0;b]} V^0(m).$$

Donc

$$K(t-¿;m) = \exp\left(-\int_0^{t-¿} \left[\pm(¼_{-¾}(m)) + V^0(¼_{-¾}(m))\right] d¾\right) \cdot e^{-I(t-¿)}: \tag{2.58}$$

D'autre part, nous avons pour tout $t \in [¿;T]$

$$¼_{i(t-¿)}(m) \cdot m \cdot b.$$

Donc,

$$\left|\varphi\left(¿;¼_{i(t-¿)}(m)\right)\right| \cdot ½.$$

Par conséquent,

$$|N_0(t;m)| \leq \frac{1}{2} e^{-\lambda(t-\tau)} \leq \frac{1}{2}.$$

De même,

$$|N_1(t;m)| \leq |N_0(t;m)| + |G(N_0)(t;m)| + |H(N_0^{\tau})(t;m)|.$$

Nous avons,

$$|G(N_0)(t;m)| = \left| \int_{\tau}^{t} K(t-s;m) N_0(s;\varphi_{t-s}(m)) - (\varphi_{t-s}(m); N_0(s;\varphi_{t-s}(m)))\, ds \right| \leq \int_{\tau}^{t} e^{-\lambda(t-s)} |k(\varphi_{t-s}(m))| \, |N_0(s;\varphi_{t-s}(m))| \, ds.$$

Nous posons

$$\mathcal{R}_b = \sup_{m \in [0;b]} |k(m)|.$$

Comme

$$\varphi_{t-s}(m) \leq m \leq b,$$

nous obtenons,

$$|G(N_0)(t;m)| \leq \frac{1}{2} \mathcal{R}_b \int_{\tau}^{t} e^{-\lambda(t-s)} ds. \tag{2.59}$$

De plus, nous avons

$$|H(N_0^{\tau})(t;m)| = \left| \int_{\tau}^{t} K(t-s;m) f_2(\varphi_{t-s}(m); N_0^{\tau}(s;\varphi_{t-s}(m)))\, ds \right| \leq \int_{\tau}^{t} e^{-\lambda(t-s)} |f_2(\varphi_{t-s}(m); N_0^{\tau}(s;\varphi_{t-s}(m)))|\, ds.$$

Or,

$$|f_2(m;x)| = \left| 2(g^{-1})'(m) \cdot (g^{-1}(m);\tau) - (\varphi_{-\tau} \pm g^{-1}(m); x) x \right| \leq 2(g^{-1})'(m) \cdot (g^{-1}(m);\tau) k(\varphi_{-\tau} \pm g^{-1}(m)) |x|.$$

D'après (H_3) et la continuité de $(g^{-1})'$, $\cdot$ et k, g^{-1} et $\varphi_{-\tau}$ nous avons,

$$\mathcal{S}_b := \sup_{m \in [0;b]} \left| 2(g^{-1})'(m) \cdot (g^{-1}(m);\tau) k(\varphi_{-\tau} \pm g^{-1}(m)) \right| < +\infty.$$

Donc,

$$|f_2(m,x)| \leq \beta_b |x| .$$

Ainsi,

$$\bar{f}_2(\mu_{t-s}(m), N_0^{\epsilon}(s, \mu_{t-s}(m)))ds \leq \beta_b \|.$$

Par conséquent,

$$|H(N_0^{\epsilon})(t,m)| \leq \|\beta_b \int_{\epsilon}^{t} e^{-\lambda(t-s)} ds. \tag{2.60}$$

Donc,

$$\begin{aligned} |N_1(t,m)| &\leq \left[e^{-\lambda(t-\epsilon)} + (\alpha_b + \beta_b) \int_{\epsilon}^{t} e^{-\lambda(t-s)} ds \right] \\ &\leq \left[e^{-\lambda(t-\epsilon)} + (\alpha_b + \beta_b) \frac{1 - e^{-\lambda(t-\epsilon)}}{\lambda} \right] . \end{aligned}$$

Ainsi,

$$\begin{aligned} |N_1(t,m)| &\leq \left(e^{-\lambda(t-\epsilon)} \left[1 - \frac{(\alpha_b + \beta_b)}{\lambda} \right] + \frac{(\alpha_b + \beta_b)}{\lambda} \right) ; \\ &\leq \left[1 - \frac{(\alpha_b + \beta_b)}{\lambda} \right] + \frac{(\alpha_b + \beta_b)}{\lambda} = \|. \end{aligned}$$

Par récurrence, nous montrons alors que pour tout $n \in \mathbb{N}^*$, pour tout $t \in [0,T]$ et pour tout $m \in [0,b]$

$$\begin{aligned} |N_n(t,m)| &\leq |N_0(t,m)| + |G(N_{n-1})(t,m)| + \bar{H}(N_{n-1}^{\epsilon})(t,m) ; \\ &\leq \left[e^{-\lambda(t-\epsilon)} + (\alpha_b + \beta_b) \int_{\epsilon}^{t} e^{-\lambda(t-s)} ds \right] \leq \|. \end{aligned}$$

Par passage à la limite quand $n \to +\infty$, nous obenons le résultat pour tout $T \geq \epsilon$. L'inégalité (2.57) est donc véri...ée quelque soit $t \geq \epsilon$, ce qui achève la preuve. ¤

Dans le théorème suivant, nous supposons que l'hypothèse (H_2) est satisfaite pour $b = g(1)$. Pour éviter toute confusion nous la notons $(\tilde{H}_2)$.

Nous reformulons également l'hypothèse (H_1) sous la forme suivante :

$(\tilde{H}_1)$ Il existe une fonction $k : \mathbb{R}^+ \to \mathbb{R}^+$, continue, croissante, avec $\lim_{\pm \to 0} k(\pm) = 0$ et

$$|x_1^{-}(m,x_1) - x_2^{-}(m,x_2)| \leq k(\pm) |x_1 - x_2| ,$$

pour $m \in [0; g(1)]$ et $x_1, x_2 \in \mathbb{R}^+$ tels que $|x_1| \leq \pm$; $|x_2| \leq \pm$:

Théorème 2.2.5 Supposons que les conditions $(\mathcal{H}_1)$, $(\mathcal{H}_2)$ et (H_3) sont satisfaites. Il existe $\pm$ assez petit tel que pour toute condition initiale $\varphi \in C([0; \tau] \times [0; g(1)])$ vérifiant

$$\|\varphi\| \leq \pm:$$

La solution N^{φ} de l'équation (2.50) satisfait, alors, $\lim_{t \to +\infty} N^{\varphi}(t; \cdot) = 0$ exponentiellement.

Preuve. Soit $T > \tau$ fixé. Nous reprenons la suite $(N_n)_{n \in \mathbb{N}}$ définie dans la preuve de la proposition 6. D'après l'hypothèse $(\mathcal{H}_1)$ nous avons pour $t \in [\tau; T]$ et $m \in [0; g(1)]$,

$$|N_0(t; m)| \leq \pm e^{-\lambda(t-\tau)} \leq \pm e^{-\varepsilon(t-\tau)} \leq \pm;$$

où $0 < \varepsilon < \lambda$ est fixé. D'après la proposition 6,

$$|N_n(t; m)| \leq \pm \text{ pour tout } n \in \mathbb{N}.$$

De plus

$$\begin{aligned} |N_1(t; m) - N_0(t; m)| &= |-G(N_0)(t; m) + H(N_0^{\tau})(t; m)|; \\ &\leq |G(N_0)(t; m)| + |H(N_0^{\tau})(t; m)|: \end{aligned}$$

Par une méthode identique à celle donnée dans la proposition 6, nous obtenons d'une part,

$$|G(N_0)(t; m)| \leq k(\pm) \int_{\tau}^{t} \pm e^{-\lambda(t-s)} e^{-\varepsilon(s-\tau)} ds;$$

et d'autre part

$$|H(N_0^{\tau})(t; m)| \leq \mathcal{K}(\pm) \int_{\tau}^{t} \pm e^{-\lambda(t-s)} e^{-\varepsilon(s-2\tau)} ds;$$

avec

$$\mathcal{K}(\pm) = \sup_{m \in [0; g(1)]} \left| 2(g^{-1})'(m) \langle (g^{-1}(m); \tau) \right| k(\pm) < +\infty;$$

d'après (H_3). D'où,

$$|N_1(t; m) - N_0(t; m)| \leq \pm \left[k(\pm) \int_{\tau}^{t} e^{-\lambda(t-s)} e^{-\varepsilon(s-\tau)} ds + \mathcal{K}(\pm) \int_{\tau}^{t} e^{-\lambda(t-s)} e^{-\varepsilon(s-2\tau)} ds \right]:$$

Nous posons $L(\pm) = \max\left(k(\pm); \tilde{k}(\pm)\right)$. Alors, nous avons,

$$|N_1(t;m) - N_0(t;m)| \leq L(\pm)\pm e^{i\lambda t}\left(e^{-\iota\int_\iota^t e^{(\lambda-\mu)s}ds} + e^{2\mu\iota\int_\iota^t e^{(\lambda-\mu)s}ds}\right):$$

Or,

$$\begin{aligned} L(\pm)\pm e^{i\lambda t}\left(e^{-\iota\int_\iota^t e^{(\lambda-\mu)s}ds} + e^{2\mu\iota\int_\iota^t e^{(\lambda-\mu)s}ds}\right) &= L(\pm)\pm e^{i\lambda t}e^{-\iota}\left(1+e^{-\iota}\right)\int_\iota^t e^{(\lambda-\mu)s}ds; \\ &= L(\pm)\pm e^{i\lambda t}e^{-\iota}\left(1+e^{-\iota}\right)\left[\frac{1}{\lambda-\mu}\left[e^{(\lambda-\mu)t} - e^{(\lambda-\mu)\iota}\right]\right]: \end{aligned}$$

En multipliant et en divisant le second membre par $e^{-\mu t}$, nous obtenons,

$$\begin{aligned} &L(\pm)\pm e^{i\lambda t}\left(e^{-\iota\int_\iota^t e^{(\lambda-\mu)s}ds} + e^{2\mu\iota\int_\iota^t e^{(\lambda-\mu)s}ds}\right) \\ &\quad = L(\pm)\pm e^{i\mu(t-\iota)}e^{(\mu-\lambda)t}\left(1+e^{-\iota}\right)\frac{1}{\lambda-\mu}\left[e^{(\lambda-\mu)t} - e^{(\lambda-\mu)\iota}\right]: \end{aligned}$$

Donc

$$\begin{aligned} |N_1(t;m) - N_0(t;m)| &\leq L(\pm)\pm e^{i\mu(t-\iota)}\left(1+e^{-\iota}\right)\frac{1}{\lambda-\mu}\left[1 - e^{i(\lambda-\mu)(t-\iota)}\right]: \\ &\leq L(\pm)\pm e^{i\mu(t-\iota)}\left(1+e^{-\iota}\right)\frac{1}{\lambda-\mu}: \end{aligned}$$

Nous posons $\mu = \left(1+e^{-\iota}\right)\frac{1}{\lambda-\mu}$. L'inégalité devient alors

$$|N_1(t;m) - N_0(t;m)| \leq L(\pm)\pm\mu e^{i\mu(t-\iota)}:$$

Par récurrence, nous supposons que

$$|N_{k-1}(t;m) - N_{k-2}(t;m)| \leq (L(\pm))^{k-1}\pm\mu^{k-1}e^{i\mu(t-\iota)}; \text{ pour } k \in \mathbb{N}:$$

Nous avons

$$|N_k(t;m) - N_{k-1}(t;m)| \le |G(N_{k-1})(t;m)| + \bar{H}(N_{k-1})(t;m);$$

$$\le L(\pi)\int_{\tau}^{t} e^{-\lambda(t-s)}\bar{N}_{k-1}(t;\varphi_{\tau(t-s)}(m)) - N_{k-2}(t;\varphi_{\tau(t-s)}(m))\bar{}\,ds +$$
$$L(\pi)\int_{\tau}^{t} e^{-\lambda(t-s)}|N_{k-1}(s-t;\varphi_{\tau}+\theta g^{-1}(\varphi_{\tau(t-s)}(m))) -$$
$$N_{k-2}(s-t;\varphi_{\tau}+\theta g^{-1}(\varphi_{\tau(t-s)}(m)))|\,ds:$$

Par conséquent,

$$|N_k(t;m) - N_{k-1}(t;m)| \le L^k(\pi)\pi\mu^{k-1}\left(\int_{\tau}^{t} e^{-\lambda(t-s)}e^{-\nu(s-\tau)}ds + \int_{\tau}^{t} e^{-\lambda(t-s)}e^{-\nu(s-2\tau)}ds\right);$$
$$\le L^k(\pi)\pi\mu^{k-1}\mu e^{-\nu(t-\tau)} \le L^k(\pi)\pi\mu^k e^{-\nu(t-\tau)}:$$

Donc la propriété est vraie pour tout $k \in \mathbb{N}^*$. Or $\lim_{\pi \to 0} L(\pi) = 0$. Donc nous pouvons choisir $\pi > 0$ assez petit tel que $\tilde{\mu}(\pi) := L(\pi)\mu < 1$. Par conséquent, la limite $N := \lim_{n \to \infty} N_n$ existe uniformément sur $[\tau;T]$ et N est continue sur $[\tau;T]$.

Comme la propriété est vérifiée pour tout $T \ge \tau$, nous en déduisons que

$$N_k(t;m) \le \left(\tilde{\mu}(\pi) + \left(\tilde{\mu}(\pi)\right)^2 + \dots + \left(\tilde{\mu}(\pi)\right)^k\right)\pi e^{-\nu(t-\tau)};$$

pour $t > \tau$ et $m \in [0;g(1)]$, $k \in \mathbb{N}^*$. Il suit que

$$N(t;m) \le \left(\frac{\tilde{\mu}(\pi)}{1-\tilde{\mu}(\pi)}\right)\pi e^{-\nu t}:$$

Ceci prouve que $N(t;\cdot) \to 0$ exponentiellement quand $t \to +\infty$ pour $m \in [0;g(1)]$.

□

Dans la suite de ce paragraphe nous supposons que les conditions (H_1) et (H_2) sont satisfaites. Nous notons

$$\tilde{k} = \sup_{m \in [0;g(1)]} k(m),$$

et

$$\tilde{\gamma} = \sup_{m \in [0;g(1)]} \left[2(g^{-1})'(m)\,\vee\,(g^{-1}(m);\tau)k(m)\right]^*: \tag{2.61}$$

Nous introduisons l'hypothèse suivante :

(H_4) $\varepsilon := \max(\kappa;\varphi) < \frac{l}{2}$ où $l = \inf_{m\in[0;g(1)]} V^0(m)$.

Le résultat suivant est intéressant parce qu'il est vérifié pour toute fonction $\varphi \in C([0;\tau] \times [0;g(1)])$.

Théorème 2.2.6 Supposons que les conditions (H_1), (H_2), (H_3) et (H_4) sont satisfaites. Alors, pour toute condition initiale $\varphi \in C([0;\tau] \times [0;g(1)])$; la solution N^φ de l'équation (2.50) satisfait, $\lim_{t\to+1} N^\varphi(t;\cdot) = 0$ exponentiellement.

Preuve. Soit $T > \tau$ fixé. Nous reprenons la suite $(N_n)_{n\in N}$ définie dans la preuve de la proposition 6. D'après l'hypothèses (H_1), nous avons pour $t \in [\tau;T]$ et $m \in [0;g(1)]$,

$$|N_0(t;m)| \le \|\varphi\| e^{-l(t-\tau)} \le \|\varphi\| e^{-\varepsilon(t-\tau)} \le \|\varphi\|;$$

où $0 < \varepsilon < l$ est fixé arbitrairement suffisamment proche de zéro. D'après la proposition 6,

$$|N_n(t;m)| \le \|\varphi\|; \text{ pour tout } n \in N.$$

De plus

$$\begin{aligned} |N_1(t;m) - N_0(t;m)| &= |H(N_0^\tau)(t;m) - G(N_0)(t;m)|; \\ &\le |G(N_0)(t;m)| + |H(N_0^\tau)(t;m)|. \end{aligned}$$

Par une méthode identique à celle donnée dans la proposition 6, nous obtenons d'une part,

$$|G(N_0)(t;m)| \le \kappa\|\varphi\| \int_\tau^t e^{-l(t-s)} e^{-\varepsilon(s-\tau)} ds;$$

et d'autre part

$$|H(N_0^\tau)(t;m)| \le \varphi\|\varphi\| \int_\tau^t e^{-l(t-s)} e^{-\varepsilon(s-2\tau)} ds.$$

avec $\varphi < +1$ d'après (H_3) (φ définie dans (2.61). Alors,

$$|N_1(t;m) - N_0(t;m)| \le \|\varphi\| \left[\kappa \int_\tau^t e^{-l(t-s)} e^{-\varepsilon(s-\tau)} ds + \varphi \int_\tau^t e^{-l(t-s)} e^{-\varepsilon(s-2\tau)} ds\right].$$

Nous posons $\tilde{\varepsilon} = \max\left(\varepsilon, \varepsilon'\right)$. Alors, nous avons,

$$|N_1(t,m) - N_0(t,m)| \leq \tilde{\varepsilon}\, \|\varphi\| e^{-\lambda t} \left(e^{-\varepsilon \int_{\tau}^{t} e^{(\lambda-\varepsilon)s} ds} + e^{2\varepsilon \int_{\tau}^{t} e^{(\lambda-\varepsilon)s} ds} \right).$$

Or,

$$\begin{aligned} \tilde{\varepsilon}\, \|\varphi\| e^{-\lambda t} \left(e^{-\varepsilon \int_{\tau}^{t} e^{(\lambda-\varepsilon)s} ds} + e^{2\varepsilon \int_{\tau}^{t} e^{(\lambda-\varepsilon)s} ds} \right) &= \tilde{\varepsilon}\, \|\varphi\| e^{-\lambda t} e^{-\varepsilon} (1 + e^{-\varepsilon}) \int_{\tau}^{t} e^{(\lambda-\varepsilon)s} ds; \\ &= \tilde{\varepsilon}\, \|\varphi\| e^{-\lambda t} e^{-\varepsilon} (1 + e^{-\varepsilon}) \times \\ &\quad \frac{1}{\lambda - \varepsilon} \left[e^{(\lambda-\varepsilon)t} - e^{(\lambda-\varepsilon)\tau} \right]. \end{aligned}$$

En appliquant la même technique que dans la preuve du théorème 2.2.5 précédent, nous posons $\mu = (1 + e^{-\varepsilon}) \frac{1}{\lambda - \varepsilon}$ et nous obtenons

$$|N_1(t,m) - N_0(t,m)| \leq \tilde{\varepsilon}\, \|\varphi\| \mu e^{-\varepsilon(t-\tau)}.$$

Par une récurrence similaire à celle de la preuve du théorème 2.2.5, nous montrons que

$$|N_k(t,m) - N_{k-1}(t,m)| \leq \left(\tilde{\varepsilon}\mu\right)^k \|\varphi\| e^{-\varepsilon(t-\tau)}.$$

pour tout $k \in \mathbb{N}^*$. Or, d'après (H_4), $\tilde{\varepsilon} < \frac{\lambda}{2}$. Par conséquent, pour ε assez petit, $\tilde{\alpha} := \tilde{\varepsilon}\mu < 1$. Et donc, la limite $N := \lim_{n \to \infty} N_n$ existe uniformément sur $[\tau, T]$ et N est continue sur $[\tau, T]$. Comme la propriété est véri...é pour tout $T \geq \tau$, nous en déduisons que

$$N_k(t,m) \leq \left(\tilde{\alpha}\|\varphi\| + \left(\tilde{\alpha}\|\varphi\|\right)^2 + \cdots + \left(\tilde{\alpha}\|\varphi\|\right)^k \right) \|\varphi\| e^{-\varepsilon(t-\tau)};$$

pour $t > \tau$ et $m \in [0, g(1)]$, $k \in \mathbb{N}^*$. Il suit que

$$N(t,m) \leq \left(\frac{\tilde{\alpha}\|\varphi\|}{1 - \tilde{\alpha}\|\varphi\|} \right) \|\varphi\| e^{-\varepsilon t}.$$

Ceci prouve que $N(t,\cdot) \to 0$ exponentiellement quand $t \to +\infty$ pour $m \in [0, g(1)]$.

$\square$

2.2.3 Instabilité

Dans certains cas, une production de cellules sanguines insu¢sante ou trop importante peut être liée à un comportement instable du système. Si les cellules de petite maturité (cellules souches) ne sont pas mises en cause dans cet apport insu¢sant, la population peut se stabiliser de nouveau et la production peut revenir à la normale. Par contre, si les cellules souches sont directement a¤ectées (ce qui est le cas lors d'une anémie aplasique), la population cellulaire totale devient instable et le processus de production ne se stabilise pas au cours du temps. Le théorème que nous énonçons dans ce paragraphe peut être une illustration de ce phénomène d'instabilité dû à l'anémie aplasique.

Nous notons $N^{'}$ la solution de (2.50) avec la donnée initiale $'$.

Nous disons que $N^{'}$ est stable si pour un $" > 0$ donné, il existe $± > 0$ tel que

$$k' \; ¡ \; Ãk < ± \text{ implique } \overline{\overline{N}}^{'}(t;:) \; ¡ \; N^{Ã}(t;:)\overline{\overline{}}_{1} < "; \text{ pour tout } t.$$

Nous disons que $N^{'}$ est instable si elle n'est pas stable.

L'hypothèse suivante est très importante pour prouver l'instabilité.

(H_5) Il existe une solution de l'équation (2.50) qui ne converge pas vers 0; quand $t \; ! \; +1$.

Notons

$$X = C([0;¿] £ [0;g(1)]);$$
$$X_0 = f' \; 2 \; X : \; '(t;0) = 0; \text{ pour } t \; 2 \; [0;¿]g.$$

L'espace X_0 représente l'apport nul de cellules de petite maturité $(x = 0)$ pour la période initiale $[0;¿]$.

Nous prouvons que si l'hypothèse (H_5) est satisfaite pour une condition $'_0 \; 2 \; X_0$ alors pour tout $' \; 2 \; X_0$, $N^{'}$ est instable.

Théorème 2.2.7 Supposons que l'hypothèse (H_5) est satisfaite pour une donnée initiale $'_0$ dans X_0, i.e. $N^{'_0}$ ne converge pas vers 0 quand t tend vers $+1$. Alors, pour tout $' \; 2 \; X_0$, $N^{'}$ est instable.

Preuve. Si l'hypothèse (H_5) est véri…ée, alors il existe $" > 0$ et une suite $(¾_n)_{n2N}$ ¸ ¿ telle que $\lim_{n \; ! \; +1} ¾_n = +1$ et $jN^{'_0}(¾_n;:)j_1 > "$; pour tout $n \; 2 \; N$.

Démontrons le théorème par l'absurde.

