



**HAL**  
open science

**Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles  
hyperboliques modélisant les processus de régulation des  
cellules sanguines - Applications aux maladies  
hématologiques cycliques**

Fabien Crauste

► **To cite this version:**

Fabien Crauste. Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles hyperboliques modélisant les processus de régulation des cellules sanguines - Applications aux maladies hématologiques cycliques. Mathématiques [math]. Université de Pau et des Pays de l'Adour, 2005. Français. NNT: . tel-00009632

**HAL Id: tel-00009632**

**<https://theses.hal.science/tel-00009632>**

Submitted on 1 Jul 2005

**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.



# THÈSE

présentée à

**L'UNIVERSITÉ DE PAU  
ET  
DES PAYS DE L'ADOUR**

**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES EXACTES ET  
DE LEURS APPLICATIONS**

par

**Fabien CRAUSTE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR**

Spécialité : **Mathématiques Appliquées**

---

**Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles  
hyperboliques modélisant les processus de régulation des  
cellules sanguines – Applications aux maladies  
hématologiques cycliques**

---

Soutenue le 21 juin 2005

Après avis des rapporteurs :

- M. PERTHAME B.** Professeur, Ecole Normale Supérieure de Paris  
**M. VOLPERT V.** Directeur de recherches au CNRS, Université de Lyon 1  
**M. WEBB G.** Professeur, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee (USA)

Devant la commission d'examen formée de :

- |                       |  |                           |
|-----------------------|--|---------------------------|
| <b>M. LANGLAIS M.</b> | Professeur, Université de Bordeaux II                    | <b>Président</b>          |
| <b>M. ADIMY M.</b>    | Maître de Conférences, H.D.R., Université de Pau         | <b>Directeur de thèse</b> |
| <b>M. AMARA M.</b>    | Professeur, Université de Pau                            | <b>Examineur</b>          |
| <b>M. HENRY J.</b>    | Directeur de recherches à l'INRIA, Université Bordeaux I | <b>Examineur</b>          |
| <b>M. PERTHAME B.</b> | Professeur, Ecole Normale Supérieure de Paris            | <b>Rapporteur</b>         |
| <b>M. VOLPERT V.</b>  | Directeur de recherches au CNRS, Université de Lyon 1    | <b>Rapporteur</b>         |



Les travaux effectués dans cette thèse ont été réalisés au

**Laboratoire de Mathématiques Appliquées UMR 5142**

de

**l'Université de Pau et des Pays de l'Adour**

et, en partie, dans le cadre du projet de recherche

**ANUBIS « Outils de l'Automatique pour le Calcul Scientifique, Modèles et  
Méthodes en Bio-Mathématique » de l'INRIA Futurs.**



## Remerciements

*En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, Mostafa Adimy. Si j'ai mené cette thèse à son terme en y prenant beaucoup de plaisir, c'est grâce à lui. Dès le début, en avril 2002 lors de mon stage de D.E.A., il a pris le temps nécessaire pour m'éveiller à la recherche, montrant constamment une grande rigueur dans tout ce qu'il entreprend. Il a toujours été disponible, toujours de bonne humeur, il n'a cessé de me soutenir et de m'encourager dans tous ces moments où un doctorant peut douter, de lui et de son travail tout autant que de son avenir. Il m'a poussé en avant, m'obligeant en permanence à aller toujours plus loin. Ce fut un réel plaisir de discuter avec lui, d'échanger des idées, et de profiter si souvent des siennes qui sont toujours bonnes! Un très grand merci à lui, et toute ma reconnaissance.*

*Mes remerciements vont ensuite à messieurs Benoît Perthame, Vitaly Volpert et Glenn Webb, qui ont tous trois accepté d'être rapporteurs de ma thèse. Ils ont porté beaucoup d'attention à mes travaux et leurs remarques très constructives ont amélioré ce manuscrit : je leur en suis très reconnaissant. Je tiens aussi à les remercier pour l'intérêt qu'ils ont accordé à mon sujet d'étude, pour les discussions que nous avons pu avoir, pour les conseils avisés qu'ils m'ont donnés ainsi que pour la gentillesse et la sympathie qu'ils m'ont témoignées lors de nos rencontres et qui m'ont beaucoup touché.*

*Je suis également heureux de compter messieurs Jacques Henry et Michel Langlais parmi les membres du jury de ma thèse, Michel Langlais m'ayant fait l'honneur de présider ce jury. Tous les deux ont été très aimables d'accepter de juger la présentation de ma thèse, mais aussi de m'accueillir au sein de l'équipe de recherche ANUBIS de l'INRIA Futurs, et c'est pour moi une chance de compter sur les conseils de ces deux éminents chercheurs.*

*Monsieur Mohamed Amara m'a fait l'honneur de participer au jury de ma thèse et je l'en remercie. Je le remercie également de m'avoir accueilli au sein du laboratoire de mathématiques appliquées de l'université de Pau et des pays de l'Adour, dont il est le directeur, et d'avoir toujours fait tout ce qu'il pouvait pour faciliter le déroulement de ma thèse.*

*Mes remerciements vont aussi aux membres du laboratoire de mathématiques appliquées et du département de mathématiques de l'université de Pau et des pays de l'Adour, que j'ai côtoyés pendant plus de trois ans et qui m'ont témoigné beaucoup de sympathie et d'encouragements. J'ai une pensée particulière pour le défunt Professeur Ovide Arino. Nos rencontres furent rares et généralement brèves, mais les souvenirs qui*

*me restent dessinent un homme simple, souriant, toujours à l'écoute, possédant de très grandes qualités humaines et professionnelles. Je n'oublie pas non plus les doctorants qui ont vécu l'intégralité ou une partie du déroulement de ma thèse à mes côtés, au sens propre du terme. Je n'en cite aucun (de peur d'en oublier !) mais je les remercie tous pour la bonne humeur qui règne dans ce petit bureau que nous avons partagé et je leur souhaite du courage et de la volonté.*

*D'autres personnes, plus ou moins liées à cette thèse, ont croisé ma route durant ces trois dernières années, que ce soit lors de colloques ou d'écoles d'été ou bien durant les quelques moments qui n'ont pas été consacrés à la recherche. Je tiens ici à les remercier pour les bons moments que j'ai passés grâce à elles. Merci donc à David, Gonzalo, Laurent, Hélène, Eugénie, Maxime et Cathy, Pascal, Rachid, et d'autres encore que je n'oublie pas. Je remercie aussi très sincèrement le Professeur Shigui Ruan qui s'est rapidement intéressé à mes travaux et avec qui se fut un plaisir de travailler.*

*Je souhaite aussi remercier mon père, ma mère et ma sœur pour leur soutien sans faille et la totale confiance qu'ils m'ont témoignée, depuis toujours, sans relâche, à travers des moments pénibles et souvent à distance, ainsi que pour leur amour. C'est le bien le plus précieux qu'ils peuvent me donner.*

*Enfin, mes plus tendres remerciements vont à celle qui m'a accompagné et supporté durant ces trois années, ainsi que quelques unes auparavant, et qui continuera à le faire — je l'espère ! — encore longtemps. Son rôle dans la réalisation et l'aboutissement de cette thèse est plus important qu'elle ne le croit. Elle m'a apporté un soutien constant, à la fois moral et technique, et ses conseils furent et sont toujours précieux pour moi. Elle a également fait avec mon humeur changeante, et ceux qui m'ont précédé sur le chemin qui mène à la soutenance d'une thèse savent bien que l'humeur change souvent au cours du voyage ! Un très grand merci donc à Sandra, avec tout mon amour.*

*A mes parents*



# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>15</b>
1.1	Le cycle cellulaire . . . . .	16
1.1.1	La phase de prolifération . . . . .	17
1.1.2	La phase de repos . . . . .	19
1.1.3	Morts cellulaires : nécrose et apoptose . . . . .	19
1.2	Cellules sanguines et hématopoïèse . . . . .	20
1.3	Cellules souches hématopoïétiques . . . . .	26
1.4	Facteurs de croissance . . . . .	27
1.5	Maladies hématologiques cycliques . . . . .	28
1.5.1	La neutropénie cyclique . . . . .	30
1.5.2	L'anémie aplasique . . . . .	31
1.5.3	La leucémie myéloïde chronique périodique . . . . .	32
1.5.4	Autres maladies hématologiques cycliques . . . . .	33
1.6	Présentation générale des travaux . . . . .	34
<b>I</b>	<b>Analyse de modèles d'hématopoïèse structurés en âge et maturité</b>	<b>39</b>
<b>2</b>	<b>Modélisation structurée en âge et maturité</b>	<b>41</b>
2.1	Modélisation de la production des cellules . . . . .	42
2.2	Conditions aux bords : importance de la division cellulaire . . . . .	47
2.3	Solutions le long des courbes caractéristiques . . . . .	52
<b>3</b>	<b>Modèle avec cycle cellulaire distribué</b>	<b>57</b>
3.1	Présentation du modèle . . . . .	59
3.2	Existence, unicité et positivité des solutions . . . . .	66
3.3	Stabilité locale . . . . .	73
3.4	La population de cellules souches immatures . . . . .	79

3.5	Critère de stabilité globale . . . . .	81
3.6	Remarques sur le chapitre . . . . .	89
<b>4</b>	<b>Modèle avec cycle cellulaire dépendant de la maturité</b>	<b>93</b>
4.1	Modèle biologique et équations du problème . . . . .	94
4.2	Existence locale et prolongement global . . . . .	103
4.3	Positivité . . . . .	113
4.4	Stabilité locale . . . . .	118
4.5	Un résultat d'unicité : influence des cellules souches multipotentes . . . . .	125
4.6	La population de cellules immatures . . . . .	132
4.7	Stabilité globale pour le modèle structuré en maturité . . . . .	138
4.8	Instabilité . . . . .	142
4.9	Remarques sur le chapitre . . . . .	143
<b>II Analyse de modèles d'hématopoïèse indépendants de la maturité avec cycle cellulaire distribué</b>		<b>145</b>
<b>5</b>	<b>Stabilité asymptotique et bifurcation de Hopf</b>	<b>147</b>
5.1	Motivation et équations du modèle . . . . .	149
5.2	Propriétés du modèle . . . . .	156
5.3	Stabilité asymptotique . . . . .	164
5.3.1	Stabilité de l'état d'équilibre trivial . . . . .	165
5.3.2	Stabilité de l'état d'équilibre non-trivial . . . . .	167
5.4	Bifurcation de Hopf et solutions périodiques . . . . .	172
5.5	Discussion . . . . .	178
<b>6</b>	<b>Formes normales et stabilité des cycles limites</b>	<b>183</b>
6.1	Le modèle : description et états d'équilibre . . . . .	184
6.2	Stabilité locale et bifurcation de Hopf . . . . .	187
6.3	Stabilité des cycles limites . . . . .	199
6.4	Simulations et résultats numériques . . . . .	209
6.5	Discussion . . . . .	210
<b>III Analyse de modèles d'hématopoïèse régulée par des facteurs de croissance, avec cycle cellulaire constant</b>		<b>215</b>
<b>7</b>	<b>Régulation de l'hématopoïèse par les facteurs de croissance</b>	<b>217</b>
7.1	Un premier modèle de régulation de l'hématopoïèse . . . . .	219

7.2	Stabilité locale asymptotique et bifurcation de Hopf . . . . .	221
7.3	Un deuxième modèle de régulation de l'hématopoïèse . . . . .	228
7.4	Analyse de la stabilité locale et bifurcation de Hopf . . . . .	234
7.5	Illustrations numériques : solutions oscillantes avec de longues périodes . .	244
7.6	Maladies hématologiques périodiques . . . . .	250
<b>IV</b>	<b>Conclusions et perspectives</b>	<b>253</b>
<b>V</b>	<b>Annexes</b>	<b>259</b>
<b>A</b>	<b>Equations à retard et fonctions de Lyapunov</b>	<b>261</b>
A.1	Equations différentielles à retard . . . . .	261
A.1.1	Equations différentielles linéaires à retard . . . . .	262
A.1.2	Equations différentielles à retard : théorie générale . . . . .	263
A.1.3	Linéarisation autour d'une solution particulière . . . . .	264
A.2	Fonctions de Lyapunov et équations à retard . . . . .	265
<b>B</b>	<b>Semi-groupes fortement continus, applications aux équations à retard</b>	<b>269</b>
B.1	Semi-groupes fortement continus . . . . .	269
B.2	Applications des semi-groupes fortement continus aux équations à retard .	273



# Table des figures

1.1	Le cycle cellulaire : phase de repos et phase de prolifération . . . . .	16
1.2	Hématopoïèse, la formation des cellules sanguines . . . . .	21
1.3	Erythropoïèse : formation des globules rouges . . . . .	22
1.4	Leucopoïèse : formation des globules blancs . . . . .	24
1.5	Formation des plaquettes . . . . .	25
1.6	Mécanisme d'action de l'érythropoïétine . . . . .	29
1.7	Neutropénie cyclique et anémie aplasique . . . . .	31
1.8	Leucémie myéloïde chronique . . . . .	33
2.1	Taux de réintroduction en phase de prolifération $\beta$ . . . . .	44
2.2	Taux de mortalité $\delta(m)$ et $\gamma(m)$ . . . . .	46
2.3	Vitesse de maturation $V(m)$ . . . . .	47
2.4	Exemple de fonction $g(m)$ . . . . .	49
4.1	Exemple de fonction $\Delta(m)$ . . . . .	100
5.1	Stabilité asymptotique de l'état d'équilibre non-trivial $E^*$ . . . . .	171
5.2	Bifurcation de Hopf locale et solutions périodiques . . . . .	177
5.3	Cycle limite et bifurcation de Hopf . . . . .	178
5.4	Solutions périodiques de périodes proches de 45 jours . . . . .	180
5.5	Solutions périodiques de périodes proches de 70 jours . . . . .	180
6.1	Graphe de la fonction $f$ . . . . .	186
6.2	Le graphe de la fonction $K(x)$ . . . . .	192
6.3	Bifurcation de Hopf locale et solutions périodiques . . . . .	200
6.4	Solutions de l'équation (6.4) pour $n = 3, 4, 5$ . . . . .	211
6.5	Solutions de l'équation (6.4) pour $n = 6, 7, 8$ . . . . .	212
7.1	Bifurcation de Hopf locale . . . . .	226
7.2	Cycle limite et solutions périodiques . . . . .	226
7.3	États d'équilibre $Q^*$ , $M^*$ et $E^*$ . . . . .	246

7.4	Les coefficients $b_2$ et $b_3$ . . . . .	247
7.5	Graphe de la fonction $S_0(\tau)$ . . . . .	248
7.6	Graphe de la fonction $S_1(\tau)$ . . . . .	249
7.7	Stabilité asymptotique et oscillations amorties . . . . .	249
7.8	Bifurcation de Hopf et solutions périodiques (période 100 jours) . . . . .	250
7.9	Solutions oscillantes avec de très longues périodes . . . . .	251
7.10	Changement de stabilité . . . . .	251

# Chapitre 1

## Introduction

L'étude réalisée dans cette thèse porte sur la modélisation mathématique du processus de production des cellules sanguines : l'hématopoïèse. Ce travail s'insère dans le cadre général de l'étude de la dynamique des populations, la population prise en compte ici étant constituée de cellules souches de la moelle osseuse.

Ces cellules, dites hématopoïétiques, sont soutenues, dans la moelle osseuse, par un réseau de fibres et de cellules formant le stroma médullaire, auquel elles adhèrent. Elles sont issues de cellules immatures. Peu développées et capables de produire n'importe quelle cellule du sang par division, elles se multiplient et se différencient, produisant petit à petit des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. L'hématopoïèse repose donc, comme tout processus se déroulant au niveau de la cellule, sur la division et la différenciation cellulaires. Ces phénomènes fondamentaux pour toute population de cellules se déroulent durant le cycle cellulaire.

La connaissance des différentes phases du cycle cellulaire et des mécanismes qui les dirigent est fondamentale pour la compréhension de l'hématopoïèse. Les mécanismes qui régulent le cycle cellulaire sont nombreux et variés. Ils correspondent le plus souvent à des interactions moléculaires (activation/inhibition) codées dans les gènes.