Supposons qu'il existe $\varphi \in X_0$ tel que N^{φ} est stable. Alors, il existe $\pm > 0$ telle que

$$\|\varphi - \tilde{\varphi}\| < \pm \text{ implique } \|N^{\varphi}(t,\cdot) - N^{\tilde{\varphi}}(t,\cdot)\|_1 < \frac{\varepsilon}{2}, \text{ pour tout } t \geq \zeta \text{ et tout } \tilde{\varphi} \in X.$$

Soit $m_0 \in (0, g(1))$. Nous choisissons $b_1 \in (m_0, \varphi(\zeta))$ comme dans le théorème 2.2.2 et $\varphi_1 \in X_0$ tels que

$$\varphi_1(t,m) = 0, \quad \text{sur } [0,\zeta] \times [0,b_1],$$

et

$$\|\varphi_1 - \varphi\| < \pm \text{ tel que } |N^{\varphi_1}(t,\cdot) - N^{\varphi}(t,\cdot)|_1 < \frac{\varepsilon}{2}, \quad \text{pour tout } t \geq \zeta.$$

Nous choisissons ensuite $b_2 \in (0, g(1))$ comme dans le théorème 2.2.2, et $\varphi_2 \in X_0$ tel que

$$\varphi_2(t,m) = \varphi_0(t,m) \text{ sur } [0,\zeta] \times [0,b_2],$$

et

$$\|\varphi_2 - \varphi\| < \pm \text{ tel que } |N^{\varphi_2}(t,\cdot) - N^{\varphi}(t,\cdot)|_1 < \frac{\varepsilon}{2}, \quad \text{pour tout } t \geq \zeta.$$

Par le théorème 2.2.2, il existe $\bar{t}_1$ et $\bar{t}_2$ tels que

$$N^{\varphi_1}(t,m) = 0, \quad \text{pour } t \geq \bar{t}_1 \text{ et } N^{\varphi_2}(t,m) = N^{\varphi_0}(t,m), \quad \text{pour } t \geq \bar{t}_2.$$

Ainsi, si $t \geq \max(\bar{t}_1, \bar{t}_2)$ alors

$$|N^{\varphi}(t,\cdot)|_1 < \frac{\varepsilon}{2},$$

et

$$|N^{\varphi_0}(t,\cdot) - N^{\varphi}(t,\cdot)|_1 < \frac{\varepsilon}{2}.$$

Donc, pour tout $t \geq \max(\bar{t}_1, \bar{t}_2)$

$$|N^{\varphi_0}(t,\cdot)|_1 \leq |N^{\varphi_0}(t,\cdot) - N^{\varphi}(t,\cdot)| + |N^{\varphi}(t,\cdot)|_1 < \varepsilon.$$

Cette inégalité est véri…tée pour tout $t \geqslant \max(\bar{t}_1;\bar{t}_2)$: Donc, en particulier pour une suite $(\varphi_n)_{n\in\mathbb{N}}$ telle que $\lim_{n\to+\infty} \varphi_n = +\infty$: Nous aboutissons alors à une contradiction. ¤

.

Chapitre 3

Cas du retard non constant et de division égale

3.1 Cas linéaire

3.1.1 Introduction

Nous supposons dans ce chapitre que la durée de la phase de prolifération ¿(:) varie en fonction de la maturité m de chaque cellule lors de leur entrée dans la phase de prolifération. Cette hypothèse a été émise pour la première fois par Mitchison en 1971 [85] et elle a été reprise par John en 1981 [66]. De plus, d'après une remarque faite dans l'introduction générale, nous supposons que les cellules de petite maturité se divisent plus rapidement que celles qui ont une grande maturité. Pour tenir compte de cette remarque, nous supposons que ¿ : [0; 1] ! [¿; ¿] est une fonction croissante telle que 0 < ¿ = ¿(0) < ¿(1) = ¿ < + 1 (voir ...gure 3-1). L'objectif de ce chapitre est de montrer que l'on obtient des résultats analogues au cas où ¿ est constant.

3.1.2 Equations du modèle

Dans ce chapitre nous supposons que les vitesses de maturation sont di¤érentes dans les deux phases. Dans la phase de prolifération les cellules maturent avec la vitesse V(m), et dans la phase de repos, toutes les cellules maturent avec la vitesse W(m). Nous supposons

Figure~3-1: Exemple de fonction ¿

aussi que V et W satisfont les propriétés suivantes:

$V; W \in C^1[0;1)$, $V(0) = W(0) = 0$, $V(1) = W(1) = 0$, et pour tout $m \in (0;1)$, $V(m)$, $W(m) > 0$, $\int_0^m \frac{dx}{V(x)} = \int_0^m \frac{dx}{W(x)} = +1$ et $\int_m^1 \frac{ds}{V(s)} < +1$; $\int_m^1 \frac{ds}{W(s)} < +1$.

Nous rappelons que la densité de cellules dans la phase de prolifération est notée $p(t;m;a)$. L'équation de conservation décrivant cette phase est

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} + \frac{\partial (V(m)p)}{\partial m} = -\gamma(m)p: \tag{3.1}$$

La densité de cellules dans la phase de repos est notée $n(t;m;a)$. L'équation de conservation décrivant cette phase est

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} + \frac{\partial (W(m)n)}{\partial m} = -(\alpha(m) + \bar{\gamma}(m))\, n: \tag{3.2}$$

Nous notons

$$N(t;m) = \int_0^{+1} n(t;m;a)da;$$

le nombre total des cellules de même maturité au repos.

Nous supposons que ce nombre $N(t;m)$ détermine le passage des cellules dans la phase de prolifération avec un taux $\bar{}$. Cette hypothèse se traduit par la condition au bord

$$p(t;m;0) = \int_0^{+1} \bar{}(m)n(t;m;a)da = \bar{}(m)N(t;m): \tag{3.3}$$

Nous considérons maintenant une cellule quelconque dans la phase de prolifération de coordonnées $(t;x;a)$, i.e. à l'instant t, de maturité m et d'âge a. Supposons que x_0 soit sa maturité initiale, i.e. à l'âge 0. Nous avons alors

$$x_0 \cdot x \quad \text{et} \quad a = \int_{x_0}^{x} \frac{ds}{V(s)}:$$

Nous rappelons d'une part qu'une cellule entrant dans la phase de prolifération (i.e. à l'âge 0) avec une maturation égale à x_0 se divise à l'âge $¿(x_0)$ et d'autre part que le terme $\int_{x_0}^{x} \frac{ds}{V(s)}$ représente le temps mis par une cellule pour passer de la maturité x_0 à la maturité x. Nous en déduisons l'inégalité suivante :

$$\int_{x_0}^{x} \frac{ds}{V(s)} \cdot ¿(x_0).$$

Par conséquent, l'âge d'une cohorte de cellules de maturité ...xe x dans la phase de prolifération atteint son maximum en $\int_{\mathbf{x}_0}^{x} \frac{ds}{V(s)}$ pour une valeur $\mathbf{x}_0$ 2 $(0;1)$ telle que

$$\int_{\mathbf{x}_0}^{x} \frac{ds}{V(s)} = ¿(\mathbf{x}_0). \tag{3.4}$$

Cette valeur $\mathbf{x}_0$ existe et elle est unique puisque $x_0 \;!\; \int_{x_0}^{x} \frac{ds}{V(s)}$ est une fonction continue, strictement décroissante de $(0;x]$ à valeurs dans $[0;+1)$ et $¿$ est une fonction strictement croissante de $[0;1]$ à valeurs dans $[\underline{¿};\bar{¿}]$ avec $0 < \underline{¿} = ¿(0) < ¿(1) = \bar{¿} < +1$ (voir ...gure 3-2). Cette valeur $\mathbf{x}_0$ représente la maturité initiale des cellules dans la phase de prolifération qui se divisent à la maturité x.

La relation entre les deux maturités x et $\mathbf{x}_0$ est donnée dans le lemme suivant.

Figure~3-2: Exemple de fonctions $x_0 \;!\; \int_{x_0}^{x} \frac{ds}{V(s)}$ et $x_0 \;!\; ¿(x_0)$

Lemme 3.1.1

$$\xi_0 = \pounds(x), \tag{3.5}$$

où £ est la fonction dé...nie de $[0;1)$ dans $[0;1)$ par

$$\pounds(x) = \hat{A}^{-1}(h(x)e^{-\bar{\tau}}), \quad x \in [0;1),$$

Â est la fonction dé...nie de $[0;1)$ dans $[0;1)$ par

$$\hat{A}(x) = h(x)\exp(\varphi(x) - \bar{\tau}), \quad x \in [0;1); \tag{3.6}$$

et

$$h(x) = \begin{cases} \exp\left(-\int_x^1 \frac{ds}{V(s)}\right); & \text{pour } x \in (0;1); \\ 0; & \text{pour } x = 0: \end{cases}$$

Preuve. L'équation (3.4) est équivalente à

$$\int_{\xi_0}^1 \frac{ds}{V(s)} + \int_1^x \frac{ds}{V(s)} = \varphi(\xi_0);$$

c'est à dire

$$\exp\left(-\int_{\xi_0}^1 \frac{ds}{V(s)} + \varphi(\xi_0)\right) = \exp\left(-\int_x^1 \frac{ds}{V(s)}\right):$$

Ce qui peut s'écrire aussi

$$h(\xi_0)e^{\varphi(\xi_0)} = h(x);$$

ou encore

$$\xi_0 = \hat{A}^{-1}\left(h(x)e^{-\bar{\tau}}\right) = \pounds(x);$$

avec Â dé...nie par (3.6). Nous pouvons remarquer que la fonction Â est continue, strictement croissante de $[0;1)$ dans $[0;1)$ et satisfait $\hat{A}(0) = 0$ et $\lim_{x \to 1} \hat{A}(x) = 1$: ¤

Par conséquent l'âge maximum d'une cellule de maturité x dans la phase de prolifération est $\varphi(\pounds(x))$. Nous en déduisons que la population totale des cellules de maturité x dans cette phase est

$$P(t;x) = \int_0^{\varphi(\pounds(x))} p(t;x;a)da. \tag{3.7}$$

A la …n de la phase de prolifération une cellule de maturité x se divise en deux cellules de maturité inférieure que nous notons g(x) comme dans le chapitre 2. Ces deux cellules …lles entrent directement dans la phase de repos.

Nous rappelons que la fonction $g : [0;1] \to [0;1]$ est continue et satisfait les propriétés suivantes : $g \in C^1[0;1)$, $g'(x) > 0$ avec $g(x) \leq x$; pour $x \in [0;1]$. Il n'est pas inutile de remarquer que la maturité des cellules …lles juste après leur division est plus petite que g(1).

Nous dé…nissons maintenant la maturité m des cellules …lles juste après leur division. Nous avons alors $m \leq g(1)$. La maturité de leur mère était $x = g^{-1}(m)$, son âge était $\varphi(\Lambda(g^{-1}(m)))$ et sa maturité au début de la phase de prolifération était $\Lambda \circ g^{-1}(m)$. Nous posons alors

$$\Phi(m) = \Lambda \circ g^{-1}(m), \quad \text{pour } m \leq g(1). \tag{3.8}$$

Par conséquent, la deuxième condition au bord devient

$$n(t;m;0) = 2p(t;g^{-1}(m);\varphi(\Phi(m)))(g^{-1})'(m), \quad \text{pour } m \leq g(1). \tag{3.9}$$

Lemme 3.1.2 La fonction $\Phi : [0;g(1)] \to [0;1]$ dé…nie par la relation (3.8) est continue, croissante et satisfait les propriétés suivantes :

$\Phi(0) = 0$, $\Phi(g(1)) = \Lambda(1)$ et $\Lambda(m) \leq \Phi(m)$, pour tout $m \in [0;g(1)]$.

Preuve. Soit $m \in [0;g(1)]$. Nous avons $g(m) \leq m$ et Λ est croissante. Alors, $\Lambda(m) \leq \Lambda \circ g^{-1}(m)$.

De plus, comme h et g sont continues et croissantes, alors Φ est continue et croissante sur $[0;g(1)]$. $g(0) = h(0) = 0$ implique directement que $\Phi(0) = 0$ et il est clair que $\Phi(g(1)) = \Lambda(1)$. ¤

Nous rappelons que les conditions initiales sont

$$\begin{cases} p(0;m;a) = \psi(m;a); & \text{pour } (m;a) \in \Omega; \\ n(0;m;a) = \Psi(m;a); & \text{pour } (m;a) \in [0;1] \times [0;+1); \end{cases} \tag{3.10}$$

avec $\Omega = \{(m;a) \in [0;1] \times [0;\bar{\varphi}] : a \leq \varphi(\Lambda(m))\}$, $\psi \in C(\Omega)$ et $\Psi \in C([0;1] \times [0;+1))$ à support compact.

3.1.3 Equations pour P et N

Comme dans le chapitre 2, une méthode pour étudier le système (3.1)-(3.2) consiste à le transformer en un système à deux variables : temps et maturité en l'intégrant par rapport à l'âge a.

Nous supposons dans tout ce qui suit que la fonction ¿ est de classe C^1 sur [0; 1] et que $¿^0(m)$ ¸ 0; pour tout m 2 [0; 1].

Nous dé...nissons l'évolution de la maturation dans chacune des deux phases par les fonctions :

$¼_s$: [0; 1) ! [0; 1), s 2 R solution de l'équation di¤érentielle

$$\begin{cases} \dfrac{du}{ds}(s) &= V(u(s)), \quad s \in \mathbb{R}; \\ u(0) &= m; \end{cases}$$

et $¼_s$: [0; 1) ! [0; 1), s 2 R solution de l'équation di¤érentielle

$$\begin{cases} \dfrac{du}{ds}(s) &= W(u(s)), \quad s \in \mathbb{R}; \\ u(0) &= m: \end{cases}$$

Nous avons alors $¼_0(m) = m$, $¼_s(0) = 0$, $¼_s(m)$ 2 (0; 1) pour s 2 R et m 2 (0; 1),

et $¼_0(m) = m$, $¼_s(0) = 0$, $¼_s(m)$ 2 (0; 1) pour s 2 R et m 2 (0; 1).

Nous obtenons la proposition suivante :

Proposition 7 Soient m 2 [0; g(1)] et t ¸ 0.

La population totale $N(t; m) = \int_0^{+1} n(t; m; a)da$ de cellules de maturité m dans la phase de repos satisfait les équations suivantes :

(i) Si 0 · t · ¿(¢(m)); alors

$$\frac{@}{@t}N(t; m) + \frac{@}{@m}(W(m)N(t; m)) = ¡ [±(m) + ¯(m)] N(t; m) + f_1(t; m); \tag{3.11}$$

avec

$$f_1(t; m) = 2(g^{¡1})^0(m)»(g^{¡1}(m); t)¡(¼_{¡t} ± g^{¡1}(m); ¿(¢(m)) ¡ t); \tag{3.12}$$

et

$$\text{»}(m;t) = \exp\left(\text{¡}\int_0^t (\text{°}(\text{¼}_{\text{¡}s}(m)) + V^0(\text{¼}_{\text{¡}s}(m)))ds\right): \tag{3.13}$$

(ii) Si $t \text{¸} \text{¿}(\text{¢}(m))$; alors

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}N(t;m) + \frac{\partial}{\partial m}(W(m)N(t;m)) = \text{¡}[\text{±}(m) + \bar{\ }(m)]N(t;m)\\ + f_2(m;N_{\text{¿}}^{\text{¢}}(t;m));\end{aligned} \tag{3.14}$$

avec

$$f_2(m;x) = 2(g^{\text{¡}1})^0(m)\bar{\ }(\text{¼}_{\text{¡}\text{¿}(\text{¢}(m))} \text{±} g^{\text{¡}1}(m))\text{»}(g^{\text{¡}1}(m);\text{¿}(\text{¢}(m)))x; \tag{3.15a}$$

et

$$N_{\text{¿}}^{\text{¢}}(t;m) = N^{\text{¡}}t \text{¡} \text{¿}(\text{¢}(m)); \text{¼}_{\text{¡}\text{¿}(\text{¢}(m))} \text{±} g^{\text{¡}1}(m)^{\text{¢}}:$$

De même, la population totale $P(t;m) = \int_0^{\text{¿}(\text{£}(x))} p(t;m;a)da$ de cellules de maturité m dans la phase de prolifération satisfait les équations suivantes:

(iii) Si $0 \cdot t \cdot \text{¿}(\text{£}(m))$; alors

$$\frac{\partial}{\partial t}P(t;m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)P(t;m)) = \text{¡}\text{°}(m)P(t;m) + \bar{\ }(m)N(t;m) + f_3(t;m); \tag{3.16}$$

avec

$$f_3(t;m) = \text{¡}(1 \text{¡} \text{¿}^0(\text{£}(m))\text{£}^0(m)V(\text{£}(m)))\text{»}(m;t)\text{¡}(\text{¼}_{\text{¡}t}(m);\text{¿}(\text{£}(m)) \text{¡} t):$$

(iv) Si $t \text{¸} \text{¿}(\text{£}(m))$; alors

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t}P(t;m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)P(t;m)) = \text{¡}\text{°}(m)P(t;m) + \bar{\ }(m)N(t;m)\\ + f_4(m;N_{\text{¿}}^{\text{£}}(t;m));\end{aligned} \tag{3.17}$$

où

$$f_4(m;x) = \text{¡}(1 \text{¡} \text{¿}^0(\text{£}(m))\text{£}^0(m)V(m))\text{»}(m;\text{¿}(\text{£}(m))\bar{\ }(\text{¼}_{\text{¡}\text{¿}(\text{£}(m))}(m))x; \tag{3.18}$$

et

$$N_{¿}^{£}(t;m) = N\left(t - ¿(£(m)); ¼_{-¿(£(m))}(m)\right):$$

Preuve. Nous appliquons la méthode des caractéristiques à l'équation (3.1). En utilisant la même démarche que dans la preuve de la Proposition 1, nous obtenons aisément la solution générale de (3.1) :

$$p(t;m;a) = \begin{cases} p(0; ¼_{-t}(m); a - t)»(m;t); & \text{pour } 0 \cdot t < a; \\ p(t - a; ¼_{-a}(m); 0)»(m;a); & \text{pour } a \cdot t: \end{cases} \tag{3.19}$$

où »(m;t) est dé...nie par (3.13) et peut être donnée également par l'expression suivante :

$$»(m;t) := \frac{V(¼_{-t}(m))}{V(m)} \exp\left(-\int_{¼_{-t}(m)}^{m} \frac{°(y)}{V(y)} dy\right):$$

De même, nous montrons que la solution générale de (3.2) est donnée par

$$n(t;m;a) = \begin{cases} n(0; ¼_{-t}(m); a - t)³(m;t); & \text{pour } 0 \cdot t < a; \\ n(t - a; ¼_{-a}(m); 0)³(m;a); & \text{pour } a \cdot t; \end{cases}$$

avec

$$³(m;t) = \exp\left(-\int_0^t (±(¼_{-s}(m)) + ¯(¼_{-s}(m)) + W^0(¼_{-s}(m)))ds\right). \tag{3.20}$$

D'après (3.1), (3.3), et (3.10) il suit que

$$p(t;m;¿(£(m))) = \begin{cases} -(¼_{-t}(m); ¿(£(m)) - t)»(m;t); & \text{pour } 0 \cdot t < ¿(£(m)); \\ ¯(¼_{-¿(£(m))}(m))N(t - ¿(£(m)); ¼_{-¿(£(m))}(m))»(m;¿(£(m))); & \text{pour } ¿(£(m)) \cdot t: \end{cases} \tag{3.21}$$

Nous intégrons (3.1) par rapport à l'âge a entre 0 et ¿(£(m)) pour obtenir une équation structurée par la maturité et le temps. D'après (3.7), nous obtenons

$$\int_0^{¿(£(m))} \frac{@}{@m}(V(m)p(t;m;a)) = \frac{@}{@m}\left(V(m)\int_0^{¿(£(m))} p(t;m;a)da\right)$$
$$- ¿^0(£(m))£^0(m)V(¿(£(m)))p(t;m;¿(£(m))):$$

Par conséquent,

$$\begin{aligned}\frac{@}{@t}P(t;m) + \frac{@}{@m}(V(m)P(t;m)) &= ¡\,°(m)P(t;m) ¡ p(t;m;¿(£(m))) + p(t;m;0)\\ &\quad +¿^{0}(£(m))£^{0}(m)V(¿(£(m)))p(t;m;¿(£(m)));\\ &= ¡\,°(m)P(t;m) ¡ (1 ¡ ¿^{0}(£(m))£^{0}(m)\\ &\quad £V(¿(£(m)))p(t;m;¿(£(m))) + p(t;m;0):\end{aligned}$$

En considérant (3.21), nous obtenons (3.16) et (3.17) sans di¢culté.

En intégrant (3.2) par rapport à l'âge a entre 0 et + 1 , il vient

$$\frac{@}{@t}N(t;m) + \frac{@}{@m}(W(m)N(t;m)) = ¡\,[±(m) + ¯(m)]\,N(t;m) + n(t;m;0):$$

Or, d'après la deuxième condition au bord (3.9) nous obtenons

$$\begin{aligned}\frac{@}{@t}N(t;m) + \frac{@}{@m}(W(m)N(t;m)) &= ¡\,[±(m) + ¯(m)]\,N(t;m)\\ &\quad +2p(t;g^{¡1}(m);¿(¢(m)))(g^{¡1})^{0}(m).\end{aligned}$$

En utilisant (3.21) d'une part, et les conditions (3.3) et (3.10) d'autre part, les équations (3.11) et (3.14) viennent immédiatement. ¤

Remarquons que les solutions de (3.11)-(3.14) sont indépendante des solutions de (3.16)-(3.17), et qu'elles sont des termes forçant de (3.16)-(3.17). Notre objectif est de prouver que le comportement des solutions dépend seulement des cellules les plus immatures appelées cellules souches.

Le semi-groupe utilisé dans ce chapitre est identique au semi-groupe du chapitre 2, puisque l'opérateur $A : D(A) \mu C[0;g(1)] \,!\, C[0;g(1)]$ dé…ni par

$$\begin{aligned}D(A) &= \{u \in C[0;g(1)],\ u \text{ est di¤érentiable sur } (0;g(1)],\ u^{0} \in C(0;g(1)],\\ &\qquad \lim_{m \,!\, 0} W(m)u^{0}(m) = 0\ \}\end{aligned}$$

et

$$Au(m) = \begin{cases} -(\acute{}(m) + W^0(m))\,u(m) - W(m)u^0(m); & \text{si } m \in (0; g(1)], \\ -(\acute{}(0) + W^0(0))\,u(0); & \text{si } m = 0. \end{cases}$$

(avec $\acute{} = \pm + \bar{}$) correspond à l'équation homogène de l'équation (3.14). Nous rappelons que cet opérateur est le générateur in...nitésimal du semi-groupe $(S(t))_{t \geq 0}$ dé...ni pour $\tilde{A} \in C[0; g(1)]$, $m \in [0; g(1)]$ et $t \geq 0$, par

$$(S(t)\tilde{A})(m) = \tilde{A}(\varphi_{-t}(m))\,\beta(m; t);$$

où $\beta(m; t)$ est donné par (3.20).

Notons que pour $\acute{} = \circ$ et la vitesse V à la place de W; nous obtenons sans di¢culté une représentation identique pour la phase de prolifération.

Nous considérons dans le paragraphe qui suit une version intégrée de l'équation (3.14).

3.1.4 Existence et unicité des solutions

En utilisant la proposition 2, nous obtenons une représentation intégrale des équations (3.11)-(3.14) et (3.16)-(3.17) en terme de semi-groupe engendré par l'opérateur A (voir Chapitre 2). Pour simpli...er les notations, nous supposerons dans ce paragraphe que les vitesses de maturation V et W sont identiques dans les deux phases, et par voie de conséquence, que $\acute{\varphi}_s(m) = \varphi_s(m)$:

Proposition 8 Des représentations intégrales des solutions des équations (3.11)-(3.14) et (3.16)-(3.17) sont données explicitement par les équations suivantes.

(i) Phase de repos:

Pour $m \in [0; g(1)]$ et $0 \leq t \leq \zeta(\cdot(m))$,

$$\begin{aligned} \Psi(t; m) &:= N(t; m); \\ &= \beta(m; t) \int_0^{+1} \ddot{\cdot}(\varphi_{-t}(m); a)\,da + \int_0^t f_1(s; \varphi_{-\zeta(\cdot(m))} \pm \varphi_{-(t-s)}(m))\,\beta(m; t-s)\,ds; \end{aligned}$$

avec $\beta(m;t)$ dé...ni par (3.20).

Pour $m \in [0;g(1)]$ et $t \geq \tau(\Phi(m))$,

$$\begin{cases} N(t;m) = \varphi\left(\tau(\Phi(m)); \pi_{\tau(t-\tau(\Phi(m)))}(m)\right)\Phi\beta(m;t-\tau(\Phi(m))) \\ \quad + \displaystyle\int_{\tau(\Phi(m))}^{t} f_2\left(\pi_{\tau(t-s)}(m); N\left(s-\tau(\Phi(m)); \pi_{\tau(\Phi(m))} \pm g^{-1} \pm \pi_{\tau(t-s)}(m)\right)\Phi\right)\beta(t-s;m)ds. \end{cases} \tag{3.22}$$

(ii) Phase de prolifération :

Pour $m \in [0;g(1)]$ et $0 \leq t \leq \tau(\Lambda(m))$,

$$\begin{aligned} \tilde{A}(t;m) := \; & P(t;m); \\ = \; & \gamma(m;t)\int_0^{\tau(\Lambda(m))} \iota(\pi_{-t}(m);a)da + \int_0^{t} \mu(\pi_{\tau(t-s)}(m))\gamma(m;t-s)ds \\ & + \int_0^{t} f_3(s;\Lambda(\pi_{\tau(t-s)}(m)))\gamma(m;t-s)ds; \end{aligned}$$

avec $\gamma(m;t)$ dé...ni par (3.13).

Pour $m \in [0;g(1)]$ et $t \geq \tau(\Lambda(m))$,

$$\begin{cases} P(t;m) = \tilde{A}\left(\tau(\Lambda(m)); \pi_{\tau(t-\tau(\Lambda(m)))}(m)\right)\gamma(m;t-\tau(\Lambda(m))) \\ \quad + \displaystyle\int_{\tau(\Lambda(m))}^{t} \mu(\pi_{\tau(t-s)}(m))N\left(s;\Lambda\pi_{\tau(t-s)}(m)\right)\Phi\Phi\gamma(m;t-s)ds \\ \quad + \displaystyle\int_{\tau(\Lambda(m))}^{t} f_4(\pi_{\tau(t-s)}(m);)N\left(s-\tau(\Lambda(m)); \Lambda\pi_{\tau(t-s)}(m)\right)\Phi\Phi\gamma(m;t-s)ds. \end{cases} \tag{3.23}$$

Preuve. La preuve se fait sans difficulté grâce à la méthode de variation de la constante.

Proposition 9 Nous supposons que $\varphi \in C(\Omega_1)$ (resp. $\tilde{A} \in C(\Omega_2)$) avec

$$\Omega_1 = \{(t;m) \in [0;\bar{\tau}] \times [0;g(1)] : t \leq \tau(\Phi(m))\};$$

(resp. $\Omega_2 = \{(t;m) \in [0;\bar{\tau}] \times [0;g(1)] : t \leq \tau(\Lambda(m))\}$). Alors, il existe une solution unique N (resp. P) de l'équation (3.22) (resp. (3.23)) avec $N;P \in C([0;+\infty) \times [0;g(1)])$.

Preuve. La preuve est identique à celle de la proposition 3 du chapitre 2.

Nous supposons dans la suite de ce chapitre que

$$\lim_{m \to 0} \left(\int_{m}^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right) < +\infty,$$

et que

$$\varphi(\Phi(m)) > \int_{m}^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)}; \quad \text{pour tout } m \in (0; g(1)]: \tag{3.24}$$

Cette dernière inégalité décrit le fait que les cellules ont assez de temps dans la phase de prolifération, pour accroître suffisamment leur maturité.

Lemme 3.1.3 Si la condition (3.24) est satisfaite, alors pour tout $m \in (0; g(1)]$

$$\mu_{-\varphi(\Phi(m))} \circ g^{-1}(m) < m.$$

Notons $\Psi(m) = \mu_{-\varphi(\Phi(m))} \circ g^{-1}(m)$; pour $m \in [0; g(1)]$. La fonction Ψ est continue, croissante et satisfait $\Psi(0) = 0$, $\Psi(g(1)) = \Lambda(1)$ et $\Psi(m) < m$ si $m \in (0; g(1)]$.

Preuve du lemme. D'après la condition (3.24), il vient

$$\exp(-\varphi(\Phi(m))) < \frac{h(m)}{h(g^{-1}(m))}:$$

Donc

$$h(g^{-1}(m))e^{-\varphi(\Phi(m))} < h(m):$$

Ce qui est équivalent à

$$h^{-1}(h(g^{-1}(m))e^{-\varphi(\Phi(m))}) < m:$$

D'où le résultat. ¤

Sans perdre de généralité, nous pouvons supposer que la fonction g est de classe C^1 en 1 et que $g'(1) > 0$. Remarquons aussi que $0 < \Lambda(1) < g(1)$. Nous considérons alors la fonction $\Phi : [0; g(1)] \to [0; g(1)]$ définie par,

$$\Phi(m) = \begin{cases} \Psi^{-1}(m); & \text{si } m \in [0; \Lambda(1)]; \\ \alpha m + \beta; & \text{si } m \in [\Lambda(1); g(1)], \end{cases}$$

où $m \mapsto \alpha m + p$ est la fonction affine passant par les point de coordonnées $(\pounds(1); g(1))$ et dont le coefficient directeur $\alpha = \Phi^{-1}{}'(\pounds(1)) > 0$. Remarquons que φ est croissante, continûment différentiable sur $(0; g(1)]$ et satisfait les propriétés $\varphi(0) = 0$ et $\varphi(m) < m$ pour tout $\in (0; \pounds(1)]$. Soit $b \in]0; m_0[$ fixé. Nous définissons la suite $(b_n)_{n \geq 0}$ définie par

$$\begin{cases} b_{n+1} = \varphi(b_n), \\ b_0 = b. \end{cases} \tag{3.25}$$

Notons que la suite $(b_n)_{n \in \mathbb{N}}$ est croissante.Nous avons le résultat suivant.

Lemme 3.1.4 Il existe $N \in \mathbb{N}$ tel que $b_N < \pounds(1) \leq b_{N+1}$ et nous avons alors $b_{n+1} = \alpha b_n + p$, pour tout $n \geq N + 1$.

Preuve. Puisque la fonction φ est une fonction croissante et que d'après le lemme 3.1.3 nous avons $\Phi^{-1}(m) > m$; pour tout $m \in (0; m_0]$, le résultat est immédiat.
Nous présentons maintenant un résultat similaire au Théorème (2.1.8) présenté dans le chapitre 2. Ce résultat est important dans le sens où il met en évidence le lien étroit entre le comportement de la population des cellules dans la phase de repos et celui des cellules de "petite maturité" ou cellules souches.

Théorème 3.1.5 Supposons que $N^1(t; m)$ et $N^2(t; m)$ sont solutions de l'équation (3.22) de conditions initiales respectives $\varphi_1, \varphi_2 \in C(\Gamma_1)$. Supposons qu'il existe $b \in (0; g(1))$ tel que $\varphi^1(t; m) = \varphi^2(t; m)$; pour $(t; m) \in \Gamma_1^b$ avec

$$\Gamma_1^b := \{(t; m) \in [0; \bar{\tau}] \times [0; b] : t \leq \tau(\varphi(m))\}.$$

Alors il existe $\bar{t} > \bar{\tau}$ tel que $N^1(t; m) = N^2(t; m)$; pour tout $m \in [0; g(1)]$ et $t \geq \bar{t}$:

Preuve. Les solutions de (3.22) peuvent être reformulées comme suit

$$N(t; m) = N\left(s + \tau(\varphi(m)); \chi_{(t-s-\tau(\varphi(m)))}(m)\right) \Phi_3(m; t - s - \tau(\varphi(m)))$$
$$+ \int_{s+\tau(\varphi(m))}^{t} f_2\left(\chi_{(t-\sigma)}(m); N\left(\sigma - \tau(\varphi(m)); \chi_{(\tau(\varphi(m)) \pm g^{-1} \pm \chi_{(t-\sigma)}(m)}\right)\right) \Phi_3(m; t - \sigma) d\sigma;$$

pour $m \in [0;g(1)]$, $s \geq 0$ et $t \geq s + \tau(\phi(m))$. Prouvons d'abord par récurrence que $N^1(t;m) = N^2(t;m)$; pour $m \in [0;b]$ et $t \geq 0$. Nous avons

$$\varphi^1(t;m) = \varphi^2(t;m); \quad \text{pour } (t;m) \in \Omega_1^b.$$

Montrons que

$$N^1(t;m) = N^2(t;m); \quad \text{pour tout } m \in [0;b] \text{ et } t \geq 0.$$

Soient $m \in [0;b]$ et $t \geq \tau(\phi(m))$; alors nous avons

$$\mu_{\tau(t-\tau(\phi(m)))}(m) \leq m \leq b.$$

Donc,

$$\varphi^1\left(\tau(\phi(m)), \mu_{\tau(t-\tau(\phi(m)))}(m)\right) = \varphi^2\left(\tau(\phi(m)), \mu_{\tau(t-\tau(\phi(m)))}(m)\right).$$

Supposons que $t \in [\tau(\phi(m)); 2\tau(\phi(m))]$ et $\sigma \in [\tau(\phi(m)); t]$. Alors $\sigma - \tau(\phi(m)) \in [0;\tau(\phi(m))]$. Or g^{-1} est croissante et $\mu_{\tau(t-\sigma)}(m) \leq m$. Donc

$$\mu_{\tau(\phi(m))} \circ g^{-1} \circ \mu_{\tau(t-\sigma)}(m) \leq \phi(m).$$

D'après le lemme 3.1.3, nous en déduisons que

$$\mu_{\tau(\phi(m))} \circ g^{-1} \circ \mu_{\tau(t-\sigma)}(m) < m \leq b.$$

Par conséquent,

$$\begin{aligned} & N^1\left(\sigma - \tau(\phi(m)), \mu_{\tau(\phi(m))} \circ g^{-1} \circ \mu_{\tau(t-\sigma)}(m)\right) \\ = \; & N^2\left(\sigma - \tau(\phi(m)), \mu_{\tau(\phi(m))} \circ g^{-1} \circ \mu_{\tau(t-\sigma)}(m)\right). \end{aligned}$$

D'après (3.22), nous obtenons l'égalité

$$N^1(t;m) = N^2(t;m); \quad \text{pour tout } m \in [0;b] \text{ et } t \in [0;2\tau(\phi(m))].$$

De proche en proche, nous en déduisons que

$$N^1(t;m) = N^2(t;m); \quad \text{pour tout } m \in [0;b] \text{ et } t \geq 0:$$

Remarquons maintenant que

$$\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} = \ln \frac{h\left(g^{-1}(m)\right)}{h(m)}; \quad \text{pour } m > 0:$$

Considérons la suite $(b_n)_{n \geq 0}$ dé...nie par (3.25). Soit la suite $(t_n)_{n \in N}$ dé...nie par

$$t_0 = 0; \quad \text{et} \quad t_{n+1} = t_n + \ln\left(\frac{h(b_{n+1})}{h(b_n)}\right) + \varphi(\Phi(b_{n+1})) \quad \text{pour } m \in (0;g(1)): \tag{3.26}$$

Alors,

$$t_n = \ln\left(\frac{h(b_n)}{h(b)}\right) + \sum_{i=1}^{n} \varphi(\Phi(b_i)): \tag{3.27}$$

Nous rappelons que la suite $(b_n)_{n \in N}$ est croissante. Alors, $(t_n)_{n \in N}$ est aussi croissante. Nous prouvons par récurrence le résultat suivant

$$(H_n): \quad N^1(t;m) = N^2(t;m); \text{ pour } m \in [0;b_n] \text{ et } t \geq t_n:$$

- Tout d'abord, (H_0) est vraie.
- Supposons que (H_n) est vraie pour $n \in N$.

Soient $m \in [0;b_{n+1}]$ et $t \geq t_{n+1}$. Nous avons alors

$$t \geq t_n + \varphi(\Phi(m)); \text{ car d'après (3.26),}$$

$$t_{n+1} \geq t_n + \varphi(\Phi(b_{n+1})) \geq t_n + \varphi(\Phi(m)):$$

Soit $i = 1;2$. Nous posons;

$$N^i(t;m) = N^i\left(t_n + \varphi(\Phi(m)); \mathbb{1}_{\{t \leq t_n + \varphi(\Phi(m))\}}(m)\right)\Phi^3(m;t - t_n - \varphi(\Phi(m)))$$
$$+ \int_{t_n+\varphi(\Phi(m))}^{t} f_2(\mathbb{1}_{\{t \leq \theta\}}(m); N^{\theta - \varphi(\Phi(m)); \mathbb{1}_{\{\varphi(\Phi(m)) \pm g^{-1} \pm \mathbb{1}_{\{t \leq \theta\}}(m)\}}})\Phi^3(m;t - \theta)d\theta:$$

D'après ce qui précède,

$$\begin{aligned}\varphi_{t-t_n-\tau(\Phi(m))}(m)) &= h^{-1}\left(h(m)e^{-i(t-t_n-\tau(\Phi(m)))}\right)\\ &\cdot h^{-1}\left(h(m)e^{-i(t-t_n-\tau(\Phi(b_{n+1})))}\right):\end{aligned}$$

D'autre part, nous avons

$$t \geq t_{n+1} = t_n + \int_{b_n}^{b_{n+1}} \frac{ds}{V(s)} + \tau(\Phi(b_{n+1})):$$

Nous en déduisons que

$$e^{-i(t-t_n-\tau(\Phi(b_{n+1})))} = \frac{h(b_n)}{h(b_{n+1})}:$$

Ainsi,

$$\begin{aligned}\varphi_{t-t_n-\tau(\Phi(m))}(m)) &= h^{-1}\left(h(m)\frac{h(b_n)}{h(b_{n+1})}\right);\\ &= h^{-1}\left(h(b_{n+1})\frac{h(b_n)}{h(b_{n+1})}\right) = b_n:\end{aligned}$$

Alors,

$$\begin{aligned}&N^1\left(t_n + \tau(\Phi(m)); \varphi_{t-t_n-\tau(\Phi(m))}(m)\right) =\\ &N^2\left(t_n + \tau(\Phi(m)); \varphi_{t-t_n-\tau(\Phi(m))}(m)\right):\end{aligned}$$

D'autre part, pour $t_n + \tau(\Phi(m)) \leq \frac{3}{4} \leq t$; nous avons

$$\begin{aligned}\varphi_{t-\tau(\Phi(m))-g^{-1}-\varphi_{t-\frac{3}{4}}}(m) &= \varphi_{t-\tau(\Phi(m))-g^{-1}}(m);\\ &= \varphi_{t-\tau(\Phi(m))-g^{-1}}(b_{n+1});\\ &= \Phi(b_{n+1}) = b_n:\end{aligned}$$

Ainsi,

$$N^1_{\tau(\Phi(m))}\left(\tfrac{3}{4}; \varphi_{t-\tau(\Phi(m))-g^{-1}-\varphi_{t-\frac{3}{4}}}(m)\right) = N^2_{\tau(\Phi(m))}\left(\tfrac{3}{4}; \varphi_{t-\tau(\Phi(m))-g^{-1}-\varphi_{t-\frac{3}{4}}}(m)\right):$$

Par conséquent,

$$N^1(t;m) = N^2(t;m); \quad \text{pour } m \in [0; b_{n+1}] \text{ et } t \geq t_{n+1}:$$

De plus d'après le lemme 3.1.4, il n'est pas di¢cile de véri…er qu'il existe $M \geq N$ tel que

$$b_M < g(1) \cdot b_{M+1}.$$

D'où

$$N_1(t;m) = N_2(t;m); \quad \text{pour } m \in [0;g(1)] \text{ et } t \geq \bar{t} = t_{M+1};$$

avec $t_{M+1} = \ln\left(\frac{h(b_{M+1})}{h(b)}\right) + \sum_{i=1}^{M+1} \tau(\phi(b_i))$. ¤

3.2 Cas non-linéaire

3.2.1 Introduction

Nous considérons ici le modèle où le retard τ est dépendant de la maturité et $\bar{\tau}(N)$. Mis à part cette dernière hypothèse, tout le reste du modèle étudié ci-dessus reste inchangé. Cependant, et pour plus de clarté, nous reformulons brièvement le système (3.1)-(3.2). Nous rappelons que le temps de la division $\tau : [0;1] \to [\underline{\tau};\bar{\tau}]$ est une fonction croissante et satisfait les propriétés $0 < \underline{\tau} = \tau(0) < \tau(1) = \bar{\tau} < +\infty$ (voir …gure 3-1).

3.2.2 Equations du modèle

Comme dans ce qui précède, nous supposons que les vitesses de maturation sont di¤érentes dans les deux phases, i.e. dans la phase de prolifération, toutes les cellules maturent avec la même vitesse $V(m)$, et dans la phase de repos, toutes les cellules maturent avec la vitesse $W(m)$. Nous supposons aussi que V et W satisfont les propriétés suivantes:

$V, W \in C^1[0;1)$, $V(0) = W(0) = 0$, $V(1) = W(1) = 0$, pour $m \in (0;1)$, $V(m)$ et $W(m) > 0$,

$$\int_0^m \frac{dx}{V(x)} = \int_0^m \frac{dx}{W(x)} = +\infty \quad \text{et} \quad \int_m^1 \frac{ds}{V(s)} < +\infty; \quad \int_m^1 \frac{ds}{W(s)} < +\infty.$$

Nous rappelons que $p(t;m;a)$ (resp. $n(t;m;a)$) est la densité des cellules dans la phase de prolifération (resp. phase de repos).

Les équations de conservation décrivant les deux phases sont

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} + \frac{\partial (V(m)p)}{\partial m} = -\gamma(m)p; \tag{3.28}$$

et

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} + \frac{\partial (W(m)n)}{\partial m} = -(\pm(m) + \bar{\ }(m; N(t;m)))\, n; \tag{3.29}$$

avec

$$N(t;m) = \int_0^{+1} n(t;m;a)da:$$

Le ‡ux cellulaire entre les deux phases est donné par les deux équations suivantes :

$$p(t;m;0) = \int_0^{+1} \bar{\ }(m; N(t;m))n(t;m;a)da = \bar{\ }(m; N(t;m))N(t;m); \tag{3.30}$$

et

$$n(t;m;0) = 2p(t; g^{-1}(m); \text{¿}(¢(m)))(g^{-1})'(m), \text{ pour tout } m \cdot g(1), \tag{3.31}$$

avec les mêmes notations que dans le cas linéaire, à savoir,

$$£(x) = Â^{-1}(h(x)e^{-\bar{\tau}}), \text{ pour tout } x \in [0;1),$$

où

$$Â(x) = h(x)\exp(\text{¿}(x) - \bar{\tau}), \text{ pour tout } x \in [0;1);$$

et

$$h(x) = \begin{cases} \exp\left(-\int_x^1 \frac{ds}{V(s)}\right); & \text{pour } x \in (0;1); \\ 0; & \text{pour } x = 0: \end{cases}$$

et la fonction ¢ est dé...nie par

$$¢(m) = £ \pm g^{-1}(m); \text{ pour } m \cdot g(1), \tag{3.32}$$

La fonction Â est continue, strictement croissante de $[0;1)$ dans $[0;1)$ et satisfait $Â(0) = 0$ et $\lim_{x \to 1} Â(x) = 1$:

La fonction $g : [0;1] \to [0;1]$ est continue, $g \in C^1[0;1)$, $g'(x) > 0$ avec $g(x) \cdot x$; pour $x \in (0;1]$ et la maturité des cellules ...lles juste après leur division est plus petite que $g(1)$:

Il n'est pas inutile de rappeler que dans la phase de prolifération l'âge maximum d'une cellule

de maturité x est ¿(£(x)). Par conséquent, la population totale des cellules de maturité x dans cette phase est

$$P(t;x) = \int_0^{¿(£(x))} p(t;x;a)da. \tag{3.33}$$

Nous rappelons également que si m est la maturité des cellules ...lles juste après leur division, la maturité de leur mère était $x = g^{i\,1}(m)$, son âge était $¿(£(g^{i\,1}(m)))$ et sa maturité au début de la phase de prolifération était $£ \pm g^{i\,1}(m)$.

Les conditions initiales sont

$$\begin{cases} p(0;m;a) = ¡(m;a); & \text{pour } (m;a) \ 2\ -; \\ n(0;m;a) = ¨(m;a); & \text{pour } (m;a) \ 2\ [0;1] \ £\ [0;+1); \end{cases} \tag{3.34}$$

avec $- = f(m;a) \ 2\ [0;1] \ £\ [0;\overline{¿}] : a \cdot ¿(£(m))g$, $¡ \ 2\ C(-)$, et $¨ \ 2\ C([0;1] \ £\ [0;+1))$ à support compact.

3.2.3 Equations pour P et N

Comme dans le chapitre 2, une méthode pour étudier le système (3.28)-(3.29), consiste à transformer ce système d'équations aux dérivées partielles avec trois variables : le temps, la maturité et l'âge en un système avec deux variables : le temps et la maturité, en intégrant par rapport à l'âge a. Nous supposons dans ce qui suit que la fonction ¿ est de classe C^1 sur [0;1] et que $¿^0(m) \ ¸\ 0$ pour tout $m \ 2\ [0;1]$.

Nous dé...nissons les deux variations de la maturation par rapport au temps suivant les di¤érentes vitesses de maturation V et W par les fonctions :

$¼_s : [0;1) \ !\ [0;1)$, $s \ 2\ R$ est solution de l'équation di¤érentielle,

$$\begin{cases} \dfrac{du}{ds}(s) = V(u(s)), & s \ 2\ R; \\ u(0) = m; \end{cases}$$

et $½_s : [0;1) \ !\ [0;1)$, $s \ 2\ R$ est solution de l'équation di¤érentielle,

$$\begin{cases} \dfrac{du}{ds}(s) = W(u(s)), & s \ 2\ R; \\ u(0) = m; \end{cases}$$

avec $\varphi_0(m) = m$, $\varphi_s(0) = 0$, $\varphi_s(m) \in (0;1)$ pour $s \in \mathbb{R}$ et $m \in (0;1)$ et $\psi_0(m) = m$, $\psi_s(0) = 0$, $\psi_s(m) \in (0;1)$ pour $s \in \mathbb{R}$ et $m \in (0;1)$.

Nous obtenons alors le résultat suivant.

Proposition 10 Soient $m \in [0;g(1)]$ et $t \geq 0$.