Parmi les éléments jouant un rôle actif dans le cycle cellulaire, nous nous intéressons principalement aux facteurs de croissance. Il s'agit de protéines particulières (cf. section 1.4) jouant le rôle de stimulateurs ou inhibiteurs, à la manière des hormones. Des études récentes ont montré que certains facteurs de croissance pouvaient intervenir très précisément dans le cycle cellulaire en inhibant par exemple l'entrée de cellules dans le cycle, ou bien en modifiant les taux de mortalité. Ces propriétés paraissent à l'heure actuelle essentielles à la compréhension du fonctionnement de l'hématopoïèse.

Nous présentons, à travers ce chapitre introductif, les connaissances essentielles à la compréhension de l'hématopoïèse et de sa modélisation mathématique. La prochaine section est dédiée à la présentation détaillée des mécanismes du cycle cellulaire. En

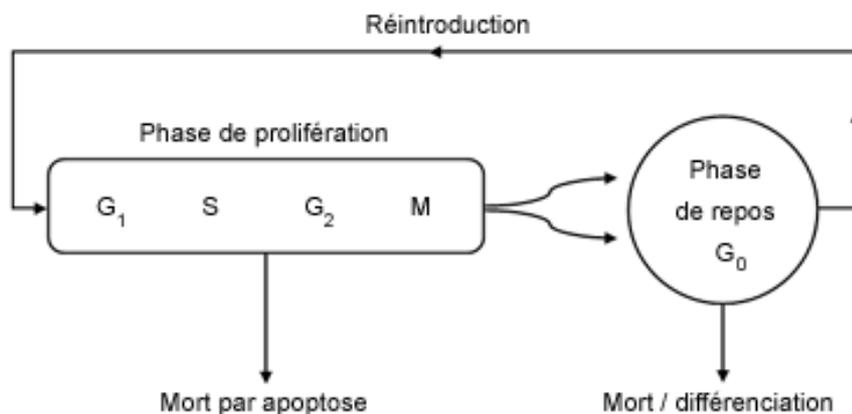


FIG. 1.1 – Le cycle cellulaire : phase de repos ( $G_0$ ) et phase de prolifération ( $G_1$ ,  $S$ ,  $G_2$ ,  $M$ ).

particulier, nous signalons l'existence de deux phases distinctes de ce cycle, dites de prolifération et de repos, qui jouent un rôle important dans la production des cellules sanguines. Nous présentons ensuite les grandes étapes de l'hématopoïèse, ainsi que les caractéristiques des différents types de cellules produits (globules rouges, globules blancs et plaquettes) dans la section 1.2. Les sections 1.3 et 1.4 sont consacrées à une présentation des connaissances actuelles sur les cellules souches et les facteurs de croissance, principaux acteurs de l'hématopoïèse. Enfin, nous disons quelques mots, dans la section 1.5, sur une certaine catégorie de maladies du sang, dites cycliques. Comme nous le précisons, ces maladies représentent une des principales motivations de l'étude mathématique de l'hématopoïèse. Nous concluons par une présentation succincte des différents modèles mathématiques d'hématopoïèse que nous nous proposons d'étudier dans les chapitres suivants.

## 1.1 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire représente l'unique moyen utilisé par les cellules, quelles qu'elles soient, pour croître et se reproduire. Sa définition biologique est la suivante : il s'agit d'une série complexe de phénomènes, se produisant entre la fin de la division d'une cellule et la division de l'une (ou des deux) de ses cellules filles, par lesquels le matériel cellulaire de la cellule mère est divisé entre les cellules filles.

Le cycle cellulaire est composé de plusieurs étapes distinctes (voir Fig. 1.1), et s'achève toujours par la mitose durant laquelle la division de la cellule a lieu. Parce qu'elles ont été observées très tôt, les différentes étapes de la mitose semblent à elles seules expliquer le cycle cellulaire dans son intégralité. D'autres phénomènes tout aussi importants ont

pourtant lieu entre le moment où une cellule débute un cycle cellulaire et le commencement de la mitose ; citons, par exemple, la phase de synthèse de l'ADN, mais aussi différentes étapes de contrôle qui permettent de reproduire uniquement (en général) des cellules contenant le patrimoine génétique correct de la cellule mère. L'ensemble de ces phénomènes est regroupé sous le nom de phase de prolifération.

A la fin d'un cycle, c'est-à-dire après la mitose et lorsque les deux cellules filles sont formées, ces dernières n'entament pas automatiquement un nouveau cycle cellulaire. Au contraire, elles peuvent entrer en phase dite de repos, ou phase quiescente, ou encore phase  $G_0$  (la lettre  $g$  est l'initiale du mot anglais *gap*, qui signifie *fossé*). Cette phase est transitoire (même si certaines cellules ne quittent jamais la phase de repos) et l'activité de croissance cellulaire y est fortement réduite. Cependant, elle représente une étape importante du cycle cellulaire.

Notons enfin que lors d'un cycle « normal », certaines cellules peuvent être éliminées du processus par *apoptose* : il s'agit d'une mort cellulaire programmée, au contraire de la nécrose qui est une mortalité naturelle. Les détails de ce mode de mortalité sont expliqués en 1.1.3.

### 1.1.1 La phase de prolifération

Le cycle cellulaire a longtemps été considéré comme l'unique phase de la vie d'une cellule — principalement parce que les moyens d'observations n'étaient pas assez performants pour en distinguer toutes les étapes. Avec la découverte d'une phase de repos, durant laquelle l'activité de la cellule est considérablement réduite mais qui fait partie du cycle cellulaire, la notion de cycle cellulaire a évolué. Les phénomènes qui lui sont associés (synthèse de l'ADN, division cellulaire, etc.) se déroulent durant une phase dite de prolifération. Par abus de langage cependant, la phase de prolifération est communément appelée cycle cellulaire : il faut donc prendre garde aux phénomènes considérés lorsqu'on rencontre le terme « cycle cellulaire ».

La phase de prolifération est elle-même constituée de deux phases principales : l'interphase et la mitose.

L'interphase — dont le nom désigne simplement la période comprise entre deux divisions et apporte bien peu d'information sur ce qui s'y déroule réellement — est à son tour composée de plusieurs étapes dont nous retiendrons trois étapes principales, notées respectivement  $G_1$ ,  $S$  et  $G_2$ .

Les rôles et caractéristiques de chaque étape sont les suivants :

**La phase  $G_1$  :** Il s'agit de la première étape du cycle cellulaire. Comme pour la phase de repos notée  $G_0$ , son nom vient de l'anglais *gap*, nom donné alors que personne

n'avait identifié les événements s'y déroulant. Dans cette phase, la cellule croît et devient plus large, la synthèse des protéines s'effectue. La phase  $G_1$  est une phase de croissance. C'est aussi, de toutes les phases du cycle cellulaire, celle dont la durée est la plus variable.

**La phase S :** Il s'agit de la deuxième étape du cycle cellulaire, qui suit immédiatement la phase de croissance  $G_1$ . C'est la phase de synthèse de l'ADN : le matériel héréditaire y est dupliqué et chaque chromosome est copié.

**La phase  $G_2$  :** Il s'agit de la troisième et avant dernière phase du cycle cellulaire. C'est une phase de contrôle : l'ADN répliqué durant la phase  $S$  est contrôlé et réparé si nécessaire, la division est préparée. S'il s'avère que des dommages irréversibles sont décelés lors de cette phase, la cellule est dirigée vers la mort par apoptose (cf. 1.1.3).

A la fin de l'interphase, chaque cellule entre dans la phase de mitose. Cette dernière conclut le cycle cellulaire et s'achève par la séparation des chromosomes et la formation de deux cellules filles. La mitose est formée de plusieurs étapes successives facilement observables au microscope :

**La prophase :** les chromosomes se condensent.

**La prométaphase :** l'enveloppe nucléaire de la cellule se dissout et les pôles du fuseau se mettent en place.

**La métaphase :** les chromosomes s'alignent.

**L'anaphase :** les chromosomes se séparent (on parle de ségrégation).

**La télophase :** la division cellulaire s'effectue ; elle est constituée de deux étapes principales : la caryocinèse, division du noyau en deux noyaux génétiquement identiques, et la cytokinèse (ou cytotokinèse), division du cytoplasme.

Les différentes étapes de la phase de prolifération, dont nous avons mentionné les principales ci-dessus, ne se succèdent pas avec la régularité d'un métronome. Le passage d'une cellule d'une étape à une autre est sujet à l'activation de certains récepteurs fixés sur la cellule, ou bien de certains gènes. Dans l'ensemble, les mécanismes de passage d'une phase à une autre sont connus. Seuls les mécanismes de passage de  $G_1$  vers  $S$  restent encore méconnus.

Les molécules clés qui régulent le cycle cellulaire chez tous les organismes eucaryotes<sup>1</sup>, dont les plantes, les levures, les animaux et les humains, ont été identifiées par les lauréats

---

<sup>1</sup>Cellules eucaryotes : ce sont des cellules dont les chromosomes sont situés dans le noyau et séparés du reste de la cellule, par opposition aux cellules procaryotes qui ne possèdent pas de noyau.

du Prix Nobel de Physiologie et Médecine remis en 2001 : Leland Hartwell, Paul Nurse et Timothy Hunt. Leurs travaux [96] ont permis de mettre en évidence un des régulateurs clé du cycle cellulaire, la CDK (*Cyclin Dependant Kinase*), qui dirige le cycle cellulaire par phosphorylation d'autres protéines. Ce phénomène est rendu possible grâce aux cyclines, des protéines formées et dégradées au cours du cycle cellulaire.

Parmi les gènes impliqués spécifiquement dans le contrôle du cycle cellulaire — appelés CDC, pour *Cell Division Cycle* —, mentionnons le gène CDC 28. Aussi nommé gène « start », il contrôle la progression des cellules vers la phase  $G_1$ , c'est à dire vers le début du cycle cellulaire.

### 1.1.2 La phase de repos

La phase de repos, que nous appellerons aussi phase  $G_0$ , est un stade quiescent du cycle cellulaire.

La phase  $G_0$  suit immédiatement ou presque la phase de mitose (certaines cellules peuvent passer un peu de temps en phase  $G_1$  avant d'aller en  $G_0$ ). Les cellules en  $G_0$  ne sont pas actives, au sens où elles ne sont plus en phase de croissance, leur activité interne est ralentie. La phase de repos est un état de dormance par rapport à la croissance.

Une cellule peut demeurer plusieurs jours, voire plusieurs mois ou plusieurs années, en phase de repos. Certaines cellules, dites *différenciées*, ont même cessé de se diviser et ne retournent jamais en phase de prolifération (c'est le cas des neurones par exemple).

Néanmoins, lorsqu'une cellule est introduite de la phase de repos vers la phase de prolifération, cela est dû à un stimulus approprié ; dans ces cas là, la cellule entre toujours en phase  $G_1$ . Nous avons mentionné, à la fin de la section précédente, l'existence d'un gène, le CDC 28, déclenchant l'entrée en phase  $G_1$ . Des études *in vitro* ont montré que les œstrogènes peuvent aussi stimuler le passage de  $G_0$  vers  $G_1$ , *via* une augmentation de l'expression de la cycline D1.

Comme nous le soulignerons à la section 1.3, même si la phase de repos est un stade quiescent du cycle cellulaire, elle est fondamentale pour la compréhension de l'hématopoïèse car près de 90% des cellules souches hématopoïétiques sont en phase de repos.

### 1.1.3 Morts cellulaires : nécrose et apoptose

Tout au long du cycle cellulaire, les cellules meurent, de façon naturelle principalement mais aussi pour assurer que certaines malformations ne se pérennisent pas.

Le premier facteur de mortalité cellulaire est la nécrose : il s'agit d'un processus de dégénérescence aboutissant à la mortification d'une cellule ou d'un tissu. La nécrose est toujours un phénomène accidentel dû à un dommage tissulaire, une « agression » de la

cellule. Elle implique toujours des groupes de cellules, jamais une unique cellule.

L'apoptose<sup>2</sup> est le deuxième mode de mortalité des cellules. Au contraire de la nécrose, il s'agit d'un processus physiologique régulé et nécessaire à la survie d'un organisme cellulaire. On parle de mort cellulaire programmée.

L'apoptose survient lorsqu'une cellule n'est plus utile, endommagée ou bien lorsqu'elle est défectueuse. Il s'agit d'un phénomène impliquant une cellule individuelle. En particulier, l'apoptose permet d'éliminer des cellules en surnombre.

Lors du cycle cellulaire, l'apoptose peut survenir à n'importe quel moment durant la phase de prolifération mais elle intervient principalement lors de la phase  $G_2$ . Elle permet d'éliminer les cellules n'ayant pas synthétisé correctement leur ADN lors de la phase  $S$  et évite ainsi la prolifération de cellules dysfonctionnelles.

Des informations précises concernant l'apoptose sont disponibles dans [17]. Les processus chimiques liés à l'apoptose y sont notamment clairement présentés.

## 1.2 Cellules sanguines et hématopoïèse

L'hématopoïèse est le terme général désignant le processus de production de toutes les cellules sanguines (voir Fig. 1.2).

Les sites principaux de production des cellules sanguines, appelés *organes hématopoïétiques*, sont la moelle osseuse chez l'homme et, par exemple, la moelle osseuse et la rate chez la souris. Il est à noter que cette différence entre l'homme et la souris s'est avérée fondamentale pour la découverte des cellules souches (cf. section 1.3).

Durant les premiers mois de la vie fœtale, l'hématopoïèse a lieu principalement dans le sac vitellin. Elle se déplace ensuite dans le foie et la rate, pour s'installer progressivement, avant la fin de la vie fœtale, dans la moelle osseuse. Jusqu'à l'âge de cinq ans, approximativement, tous les os sont le siège de la production des cellules sanguines. Ensuite, l'activité hématopoïétique se concentre dans la moelle des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques).

Selon leur type, les cellules sanguines possèdent des propriétés et des fonctions totalement différentes. Elles sont réparties en trois groupes principaux :

**Les globules rouges :** Aussi nommés hématies, érythrocytes ou normocytes. Il s'agit de cellules très simplifiées, énuclées (chez les hommes et les mammifères), quasiment saturées en hémoglobine, et assurant le transport de l'oxygène des poumons aux tissus. Le processus de production des globules rouges est appelé *érythropoïèse* (voir Fig. 1.3).

---

<sup>2</sup>Le mot *apoptose* vient du grec *apoptosis* qui signifie *tomber à*.