La population totale, $N(t;m) = \int_0^{+\infty} n(t;m;a)da$, des cellules de maturité m dans la phase de repos satisfait les équations à retard suivantes :

(i) Si $0 \leq t \leq \tau(\Phi(m))$, alors

$$\frac{\partial}{\partial t}N(t;m) + \frac{\partial}{\partial m}(W(m)N(t;m)) = -[\mu(m) + \Gamma(m;N(t;m))]N(t;m) + f_1(t;m); \quad (3.35)$$

avec

$$f_1(t;m) = 2(g^{-1})'(m)\beta(g^{-1}(m);t)\,\Gamma(\varphi_{-t} \circ g^{-1}(m);\tau(\Phi(m)) - t); \quad (3.36)$$

et

$$\beta(m;t) = \exp\left(-\int_0^t \Phi(\varphi_{-s}(m)) + V'(\varphi_{-s}(m))ds\right): \quad (3.37)$$

(ii) Si $t \geq \tau(\Phi(m))$, alors

$$\frac{\partial}{\partial t}N(t;m) + \frac{\partial}{\partial m}(W(m)N(t;m)) = -[\mu(m) + \Gamma(m;N(t;m))]N(t;m) + f_2(m;N_\tau^\Phi(t;g^{-1}(m))); \quad (3.38)$$

avec

$$\begin{aligned} f_2(m;x) = 2(g^{-1})'(m)\beta(g^{-1}(m);\tau(\Phi(m)))\Lambda \\ \Gamma(\varphi_{-\tau(\Phi(m))} \circ g^{-1}(m);x)x; \end{aligned} \quad (3.39a)$$

et

$$N_\tau^\Phi(t;m) = N(t - \tau(\Phi(m)); \varphi_{-\tau(\Phi m)}(m)):$$

De même la population totale, $P(t;m) = \int_0^{\tau(\Lambda(x))} p(t;m;a)da$, des cellules de maturité m dans la phase de prolifération satisfait les équations suivantes :

(iii) Si $0 \leq t \leq \tau(\Lambda(m))$, alors

$$\frac{\partial}{\partial t}P(t;m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)P(t;m)) = -\Phi(m)P(t;m) + \Gamma(m;N(t;m))N(t;m) + f_3(t;m); \quad (3.40)$$

avec

$$f_3(t;m) = \ ¡(1 \ ¡ \ ¿^0(£(m))£^0(m)V(¿(£(m)))»(m;t)¡(¼_{¡t}(m);¿(£(m)) \ ¡ \ t):$$

(iv) Si $t \ ¸ \ ¿(£(m))$; alors

$$\frac{@}{@t}P(t;m) + \frac{@}{@m}(V(m)P(t;m)) = \ ¡°(m)P(t;m) + \overline{\ }(m;N(t;m))N(t;m) + f_4(m;N_¿^£(t;m)); \tag{3.41}$$

où

$$f_4(m;x) = \ ¡(1 \ ¡ \ ¿^0(£(m))£^0(m)V(¿(£(m)))£ »(m;¿(£(m))\overline{\ }(¼_{¡¿(£(m))}(m);x)x; \tag{3.42}$$

et

$$N_¿^£(t;m) = N(t \ ¡ \ ¿(£(m));¼_{¡¿(£(m))}(m)):$$

Preuve. La démonstration se fait de façon identique à celle du cas linéaire (premier paragraphe). ¤

3.2.4 Existence et unicité

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'opérateur $A : D(A) \ µ \ C[0;g(1)] \ ! \ C[0;g(1)]$ dé...ni par

$$D(A) = \{u \ 2 \ C[0;g(1)], \ u \text{ est di¤érentiable sur } (0;g(1)], \ u^0 \ 2 \ C(0;g(1)], \ \lim_{m \ ! \ 0} W(m)u^0(m) = 0 \ g;$$

et

$$Au(m) = \begin{cases} ¡(±(m) + W^0(m))u(m) \ ¡ \ W(m)u^0(m); & \text{si } m \ 2 \ (0;g(1)], \\ ¡(±(0) + W^0(0))u(0); & \text{si } m = 0, \end{cases}$$

est le générateur in...nitésimal du semi-groupe $(S(t))_{t \ ¸ \ 0}$ dé...ni pour $Ã \ 2 \ C[0;g(1)]$, $m \ 2 \ [0;g(1)]$ et $t \ ¸ \ 0$, par

$$(S(t)Ã)(m) = \ Ã(¼_{¡t}(m))\&(m;t);$$

où $\&(m;t)$ est donné par

$$\&(m;t) = \exp\left(-\int_0^t (\pm(\varphi_{-s}(m)) + W^0(\varphi_{-s}(m)))ds\right). \tag{3.43}$$

En utilisant le résultat de la proposition 2 nous obtenons une représentation de la version intégrée de l'équations (3.38). Pour plus de simplicité dans les notations, nous considérons jusqu'à la ...n de ce chapitre que la vitesse de maturation est identique dans les deux phases, i.e. $V = W$.

Proposition 11 La version intégrée de (3.29) est l'équation :

$$\begin{cases} N(t;m) = \varphi(\tau(\Phi(m)); \varphi_{-(t-\tau(\Phi(m)))}(m))\&(m;t-\tau(\Phi(m))) \\ \quad - \int_{\tau(\Phi(m))}^{t} \&(m;t-s)N(s;\varphi_{-(t-s)}(m))^{-}(\varphi_{-(t-s)}(m); N(s;g^{-1}\pm\varphi_{-(t-s)}(m)))ds \\ \quad + \int_{\tau(\Phi(m))}^{t} \&(m;t-s)f_2(\varphi_{-(t-s)}(m)); N_{\tau}^{\Phi}(s;g^{-1}\pm\varphi_{-(t-s)}(m))ds; \end{cases} \tag{3.44}$$

pour $t \geq \tau(\Phi(m))$, et $N(t;m) = \varphi(t;m)$; pour $t \in [0;\tau(\Phi(m))]$ et $m \in [0;g(1)]$.

Preuve. La preuve se fait sans difficulté grâce à la méthode de variation de la constante. ¤

Nous faisons l'hypothèse suivante :

(H_1) Il existe une fonction $k : [0;g(1)] \to R^+$, continue telle que

$$|x_1^{-}(m;x_1) - x_2^{-}(m;x_2)| \leq k(m)|x_1 - x_2|, \; m \in [0;g(1)], \; x_1;x_2 \in R. \tag{3.45}$$

Nous posons

$$\Gamma_1 = \{(t;m) \in [0;\bar{\tau}] \times [0;g(1)] : t \leq \tau(\Phi(m))\}:$$

Proposition 12 (Existence et unicité) Sous l'hypothèse (H_1), l'équation (3.44) de condition initiale

$$\varphi \in C(\Gamma_1);$$

admet une unique solution $N^{\varphi} \in C([0;+1] \times [0;g(1)])$:

Preuve. La preuve est similaire à celle de la Proposition 5 du chapitre 2. Pour éviter les répétitions nous ne la démontrons pas ici et nous référons le lecteur au chapitre 2. ¤

Comme dans le cas linéaire, le lemme 3.1.3 et le théorème 3.1.5 sont véri...és.

3.2.5 Invariance et comportement asymptotique

Si $0 < b < g(1)$ et $' \ 2 \ C(-_1^b)$ où

$$-_1^b = f(t;m) \ 2 \ [0;\bar{\tau}] \ £ \ [0;b] : t \cdot ¿(¢(m))g;$$

nous posons

$$k'k_b = \sup_{(t;m)2-_1^b} j'(t;m)j:$$

En reprenant les hypothèses (H_2) et (H_3) du chapitre 2 (Cas non linéaire), nous obtenons la proposition suivante.

Proposition 13 Soient $b \ 2 \ (0;g(1)]$ et $½ > 0$. Supposons que les conditions (H_1)-(H_3) sont satisfaites. Soit $N'(t;m)$ la solution de l'équation (3.44) de condition initiale $' \ 2 \ C(-_1^b)$. Supposons que

$$k'k_b \cdot ½:$$

Alors, nous avons l'invariance suivante

$$jN'(t;:)j_b := \sup_{m2[0;b]} jN'(t;m)j \cdot ½, \quad \text{pour tout } t \ ¸ \ \bar{\tau}. \tag{3.46}$$

Preuve. La preuve est identique à celle du théorème 13 du chapitre 2.

De même, nous énonçons sans les démontrer les deux résultats suivants sur le comportement asymptotique des solutions. Ces résultats sont similaires aux théorèmes 2.2.5 et 2.2.6 du chapitre 2.

Théorème 3.2.1 Supposons que les conditions $(\mathcal{H}_1)$, $(\mathcal{H}_2)$ et (H_3) du chapitre 2 sont satisfaites. Il existe $±$ assez petit tel que pour toute condition initiale $' \ 2 \ C(-_1)$ véri...ant

$$k'k \cdot ±:$$

La solution N' de l'équation (3.44) satisfait, alors, $\lim_{t \ ! \ +1} N'(t;:) = 0$ exponentiellement.

Théorème 3.2.2 Supposons que les conditions (H_1), $(\tilde{H}_2)$, (H_3) et (H_4) du chapitre 2 sont satisfaites. Alors, pour toute condition initiale $\varphi \in C([0;\tau] \times [0;g(1)])$; la solution N^{φ} de l'équation (3.44) satisfait, $\lim_{t \to +\infty} N^{\varphi}(t;\cdot) = 0$ exponentiellement.

3.2.6 Instabilité

Nous notons N^{φ} la solution de (3.44) avec la donnée initiale φ.

Nous rappelons que N^{φ} est stable si pour un ε donné, il existe $\delta > 0$ tel que

$$\text{si } \|\varphi - \tilde{\varphi}\| < \tfrac{1}{2} \text{ alors } \left\| N^{\varphi}(t;\cdot) - N^{\tilde{\varphi}}(t;\cdot) \right\|_1 < \varepsilon \text{ pour tout } t.$$

Nous disons que N^{φ} est instable si elle n'est pas stable.

L'hypothèse suivante est très importante pour prouver l'instabilité.

(H_5) Il existe une solution qui ne converge pas vers 0 quand $t \to +\infty$.

Nous rappelons que $\Omega_1 = \{(t;m) \in [0;\tau] \times [0;g(1)] : t \leq \psi(\phi(m))\}$, et notons

$$\begin{aligned} X &= C(\Omega_1); \\ X_0 &= \{\varphi \in X;\ \varphi(t;0) = 0;\ \text{pour } t \in [0;\tau]\}. \end{aligned}$$

Nous prouvons que si l'hypothèse (H_5) est satisfaite pour un $\varphi \in X_0$ alors pour tout $\varphi \in X_0$, N^{φ} est instable.

Théorème 3.2.3 Supposons que l'hypothèse (H_5) est satisfaite pour une donnée dans X_0, i.e. sil existe $\varphi_0 \in X_0$ telle que N^{φ_0} ne converge pas vers 0; quand t tend vers $+\infty$. Alors, pour tout $\varphi \in X_0$, N^{φ} est instable.

Preuve. La preuve est identique à la démonstration du théorème 2.2.7.

.

Chapitre 4

Cas du retard constant et de division inégale

4.1 Introduction

L'objet de ce chapitre est d'étudier le modèle de population cellulaire introduit dans les chapitres antérieurs, dans le cas où la division est inégale et le coe¢cient $\bar{}$ dépendant de la maturité m et de la population totale

$$\overline{N}(t) = \int_0^1 N(t;m)\,dm;$$

avec

$$N(t;m) = \int_0^{+1} n(t;m;a)\,da;$$

dans la phase de repos.

Nous supposons que la fonction $\bar{}$ dépend de m et du nombre total $\overline{N}$ de cellules dans la phase de repos et qu'elle est croissante en fonction de $\overline{N}$.

Les équations de conservation sont

$$\frac{@n}{@t} + \frac{@n}{@a} + \frac{@(V\,n)}{@m} = ¡(± + \bar{})n \tag{4.1}$$

et

$$\frac{@p}{@t} + \frac{@p}{@a} + \frac{@(Vp)}{@m} = ¡ °p \tag{4.2}$$

avec les conditions initiales

$$n(0;m;a) = ¨(m;a); \quad \text{pour } (m;a) \ 2 \ (0;1) \ £ \ [0;+1) \tag{4.3}$$

$$p(0;m;a) = ¡(m;a); \quad \text{pour } (m;a) \ 2 \ (0;1) \ £ \ [0;¿];$$

où ¡ est supposée continue.

et

$$\lim_{a \ ! \ +1} ¨(m;a) = 0: \tag{4.4}$$

Nous supposons que ¨ et ¯ sont des fonctions continues.

Les cellules des deux types (au repos et proliférantes) maturent à une vitesse $V(m)$. Nous supposons que $V : [0;1] \ ! \ [0;1)$ est une fonction continûment di¤érentiable telle que $V(m) > 0$ pour tout $m \ 2 \ (0;1)$, et $V(0) = V(1) = 0$.

4.1.1 Conditions au bord

La première condition au bord décrit le fait qu'une mère peut se diviser à la …n de la phase de prolifération d'une façon inégale

$$n(t;m;0) = 2 \int_0^1 p(t;x;¿)k(x;m)\,dx; \tag{4.5}$$

avec m représentant la maturité des cellules …lles à l'âge $a = 0$ et x la maturité de la cellule mère au point de division. La fonction $m \ 7! \ k(x;m)$ donne la densité de maturité d'une cellule …lle en sachant que la mère possède la maturité x. La fonction k est positive, continue et satisfait

$$\int_0^1 k(x;m)\,dm = 1; \quad \text{pour tout } x \ 2 \ (0;1): \tag{4.6}$$

De plus, nous supposons qu'il existe $\cdot_1$ et $\cdot_2$ avec $0 < \cdot_1 < \cdot_2 < 1$; tels que

$$k(x;m) = 0; \quad \text{pour } m \cdot \cdot_1 x \text{ ou } \cdot_2 x \cdot m: \tag{4.7}$$

Ceci signi…e que la maturité d'une cellule …lle ne peut être ni trop petite, ni trop grande. La seconde condition au bord

$$p(t;m;0) = \int_0^{+1} \bar{}(\overline{N}(t);m)n(t;m;a)\,da = \bar{}(\overline{N}(t);m)N(t;m); \tag{4.8}$$

représente le ‡ux de la population depuis le compartiment de repos vers le compartiment de prolifération.

4.1.2 Equations pour N et P

Dans cette section, nous rappelons quelques résultats de [80] que nous utiliserons plus tard. Tout d'abord, nous dé…nissons le ‡ot $¼_s(m)$ de la maturité solution de l'équation di¤érentielle,

$$\frac{d¼_s(m)}{ds} = V(¼_s(m)); \tag{4.9}$$

de condition initiale

$$¼_0(m) = m:$$

Nous notons

$$P(t;m) = \int_0^{¿} p(t;m;a)\,da:$$

Nous prouvons alors le résultat suivant.

Proposition 14 Les fonctions N et P véri…ent le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} \dfrac{@N}{@t} + \dfrac{@(NV)}{@m} = ¡\left(±(m) + \bar{}(\overline{N};m)\right)N + \\ \quad 2\int_0^1 ¡(¼_{¡t}(x);¿ ¡ t)\,'(x;¿)k(x;m)\,dx; & \text{pour } 0 \cdot t \cdot ¿; \\ \quad 2\int_0^1 \bar{}(\overline{N}(t ¡ ¿);¼_{¡¿}x)N(t ¡ ¿;¼_{¡¿}(x))\,'(x;¿)k(x;m)\,dx; & \text{pour } ¿ \cdot t; \end{cases} \tag{4.10}$$

et

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial (VP)}{\partial m} = -\gamma(m)P + \bar{\gamma}(\bar{N};m)N - \begin{cases} -(\varphi_{-t}(m);\tau - t)\,\psi(m;\tau); & \text{pour } 0 \le t \le \tau; \\ N(t-\tau;\varphi_{-\tau}(m))\,\bar{\gamma}(\bar{N}(t-\tau);\varphi_{-\tau}(m))\,\psi(m;\tau); & \text{pour } \tau \le t: \end{cases} \tag{4.11}$$

Preuve. La méthode est identique à la preuve de la Proposition 1 donnée dans le Chapitre 2. ¤

Lemme 4.1.1 La fonction ψ dé...nie par

$$\psi(m;a) = \exp\left(-\int_0^a \left[V'(\varphi_{s-a}(m)) + \gamma(\varphi_{s-a}(m))\right] ds\right):$$

peut s'écrire aussi

$$\psi(m;a) = \frac{V(\varphi_{-a}(m))}{V(m)} \exp\left(-\int_{\varphi_{-a}(m)}^{m} \frac{\gamma(y)}{V(y)} dy\right): \tag{4.12}$$

Preuve du lemme. Par changement de variable, en posant $y = \varphi_{s-a}(m)$, il vient $\frac{\partial y}{\partial s} = \frac{\partial}{\partial s}(\varphi_{s-a}(m)) = V(\varphi_{s-a}(m))$:
De plus, nous remarquons que

$$\frac{\partial}{\partial m}(\varphi_s(m)) = \frac{V(\varphi_s(m))}{V(m)}: \tag{4.13}$$

En e¤et, si nous posons $u(t;m) = \varphi_t(m)$,

$$\frac{\partial}{\partial t} u = \frac{\partial}{\partial t}(\varphi_t(m)) = V(\varphi_t(m)):$$

Donc,

$$\frac{\partial}{\partial y}\left(\frac{\partial}{\partial t}(\varphi_t(y))\right) = \frac{\partial}{\partial y}(V(\varphi_t(y))) = V'(\varphi_t(y))\frac{\partial}{\partial y}(\varphi_t(y));$$

et ainsi

$$\frac{\partial}{\partial t}\left(\frac{\partial}{\partial y}(\varphi_t(y))\right) = V'(\varphi_t(y))\frac{\partial}{\partial y}(\varphi_t(y)):$$

Posons $z(t;y) = \frac{\partial}{\partial y}(\varphi_t(y))$ et remarquons que $z(0;y) = \frac{\partial}{\partial y}(\varphi_0(y)) = \frac{\partial y}{\partial y} = 1$. Nous obtenons alors

$$\frac{\partial}{\partial t}(z(t;y)) = V'(\varphi_t(y))\, z(t;y);$$

et donc

$$\frac{\partial}{\partial t}\ln(z(t;y)) = V'(\varphi_t(y)) :$$

Ceci nous amène à

$$\ln(z(t;y)) = \int_0^t V'(\varphi_s(y))\, ds + \ln(z(0;y)) :$$

Nous procédons à un changement de variables, en posant $x = \varphi_s(y)$, et donc

$$\begin{aligned}\ln(z(t;y)) &= \int_y^{\varphi_t(y)} \frac{V'(x)}{V(x)} dx; \\ &= \ln V(\varphi_t(y)) - \ln V(y) \\ &= \ln \frac{V(\varphi_t(y))}{V(y)}:\end{aligned}$$

D'où l'expression (4.13).

Par conséquent la fonction φ peut s'écrire

$$\begin{aligned}\varphi(m;a) &= \exp\left(-\int_{\varphi_{-a}(m)}^{m} \left(\frac{V'(y)}{V(y)} + \frac{\theta(y)}{V(y)}\right) dy\right); \\ &= \exp\left(-[\ln V(y)]_{\varphi_{-a}(m)}^{m} - \int_{\varphi_{-a}(m)}^{m} \frac{\theta(y)}{V(y)} dy\right);\end{aligned}$$

d'où le résultat. ¤

Observons que les solutions de l'équation (4.11) dépendent des solutions de l'équation (4.10). De plus, en connaissant le comportement asymptotique des solutions de l'équation (4.10), il est aisé de prévoir le comportement des solutions de l'équation (4.11). C'est la raison pour laquelle nous concentrons notre étude sur l'équation (4.10). En utilisant une méthode similaire à la section 3 de [80], nous pouvons prouver la proposition suivante.

Proposition 15 Nous supposons que $\pm$, $\bar{\ }$, V'; θ; $-$ et $N(0;m)$ sont bornées et continues. Alors, (4.10) possède une solution unique.

Preuve. Nous pouvons écrire (4.10) sous la forme

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N}{\partial t} + V(m)\dfrac{\partial N}{\partial m} = G(m;\overline{N})N + \\ \quad 2\displaystyle\int_{-\infty}^{1} \Psi(\varphi_{-\tau}(x);t-\tau)\,\Psi'(x;\tau)k(x;m)\,dx; & \text{pour } 0 \le t \le \tau; \\ \quad 2\displaystyle\int_{0}^{1} \Psi(\overline{N}(t-\tau);\varphi_{-\tau}(x))N(t-\tau;\varphi_{-\tau}(x))\,\Psi'(x;\tau)k(x;m)\,dx; & \text{pour } \tau \le t; \end{cases} \tag{4.14}$$

où

$$G(m;\overline{x}) = -\left[\pm(m) + \Psi(\overline{x};m) + V'(m)\right]:$$

Nous résolvons l'équation (4.14) par la méthode de pas, tout d'abord pour $t \in [0;\tau]$, puis successivement pour $t \in [\tau;2\tau]$; $t \in [2\tau;3\tau]$:::

Pour $t \in [0;\tau]$; l'équation (4.14) est de la forme

$$\frac{\partial N}{\partial t} + V(m)\frac{\partial N}{\partial m} = G(m;\overline{N})N + f(t;m); \tag{4.15}$$

où f est une fonction continue bornée. Pour déterminer N, nous résolvons l'équation le long des caractéristiques. Nous posons

$$g(s) = N(s;\varphi_s(m)).$$

Donc

$$g'(s) = G(\varphi_s(m);\overline{N}(s))g(s) + f(s;\varphi_s(m)):$$

La résolution de cette équation différentielle nous donne

$$N(t;m) = \int_0^t f(r;\varphi_{r-t}(m))\exp\left[\int_r^t G(\varphi_{s-t}(m);\overline{N}(s))ds\right]dr + N(0;\varphi_{-t}(m))\exp\left[\int_r^t G(\varphi_{s-t}(m);\overline{N}(s))ds\right]:$$

Soit $P : C[0;\tau] \to C[0;\tau]$ l'opérateur dé...ni par

$$P\overline{N}(t) = \int_0^1\int_0^t f(r;\varphi_{r-t}(m))\exp\left[\int_r^t G(\varphi_{s-t}(m);\overline{N}(s))ds\right]drdm +$$

$$\int_0^1 N(0;\tfrac{1}{4}\,\mathrm{i}\,t(m))\exp\left(\int_r^t G(\tfrac{1}{4}s\,\mathrm{i}\,t(m);\overline{N}(s))ds\right)dm:$$

Soient L_1, L_2, L_3 et L_4 des constantes telles que $|G(m;x)| \leq L_1$, $|f(t;m)| \leq L_2$, $|N(0;m)| \leq L_3$ et $\left|\frac{\partial}{\partial x}G(m;x)\right| \leq L_4$ pour tout $m;x$ et t.

Montrons d'abord que l'opérateur est contractant dans l'espace de Banach $C[0;\infty]$ avec la norme $\|F\| = \max_{0\leq t\leq\infty} e^{-\gamma t}|F(t)|$, où $\gamma > 0$ est une constante.

Par dé...nition de la norme, nous avons

$$|F_1(s) - F_2(s)| \leq e^{\gamma}\|F_1 - F_2\|, \text{ pour } s \in [0;\infty]:$$

Il suit alors que, pour tout $r \in [0;\infty]$;

$$\begin{aligned}
&\left|\exp\left(\int_r^t G(\tfrac{1}{4}s\,\mathrm{i}\,t(m);F_1(s))ds\right) - \exp\left(\int_r^t G(\tfrac{1}{4}s\,\mathrm{i}\,t(m);F_2(s))ds\right)\right|;\\
\leq\ & e^{L_1(t-r)}\left|\int_r^t G(\tfrac{1}{4}s\,\mathrm{i}\,t(m);F_1(s))ds - \int_r^t G(\tfrac{1}{4}s\,\mathrm{i}\,t(m);F_2(s))ds\right|;\\
\leq\ & e^{L_1\infty}\int_r^t L_4|F_1(s) - F_2(s)|ds;\\
\leq\ & e^{L_1\infty}\int_r^t L_4 e^{\gamma s}\|F_1 - F_2\|ds;\\
\leq\ & \gamma^{-1}L_4 e^{L_1\infty}e^{\gamma t}\|F_1 - F_2\|:
\end{aligned}$$

Ceci implique donc

$$|PF_1(t) - PF_2(t)| \leq \gamma^{-1}L_4 e^{L_1\infty}e^{\gamma t}(L_2\infty + L_3)\|F_1 - F_2\|:$$

Par conséquent,

$$\|PF_1(t) - PF_2(t)\| \leq \gamma^{-1}L_4 e^{L_1\infty}(L_2\infty + L_3)\|F_1 - F_2\|:$$

Si nous choisissons γ su¢samment grand, alors la dernière inégalité implique que l'opérateur P est une contraction.

D'après le théorème de point ...xe de Banach, il suit qu'il existe une unique fonction $\overline{N}$ telle que $P\overline{N} = \overline{N}$.

Ainsi, si $N(0;m)$ est donnée, alors l'équation (4.14) possède une solution unique $N(t;m)$ pour $t \in [0;\tau]$.

Pour $t \in [\tau;2\tau]$, l'équation (4.14) peut encore être reformulée par l'équation (4.15), parce que le membre de droite de (4.14) est déterminé par les valeurs de N pour $t \leq \tau$. De la même façon que pour $t \in [0;\tau]$; nous pouvons prouver l'existence et l'unicité des solutions de (4.14) pour $t \in [\tau;2\tau]$. Par la méthode de pas, nous pouvons résoudre (4.14) pour tout $t \geq 0$. ¤

4.2 Analyse de l'équation (4.10)

4.2.1 Opérateur de Markov

Dans la suite, nous considérons le cas où $\pm$, $\circ$ et $\bar{}$ sont indépendantes de la maturité m. Dans ce cas, (4.10) prend la forme

$$\frac{\partial N}{\partial t} + \frac{\partial (NV)}{\partial m} = -\left[\pm + \bar{}(\overline{N})\right] N + 2e^{-\circ\tau}\bar{}(\overline{N}(t-\tau))PN(t-\tau;m); \tag{4.16}$$

où $N = N(t;m)$ et $\overline{N} = \overline{N}(t)$.