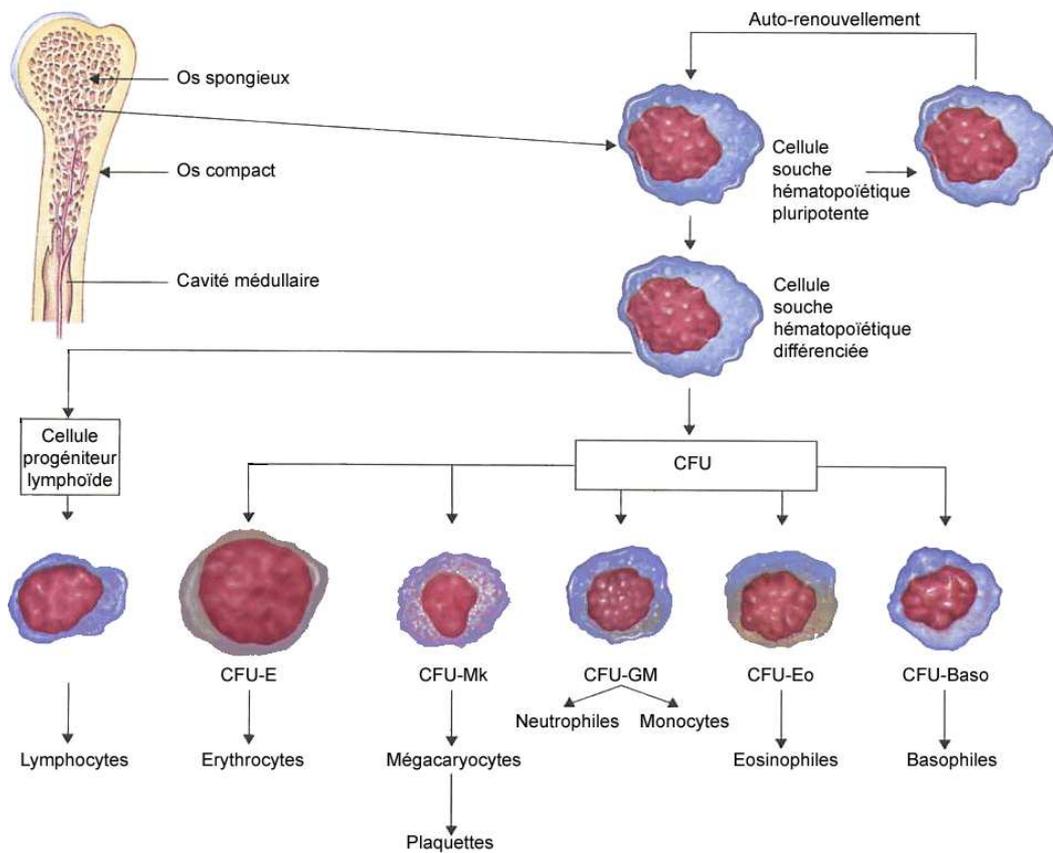


FIG. 1.2 – Hématopoïèse, la formation des cellules sanguines.

From Human Physiology 3rd edition by RHOADES. ©1996. Reprinted with permission of Brooks/Cole, a division of Thomson Learning : [www.thomsonrights.com](http://www.thomsonrights.com). Fax 800 730-2215.

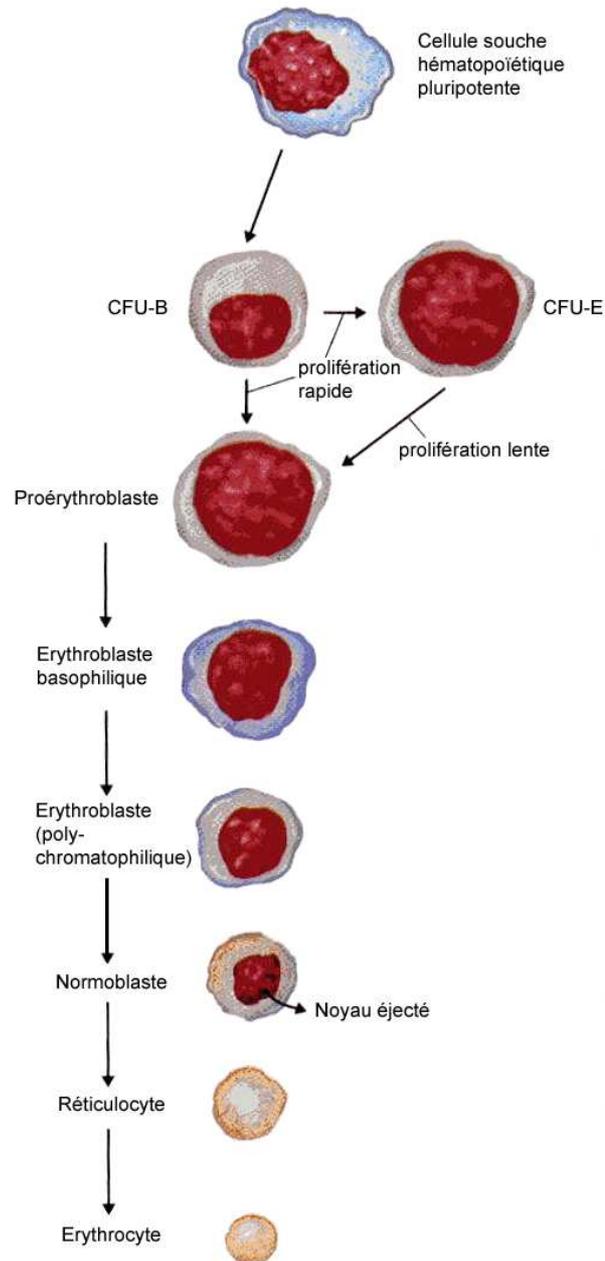


FIG. 1.3 – Erythropoïèse : formation des globules rouges.

From Human Physiology 3rd edition by RHOADES. ©1996. Reprinted with permission of Brooks/Cole, a division of Thomson Learning : [www.thomsonrights.com](http://www.thomsonrights.com). Fax 800 730-2215.

**Les globules blancs ou leucocytes :** Les globules blancs, produits lors de la leucopoïèse (cf. Fig 1.4), assurent la défense de l'organisme contre les invasions d'éléments étrangers. Ils forment le système immunitaire. Ils sont répartis selon trois groupes :

- **Les granulocytes.** Ils comprennent les neutrophiles (qui représentent 96 % des granulocytes), les éosinophiles et les basophiles. Ils phagocytent et détruisent les petits organismes.
- **Les monocytes.** Ils sont capables de phagocyter des microbes, des cellules entières ainsi que diverses particules dites polluantes, comme par exemple des poussières.
- **Les lymphocytes.** Ils répondent à l'apparition d'une substance étrangère, appelée antigène, dans l'organisme. Il existe deux sortes de lymphocytes : les lymphocytes T, agents de l'immunité cellulaire, et les lymphocytes B, agents de l'immunité humorale (ils agissent hors de la cellule).

**Les plaquettes :** Aussi nommées thrombocytes, les plaquettes sont issues de la fragmentation du cytoplasme d'une cellule géante de la moëlle osseuse, le mégacaryocyte (cf. Fig 1.5). Les plaquettes jouent un rôle principalement lors de l'hémostase<sup>3</sup> : elles se combinent à la fibrine pour former un caillot qui adhère aux cellules endothéliales<sup>4</sup> des vaisseaux sanguins, contribuant à leur réparation.

Les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes, dénommés *éléments figurés* ou *formés* du sang, représentent 45% du sang. Le plasma sanguin représente les 55% restant.

Pour la plupart d'entre elles, les cellules sanguines sont totalement différenciées. Leurs durées de vie sont courtes : quelques heures pour les globules blancs (de l'ordre de 24h), quelques jours pour les plaquettes (environ une semaine) et quelques semaines pour les hématies (120 jours en moyenne). Leur nombre est très élevé : de l'ordre de  $5 \times 10^{12}$  globules rouges, plus de  $10^9$  globules blancs et  $3 \times 10^{11}$  plaquettes par litre de sang (ces quantités sont mesurées à l'aide d'un hémogramme).

L'hématopoïèse assure donc une production quantitativement très importante : chaque jour elle produit environ  $10^{13}$  cellules sanguines. Ceci correspond par exemple à la production de plus de 2 millions d'hématies par seconde. Ce chiffre est à mettre en parallèle

---

<sup>3</sup>L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux.

<sup>4</sup>Les cellules endothéliales sont situées sur la paroi interne des vaisseaux sanguins ; de formes polygonales, extrêmement aplaties, elles assurent une surface glissante et en conséquence empêchent la coagulation sanguine. Elles jouent un rôle important dans la fabrication de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux pré-existants (angiogénèse).

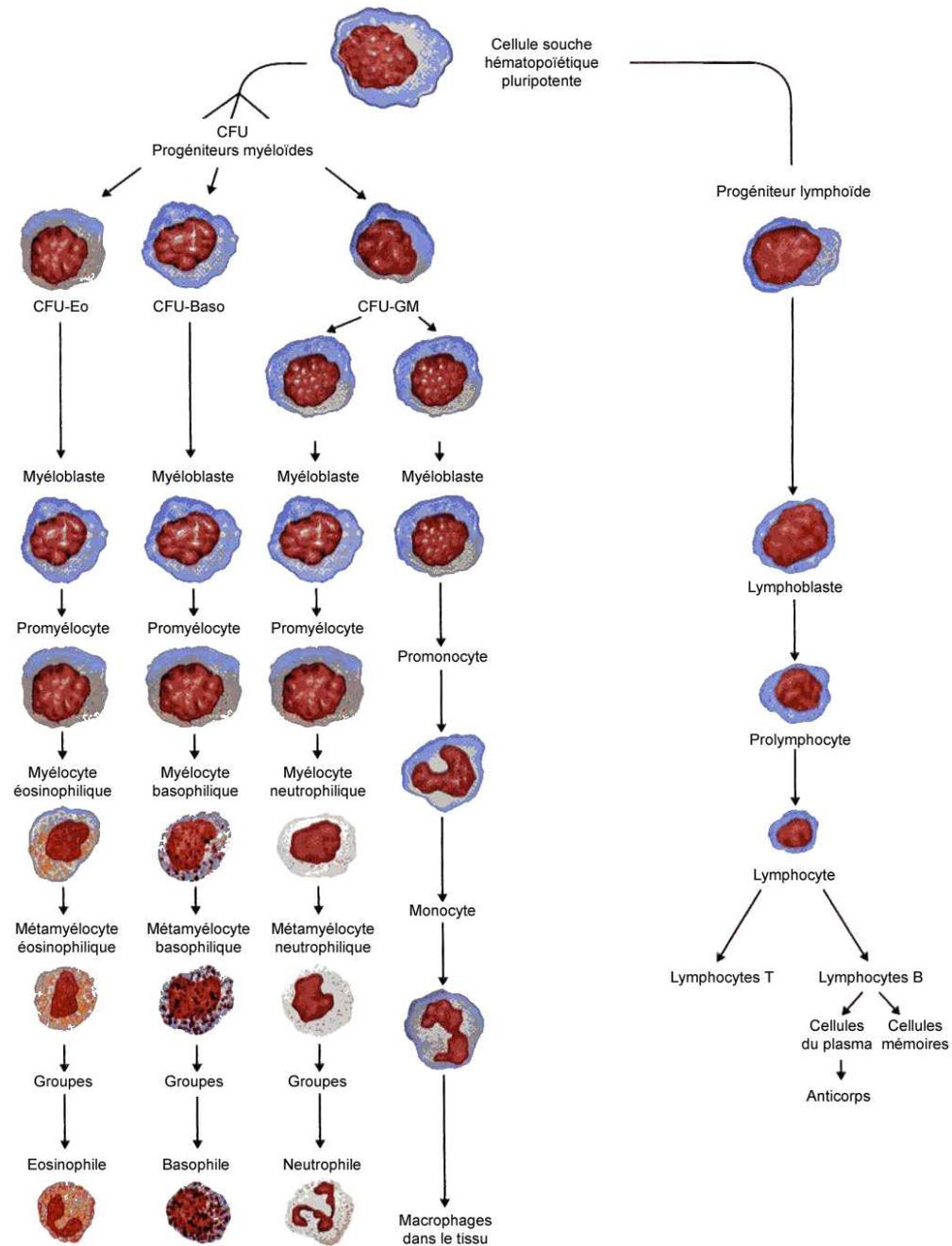


FIG. 1.4 – Leucopoïèse : formation des globules blancs.

From Human Physiology 3rd edition by RHOADES. ©1996. Reprinted with permission of Brooks/Cole, a division of Thomson Learning : [www.thomsonrights.com](http://www.thomsonrights.com). Fax 800 730-2215.

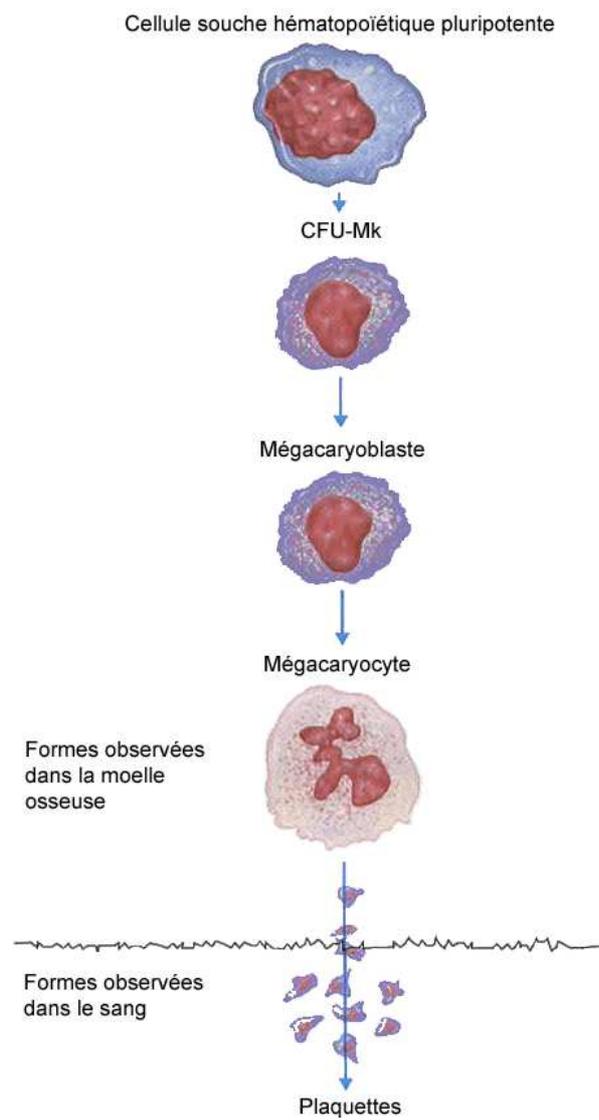


FIG. 1.5 – Formation des plaquettes.

From Human Physiology 3rd edition by RHOADES. ©1996. Reprinted with permission of Brooks/Cole, a division of Thomson Learning : [www.thomsonrights.com](http://www.thomsonrights.com). Fax 800 730-2215.

avec le nombre total de cellules dans le corps humain, de l'ordre de  $10^{14}$ .

Cette considérable activité de production est assurée par une petite population de cellules de la moelle osseuse appelées cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules ont la faculté de se différencier et de se multiplier, donnant naissance à des cellules de plus en plus engagées dans une lignée sanguine (c'est-à-dire, possédant la faculté de donner, à la fin de leur développement, un des trois éléments figurés du sang cités précédemment).

Elle doit de plus être contrôlée afin de maintenir à peu près constant le nombre de cellules sanguines amené à varier dans des circonstances pathologiques (hémorragies, infections, etc.). Cette régulation repose sur des mécanismes cellulaires et humoraux (facteurs de croissance) qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse.

### 1.3 Cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches, quelles qu'elles soient (pas seulement les cellules souches hématopoïétiques), sont des cellules inobservables possédant des capacités uniques de différenciation et d'auto-renouvellement. Leur existence a été prouvée en 1961 par Till et McCulloch [111]. Ces derniers irradièrent totalement des souris, causant une aplasie<sup>5</sup> mortelle. Par injection de moelle saine, provenant de souris immunologiquement compatibles, les différentes lignées hématopoïétiques furent alors reconstituées. Till et McCulloch observèrent la formation de nodules dans les rates hypertrophiées des souris irradiées (rappelons que chez la souris l'hématopoïèse a aussi lieu dans la rate). Ils prouvèrent que chaque nodule splénique provenait d'une seule cellule, mettant ainsi en évidence l'existence de cellules souches hématopoïétiques. Pour le lecteur intéressé, une brève histoire des cellules souches est racontée par F. Jacob dans [62].

Différentes cellules souches sont à distinguer (cf. [43]) :

**Les cellules souches totipotentes :** Elles sont capables de mener au développement d'un être humain. Ces cellules sont présentes uniquement dans l'embryon, durant les quatre premiers jours de sa croissance.

**Les cellules souches pluripotentes :** Elles ont vocation à former tous les tissus de l'organisme mais ne peuvent à elles seules aboutir à la création d'un individu complet.

**Les cellules souches multipotentes :** Elles sont présentes dans l'organisme adulte ; elles sont à l'origine de plusieurs types de cellules différenciées. Les premières cellules souches multipotentes mises en évidence sont les cellules souches hématopoïétiques [111].

---

<sup>5</sup>Une aplasie est une disparition ou une raréfaction du tissu hématopoïétique ayant pour résultat une diminution de tous les éléments figurés du sang (hématies, globules blancs et plaquettes).