Soit P l'opérateur dé...ni sur l'espace $L^1(0;1)$ par

$$Pf(m) = e^{\circ\tau}\int_0^1 \varphi(x;\tau)k(x;m)f(\varphi_{-\tau}(x))\,dx, \quad m \in (0;1): \tag{4.17}$$

Nous véri...ons que P est un opérateur de Markov[72], i.e.

(i) P est un opérateur linéaire sur $L^1(0;1)$,

(ii) $f \geq 0$ implique $Pf \geq 0$,

(iii) $\int_0^1 Pf(m)dm = \int_0^1 f(m)\,dm$.

Les conditions (i) et (ii) sont évidentes à véri...er. Il reste à prouver (iii).

Pour calculer $\int_0^1 Pf(m)\,dm$; nous substituons $\varphi_\tau(y)$ à x. Comme $\circ$ est indépendante de la maturité nous avons alors

$$\varphi(\varphi_\tau(y);\tau) = \frac{V(y)}{V(\varphi_\tau(y))}e^{-\circ\tau}: \tag{4.18}$$

Puisque

$$\frac{\partial}{\partial y}\varphi_{\tau}(y) = \frac{V(\varphi_{\tau} y)}{V(y)};$$

nous obtenons

$$\begin{aligned}\int_0^1 Pf(m)\,dm &= e^{\gamma\tau}\int_0^1\left(\int_0^1 k(x;m)\,dm\right) f(\varphi_{\tau}(x))\,\varphi'(x;\tau)\,dx;\\ &= e^{\gamma\tau}\int_0^1 \varphi'(\varphi_{\tau}(y);\tau)\frac{V(\varphi_{\tau}(y))}{V(y)} f(y)\,dy = \int_0^1 f(y)\,dy:\end{aligned}$$

Notons D le sous-ensemble de $L^1(0;1)$ contenant toutes les densités, i.e. $f \in D$ si $f \geq 0$ et $\int_0^1 f(x)\,dx = 1$. Alors P est un opérateur de Markov si et seulement si P est linéaire et satisfait la condition $P(D) \subseteq D$ (voir l'Annexe sur "les Opérateurs de Markov").

4.2.2 Equation pour $\overline{N}(t)$

Puisque P est un opérateur de Markov, après avoir intégré (4.16) par rapport à la maturité m, nous obtenons

$$\overline{N}'(t) = -\left(\alpha + \beta(\overline{N})\right)\overline{N}(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(\overline{N}(t-\tau))\overline{N}(t-\tau): \tag{4.19}$$

L'équation à retard (4.19) est apparue pour l'étude de modèles décrivant la réplication cellulaire sans la maturation dans les articles de Mackey [75], [76], [79]. Les propriétés des solutions de (4.19) dépendent de la fonction β et des constantes α, γ, τ.

Nous supposerons que $\beta'(x) < 0$ pour $x > 0$ et que $\lim_{x \to +\infty} \beta(x) = 0$. Cette hypothèse correspond à la situation biologique raisonnable dans laquelle le taux d'entrée dans la phase de prolifération est une fonction décroissante par rapport au nombre total de cellules dans la phase de repos.

Nous étudions seulement les solutions positives de l'équation (4.19), et nous prouvons tout d'abord que les solutions sont bornées. En fait, nous montrons une propriété plus forte dans la proposition suivante.

Proposition 16 Il existe un nombre x_1 avec $0 < x_1 < +1$; tel que pour toute solution $\overline{N}(t)$ de (4.19) nous avons

$$\limsup_{t \to +1} \overline{N}(t) < x_1: \tag{4.20}$$

Preuve. Soient $c = 2e^{i\circ¿}$ et x_0 une constante positive telle que $c^{-}(y) \cdot \pm$; pour $y \geq x_0$ et $x_1 = \frac{c^{-}(0)x_0}{\pm}$. Alors,

$$\max_{0 \cdot y \cdot x} c^{-}(y)y \cdot \pm x; \quad \text{pour } x_1 \cdot x. \tag{4.21}$$

Ceci provient du fait que pour $y \cdot x_0$; nous avons $c^{-}(y)y \cdot c^{-}(0)x_0 \cdot \pm x_1 \cdot \pm x$ et pour $y \in [x_0; x]$; nous avons $c^{-}(y)y \cdot \pm y \cdot \pm x$:

Soit $r = \limsup_{t \to +1} \overline{N}(t)$; alors $r < +1$.

Supposons en effet le contraire, autrement dit, $r = +1$: Alors, il existe un $t_0 > ¿$ tel que $\overline{N}(t_0) \geq \overline{N}(t)$ pour $\overline{N}(t_0) > x_1$. Mais alors d'après l'inégalité (4.21), il suit que

$$\overline{N}^{0}(t_0) = \left[\pm + {}^{-}(\overline{N}(t_0))\right]\overline{N}(t_0) + c^{-}(\overline{N}(t_0 - ¿))\overline{N}(t_0 - ¿) < 0:$$

Ce qui est impossible.

Puisque $r < +1$; il existe une suite $t_n \to +1$ telle que $\overline{N}(t_n) \to r$, $\overline{N}^{0}(t_n) \to 0$, et $\overline{N}(t_n - ¿) \to s$ quand $n \to +1$, où s est une constante telle que $s \cdot r$. D'après (4.21) il suit que $(\pm + {}^{-}(r))\, r = c^{-}(s)s$ et par conséquent $\pm r < c^{-}(s)s$. Ce qui, avec l'inégalité (4.21) implique $r < x_1$. ¤

Lemme 4.2.1 Le comportement asymptotique des solutions de (4.19) peut être divisé en trois types:

(1) Si $\pm > (2e^{i\circ¿} - 1)^{-}(0)$; alors la solution triviale ($\overline{N} \equiv 0$) est stable,

(2) Si $\pm < (2e^{i\circ¿} - 1)^{-}(0)$; alors il existe une solution stationnaire non-triviale ($\overline{N}_0 > 0$) qui est asymptotiquement stable ,

(3) Si l'inégalité $\pm < (2e^{i\circ¿} - 1)^{-}(0)$; est satisfaite, et si $a < -\frac{1}{¿}$ ou si $b > \frac{³(a)}{\sin(¿³(a))}$ où $a = \pm + {}^{-}(\overline{N}_0) + \overline{N}_0{}^{-0}(\overline{N}_0)$, $b = -2e^{i\circ¿}\left[{}^{-}(\overline{N}_0) + \overline{N}_0{}^{-0}(\overline{N}_0)\right]$ et $³$ la fonction inverse de la fonction $º$ dé...nie par $º(x) = -x\cot(x¿)$ pour $x \in \left(0; \frac{¼}{¿}\right)$; alors il existe des solutions stationnaires non stables.

Preuve. Pour la solution du type (1).

Si

$$\pm > \left(2e^{-\delta\tau} - 1\right)\bar{\beta}(0); \tag{4.22}$$

alors la solution triviale $\bar{N} \equiv 0$ de (4.19) est globalement asymptotiquement stable.

Pour prouver cela, nous construisons une fonction de Lyapunov ([56], Chapitre 5). Soient

$$\begin{aligned} \gamma(x) &= (\pm + \bar{\beta}(x))x; \\ \Gamma(x) &= \int_0^x \gamma(y)dy \end{aligned}$$

et la fonction de Lyapunov $J : C[-\tau;0] \to \mathbb{R}$ donnée par

$$J(\phi) = \Gamma(\phi(0)) + \frac{1}{2}\int_{-\tau}^{0} \gamma^2(\phi(\mu))d\mu.$$

En posant $\phi_t(\mu) = \phi(t+\mu)$ pour $\mu \in [-\tau;0]$ et $t > 0$, et en calculant $\dot{J}(\phi) = \lim_{t \to 0} \frac{J(\phi_t) - J(\phi)}{t}$, il est aisé de vérifier que

$$\begin{aligned} \dot{J}(\phi) &= -\gamma^2(\phi(0)) + 2e^{-\delta\tau}\gamma(\phi(0))\phi(-\tau)\bar{\beta}(\phi(-\tau)) + \frac{1}{2}\gamma^2(\phi(0)) - \frac{1}{2}\gamma^2(\phi(-\tau)); \\ &= -\frac{1}{2}[\gamma(\phi(0)) - 2e^{-\delta\tau}\phi(-\tau)\bar{\beta}(\phi(-\tau))]^2 \\ &\quad -\frac{1}{2}\left[\gamma^2(\phi(-\tau)) - 4e^{-2\delta\tau}\phi^2(-\tau)\bar{\beta}^2(\phi(-\tau))\right] \\ &\quad \cdot -\frac{1}{2}\left(\pm + \bar{\beta}(\phi(-\tau))\right)^2 - 4e^{-2\delta\tau}\bar{\beta}^2(\phi(-\tau))\phi^2(-\tau); \\ &\quad \cdot -\frac{1}{2}\pm[\pm - (2e^{-\delta\tau} - 1)\bar{\beta}(\phi(-\tau))]\phi^2(-\tau). \end{aligned}$$

Puisque $\bar{\beta}$ est une fonction décroissante, il existe $\varepsilon > 0$ tel que

$$\dot{J}(\phi) \cdot -\varepsilon\phi^2(-\tau).$$

D'après cette dernière inégalité, il suit que toute solution converge vers 0.

L'inégalité (4.22) possède une interprétation biologique simple. Elle est en effet vérifiée quand les taux de mortalités $\pm$ et δ sont grands, ou bien, les phases sont longues (τ est grand ou $\bar{\beta}(0)$ est petit). Dans les deux cas, le taux de reproduction est plus petit que le taux de mortalité, et donc la population cellulaire disparaît.

- Pour les solutions du type (2).

Si

$$\pm < \left(2e^{i\circ¿} ¡ 1\right)^{¯}(0); \tag{4.23}$$

alors il existe une solution stationnaire non triviale $\overline{N}$ ´ $\overline{N}_0$ de (4.19), où $\overline{N}_0$ satisfait l'équation $\pm = (2e^{i\circ¿} ¡ 1)^{¯}(\overline{N}_0)$.

Véri…ons que cette solution est asymptotiquement stable.

Pour cela, nous linéarisons l'équation (4.19) autour de $\overline{N}_0$ et nous obtenons

$$\overline{N}^{0}(t) = ¡ \left(\pm + {¯}(\overline{N}_0) + \overline{N}_0 {¯}^{0}(\overline{N}_0)\right)\overline{N}(t) + 2e^{i\circ¿}\left({¯}(\overline{N}_0) + \overline{N}_0 {¯}^{0}(\overline{N}_0)\right)\overline{N}(t ¡ ¿): \tag{4.24}$$

Soient $a = \pm + {¯}(\overline{N}_0) + \overline{N}_0 {¯}^{0}(\overline{N}_0)$ et $b = ¡ 2e^{i\circ¿}\left({¯}(\overline{N}_0) + \overline{N}_0 {¯}^{0}(\overline{N}_0)\right)$. De plus, soit $\circ(x) = ¡ x\cot(x¿)$ pour $x \in \left(0; \frac{¼}{¿}\right)$ et $³$ la fonction inverse de $\circ$. Nous savons que la solution de (4.24) est asymptotiquement stable si et seulement si $a > ¡\frac{1}{¿}$ et $¡a < b < \frac{³(a)}{\sin(¿³(a))}$ ([50], Chapitre 5). La condition $¡a < b$ provient immédiatement de l'inégalité ${¯}^{0}(\overline{N}_0) < 0$. Ceci implique que si l'inégalité (4.23) est satisfaite, nous avons $a > ¡\frac{1}{¿}$ et $b < \frac{³(a)}{\sin(¿³(a))}$. Par conséquent, $\overline{N}$ ´ $\overline{N}_0$ est une solution asymptotiquement stable de (4.19). De plus, chaque solution qui converge vers $\overline{N}_0$ est asymptotiquement convergente, i.e., il existe deux constantes $L > 0$ et $" > 0$ telles que

$$\left\|\overline{N}(t) ¡ \overline{N}_0\right\| \cdot Le^{i"t}:$$

- Pour les solutions de type (3).

Si l'inégalité (4.23) est satisfaite, $a < ¡\frac{1}{¿}$ ou $b > \frac{³(a)}{\sin(¿³(a))}$, alors le comportement asymptotique des solutions de l'équation (4.19) peut s'avérer compliqué : solutions périodiques, attracteurs non-triviaux, solution chaotiques. Nous pouvons trouver des méthodes et des références à ces di¤érents cas dans l'article de Walther [125] par exemple. ¤

Pour faire l'étude de la stabilité globale dans la prochaine section, nous donnons à la fonction ¯ une expression qui nous permettra d'obtenir une solution non nulle globalement stable de (4.19). Nous prouvons alors le lemme suivant.

Lemme 4.2.2 Si l'inégalité (4.23) est satisfaite, et si $\bar{\ }$ est de la forme $\bar{\ }(x) = \frac{b}{c+x}$ pour $x > 0$, alors l'équation (4.19) possède une solution globalement asymptotiquement stable.

Preuve. Soit $x(t) = \overline{N}(t) \text{ ¡ } \overline{N}_0$. Alors, l'équation (4.19) devient

$$x^0(t) = \text{ ¡ } f(x(t)) + q(x(t \text{ ¡ ¿}));$$

où

$$f(x) = \left(\pm + \bar{\ }\left(x + \overline{N}_0\right)\right)\left(x + \overline{N}_0\right) \text{ ¡ } \left(\pm + \bar{\ }\left(x + \overline{N}_0\right)\right)\overline{N}_0;$$

et

$$q(x) = 2e^{\text{¡ ° ¿}}\bar{\ }(x + \overline{N}_0)\left(x + \overline{N}_0\right) \text{ ¡ } 2e^{\text{¡ ° ¿}}\bar{\ }(\overline{N}_0)\overline{N}_0:$$

Soit $F(x) = \int_0^x f(y)dy$ et considérons la fonction de Lyapunov

$$J(\acute{A}) = 2F(\acute{A}(0)) + \int_{\text{¡ ¿}}^{0} f^2(\acute{A}(\mu))d\mu:$$

En posant $\acute{A}_t(\mu) = \acute{A}(t+\mu)$ pour $\mu \ 2 \ [\text{¡ ¿};0]$ et $t > 0$, et en calculant $\ddot{J}(\acute{A}) = \lim_{t \,!\, 0} \frac{J(\acute{A}_t) \text{ ¡ } J(\acute{A})}{t}$, il est aisé de véri...er que

$$\begin{aligned} \ddot{J}(\acute{A}) = & \text{ ¡ } 2f^2(\acute{A}(0)) + 2f(\acute{A}(0))q(\acute{A}(\text{¡ ¿})) + f^2(\acute{A}(0)) \text{ ¡ } f^2(\acute{A}(\text{¡ ¿})); \\ = & \text{ ¡ } [f(\acute{A}(0)) \text{ ¡ } q(\acute{A}(\text{¡ ¿}))]^2 \text{ ¡ } f^2(\acute{A}(\text{¡ ¿})) + q^2(\acute{A}(\text{¡ ¿})); \\ \cdot & \text{ ¡ } \left[f^2(\acute{A}(0)) \text{ ¡ } q^2(\acute{A}(\text{¡ ¿}))\right]: \end{aligned} \tag{4.25}$$

Puisque la fonction $\bar{\ }$ es strictement décroissante, nous avons $f(x) < q(x)$ pour $x \ 2 \ \left(\text{¡ } \overline{N}_0;0\right)$ et $f(x) > q(x)$ pour $x > 0$. De plus, d'après la dé...nition de $\bar{\ }$; il suit que $(f + q)(0) = 0$ $(f + q)^0(x) > 0$ pour $x > \text{¡ } \overline{N}_0$.

Par conséquent, $f^2(x) > q^2(x)$ pour $x \ 6 \ 0$ et $x > \text{¡ } \overline{N}_0$.

D'après l'inégalité (4.25), il suit que l'équation (4.19) est globalement asymptotiquement stable sur l'ensemble des solutions positives. ¤

Cette méthode, combinée avec l'inégalité (4.20) peut être utilisée pour prouver la stabilité aymptotique globale pour une classe assez grande de fonctions $\bar{\ }$, chaque cas demandant un

traitement spéci…que.

Supposons pour le paragraphe et la section suivants, que les solutions de l'équation (4.19) possèdent la propriété du lemme (4.2.2).

4.2.3 Forme linéaire de l'équation (4.10)

Soit

$$M(t;m) = \frac{N(t;m)}{\overline{N}(t)}: \tag{4.26}$$

Alors, $\int_0^1 M(t;m)\,dm = 1$.

Lemme 4.2.3 L'équation (4.19) devient

$$\frac{\partial M}{\partial t} + \frac{\partial (V M)}{\partial m} = c(t)\,[\,¡\,M(t;m) + P M(t\,¡\,¿;m)]; \tag{4.27}$$

avec

$$c(t) = \frac{2e^{i\,°\,¿}\overline{N}(t\,¡\,¿)^{-}(\overline{N}(t\,¡\,¿))}{\overline{N}(t)}; \tag{4.28}$$

et l'opérateur P est dé…ni par (4.17).

Preuve. Avec le changement de variable (4.26), nous avons $N(t;m) = \overline{N}(t)M(t;m)$ et l'équation (4.10) s'écrit

$$\begin{aligned}&\frac{\partial}{\partial t}\left(\overline{N}(t)M(t;m)\right) + \overline{N}(t)\frac{\partial}{\partial m}(V(m)M(t;m)) = ¡\left(\pm + {}^{-}(\overline{N})\right)\overline{N}(t)M(t;m)\\ &+2^{-}(\overline{N}(t\,¡\,¿))\int_0^1 \overline{N}(t\,¡\,¿)M(t\,¡\,¿;¼_{¡¿}(x))\,'(x;¿)k(x;m)\,dx:\end{aligned}$$

Autrement dit,

$$\begin{aligned}&\overline{N}^{0}(t)M(t;m) + \overline{N}(t)\frac{\partial}{\partial t}M(t;m) + \overline{N}(t)\frac{\partial}{\partial m}(V(m)M(t;m)) = ¡\left(\pm + {}^{-}(\overline{N})\right)\overline{N}(t)M(t;m)\\ &+2^{-}(\overline{N}(t\,¡\,¿))\overline{N}(t\,¡\,¿)\int_0^1 M(t\,¡\,¿;¼_{¡¿}(x))\,'(x;¿)k(x;m)\,dx:\end{aligned}$$

En divisant par $\overline{N}(t)$ qui est strictement positive, et en utilisant l'équation (4.19) nous obtenons

$$\frac{\partial}{\partial t}M(t;m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)M(t;m)) = 2^{-}(\overline{N}(t-\tau))\frac{\overline{N}(t-\tau)}{\overline{N}(t)}$$
$$\times \left[\int_0^1 M(t-\tau;\mu_{-\tau}(x))\,\varphi(x;\tau)k(x;m)\,dx - e^{i\theta\tau}M(t;m)\right]:$$

D'où le résultat. ¤

D'après sa dé...nition, nous avons $M(t;\cdot) \in D$ pour tout t: Nous étudions donc les solutions de l'équation normalisée (4.27) sur l'ensemble D.

Notre but est de prouver un théorème concernant la stabilité asymptotique de l'équation (4.27). Les propriétés de cette équation dépendent de la fonction c. D'après notre hypothèse, $\overline{N}(t)$ converge vers $\overline{N}_0 > 0$ exponentiellement. Donc, la fonction $c(t)$ converge vers une constante $c_0 > 0$ et satisfait

$$\int_0^1 |c(t) - c_0|\,dt < 1: \tag{4.29}$$

Nous comparons alors les solutions de (4.27) avec les solutions de l'équation linéaire suivante

$$\frac{\partial F}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)F)}{\partial m} = -cF(t;m) + cPF(t-\tau;m); \tag{4.30}$$

où c est une constante.

Proposition 17 Soient M et F solutions de (4.27) et (4.30), respectivement. Supposons que $M(t;m) = F(t;m)$ et $M(t;\cdot) \in D$ pour $t \in [t_0 - \tau; t_0]$. Alors,

$$\int_0^1 |M(t;m) - F(t;m)|\,dm \le \int_{t_0}^{t} 2|c(s) - c|\,ds; \quad \text{pour } t \geq t_0: \tag{4.31}$$

Preuve. Soit $Z(t;m) = M(t;m) - F(t;m)$ et $\varepsilon(t) = c(t) - c$. Nous soustrayons l'équation (4.30) de l'équation (4.27). Puisque l'opérateur de Markov P est un opérateur linéaire, nous

obtenons

$$\begin{aligned}\frac{@Z}{@t} + \frac{@(V(m)Z)}{@m} &= c(t)[¡M(t;m) + PM(t ¡ ¿;m)] + c[F(t;m) ¡ PF(t ¡ ¿;m)];\\ &= cM(t;m) ¡ cM(t;m) + c(t)[¡M(t;m) + PM(t ¡ ¿;m)]\\ &+cPM(t ¡ ¿;m) ¡ cPM(t ¡ ¿;m) + c[F(t;m) ¡ PF(t ¡ ¿;m)];\\ &= ¡cZ(t;m) + f(t;m);\end{aligned} \tag{4.32}$$

où

$$f(t;m) = cPZ(t ¡ ¿;m) ¡ "(t)M(t;m) + "(t)PM(t ¡ ¿;m):$$

Soit $T ¸ t_0$. Nous intégrons l'équation (4.32) le long des caractéristiques. Nous posons

$$g(s) = Z(r + T;¼_r(m)).$$

Alors

$$g^0(s) = ¡\left(c + V^0(¼_r(m))\right)g(s) + f(r + T;¼_r(m)):$$

En résolvant l'équation di¤érentielle, par la méthode de variation de la constante nous obtenons

$$Z(r + T;m) = Z(T;¼_{¡s}(m))\frac{V(¼_{¡s}(m))}{V(m)}e^{¡cs} + \int_0^s \frac{V(¼_{r¡s}(m))}{V(m)}e^{c(r¡s)}f(r + T;¼_{r¡s}(m))dr: \tag{4.33}$$

Soit $z(t) = \int_0^1 |Z(t;m)|dm$. Nous prenons la valeur absolue de (4.33) et nous intégrons par rapport à la variable de maturité. Nous avons ainsi l'inégalité suivante

$$\begin{aligned} z(s + T) &\cdot e^{¡cs}z(T) + \int_0^s e^{c(r¡s)}\left(\int_0^1 |f(r + T;m)|dm\right)dr;\\ &\cdot e^{¡cs}z(T) + \int_0^s e^{c(r¡s)}[cz(r + T ¡ ¿) + 2|"(r + T)|]dr;\\ &\cdot e^{¡cs}\left(z(T) + \int_0^s ce^{cr}z(r + T ¡ ¿)dr\right) + \int_T^{T+s} 2|"(r)|:\end{aligned} \tag{4.34}$$

Véri…ons la validité de l'inégalité (4.31) par récurrence.

Soit $t_n = t_0 + ¿n$. Pour $t \in [t_0;t_1]$, l'inégalité (4.31) se déduit immédiatement de l'inégalité (4.34).

Supposons que l'inégalité (4.31) soit satisfaite pour $t \in [t_0; t_n]$. Alors, d'après l'inégalité (4.34) avec $T = t_n$, et d'après (4.31) pour $t \in [t_{n-1}; t_n]$; il suit que

$$z(s+T) \leq e^{-\lambda s}\left(1 + \int_0^s c e^{cr} dr \int_{t_0}^{t_n} 2|\varphi''(r)| dr + \int_{t_n}^{t_{n+s}} 2|\varphi''(r)| dr\right)$$
$$\leq \int_{t_n}^{t_{n+s}} 2|\varphi''(r)| dr;$$

pour $s \in [0; \tau]$. Ce qui achève la preuve. □

4.3 Stabilité

Dans cette section, nous généralisons le théorème 1 de [80] dans le cas où la division cellulaire est inégale.

Théorème 4.3.1 Supposons que

$$\cdot_1 > \exp\left(-V'(0)\left(\frac{1}{c} + \tau\right)\right): \tag{4.35}$$

Alors, il existe $f^* \in D$ telle que pour toute solution de (4.30) nous avons

$$\lim_{t \to +\infty} \|F(t) - f^*\| = 0;$$

où $\|\cdot\|$ est la norme de $L^1(0;1)$:

Remarque 4.3.2 Ce Théorème implique que si (4.19) possède une solution $\overline{N}_0$ non nulle, globalement asymptotiquement stable, alors toutes les solutions de l'équation (4.10) convergent dans L^1 vers $\overline{N}_0 f^*$:

Remarque 4.3.3 La condition (4.35) possède une interprétation biologique intéressante. En effet, elle montre que la stabilité de la population dépend fortement de la dynamique des cellules à faible maturité (les cellules souches). En effet, pour ces "petites" cellules dont la maturité est proche de zéro nous réécrivons (4.35) de la façon suivante

$$c \ln(b) < V'(0);$$

avec $c = c_0 = 2e^{i°¿-}(\overline{N}_0) = \pm + {}^{-}(\overline{N}_0)$ solution de l'équation stationnaire de (4.19), et $b = \frac{1}{\cdot_1} e^{i¿V^0(0)}$. c représente le taux de départ de la phase de repos (par mortalité, ou en rentrant dans la phase de prolifération). En utilisant la condition (4.7), nous obtenons l'inégalité suivante

$$\frac{1}{\cdot_1} > \frac{x}{m};$$

où x est la maturité de la cellule mère juste avant sa division et m est la maturité de la cellule ...lle à sa naissance. Alors, nous obtenons

$$b > \frac{xe^{i¿V^0(0)}}{m};$$

où $xe^{i¿V^0(0)}$ est la maturité de la mère au début de sa phase de prolifération. Puisque $V^0(0)$ est le taux de maturation des cellules de faible maturité, la condition (4.35) signi...e que la maturation d'une grande partie de ces petites cellules augmentera la génération suivante.

A la place de (4.30) nous pouvons considérer une équation plus simple. Soit y une solution du problème suivant

$$\begin{cases} cy^0(x)x = V(y(x)); \\ y(1) = m_N: \end{cases} \tag{4.36}$$

Il est aisé de véri...er que y est une fonction croissante de l'intervalle (0; 1) vers l'intervalle (0;1). Nous faisons la substitution suivante

$$u(t;x) = y^0(x)F(t;y(x)); \tag{4.37}$$

pour x 2 (0; 1).

Lemme 4.3.4 La fonction u satisfait l'équation

$$\frac{@u}{@t} + cx\frac{@u}{@x} = ¡2cu + c\int_0^1 u(t ¡ ¿;r)q(r;x)\,dr; \tag{4.38}$$

avec

$$q(r;x) = y^0(x)k(¼_¿(y(r));y(x)): \tag{4.39}$$

Preuve. Par la dé…nition (4.37) de u nous avons,

$$\begin{aligned}\frac{@u(t;x)}{@t} + \frac{@(cxu(t;x))}{@x} &= y^0(x)\frac{@}{@t}(F(t;y(x))) + \frac{@}{@x}(cxy^0(x)F(t;y(x)));\\ &= y^0(x)\frac{@}{@t}(F(t;y(x))) + \frac{@}{@x}(V(y(x))F(t;y(x))):\end{aligned}$$

En posant $y(x) = m$; nous obtenons

$$\begin{aligned}\frac{@u(t;x)}{@t} + \frac{@(cxu(t;x))}{@x} &= y^0(x)\frac{@}{@t}(F(t;m)) + y^0(x)\frac{@}{@m}(V(m)F(t;m));\\ &= y^0(x)\left(\frac{@}{@t}(F(t;m)) + \frac{@}{@m}(V(m)F(t;m))\right):\end{aligned}$$

D'après l'équation (4.30), nous avons

$$\begin{aligned}\frac{@u(t;x)}{@t} + \frac{@(cxu(t;x))}{@x} &= y^0(x)\,[\,¡cF(t;m) + cPF(t ¡ ¿;m)];\\ &= ¡cu(t;x) + cy^0(x)PF(t ¡ ¿;m):\end{aligned}$$

Nous utilisons alors la dé…nition de l'opérateur de Markov (4.17) sur le deuxième terme du membre de droite. Comme $m = y(x)$, nous obtenons

$$PF(t ¡ ¿;m) = e^{°¿}\int_0^1 '(z;¿)k(z;y(x))F(t ¡ ¿;¼_{¡¿}(z))\,dz:$$

Par la dé…nition de $'$ donnée par (4.12), nous avons

$$PF(t ¡ ¿;m) = \int_0^1 \frac{V(¼_{¡¿}(z))}{V(z)}k(z;y(x))F(t ¡ ¿;¼_{¡¿}z)\,dz:$$

Nous procédons alors au changement de variable suivant

$$\begin{aligned}z &= ¼_¿(y(r));\\ \frac{dz}{dr} &= \frac{V(¼_¿(y(r)))}{V(y(r))}y^0(r);\end{aligned}$$

pour obtenir

$$PF(t ¡ ¿;m) = \int_0^1 F(t ¡ ¿;y(r))y^0(r)k(¼_¿(y(r));y(x))\,dr:$$

Ainsi, en utilisant (4.37), l'équation (4.30) peut s'écrire

$$\frac{@u}{@t} + \frac{@(cxu)}{@x} = ¡cu(t;x) + cy^{0}(x)\int_{0}^{1} u(t ¡ ¿;r)k(¼_{¿}(y(r));y(x))\,dr: \qquad (4.40)$$

Posons

$$q(r;x) = y^{0}(x)k(¼_{¿}(y(r));y(x)):$$

Alors

$$q(r;x) \;¸\; 0; \quad \text{pour tout } (r;x) \text{ et } \int_{0}^{1} q(r;x)\,dx = 1:$$

En e¤et, d'après la dé...nition de la fonction k donnée par (4.6) et par le changement de variable $z = y(x)$, et comme $¼_{¿}y(r) \;2\; (0;1)$ pour tout $r > 0$; nous avons

$$\begin{aligned}\int_{0}^{1} q(r;x)\,dx &= \int_{0}^{1} y^{0}(x)k(¼_{¿}(y(r));y(x))dx;\\ &= \int_{0}^{1} k(¼_{¿}(y(r));z)dz;\\ &= 1:\end{aligned}$$

L'équation (4:40) prend ainsi la forme suivante

$$\frac{@u}{@t} + cx\frac{@u}{@x} = ¡2cu + c\int_{0}^{1} u(t ¡ ¿;r)q(r;x)\,dr:$$

D'où le résultat ¤

Puisque $Tf(x) = y^{0}(x)f(y(x))$ est une transformation isométrique linéaire de D vers $D(0;+1)$, l'ensemble des densités de $L^{1}(0;+1)$, il est su¢sant de prouver le théorème pour l'équation (4.38).

Lemme 4.3.5 Les solutions de (4.38) satisfont l'équation intégrale suivante

$$u(t;x) = e^{i2ct}u(0;e^{ict}x) + c\int_{0}^{t} e^{i2cs}\int_{0}^{1} u(t ¡ ¿ ¡ s;»)q(»;xe^{ics})\,d»\,ds: \qquad (4.41)$$

Preuve. En posant

$$g(t) = u(t;®e^{ct}), \text{ avec } x = ®e^{ct},$$

nous obtenons

$$\begin{aligned} g'(t) &= \frac{\partial}{\partial t}\left[u(t;\alpha e^{ct})\right] + cx\frac{\partial}{\partial x}\left[u(t;\alpha e^{ct})\right]; \\ &= -2cu(t;\alpha e^{ct}) + c\int_0^1 u(t-\xi;r)q(r;\alpha e^{ct})\,dr; \\ &= -2cg(t) + c\int_0^1 u(t-\xi;r)q(r;\alpha e^{ct})\,dr: \end{aligned}$$

Ainsi,

$$g'(t) + 2cg(t) = c\int_0^1 u(t-\xi;r)q(r;\alpha e^{ct})\,dr:$$

En multipliant les deux membres par e^{2ct}, il vient

$$\begin{aligned} e^{2ct}(g'(t) + 2cg(t)) &= c\int_0^1 e^{2ct}u(t-\xi;r)q(r;\alpha e^{ct})\,dr; \\ \left[e^{2ct}g(t)\right]'_0 &= ce^{2ct}\int_0^1 u(t-\xi;r)q(r;\alpha e^{ct})\,dr: \end{aligned}$$

Nous intégrons alors par rapport à la variable temps entre 0 et t, ce qui nous donne

$$e^{2ct}g(t) - g(0) = \int_0^t ce^{2cs}\int_0^1 u(s-\xi;r)q(r;\alpha e^{cs})\,drds:$$

D'où

$$g(t) = e^{-2ct}g(0) + e^{-2ct}\int_0^t ce^{2cs}\int_0^1 u(s-\xi;r)q(r;\alpha e^{cs})\,drds:$$

Nous remplaçons g par u,

$$u(t;\alpha e^{ct}) = e^{-2ct}u(0;\alpha) + e^{-2ct}\int_0^t ce^{2cs}\int_0^1 u(s-\xi;r)q(r;\alpha e^{cs})\,drds:$$

Puisque $x = \alpha e^{ct}$, alors $\alpha = xe^{-ct}$. L'équation précédente devient

$$u(t;x) = e^{-2ct}u(0;xe^{-ct}) + \int_0^t ce^{2c(s-t)}\int_0^1 u(s-\xi;r)q(r;xe^{c(s-t)})\,drds: \qquad (4.42)$$

Nous faisons un changement de variables. Nous posons $s - t = -\varphi$, alors $ds = -d\varphi$, et nous obtenons

$$u(t;x) = e^{-2ct}u(0;xe^{-ct}) + c\int_0^t e^{-2c\varphi}\int_0^1 u(t-\xi-\varphi;r)q(r;xe^{-c\varphi})\,drd\varphi;$$

D'où l'équation (4.41). ¤

La preuve du Théorème (5.1.4) se déroule de la façon suivante.

Nous véri…ons d'abord que pour toutes solutions u et $\bar{u}$ de (4.38), nous avons $\|u(t) - \bar{u}(t)\| \to 0$ quand $t \to \infty$.

Puis, nous montrons qu'il existe une solution stationnaire u_0 de (4.38), i.e. indépendante de t; telle que $\|u(t) - u_0\| \to 0$ quand $t \to \infty$.

Ces résultats sont présentés dans les lemmes suivants.

Lemme 4.3.6 Supposons que $\cdot_1 > \exp(-V'(0)\left[\frac{1}{c} + \epsilon\right])$. Alors, il existe $a > 0$ et $b > 2a$ tels que pour toute solution de (4.38) il existe un temps $t_0 = t_0(u)$ pour lequel

$$\int_a^b u(t,x)\,dx > \frac{1}{2}; \quad \text{pour } t \geq t_0: \tag{4.43}$$

Preuve. Nous prouvons tout d'abord que pour un t su¢samment grand, il existe $a > 0$ tel que $\int_0^a u(t,x)dx < \frac{1}{4}$:

Puis nous prouvons qu'il existe $b > 0$ tel que $\int_b^1 u(t,x)\,dx < \frac{1}{4}$.

Ainsi, puisque $u \in D$ nous aurons $\int_a^b u(t,x)\,dx > \frac{1}{2}$.

Notons D_0 le sous-ensemble dense de D constitué des fonctions bornées f telles que $\int_0^1 x^{-r} f(x)\,dx < \infty$ avec $r \in (0,1)$ et $\lim_{x \to \infty} x f(x) = 0$.

Montrons que pour un t su¢samment grand, il existe $a > 0$ tel que $\int_0^a u(t,x)dx < \frac{1}{4}$.

Soit u une solution de (4.38) telle que $u(t,¢) \in D_0$, pour $t \in [-\epsilon,0]$. En utilisant (4.41) nous pouvons véri…er que $u(t,¢) \in D_0$ pour $t \geq 0$ par une méthode de pas.

En e¤et, pour $t \in [0,\epsilon]$, par l'équation (4.42), nous avons $s - \epsilon \in [-\epsilon,0]$, pour $s \in [0,t]$, donc $u(s-\epsilon,:) \in D_0$, et comme $u(0,:) \in D_0$, $u(t,¢) \in D_0$. Puis nous recommençons pour $t \in [\epsilon,2\epsilon]$ etc.

Nous posons

$$G(t) = \int_0^1 x^{-r} u(t,x)\,dx:$$

D'après (4.38) la fonction G satisfait

$$G^{0}(t) = \text{¡}\, c(1+r)G(t) + c \int_{0}^{1} u(t \text{¡} ¿; s) \left(\int_{0}^{1} x^{\text{¡}\, r} q(s;x)\, dx \right) ds:$$

De (4.7) et(4.39) nous obtenons par le changement de variable z = y(x)

$$\int_{0}^{1} x^{\text{¡}\, r} q(s;x)\, dx = \int_{\cdot\, 1¼¿\, y(s)}^{1} \left(y^{\text{¡}\, 1}(z) \right)^{¢\, \text{¡}\, r} k(¼¿(y(s)); z)\, dz:$$

Puisque $y^{\text{¡}\, 1}$ est une fonction croissante et $\int_{\cdot\, 1¼¿\, y(s)}^{1} k(¼¿(y(s)); z)\, dz = 1$, nous avons

$$\int_{0}^{1} x^{\text{¡}\, r} q(s;x)\, dx \cdot \left(y^{\text{¡}\, 1}(\cdot\, 1¼¿(y(s))) \right)^{¢\, \text{¡}\, r}:$$

Nous démontrons alors qu'il existe r 2 (0;1) tel que

$$\lim_{s \,!\, 0} \frac{\left(y^{\text{¡}\, 1}(\cdot\, 1¼¿(y(s))) \right)^{¢\, \#\, \text{¡}\, r}}{s} < 1 + r: \tag{4.44}$$

En e¤et, prouvons tout d'abord que nous avons les deux égalités suivantes

$$\lim_{s \,!\, 0} \frac{¼¿(y(s))}{y(s)} = e^{¿\, V^{0}(0)}; \tag{4.45}$$

et

$$\lim_{s \,!\, 0} \frac{y(e^{\text{¡}\, 1} s)}{y(s)} = e^{\text{¡}\, V^{0}(0)=c}: \tag{4.46}$$

L'égalité (4.45) provient de la dé…nition du ‡ot (4.9) :

pour x et " positifs su¢samment petits et parce que V (0) = 0, par linéarisation

$$(V^{0}(0) \text{¡} ")¼¿(x) \cdot V(¼¿(x)) \cdot (V^{0}(0) + ")¼¿(x):$$

D'après (4.9) nous avons

$$(V^{0}(0) \text{¡} ")¼¿(x) \cdot \frac{d}{dt}(¼¿(x)) \cdot (V^{0}(0) + ")¼¿(x);$$

et donc

$$(V^{0}(0) \text{ ¡ } ")¼_{¿}(x) \cdot \frac{d}{dt}(¼_{¿}(x)) \cdot (V^{0}(0) + ")¼_{¿}(x):$$

Après avoir divisé par $¼_{¿}(x)$ et intégré par rapport à x, il vient que

$$e^{(V^{0}(0) \text{ i } ")} \cdot \frac{¼_{¿}(x)}{x} \cdot e^{(V^{0}(0)+")};$$

pour tout " > 0. D'où (4.45):

Pour démontrer l'égalité (4.46), nous utilisons l'équation (4.36) véri…ée par la fonction x ! y(x), autour de zéro. Nous écrivons

$$cy^{0}(x)x = V(0)y(x):$$

Soit

$$\frac{y^{0}(x)}{y(x)} = \frac{V(0)}{cx};$$

pour x > 0 proche de zéro. En intégrant par rapport à x entre les valeurs s et 1, il vient

$$\ln(y(1)) \text{ ¡ } \ln(y(s)) = \text{ ¡ } \frac{V(0)}{c} \ln(x);$$

D'où

$$y(s) = s^{\text{ i } \frac{V(0)}{c}} @;$$

avec @ = y(1). Ainsi,

$$\lim_{s \,!\, 0} \frac{y(s)}{s^{\frac{V(0)}{c}}} = @:$$

Par conséquent, nous pouvons écrire

$$\lim_{s \,!\, 0} \frac{y(e^{\text{ i } 1}s)}{e^{\text{ i } \frac{V(0)}{c}} s^{\frac{V(0)}{c}}} = @:$$

Donc,

$$\lim_{s \,!\, 0} \frac{y(e^{\text{ i } 1}s)}{s^{\frac{V(0)}{c}}} = e^{\text{ i } \frac{V(0)}{c}} @;$$

ce qui nous permet d'obtenir

$$\lim_{s \to 0} \frac{y(e^{-\lambda_1 s})}{y(s)} = e^{-\frac{V(0)}{c}}:$$

D'où l'égalité (4.46).

D'après l'inégalité $\cdot_1 > \exp(-V'(0)\left(\frac{1}{c} + \varepsilon\right))$; nous obtenons alors

$$\cdot_1 \leq y(s)) > y(e^{-\lambda_1 s}); \tag{4.47}$$

pour $s > 0$ suffisamment petit.

D'après cette nouvelle inégalité (4.47), il suit que

$$\lim_{s \to 0} \frac{\left(-y^{-\lambda_1}(\cdot_1 \leq y(s))\right)}{s} > e^{-\lambda_1}:$$

Puisque $\lim_{r \to 0} (1 + r)^{-1/r} = e^{-\lambda_1}$, d'après cette dernière inégalité, il suit qu'il existe $r \in (0;1)$ tel que l'inégalité (4.44) est satisfaite. Ainsi, il existe $K < 1 + r$ et $B > 0$ tels que

$$\frac{\left(-y^{-\lambda_1}(\cdot_1 \leq y(s))\right)}{s}^{-r} \leq K + Bs^r:$$

Ce qui donne

$$\int_0^1 x^{-r} q(s;x)\,dx \leq \left(-y^{-\lambda_1}(\cdot_1 \leq y(s))\right)^{-r} \leq Ks^{-r} + B: \tag{4.48}$$

Donc,

$$G'(t) \leq -c(1 + r)G(t) + cKG(t - \tau) + Bc:$$

Soit $\tilde{G}(t)$ une solution de l'équation différentielle à retard

$$\tilde{G}'(t) = -c(1 + r)\tilde{G}(t) + cK\tilde{G}(t - \tau) + Bc; \tag{4.49}$$

telle que $\tilde{G}(t) = G(t)$; pour $t \in [-\tau;0]$. Par la méthode de pas, nous pouvons vérifier que

$$\tilde{G}(t) \geq G(t); \text{ pour } t \geq 0:$$

Puisque $K < 1 + r$, la solution stationnaire

$$\bar{G} = \frac{B}{1 + r - K}$$

de (4.49) est globalement asymptotiquement stable.

Par conséquent,

$$\limsup_{t \to \infty} G(t) \leq \frac{B}{1 + r - K}.$$

Il existe donc $a > 0$ indépendant de u tel que $\int_0^a u(t;x)\,dx < \frac{1}{4}$; pour $t \geq t_0(u)$.

Nous montrons maintenant qu'il existe b tel que $\int_b^1 u(t;x)\,dx < \frac{1}{4}$.

D'après (4.39) et la condition (4.7), il suit que si $x \geq y^{-1}(\cdot_2)$ alors $q(r;x) = 0$ (où $\cdot_2$ est choisi comme dans la condition (4.7)). Nous posons $y^{-1}(\cdot_2) = x_0$. Alors, pour tout $x \geq x_0$, (4.38) devient

$$\frac{\partial u}{\partial t} + cx\frac{\partial u}{\partial x} = -2cu. \tag{4.50}$$

Soit $U(t;x) = \int_x^1 u(t;y)\,dy$ pour $x \geq x_0$. Il est aisé de montrer que U existe et satisfait l'équation

$$\frac{\partial U}{\partial t} + cx\frac{\partial U}{\partial x} = -cU. \tag{4.51}$$

Calculons la solution U de (4.51) par la méthode des caractéristiques.

Nous posons

$$g(t) = U(t; c_1 e^{ct}),$$

avec $c_1 \geq x_0$. Etant donné que c est une constante positive, il existe $t_0 > 0$ tel que

$$c_1 = x_0 e^{-ct_0}. \tag{4.52}$$

Nous dérivons g,

$$\begin{aligned} g'(t) &= \frac{\partial U}{\partial t} + cx\frac{\partial U}{\partial x} \\ &= -cg(t). \end{aligned}$$

Par conséquent,

$$g(t) = g(0)e^{-ct};$$

avec $g(0) = U(0; c_1)$. D'après la condition (4.52), nous avons

$$U(t_0; x_0) = g(0)e^{-ct_0}.$$

Ainsi,

$$g(0) = U(t_0; x_0)e^{ct_0};$$

d'où

$$g(t) = U(t; c_1e^{ct}) = U(t_0; x_0)e^{c(t_0 - t)}:$$

Comme $x = c_1e^{ct} = x_0e^{c(t - t_0)}$, alors $t_0 = t - \frac{1}{c}\ln(\frac{x}{x_0})$ et $e^{c(t_0 - t)} = \frac{x}{x_0}$: La solution de (4.51) est donc donnée par

$$U(t; x) = x^{-1}x_0U\left(t - \frac{1}{c}\ln\left(\frac{x}{x_0}\right); x_0\right):$$

Par conséquent, pour $x \geq 4x_0$ et pour $t \geq \frac{1}{c}\ln 4$, nous avons $U(t; x) \leq \frac{1}{4}$. Puisque D_0 est dense dans D, la condition (4.43) est satisfaite pour toute solution de (4.38). Ceci achève la preuve du lemme. ¤

Lemme 4.3.7 Il existe une fonction positive $K \in L^1(0; 1)$ avec $\|K\| > 0$ telle que $u(t; x) \leq K(x)$; pour tout u de (4.38) et t suffisamment grand.

Preuve. Soit x_0 identique à celui de la preuve du lemme 4.3.6.
Vérifions par la méthode des caractéristiques que pour $t \geq \frac{1}{c}\ln\left(\frac{x}{x_0}\right)$ et $x \geq x_0$ la solution de (4.50) est donnée par

$$u(t; x) = x^{-2}x_0^2u\left(t - \frac{1}{c}\ln\left(\frac{x}{x_0}\right); x_0\right): \tag{4.53}$$

Pour cela nous appliquons la même méthode que dans la preuve du lemme 4.3.6. Nous posons

$$g(t) = u(t; c_1e^{ct}),$$

avec $c_1 \geq x_0$. Etant donné que c est une constante positive, il existe $t_0 > 0$ tel que

$$c_1 = x_0e^{-ct_0}: \tag{4.54}$$

Alors,

$$\begin{aligned} g'(t) &= \frac{\partial u}{\partial t} + cx\frac{\partial u}{\partial x}; \\ &= -2cg(t): \end{aligned}$$

Par conséquent,

$$g(t) = g(0)e^{-2ct};$$

avec $g(0) = u(0; c_1)$. D'après la condition (4.54), nous avons

$$u(t_0; x_0) = g(0)e^{-2ct_0}.$$

Ainsi,

$$g(0) = u(t_0; x_0)e^{2ct_0}:$$

D'où

$$g(t) = u(t; c_1e^{ct}) = U(t_0; x_0)e^{2c(t_0 - t)}:$$

Comme $x = c_1e^{ct} = x_0e^{c(t-t_0)}$, alors $t_0 = t - \frac{1}{c}\ln(\frac{x}{x_0})$ et $e^{c(t_0-t)} = \frac{x}{x_0}$. Ainsi, nous avons le résultat (4.53).