**Les cellules souches unipotentes :** Elles ne peuvent donner qu'un seul type de cellules différenciées. Citons les cellules de la peau, du foie, de la muqueuse intestinale, etc.

Les cellules souches hématopoïétiques, qui peuvent être pluripotentes ou multipotentes, sont donc définies par leurs propriétés d'auto-renouvellement (capacité à se multiplier et à générer une cellule fille identique à la cellule mère) et de différenciation (capacité à générer l'ensemble des cellules d'une lignée).

A l'origine de toutes les cellules sanguines produites dans la moelle osseuse, on trouve une cellule souche pluripotente. Cette cellule est très difficilement identifiable car on trouve moins d'une cellule souche pluripotente dans une population de cent mille cellules. Notons que 90% des cellules souches pluripotentes se trouvent en phase de repos.

Sous l'influence de facteurs de croissance (cf. section 1.4), et donc à travers plusieurs cycles cellulaires, les cellules souches hématopoïétiques s'engagent irrémédiablement dans une voie de différenciation. Elles deviennent alors des cellules engagées, aussi appelées progéniteurs (*committed stem cells*).

Les progéniteurs se regroupent en colonies, nommées CFU pour *Colony Forming Units*, qui se différencient petit à petit, faisant apparaître les différentes lignées de cellules sanguines. Les CFU-E, par exemple, donneront une lignée d'érythrocytes, les CFU-G, CFU-M, CFU-Eo et CFU-Baso les lignées de globules blancs, et les CFU-Mk les lignées mégacaryocytaires (voir Fig. 1.2).

A un certain stade de leur différenciation, les progéniteurs deviennent des précurseurs. Il s'agit des premières cellules réellement identifiables. Leur principale activité est la multiplication cellulaire.

Finalement, les précurseurs deviennent des cellules matures. Ces cellules sont rapidement envoyées dans la circulation sanguine, où certaines demeureront, mais qui leur sert surtout à parvenir sur le lieu où elles seront utilisées. Selon le type de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs ou plaquettes), les cellules matures peuvent éjecter leur noyau ou bien se fragmenter avant d'entrer dans le flot sanguin.

L'engagement des cellules dans une voie de différenciation, de la cellule souche pluripotente à la cellule mature, est contrôlé par des facteurs de croissance. Ces facteurs sont présents au cours du cycle cellulaire et dirigent la production des cellules.

## 1.4 Facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des glycoprotéines (glucose + protéines) qui régulent la croissance et les fonctions des cellules, grâce à une fixation sur des récepteurs spécifiques.

L'activation de la cellule se traduit par la transcription des gènes spécifiques d'une ou de plusieurs protéines. Le premier facteur de croissance découvert fut l'érythropoïétine, ou EPO.

Les facteurs de croissance sont aussi appelés cytokines. Lorsqu'ils sont synthétisés par les lymphocytes, on les nomme lymphokines et/ou interleukines (IL).

On distingue trois types de facteurs de croissance :

**Les facteurs de promotion :** Ils agissent sur le passage des cellules de la phase  $G_0$  vers la phase  $G_1$ . Parmi ces facteurs, citons l'IL 1, l'IL 4, l'IL 6 et le SCF (*Stem Cell Factor*).

**Les facteurs multipotents :** Ils agissent sur les cellules souches les plus immatures et permettent la différenciation des cellules. Ce sont principalement l'IL 3 et le GM-CSF (CSF = *Colony Stimulating Factor*).

**Les facteurs restreints :** Ils agissent sur les progéniteurs et favorisent la multiplication et la maturation des précurseurs. Les principaux sont le G-CSF, le M-CSF, l'IL 4 et l'IL 5 pour les lignées granuleuses (globules blancs), l'EPO pour la lignée érythroïde (globules rouges), l'IL 6 et la TPO (thrombopoïétine) pour les lignées mégacaryocytaires (plaquettes).

La plupart des facteurs de croissance connus à ce jour ont été purifiés et synthétisés en laboratoire. C'est le cas, en particulier, de l'EPO. Ce facteur de croissance agit sur la lignée érythroïde afin d'amener à maturation les globules rouges (cf. Fig. 1.6). Il a été identifié en 1906 par Carnot et Deflandre. La sécrétion de l'EPO a lieu principalement dans les reins (90% de la production), mais aussi dans le foie (10% de la production). En 1983, le gène de l'EPO a été cloné, permettant la fabrication d'EPO de synthèse utilisable pour des traitements curatifs.

## 1.5 Maladies hématologiques cycliques

Nous avons vu que l'hématopoïèse est un ensemble de processus complexes mettant en jeu un assez grand nombre d'étapes, au sein même du cycle cellulaire mais aussi de la première cellule souche pluripotente aux cellules matures. De ce fait, un très grand nombre de problèmes peut survenir, à tout moment, dont beaucoup de cytopénies<sup>6</sup>.

Mackey et Glass [77] en 1977 ont défini les « désordres hématologiques dynamiques » (*dynamical hematological disorders*) de la façon suivante :

---

<sup>6</sup>cytopénie : il s'agit d'une déficience en éléments figurés du sang; le terme pancytopenie désigne une déficience de tous les éléments figurés du sang.

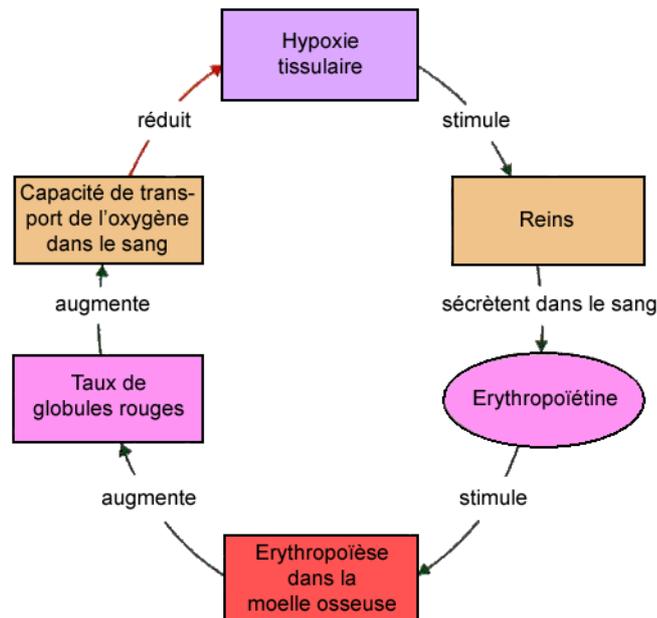


FIG. 1.6 – Mécanisme d'action de l'érythropoïétine.

From Human Physiology 3rd edition by RHOADES. ©1996. Reprinted with permission of Brooks/Cole, a division of Thomson Learning : [www.thomsonrights.com](http://www.thomsonrights.com). Fax 800 730-2215.

« ... there is a large class of dynamical diseases... characterized by the operation of a basically normal control system in a region of physiological parameters that produces pathological behavior. »

Ces désordres regroupent donc les maladies du sang caractérisées par un défaut du contrôle de la production aboutissant à un comportement pathologique. Nous nous intéressons particulièrement à ces maladies, et plus précisément à une classe de maladies dites « hématologiques cycliques ».

Elles sont caractérisées par des oscillations significatives au cours du temps du nombre d'éléments figurés du sang en circulation (cf. Haurie *et al.* [59]). Ces oscillations peuvent varier de quelques semaines (19-21 jours pour la neutropénie cyclique [22]) à plusieurs mois (30 à 100 jours pour la leucémie myéloïde chronique [93]) et les amplitudes varient de valeurs normales à faibles ou bien normales à élevées selon le type de cellules concerné [59]. De par leur nature cyclique, ces maladies offrent une opportunité de comprendre les processus de régulation jouant un rôle dans l'hématopoïèse, à l'heure actuelle toujours méconnus.

Certaines maladies hématologiques cycliques ne touchent qu'un seul type de cellules. Par exemple, les globules rouges lors d'une anémie hémolytique auto-immune (cf. Bélair *et al.* [18]) ou bien les plaquettes dans une thrombocytopénie cyclique (cf. Santillan *et*

*al.* [107]). Les périodes observées dans ces cas là sont généralement de l'ordre de deux à quatre fois le temps de production des cellules.