De l'équation intégrale (4.41), il suit que

$$u(t; x_0) = c\int_0^t e^{-2cs}\int_0^1 u(t - \tau - s; \xi)\, q\left(\xi; x_0e^{-cs}\right) d\xi\, ds: \tag{4.55}$$

De (4.53) et (4.55), il vient alors

$$u(t; x_0) = \int_{\hat{x}_0}^{x}\int_0^{t(\xi)} ce^{-2cs}\xi^{-2}x_0^2u\left(t - \tau - s - \frac{1}{c}\ln\left(\frac{\xi}{x_0}\right); x_0\right) q(\xi; x_0e^{-cs})\, ds\, d\xi;$$

où $\hat{x} = x_0e^{c(t-\tau)}$ et $t(\xi) = t - \tau - \frac{1}{c}\ln\left(\frac{\xi}{x_0}\right)$. En substituant $z = x_0e^{-cs}$ dans la dernière équation, nous obtenons

$$u(t; x_0) = \int_{x_0}^{x_0e^{c(t-\tau)}}\int_{\xi e^{c(\tau-t)}}^{x_0} z\xi^{-2}u\left(t - \tau + \frac{1}{c}\ln\left(\frac{z}{\xi}\right); x_0\right) q(\xi; z)\, dz\, d\xi;$$

pour t suffisamment grand.

Fixons $\xi_0 > x_0$. D'après (4.39) et la condition (4.7), la fonction $q(\xi; z)$ s'annule en dehors de

l'ensemble $D(\alpha) = \left\{ y \mid (\cdot_1 \leq y(\alpha)) ; y \mid (\cdot_2 \leq y(\alpha)) \right\}$. Puisque $D(\alpha) \subseteq (0; x_0)$ et la fonction q est continue, il existe $\gamma_0 > 0$, $\pm > 0$ et $z_0 \in (\alpha_0 e^{c(\cdot - t)} + \pm; x_0 - \pm)$ tels que $q(\alpha; z) > \gamma_0$; pour $(\alpha; z) \in \mathbb{C}_\pm$, où $\mathbb{C}_\pm = [\alpha_0 - \pm; \alpha_0 + \pm] \times [z_0 - \pm; z_0 + \pm]$. Ceci implique que

$$u(t; x_0) \geq \iint_{\mathbb{C}_\pm} \gamma_0 z \alpha^{-2} u\left(t - \cdot + \frac{1}{c} \ln \left(\frac{z}{\alpha}\right); x_0\right) d\alpha\, dz.$$

Soient $s_0 = \cdot - \frac{1}{c} \ln \left(\frac{z_0}{\alpha_0}\right)$ et $s = \frac{1}{c} \ln \left(\frac{z_0}{\alpha_0}\right) - \frac{1}{c} \ln \left(\frac{z}{\alpha}\right)$. Puisque $\frac{z}{\alpha}$ est bornée, il existe $\gamma_1 > 0$ et $\varepsilon > 0$ tels que

$$\begin{aligned} u(t; x_0) &\geq \gamma_1 \int_{z_0 - \varepsilon}^{z_0 + \varepsilon} \int_0^{\varepsilon} u(t - s_0 - s; x_0)\, ds\, dz; \\ &\geq \gamma_1 \varepsilon \int_0^{\varepsilon} u(t - s_0 - s; x_0)\, ds; \end{aligned}$$

pour t suffisamment grand.

De cette inégalité, il suit que

$$u(t; x_0) \geq \gamma_2^n \int_0^{\varepsilon} \cdots \int_0^{\varepsilon} u(t - ns_0 - s_1 - \cdots - s_n; x_0)\, ds_1 \cdots ds_n;$$

pour t assez grand. Par récurrence, nous vérifions que

$$u(t; x_0) \geq \gamma_2^n \left(\frac{\varepsilon}{3}\right)^{n-1} \int_{\varepsilon(n-1)/3}^{2\varepsilon(n-1)/3} u(t - ns_0 - s; x_0)\, ds. \tag{4.56}$$

D'après le lemme 4.3.6, pour tout $t \geq t_0(u)$, il existe $z \in [a; b - a]$ tel que

$$\int_z^{z+a} u(t; x)\, dx \geq \frac{a}{4(b - a)}.$$

A partir de l'inégalité

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial (cxu)}{\partial x} \geq -cu(t; x);$$

montrons que

$$u(t + s; e^{cs} x) \geq e^{-2cs} u(t; x); \quad \text{pour } s \geq 0.$$

D'après (4.53)

$$\begin{aligned} u(t+s;e^{cs}x) &= (e^{cs}x)^{-2}x_0^2 u\left(t+s-\frac{1}{c}\ln\left(\frac{e^{cs}x}{x_0}\right);x_0\right);\\ &= e^{-2cs}x^{-2}x_0^2 u\left(t+s-s-\frac{1}{c}\ln\left(\frac{x}{x_0}\right);x_0\right);\\ &= e^{-2cs}u(t;x). \end{aligned}$$

Par conséquent,

$$\int_z^{z+a} u\left(t+\frac{1}{c}\ln(r);x\right)dx \geq \frac{a}{4r(b-a)}, \quad \text{pour } r \geq 1.$$

Soit $\mathcal{C} = \left[b; b^2a^{-1}\right]$. Alors pour $r = \frac{b}{a}$, nous avons $[rz; r(z+a)] \subseteq \mathcal{C}$ et donc

$$\int_{\mathcal{C}} u\left(t+\frac{1}{c}\ln(r);x\right)dx \geq K = \frac{a^2}{4b(b-a)}.$$

Ceci implique que

$$\int_{\mathcal{C}} u(t;x)dx \geq K, \text{ pour } t \geq t_1(u) = t_0(u) + \frac{1}{c}\ln\left(\frac{b}{a}\right). \tag{4.57}$$

D'après l'équation (4.53), nous avons

$$\int_{\mathcal{C}} u(t;x)dx = \int_{\mathcal{C}} x^{-2}x_0^2 u\left(t-\frac{1}{c}\ln\left(\frac{x}{x_0}\right);x_0\right)dx.$$

Par le changement de variable

$$z = \frac{1}{c}\ln\left(\frac{x}{x_0}\right),$$

nous obtenons,

$$\int_{\mathcal{C}} u(t;x)dx = \int_{\mathcal{C}'} e^{-cz}cx_0 u(t-z;x_0)\,dz;$$

où $\mathcal{C}' = \left[\frac{1}{c}\ln\left(\frac{b}{x_0}\right); \frac{1}{c}\ln\left(\frac{b^2a^{-1}}{x_0}\right)\right]$. Donc,

$$\int_{\mathcal{C}} u(t;x)dx \leq \frac{cx_0}{b}\int_{\mathcal{C}'} u(t-z;x_0)\,dz.$$

Cependant, de l'inégalité (4.57) nous obtenons aussi

$$\int_{¢^0} u(t ¡ z; x_0)\, dz ¸ \frac{bK}{cx_0}; \text{ pour tout } t ¸ t_1(u). \tag{4.58}$$

Notons $j¢^0j$ la longueur de l'intervalle $¢^0$ et soit n un entier tel que $\frac{"(n ¡ 1)}{3} > j¢^0j$. Alors d'après les inégalités (4.56) et (4.58), nous avons

$$u(t; x_0) ¸ ¸_2^n \left(\frac{"}{3}\right)^{n ¡ 1} \frac{bK}{cx_0}, \text{ pour } t ¸ t_2(u): \tag{4.59}$$

D'après (4.53) et (4.59), il suit qu'il existe $³ > 0$ tel que

$$u(t; x) ¸ K(x) = ³x^{¡2} 1_{[1;b]}(x), \text{ pour } t ¸ t_3(u);$$

où $1_{[1;b]}(x)$ est la fonction caractéristique sur l'intervalle $[1; b]$, i.e.. la fonction qui vaut 1 sur $[1; b]$ et 0 ailleurs. Ce qui achève la preuve du lemme. ¤

Lemme 4.3.8 Soient $u(t)(x) = u(t; x)$ et $\bar{u}(t)(x) = \bar{u}(t; x)$ deux solutions de (4.38). Alors,

$$\lim_{t ! 1} ku(t) ¡ \bar{u}(t)k = 0: \tag{4.60}$$

Preuve. Soit $" = kKk$, où K est la fonction dé...nie dans le lemme 4.3.7. Notons $v(t)(x) = v(t; x)$, la solution de (4.38) satisfaisant la condition initiale $v(t)(x) = "^{¡1}K(x)$; pour $t \in [¡¿; 0]$. Selon le lemme 4.3.7, il existe t_1 tel que $u(t) ¸ K$ et $\bar{u}(t) ¸ K$; pour $t \in [t_1 ¡ ¿; t_1]$. Soient $u_1(t)$ et $\bar{u}_1(t)$ deux solutions de (4.38) satisfaisant les conditions initiales

$$u_1(s) = (1 ¡ ")^{¡1}(u(t_1 + s) ¡ K) \text{ et } \bar{u}_1(s) = (1 ¡ ")^{¡1}(u(t_1 + s) ¡ K);$$

pour $s \in [¡¿; 0]$. Alors,

$$u(t_1 + t) = (1 ¡ ")u_1(t) + "v(t) \text{ et } \bar{u}(t_1 + t) = (1 ¡ ")\bar{u}_1(t) + "v(t);$$

pour tout $t \geq 0$. Nous dé...nissons par récurrence les suites de nombres $t_1; t_2; :::$ et de fonctions $u_1; \overline{u}_1; u_2; \overline{u}_2; :::$ telles que

$$u_{n+1}(t_n + t) = (1 - \varepsilon) u_n(t) + \varepsilon v(t) \text{ et } \overline{u}_{n+1}(t_n + t) = (1 - \varepsilon) \overline{u}_n(t) + \varepsilon v(t);$$

pour tout $t \geq 0$ et n entier positif. Ceci implique que

$$u(t_1 + t_n + t) - \overline{u}(t_1 + t_n + t) = (1 - \varepsilon)^n (u_n(t) - \overline{u}_n(t)):$$

Puisque les fonctions $u_n(t)$ et $\overline{u}_n(t)$ sont des densités, nous obtenons la formule donnée par (4.60). ¤

Nous montrons maintenant qu'il existe une solution stationnaire de (4.38). De ce résultat et d'après le lemme 4.3.8, Le théorème 5.1.4 suit immédiatement.

Une densité $f \in D$ est une solution stationnaire de (4.38) si elle satisfait l'équation

$$x f'(x) + 2 f(x) = \int_0^1 f(s) q(s; x)\, ds: \tag{4.61}$$

Cette équation peut être réécrite comme l'équation intégrale

$$x^2 f(x) = \int_0^1 f(s) \left(\int_0^x z q(s; z)\, dz \right) ds:$$

Par conséquent, f est une solution stationnaire de (4.38) si et seulement si f est un point ...xe de l'opérateur

$$Q f(x) = \frac{1}{x^2} \int_0^1 f(s) \left(\int_0^x z q(s; z)\, dz \right) ds: \tag{4.62}$$

Il est aisé de montrer que $Q : L^1(0; 1) \to L^1(0; 1)$ est un opérateur de Markov.

En e¤et, Q est un opérateur linéaire sur $L^1(0; 1)$, si $f \geq 0$ alors $Qf \geq 0$ et $\int_0^1 Qf(m)dm = \int_0^1 f(m)\, dm$.

Nous montrons que l'opérateur Q possède un point ...xe dans l'ensemble des densités. Dans la preuve nous utiliserons le théorème de Soca÷a [112].

Theorem 18 (Théorème de Soca¬a, [112]) Un opérateur de Markov Q possède un point ...xe dans l'ensemble des densités s'il existe une densité f, un ensemble A de mesure ...nie et un nombre ± > 0 tels que pour tout sous-ensemble mesurable E de A de mesure inférieure à ± nous avons

$$\limsup_{n \to \infty} \int_{E \cap (X \setminus A)} Q^n f \, dx < 1. \tag{4.63}$$

Lemma 19 L'opérateur Q possède un point ...xe dans l'ensemble des densités.

Preuve. D'après (4.48), il existe $r > 0$, $K < 1 + r$ et $B > 0$ tels que

$$\int_0^1 x^{-r} q(s;x)\, dx \le K s^{-r} + B. \tag{4.64}$$

Soit f une densité telle que $\int_0^1 x^{-r} f(x)\, dx < 1$. Alors, d'après (4.64) il suit que

$$\begin{aligned}
\int_0^1 x^{-r} Q f(x)\, dx &= \int_0^1 f(x) \left[\int_0^1 x^{-r} \left(\int_0^x z q(s;z)\, dz \right) ds \right] dx; \\
&= \int_0^1 f(x) \left[\int_0^1 \frac{1}{r+1} z^{-r} q(s;z)\, dz \right] dx; \\
&\le \int_0^1 f(x) \left[\frac{K}{r+1} x^{-r} + B \right] dx \le L \int_0^1 x^{-r} f(x)\, dx + B;
\end{aligned}$$

où $L = K/(r+1)$ et $L < 1$. Par récurrence, nous obtenons

$$\int_0^1 x^{-r} Q^n f(x)\, dx \le L^n \int_0^1 x^{-r} f(x)\, dx + \frac{B}{1-L}.$$

Par conséquent,

$$\limsup_{n \to \infty} \int_0^1 x^{-r} Q^n f(x)\, dx \le \frac{B}{1-L}. \tag{4.65}$$

Soit $\varepsilon \in (0;1)$ tel que $\frac{B}{1-L} \varepsilon^{-r} \le \frac{1}{4}$. Alors, d'après (4.65) il suit que

$$\limsup_{n \to \infty} \int_0^{\varepsilon} Q^n f(x)\, dx \le \frac{1}{4}. \tag{4.66}$$

De plus, puisque $q(r;x) = 0$ pour $x \ge y^{-1}(\cdot_2)$, nous avons

$$Q f(x) = \frac{1}{x^2} \int_0^1 f(s) \left(\int_0^{y^{-1}(\cdot_2)} z q(s;z)\, dz \right) ds \le \frac{1}{x^2} y^{-1}(\cdot_2). \tag{4.67}$$

Puisque la fonction $g(x) = \frac{1}{x^2}$ est intégrable sur l'intervalle $[1; +1)$, il existe $M > 1$ tel que

$$\limsup_{n \to 1} \int_M^1 Q^n f(x)\, dx \cdot \frac{1}{4}: \tag{4.68}$$

D'après la dé...nition de l'opérateur Q, il suit que

$$Q^n f(x) \cdot \frac{M}{"^2}; \qquad \text{pour } x \in ["; M]: \tag{4.69}$$

Maintenant, en posant $A = (0; M)$ et $\pm = \frac{"^2}{3M}$; nous obtenons (4.63) et ceci complète la preuve. ¤

Chapitre 5

Outils mathématiques : théorie des semi-groupes et des opérateurs de Markov

5.1 Rappel sur les semi-groupes d'opérateurs linéaires

La plupart des résultats exposés dans ce paragraphe se trouvent dans [1], [5], [39], [87] et dans [91].

Dé...nition 20 [91](Semi-groupe fortement continu) Soit X un espace de Banach. Un semi-groupe d'opérateurs linéaires fortement continus sur X est une famille d'opérateurs $(T(t))_{t \geq 0}$ linéaires bornés sur X véri...ant les trois propriétés suivantes

(i) $T(0)x = x$; pour tout $x \in X$;

(ii) $T(t+s)x = T(t)T(s)x$; pour tout $t; s \geq 0, x \in X$;

(iii) Pour tout $x \in X$ ...xé, $t \mapsto T(t)x$ est continue pour $t \geq 0$.

Exemple 5.1.1 Soit $X = C([0;1])$ ou bien $X = C_0([0;1]) = \{\varphi \in C[0;1] : \varphi(0) = 0\}$ avec la norme du supremum. Soit $\lambda > 0$, alors la famille $(T(t))_{t \geq 0}$ dé...nie par

$$((T(t)\varphi)x = e^{(\lambda - i\lambda)t}\varphi(xe^{it}), \quad \varphi \in X, \text{ et } x \in [0;1], \ t \geq 0;$$

est un semi-groupe fortement continu d'opérateurs linéaires bornés dans X.

Exemple 5.1.2 Soient $0 < x_0 < 1$ et $X = C_{x_0;1}([x_0;1]) = \left\{ \varphi \in C([x_0;1]) : \varphi(x_0) = \frac{2}{x_0}\varphi(1) \right\}$ avec la norme du supremum. Nous dé...nissons la famille $(T(t))_{t \geq 0}$ dé...nie sur X par

$$((T(t)\varphi)x = e^{it}\left(\frac{2}{x_0}\right)^k \varphi\left(\frac{xe^{it}}{x_0^k}\right),$$

pour $x \in [x_0;1]$, $t \in \left[\ln\left(\frac{x}{x_0^k}\right); \ln\left(\frac{x}{x_0^{k+1}}\right)\right]$, $k = 0, 1, \ldots$

$\{T(t); t \geq 0\}$ est un semi-groupe fortement continu d'opérateurs linéaires bornés sur X.

Nous faisons correspondre au semi-groupe fortement continu la famille d'opérateur A_h dé...nie par

$$A_h\varphi = \frac{T(h)\varphi - \varphi}{h}, \text{ pour } h > 0 \text{ et pour } \varphi \in X.$$

Cette famille nous permet de dé...nir le générateur in...nitésimal d'un semi-groupe.

Dé...nition 21 (Générateur in...nitésimal) Le générateur in...nitésimal d'un semi-groupe $\{T(t); t \geq 0\}$ est l'opérateur A dé...ni sur le domaine $D(A) = \left\{ x \in X : \lim_{h \to 0} A_h\varphi \text{ existe} \right\}$ par $A\varphi = \lim_{h \to 0} A_h\varphi$ pour $\varphi \in D(A)$.

Exemple 5.1.3 Considérons $A \in B(X)$. A est le générateur in...nitésimal de $T(t) = \exp(tA) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(tA)^n}{n!}$. De plus nous obtenons l'estimation suivante $\|T(t)\| \leq e^{t\|A\|}$ quand $t \geq 0$.

- Premier exemple.

Soit

$$X = \{\varphi \in C[0;1] : \varphi(0) = 0\};$$

l'espace de Banach dé...ni avec la norme du supremum. Soit $0 < \alpha < 1$; nous dé...nissons

$$(A\varphi)(x) = \varphi(\alpha x); \ \varphi \in X; \ 0 \leq x \leq 1.$$

A est le générateur in...nitésimal de

$$(\exp(tA)\varphi)(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{t^n}{n!}\varphi(\alpha^n x); \ t \geq 0:$$

De plus $\|A\| = 1$ et $|\exp(tA)| \leq e^t; \ t \geq 0:$

-Deuxième exemple.

Soit

$$X = \left\{ \varphi \in C([0; 1)) : \lim_{x \to 1} \varphi(x) = 0 \right\}$$

l'espace de Banach dé...ni avec la norme du supremum. Soit $\alpha > 0$.

$$(A\varphi)(x) = \varphi(x + \alpha); \ \varphi \in X; \ 0 \leq x < 1:$$

A est le générateur in...nitésimal de

$$(\exp(tA)\varphi)(x) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{t^n}{n!}\varphi(x + n\alpha); \ t \geq 0:$$

De plus $\|A\| = 1$ et $|\exp(tA)| \leq e^t; \ t \geq 0:$

Les résultats suivants sont des propriétés fondamentales du semi-groupe fortement continu $T(t); \ t \geq 0;$ de générateur in...nitésimal A. Les preuves de ses résultats se trouvent entre autres dans les ouvrages [39], [87], ou [91].

Théorème 5.1.4 ([87], pages 2 et 3). Soient A le générateur in...nitésimal d'un semi-groupe fortement continu d'opérateurs linéaires $T(t), \ t \geq 0$ dans X et $x \in X$, alors nous avons les propriétés suivantes

a) La fonction $t \mapsto T(t)x$ est di¤érentiable sur $\mathbb{R}^+$ si et seulement si $x \in D(A):$

b) $T(t),$ est exponentiellement borné, i.e. il existe deux constantes $M, \ \omega$ réelles telles que

$$\|T(t)\| \leq Me^{\omega t}; \text{ pour } t \geq 0.$$

L'ensemble des nombres ! admissibles a une borne inférieure $!_0$. Le nombre $!_0$ représente le taux de croissance exponentielle du semi-groupe, il est donné par la formule suivante

$$!_0 = \lim_{t ! +1} \frac{\ln kT(t)k}{t} = \inf_{t>0} \frac{\ln kT(t)k}{t}:$$

c) Pour tout $x 2 X$, et $t ¸ 0$;

$$\lim_{h ! 0} \frac{1}{h} \int_t^{t+h} T(s)xds = T(t)x:$$

d) Pour tout $x 2 X$, et $t ¸ 0$;

$$\int_0^t T(s)xds 2 D(A) \text{ et } A \left(\int_0^t T(s)xds \right) = T(t)x ¡ x:$$

e) Si $x 2 D(A)$; alors

$$\int_0^t T(s)Axds = T(t)x ¡ x:$$

f) Pour tout $x 2 D(A)$ et $t ¸ 0$; $T(t)(x) 2 D(A)$; donc $T(t)(x)$ est dérivable et l'on a

$$\frac{d}{dt} T(t)x = AT(t)x = T(t)Ax:$$

g) Pour $x 2 D(A)$ et $t; s ¸ 0$

$$T(t)(x) ¡ T(s)x = \int_s^t T(¾)Axd¾ = \int_s^t AT(¾)xd¾:$$

h) $D(A)$ est dense dans X et A est un opérateur linéaire fermé qui détermine le semi-groupe de façon unique.

Remarque 5.1.5 La propriété h) nous permet de dire que le graphe de A est un sous-espace fermé du produit $X £ X$. Cette propriété peut être utilisée pour munir $D(A)$ d'une structure d'espace de Banach en considérant sur $D(A)$ la norme, dite norme du graphe, dé...nie par

$$kxk_{D(A)} = kxk_X + kAxk_X .$$

5.2 Les opérateurs de Markov

Dans cette partie, nous allons développer le concept d'opérateurs de Markov et énoncer quelques-unes de leurs propriétés.
La théorie des opérateurs de Markov est variée. Le livre de Foguel [42] (1969) contient une étude exhaustive des propriétés asymptotiques de ces opérateurs.

Dé…nition 22 (Opérateur de Markov) Soit $(X; A; \mu)$ un espace mesuré. Tout opérateur linéaire $P : L^1 \to L^1$ satisfaisant

$$\text{a) } Pf \geq 0; \text{ pour } f \geq 0,\ f \in L^1 \text{ et}$$
$$\text{b) } \|Pf\| = \|f\|; \text{ pour } f \geq 0,\ f \in L^1,$$

est un opérateur de Markov.

Remarque 5.2.1 Dans les conditions a) et b) les symboles f et Pf sont les éléments de L^1 représentés par des fonctions qui peuvent di¤érer sur un ensemble de mesure nulle. Ainsi, pour chacune de ces fonctions, les propriétés $f \geq 0$ et $Pf \geq 0$ sont véri…ées presque partout. Quand il est clair que nous travaillons dans les espaces L^1 (ou L^p), nous laisserons tomber la notation "presque partout".

Proposition 23 (Monotonie, [72]) Si $f; g \in L^1$ alors $Pf(x) \geq Pg(x)$ quand $f(x) \geq g(x)$.

Tout opérateur véri…ant cette propriété est monotone. Montrer la monotonie de P est triviale puisque $(f - g) \geq 0$ implique $P(f - g) \geq 0$.
Nous avons rassemblé d'autres inégalités satisfaites par les opérateurs de Markov dans la proposition suivante.

Proposition 24 ([72], page 38) Si $(X; A; \mu)$ est un espace mesuré et P un opérateur de Markov, alors pour tout $f \in L^1$,

$$\text{i) } (Pf(x))^+ \leq Pf^+(x) \tag{5.1}$$

$$\text{ii) } (Pf(x))^- \leq Pf^-(x) \tag{5.2}$$

$$\text{iii) } |Pf(x)| \leq P|f(x)| \text{ et} \tag{5.3}$$

$$\|Pf(x)\| \leq \|f(x)\| \tag{5.4}$$

Remarque 5.2.2 La dernière inégalité (5.4) est importante, et tout opérateur P qui la satisfait est appelé opérateur de contraction. Pour illustrer son utilité notons que pour tout $f \in L^1$, nous avons

$$\|P^n f\| = \left\| P\left(P^{n-1} f\right) \right\| \leq \left\| P^{n-1} f \right\|;$$

et donc pour tout $f_1, f_2 \in L^1$, $f_1 \neq f_2$

$$\begin{aligned} \|P^n f_1 - P^n f_2\| &= \|P^n (f_1 - f_2)\|; \\ &\leq \left\| P^{n-1} (f_1 - f_2) \right\|; \\ &\leq \left\| P^{n-1} f_1 - P^{n-1} f_2 \right\|: \end{aligned} \tag{5.5}$$

L'inégalité ci-dessus établit simplement que durant le processus d'itération de deux fonctions individuelles, la distance entre elles peut décroître, mais ne peut jamais croître. Ceci nous ramène à la propriété de stabilité des itérés des opérateurs de Markov.

Dé...nition 25 (Support d'une fonction) Nous dé...nissons le support de la fonction g par l'ensemble de tous les x tels que $g(x) \neq 0$, c'est à dire que

$$\text{supp} g = \{x : g(x) \neq 0\}: \tag{5.6}$$

Remarque 5.2.3 Cette dé...nition n'est pas une dé...nition "habituelle "du support d'une fonction qui est dé...nie le plus souvent par

$$\text{supp} g = \overline{\{x : g(x) \neq 0\}}: \tag{5.7}$$

Mais, parce que la dé...nition "habituelle" (5.7) demande des notions topologiques non utilisées ici, nous présentons cette dé...nition "non usuelle".

Proposition 26 ([72] page 40) $\|Pf\| = \|f\|$ si et seulement si Pf^+ et Pf^- ont des supports disjoints.

Après avoir développé quelques unes des propriétés les plus importantes concernant les opérateurs de Markov, nous introduisons maintenant le concept de point …xe de P.

Dé…nition 27 (Point …xe d'un opérateur de Markov) Si P est un opérateur de Markov, et pour un $f \in L^1$, $Pf = f$ alors f est appelée un point …xe de P.

D'après la proposition 24 il est aisé de montrer ce qui suit.

Proposition 28 ([72] page 40) Si $Pf = f$ alors $Pf^+ = f^+$ et $Pf^- = f^-$:

Bibliographie

[1] M. Adimy, Perturbation par dualité, interprétation par la théorie des semi-groupes intégrés, application à l'étude du problème de bifurcation de Hopf dans le cadre des équations à retard, Thèse de doctorat à Pau, n± d'ordre 84, Université de Pau et des Pays de l'Adour, 1991.

[2] M. Adimy et L. Pujo-Menjouet, A singular transport model describing cellular division, C. R. Acad. Sci. Paris, to appear.

[3] M. Adimy et L. Pujo-Menjouet, Résultats de stabilité pour une équation semi-linéaire de transport singulière décrivant une division cellulaire, Preprint, Système dynamique, Université de Pau et des Pays de l'Adour, 2001.

[4] M. Adimy et L. Pujo-Menjouet, Un modèle de transport singulier décrivant une division cellulaire avec une phase de polifération croissante par rapport à la maturité, Preprint, Système dynamique, Université de Pau et des Pays de l'Adour, 2001.

[5] W. Arendt, The abstract Cauchy problem, special semigroups and perturbation, L. N. M., Springer-Verlag, 1184, 1986.

[6] O. Arino et M. Kimmel, Asymptoic analysis of a cell cycle model based on unequal division, SIAM J. Appl. Math., 47, 128-145, 1987.

[7] O. Arino et M. Kimmel, Asymptotic behavior of a nonlinear functional-integral equation of cell kinetics with unequal division, Journal of Math. Biology, 27, 341-354, 1989.

[8] O. Arino et M. Kimmel, Asymptotic behavior of a nonlinear semigroup describing a model of selective cell growth regulation, Journal of Math. Biology, 29, 289-314, 1991.

[9] O. Arino et M. Kimmel, Comparison of approaches to modeling of cell population dynamics, SIAM J. Appl. Math., 53, 1480–1504, 1993.

[10] O. Arino, E. sanchez, et G.F. Webb, Necessary and su¢cient conditions for asynchronous exponential growth in age structured cell populations with quiescence, J. Math. Anal. Appl., 215, 499-513, 1997.

[11] O. Arino, E. Sanchez, R. Bravo de la Parra et P. Auger, A singular perturbation in an age-structured population model, SIAM J. Appl. Math., 60, 2, 408-436, 1999.

[12] O. Arino, T. Kostova, E. Sánchez, et G.F. Webb, Structured Cell population dynamics, lecture for the European School on Mathematics and cell physiology and proliferation, Termoli (CB), Italy, June 1999.

[13] J. Banks, J. Brooks, G. Cairns, G. Davis, P. Spacey, On Devaney's de...nition of chaos, Amer. Math, Monthly, 99, 332-339, 1992.

[14] B. Beauzamy, Introduction to Operator Theory and Invariant Subspaces, North Holland Math. Library, North-Holland, Amsterdam, 1988.

[15] J. Bélair, Stability analysis of an age-structured model with a state dependent delay, Can. Applied Math. Quart., 6, 4,1997.

[16] J. Bélair, M.C. Mackey et J.M. Maha¤y, Age-structured and two delay models for erythropoiesis, Math. Biosci., 128, 317-346, 1995.

[17] G.I. Bell, Cell growth and division III. Conditions for balanced exponential growth in a mathematical model, Biophysics J., 8, 431-444, 1968.

[18] G.I. Bell et E.C. Anderson, Cell growth and division. I. A mathematical model with applications to cell volume distributions in mammalian suspension cultures, Biophys. J. 7, 329–351, 1967.

[19] M. Boulanouar, Un modèle de Rotenberg avec la loi à mémoire parfaite, C.R. Acad. Sci. Paris, 327, Série I, 965-968, 1998.

[20] M. Boulanouar et H. Emamirad, The asymptotic behavior of a transport equation in a cell population dynamics with a null maturation velocity, J. Math. Anal. Appl, 243, 47-63, 2000.

[21] H. Brezis, Analyse fonctionnelle, Collection Mathématiques Appliquées pour la Maîtrise, Masson, 1983.

[22] F.J. Burns, I.F. Tannock, On the existence of a Go phase in the cell cycle, Cell Tissue Kinet., 19, 321-334, 1970

[23] A. Calsina et O. El idrissi, Asymptotic behaviour of an age-structured population model and optimal maturation age, J. Math. Anal. Appl., 233, no. 2, 808-826, 1999.

[24] S. Chandrasekhar et G. Münch, The theory of ‡uctuations in brightness of the Milky-Way, Astrophys. J., 125, 94-123, 1997.

[25] K.L. Cooke, Delay di¤erential equations, cours à Pomona College Claremont, Ca, USA.

[26] R. Crabb, J. Losson et M.C. Mackey, Dependence on initial conditions in nonlocal PDE's and hereditary dynamical systems, Proc. Inter. Conf. Nonlin. Anal. (Tampa Bay), 4, 3125-3136, de Gruyter, Berlin, 1996.

[27] R. Crabb, M.C. Mackey, M.C. et A. Rey, Propagating fronts, chaos and multistability in a cell replication model, Chaos 3, 477–492, 1996.

[28] O. Diekmann, Lecture notes in Biomathematics, Springer Verlag, 54, 90-96, 1982.

[29] O. Diekmann, H.J.A. Heijmans et H.R. Thieme, On the stability of the cell size distribution, J. Math. Biol., 19, 227–248, 1984.

[30] O. Diekmann, H.A. Lauwerier, T. Aldenberg, J.A.J. Metz, Growth, ...ssion and the stable size distribution, J. Math. Biol., 18, 135-148, 1983.

[31] J. Dyson, R. Villella-Bressan, et G.F. Webb, A singular transport equation modelling a proliferating maturity structured cell population, Can. Appl. Math. Quart., 4, 65-95, 1996.

[32] J. Dyson, R. Villella-Bressan et G.F. Webb, A singular transport equation with delays, Proc. Second International Conference on Di¤erential Equations in Marrakesh, 1996.

[33] J. Dyson, R. Villella-Bressan, et G.F. Webb, Hypercyclicity of solutions of a transport equation with delays, J. Nonlinear Anal. : Theory, Methods and Appl., 29, 1343-1351, 1997.

[34] J. Dyson, R. Villella-Bressan, et G.F. Webb, An age and maturity structured model of cell population dynamics, in "Mathematical Models in Medical and Health Science", (M. Horn, G. Simonnett, et G.F. Webb, Eds), 1998, pp. 99-116, Vanderbilt University Press, Nashville, TN.

[35] J. Dyson, R. Villella-Bressan, et G.F. Webb, A nonlinear age and maturity structured model of population dynamics. I. Basic Theory, J. Math. Anal. Appl., 2000, 242, 93-104.

[36] J. Dyson, R. Villella-Bressan, et G.F. Webb, A nonlinear age and maturity structured model of population dynamics. II. Chaos, J. Math. Anal. Appl., 2000, 242, 255-270.

[37] J. Dyson, R. Villella-Bressan, et G.F. Webb, A maturity structured model of a population of proliferating and quiescent cells, to appear.

[38] O.I. Epifanova et V.V. Terskikh, On the resting periods in the cell life cycle, Cell Tissue Kinet., 2, 75-93, 1969.

[39] K. Engel, R. Nagel, One parameter semigroups for linear evolution equations, Graduate texts in mathematics, Springer-Verlag, 194, 1999.

[40] M. Fares, L'application de la transformée de Laplace aux équations di¤érentielles à retard en dimension …nie et in…nie (analyse mathématique), Thèse Univ. de Pau et des Pays de l'Adour, France, 1999.

[41] Foguel, S.R., Limit Theorem for Markov Processes, Trans. Amer.Math.Soc., 121, 200-209.

[42] Foguel, S.R., The Ergodic theory of Markov Processes, Van Nostrand Reinhold, New York, 1969.

[43] A.G. Fredrickson, D. Ramkrishna, H.M. Tsuchiya, Statistics and dynamics of procaryotic cell population, Math. Biosc. 1, 327-374, 1967.

[44] G. Gagneux et M. Madaune-Tort, Analyse mathématique de modèles non linéaires de l'ingénierie pétrolière, Mathématiques et Applications, 22, Springer, 1995.

[45] G. Godefrey et J.H. Shapiro, Operators with dense, invariant, cyclic vector manifolds, J. Functional Analysis, 98, 229-269, 1991.

[46] D. Greenhalgh, I. Györi et I. Kovacsvölgyi, On an age-dependent population dynamical model with a small parameter, Math. Comput. Modelling, Mathl. Comput. Modelling, 31, 63-72, 2000.

[47] G. Greiner et R.Nagel, Growth of cell population via one parameter semigroups of positive operators, Mathematics Applied to Science 1988, 79-104.

[48] M.E. Gurtin, R.M. MacCamy, Nonlinear age-dependent population dynamics, Archive for Rational Mechanics and Analysis, 54, 281-300, 1974.

[49] M. Gyllenberg, Nonlinear age-dependent population dynamics in continuously propagated bacterial cultures, Math. Bioscience, 62, 45-74, 1982.

[50] M. Gyllenberg et H.J.A.M. Heijmans, An abstract delay-di¤erential equation modelling size dependent cell growth and division SIAM J. Math. Anal., 18, 74–88, 1987.

[51] M. Gyllenberg et G.F. Webb, Age-size structure in populations with quiescence, Mathematical Biosciences, 86, 67–95, 1987.

[52] M. Gyllenberg et G.F. Webb, Quiescence as an explanation of gompertzian tumor growth, Growh Development and Aging, 53, 25-33, 1989.

[53] M. Gyllenberg et G. F. Webb, A nonlinear structured population model of tumor growth with quiescence, J. Math. Biol., 28, 671–694, 1990.

[54] M. Gyllenberg et G. F. Webb, Quiescence in structured population dynamics, Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics, Dekker, 131, 45-62, 1991.

[55] M. Gyllenberg et G.F. Webb, Asynchronous exponential growth of semigroups of non-linear operators, J. Math. Anal. Appl., vol. 167, pp. 443-467, 1992.

[56] J. Hale, Theory of functional di¤erential equations, Berlin, Heidelberg, New-York, Springer, 1977.

[57] K.B. Hannsgen, J.J. Tyson et L.T. Watson, Steady state size distributions in probabilistic models of the cell division cycle, SIAM J. Appl. Math., 45, 523-540, 1985.

[58] H.J.A.M. Heijmans, On the stable size distribution of populations reproducing by ...ssion into two unequal parts, Mathematical Biosciences 72, 196–50, 1984.

[59] H.J.A.M. Heijmans, An eigenvalue problem related to cell gowth, J. Math. Anal. Appl., 111, 253-280, 1985.

[60] H.J.A.M. Heijmans, The dynamical behavior of the age-size distribution of a cell population, in The dyamics of physiologically structured populations, Lecture notes in biomathematics, Eds. J.A.J. Metz, O. Diekmann, Springer-Verlag, 68, 1986.

[61] H.J.A.M. Heijmans, Structured population, linear semigroups and positivity, Math. Z., 191, 599-617, 1986.

[62] L.L. Henry, Population analysis and models, Edward Arnold, London, 1976.

[63] D.A. Herrero, Hypercyclic operators and chaos, J. Operator Theory, 28, 93-103, 1992.

[64] K.H. Howard, Size and maturity structured models of cell population dynamics exhibiting chaotic behavior, thèse, mars 2000, Université de Vanderbilt, Nashville, TN.

[65] A. Howard et S.R. Pelc, Synthesis of desoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage, Heredity, Suppl., 6, 261.

[66] P.C.L. John, The cell cycle, London, Cambridge University Press, 1981.

[67] N. Key...tz, Introduction to the mathematics of population, Addison-Wesley,Reading, Mass, 1968.

[68] M. Kimmel, O. Arino, Cell cycle kinetics with supramitotic control, to cell cycles, and unequal division: a model of transormed embryonic cell, Math. Bioscience, **105**, 47-79, 1991.

[69] M. Kimmel, Z. Darzynkiewicz, O. Arino et F. Traganos, Analysis of a cell cycle model based on unequal division of metabolic constituents to daughter cells during cytokinesis, J. Theor. Biol., **110**, 637–664, 1984.

[70] A. Lasota, M.C. Mackey, Globally asymptotic properties of proliferating cell populations, Journal of Math. Biology, **19**, 43-62, 1984.

[71] A. Lasota et M.C. Mackey, Probabilistic properties of deterministic systems, Cambridge, Cambridge University Press, 1985.

[72] A. Lasota et M. C. Mackey, Chaos, Fractals and Noise. Stochastic Aspects of Dynamics, Springer Applied Mathematical Sciences **97**, New York, 1994.

[73] A. Lasota, K. ×oskot et M.C. Mackey, Stability properties of proliferatively coupled cell replication models, Acta Biotheor., **39**, 1–14, 1991.

[74] K. Latrach et A; Jeribi, A nonlinear boundary value problem arising in growing cell population, Nonlinear Analysis, **36**, 843-862, 1999.

[75] M.C. Mackey, Uni...ed hypothesis of the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis, Blood, **51**, 941-956, 1978.

[76] M. C. Mackey, Dynamic haematological disorders of stem cell origin, Biophysical and biochemical Information Transfer in recognition, 373-409, Eds. Vassileva-Popova J. G., Jensen E. V. New-york: Plenum Press, 1979.

[77] M.C. Mackey et P. Dörmer, Enigmatic hematopoïesis, Biomathematics and cell kinetics, ed. M. Rotenberg, Elsevier / North Holland, 87-103, 1981.

[78] M.C. Mackey et P. Dörmer, Continuous maturation of proliferating erythroid precursors, Cell Tissue Kinet., 15, 381-392, 1982.

[79] M. C. Mackey et J. G. Milton, Feedback, delays and the origin of blood cell dynamics, Comm. Theor. Biol., 1, 299–327, 1990.

[80] M.C. Mackey et R. Rudnicki, Global stability in a delayed partial di¤erential equation describing cellular replication, J. Math. Biol., 33, 89–109, 1994.

[81] M.C. Mackey et R. Rudnicki, A new criterion for the global stability of simultaneous cell replication and maturation processes, J. Math. Biol., 38, 195–219, 1999.

[82] J.M. Maha¤y, J. Bélair et M.C. Mackey, Hematopoietic model with moving boundary condition and state dependent delay: application in erythropoiesis, J. Theor. Biol., 190, 135-146, 1998.

[83] P. Marcati, Asymptotic behavior in agae-dependent population dynamics with hereditary renewal law, SIAM J. Math. Anal., 12, 6, 904-916, 1981.

[84] J.A.J. Metz et O. Diekmann (eds.), The Dynamics of Physiologically Structured Populations, Springer Lecture Notes in Biomathematics, 68, New York, 1986.

[85] J.M. Mitchison, The biology of the cell cycle, London, Cambridge University Press, 1971.

[86] H. Miyata, M. Miyata, M. Ito, Cell cycle in ...ssion yeast, Schizoccharomyces Pombe, Relashionship betweencell size and cycle time, Cell Struct. Func., 3, 39-46, 1978.

[87] R. Nagel, One parameter semigroups of positive operators, Lecture notes in mathematics 1184, Springer-Verlag, berlin 1986.

[88] G.C. Nooney, Age distributions in dividing populations, Biophy. J., 7, 69–76, 1967.

[89] D.G. Old...eld, A continuity equation for cell populations, Bull. Math. Biophys, 28, 545–554, 1966.

[90] P.G. Painter, A.G. Marr, Mathematics of microbial populations, Ann. Rev. Microbiol., 22, 519-548, 1968.

[91] A. Pazy, Semigroups of linear operators and applications to partial di¤erential equations, Springer-Verlag, New-York 1983.

[92] J.H. Pollard, Mahematical models for the growth of human populations, Cambridge University Press, Cambridge, 1973.

[93] J. Prüss, On the spectrum of c_0 ¡ semigroups, Transaction of the A. M. S. , 284, 847-857, 1984.

[94] L. Pujo-Menjouet et R. Rudnicki, Global stability of cellular populations with unequal division, Can. Applied Math. Quart., to appear.

[95] A. Rey, et M.C. Mackey, Bifurcations and traveling waves in a delayed partial di¤erential equation, Chaos, 2, 231-244, 1992.

[96] A. Rey, et M.C. Mackey, Multistability and boundary layer development in a transport equation with retarded arguments, Can. Appl. Math. Quart., 1, 1-21, 1993.

[97] A. Rey, et M.C. Mackey, Transitions and kinematics of reaction–convection fronts in a cell population model, Physica D. 80, 120-139, 1995.

[98] A. Rey, et M.C. Mackey, Propagation of population pulses and fronts in a cell replication problem: non-locality and dependence on the initial function, Physica D, 86, 373-395, 1995.

[99] B. Rossa, Asynchronous exponential growth in a size structured cell population with quiescent compartment, In population Dynamics: Analysis of heterogeneity, Vol. 2, Ed. O. Arino, D. Axelrod et M.Kimmel, Wuerz Publishing, Winnepeg, 1995.

[100] B. Rossa, Quiescence as an explanation for asynchronous exponential growth in a size structured cell population of exponentially growing cells, In Advances Mathematical Population Dynamics, Part I, Ed. O. Arino, D. Axelrod et M.Kimmel, World Scienti...c Press.

[101] S.I. Rubinow, A maturity time representation for cell populations, Biophy. J., 8, 1055–1073, 1968.

[102] S. Rubinow et J.L. Lebowitz, A mathematical model of neutrophil production and control in normal man, J. Math. Biology, 1, 187-225, 1975.

[103] W. Rudin, Analyse réelle et complexe, Masson et Cie, 1975.

[104] R. Rudnicki, Asymptotic behavior of a transport equation, Ann. Pol. Math., 57, 45-55, 1992.

[105] R. Rudnicki et K. Pichor, Markov semigroups and stability of the cell maturity distribution, J. Biologcal Systems, 8, 1, 69-94, 2000.

[106] H.R. Salas, A hypercyclic operator whose adjoint is also hypercyclic, Proc. Amer. Math. Soc., 112, 765-770, 1991.

[107] R. Sennerstam et J.-O. Strömberg, Cell cycle progression: computer simulation of uncoupled subcycles of DNA replication and cell growth, J. Theor. Biol., 175, 177–189, 1995.

[108] J.W. Sinko, W. Streifer, A model for age-size structure of population, Ecology, 48, 910-918, 1967.

[109] J.W. Sinko, W. Streifer, A model for population reproducing by ...ssion, Ecology, 52, 330-335, 1971.

[110] J.A. Smith, L. Martin, Do cell cycle? , Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 70, 1263-1267, 1973.

[111] K.E. Swick, Periodic solutions of a nonlinear age-dependent model of single species population dynamics, SIAM J. Math. Anal., 11, 901-910, 1980.

[112] J. Soca÷a, On the existence of invariant densities for Markov operators, Ann. Polon. Math., 48, 51–56, 1988.

[113] L. Taverni, Numerical methods for Volterra functional di¤erential equations, PhD thesis, Univ. of Wisconsin, Madison, 1969.

[114] J. Traple, Markov semigroup generated by Poisson driven di¤erential equations, Bull. Pol. Ac. Math., 44, 230-252, 1996.

[115] E. Trucco, Mathematical models for cellular systems: The Von Foerster equation. Parts I and II, Bull. Math. Biophys., 27, 285–304 and 449–470, 1965.

[116] E. Trucco, On the average cellular volume in synchronized cell populations, Bull. Math. Bioph., 32, 459-473, 1970.

[117] J.J. Tyson, O. Diekmann, Sloppy size control of the cell division cycle, J. Theor. Biol., 113, 29-62, 1985.

[118] J.J. Tyson, K.B Hannsgen, The distribution of cell size and generation time in a model of the cell cycle incorporating size control an random transition, J. Theor. Biol., 113, 29-62, 1985.

[119] J.J. Tyson, K.B Hannsgen, Global asymptotic stability of the size distribution in probabilistic model of cell cycle, Journal of Math. biology, 22, 61–68, 1985.

[120] J.J. Tyson, K.B Hannsgen, Cell growth and division: a deterministic/ probabilist model of the cell cycle, Journal of Math. Biology, 23, 231-246, 1986.

[121] M. Ulm, Asymptotics of new population models with quiescence, to appear.

[122] V. Volterra, Sur la théorie mathématique des phénomènes héréditaires, J. Math. Pures Appl., 7, 249-298, 1928.

[123] V. Volterra, Théorie mathématique de la lutte pour la vie, Gauthier-Villars, paris, 1931.

[124] H. Von Foerster, Some remarks on changing populations, The Kinetics of Cellular Proliferation (F. Stohlman eds.), Grune et Stratton, New York, 1959, pp. 382–407.

[125] H. O. Walther, An invariant manifold of slowly oscillating solutions for $\dot{x}(t) = -x(t) + f(x(t-1))$, J. Reine Angew. Math., 414, 67-112, 1991.

[126] G.F. Webb, Autonomous nonlinear functional differential equations and nonlinear semigroups, J.M.A.A., 46, 1-12, 1974.

[127] G.F. Webb, A semigroup proof of the Sharpe-Lotka theorem, Lecture Notes in Mathematics, Springer Verlag, 1076, 254-268, 1983.

[128] G.F. Webb, Theory of Nonlinear age-dependent population dynamics, Monographs and Textbooks in Pure and Appl. Math. Series, 89, Dekker, 1985.

[129] G.F. Webb, Random transition, size control, and inheritance in cell population dynamics, Mathematical Biosciences, 84 Elservier sciences Publishing CO., Inc., 1987.

[130] G.F. Webb, Lectures on chaotic dynamical systems on in…nite dimensional spaces, Padou, may 1996.

[131] G.F. Webb, A. Grabosch, Asynchronous exponential growth in transition probability models of the cell cycle, SIAM J. Math. Anal., 18, 897-908, 1987.

[132] J. Wu, Theory and applications of partial di¤erential equations, Applied Mathematical Sciences, 119, Springer-Verlag, Berlin, 1994.