D'autres maladies en revanche, telles que la neutropénie cyclique ou la leucémie myéloïde chronique, peuvent exhiber des oscillations de tous les éléments formés du sang : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Les oscillations sont alors plus longues, voire très longues. Une déstabilisation de la population de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes semble être à l'origine de ces maladies.

Nous présentons quelques unes de ces maladies dans les paragraphes suivants. Tout d'abord, nous donnons quelques informations sur la neutropénie cyclique, la maladie hématologique cyclique sur laquelle la littérature est certainement la plus abondante, même si notre étude ne porte pas sur cette maladie. Nous décrivons ensuite les cas de l'anémie aplasique et de la leucémie myéloïde chronique périodique. Ces trois maladies font apparaître des oscillations de toutes les cellules sanguines. Pour finir, nous présentons brièvement quelques autres maladies hématologiques cycliques ne faisant pas nécessairement apparaître d'oscillations dans tous les types de cellules.

### 1.5.1 La neutropénie cyclique

La neutropénie cyclique (NC), aussi désignée sous le terme « hématopoïèse cyclique » ou « périodique », est certainement, de toutes les maladies hématologiques cycliques, celle qui a été la plus étudiée (voir [59] pour une revue complète des travaux sur la NC).

Elle est caractérisée par une décroissance périodique du nombre de neutrophiles (globules blancs de la lignée des granulocytes) circulant dans le sang de valeurs normales à des valeurs très basses, parfois à peine détectables. La période généralement observée de ces oscillations varie entre 19 et 21 jours [41], même si des périodes plus longues ont pu être relevées [60] (cf. Fig. 1.7).

La compréhension de la NC a été grandement aidée par la découverte de cette maladie chez une certaine race de chiens : les colleys gris. Une des maladies dont souffre cette race de chiens présente les mêmes caractéristiques que la NC, excepté que les périodes des oscillations sont plus courtes.

Des études récentes [54, 60] ont permis de mettre en évidence, en plus de la décroissance du nombre de neutrophiles, des oscillations correspondantes du nombre de plaquettes, souvent du nombre de monocytes et d'éosinophiles, et parfois du nombre de réticulocytes et de lymphocytes. Ces oscillations se font généralement de valeurs normales vers des valeurs élevées, en contraste avec ce qui est observé chez les neutrophiles. La période des oscillations est très souvent la même pour tous les types de cellules.

Des études réalisées à l'aide de transplantations ont montré que l'origine de la NC résidait dans un des compartiments de cellules souches de la moelle osseuse, probablement

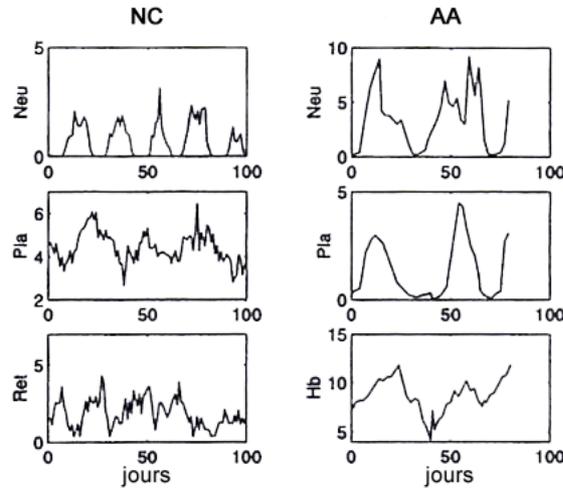


FIG. 1.7 – Représentation des niveaux de cellules en circulation dans le sang dans le cas de la neutropénie cyclique (NC) et de l’anémie aplasique (AA). L’échelle des densités est la suivante : pour les neutrophiles,  $10^3$  cellules/ $\mu\text{L}$ , pour les plaquettes,  $10^5$  cellules/ $\mu\text{L}$ , pour les réticulocytes,  $10^4$  cellules/ $\mu\text{L}$ , et pour l’hémoglobine (Hb), g/dL. D’après Guerry *et al.* [54] pour la NC et Morley [92] pour l’AA.

les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes.

Les mécanismes responsables de l’apparition d’oscillations périodiques ne sont malgré tout toujours pas bien connus. Plusieurs modèles mathématiques ont tenté d’apporter une réponse à ce problème. Deux idées principales se dégagent.

La première situe l’apparition des oscillations périodiques lors de la perte de stabilité des phénomènes de contrôle périphériques [18, 84, 85], basés sur la régulation de l’hématopoïèse par l’action de facteurs de croissance (voir section 1.4). La deuxième suppose que les oscillations sont une conséquence de la perte de stabilité de phénomènes de contrôle d’auto-régulation [22, 73, 74, 75], principalement un dérèglement du taux d’apoptose (voir section 1.1.3).

### 1.5.2 L’anémie aplasique

L’anémie aplasique (AA), ou aplastique, ou encore anémie médullaire, est une maladie rare mais très sérieuse, caractérisée par une pancytopenie périphérique, c’est-à-dire une déficience de tous les éléments formés du sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes) (cf. Fig. 1.7). L’AA provoque donc trois types de symptômes : des anémies, liées à la carence en hématies, une vulnérabilité aux infections, par manque de globules blancs, et enfin des troubles de la coagulation en l’absence de plaquettes.

L’AA résulte d’une défaillance de la moelle osseuse lors de la production des cellules

sanguines. Cette défaillance est due à la destruction de cellules souches multipotentes ou à la modification de l'environnement des cellules souches empêchant le développement correct de ces dernières.

Les causes de l'AA sont diverses : elles peuvent être héréditaires ou acquises. Dans 50 % à 65 % des cas les causes de l'AA ne sont pas connues : on parle d'anémie aplasique idiopathique (ou primaire). Dans les autres cas, il peut s'agir : d'une maladie de la moelle osseuse (une leucémie dans les premiers stades par exemple), d'exposition à des radiations (lors de radiothérapies, mais aussi lors d'une exposition à des retombées d'explosion nucléaire), d'exposition à des produits toxiques (insecticides, benzène, etc.), de la prise de certains médicaments, etc. Notons que les femmes enceintes peuvent être sujettes à l'AA.

### 1.5.3 La leucémie myéloïde chronique périodique

La leucémie est un cancer des cellules du sang : il s'agit d'une prolifération maligne de cellules souches hématopoïétiques immatures et qui se diffusent rapidement par divisions. La leucémie est définie, d'un point de vue clinique, en fonction du caractère de la maladie (aiguë ou chronique) et du type de cellules impliqué dans la maladie (myéloïde, lymphoïde ou monocytique). Le caractère aiguë ou chronique de la leucémie dépend du taux de progression de la maladie.

Lors d'une leucémie aiguë, les cellules apparaissent jeunes, immatures, déformées, et ne ressemblent pas ou peu aux cellules normales. La leucémie évolue très rapidement vers le décès en l'absence de traitement. Les leucémies chroniques sont caractérisées par une évolution lente de la maladie, moins grave dans un premier temps car peu évolutive.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) se caractérise par une augmentation très importante des globules blancs de la lignée des granulocytes dans le sang et la moelle. Il s'agit d'une des leucémies les plus répandues. Dans 90 % des cas, la LMC est due à la translocation des chromosomes 9 et 22, ayant pour conséquence un rallongement du chromosome 9 et un raccourcissement du chromosome 22, nommé chromosome Philadelphie. Notons que dans la plupart des cas la LMC évolue en leucémie aiguë.

Cette maladie est acquise et résulte de la transformation maligne d'une seule cellule souche hématopoïétique pluripotente. Cette hypothèse est confortée par la présence du chromosome Philadelphie dans toutes les lignées de cellules sanguines qui sont issues des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes, ainsi que par l'observation d'oscillations périodiques de tous les éléments figurés du sang dans un certain type de LMC.

Les premières observations d'oscillations dans la LMC sont dues à Morley *et al.* [93]. Elles signalent que des oscillations peuvent être observées chez des patients atteints de LMC avec la même période pour les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes :

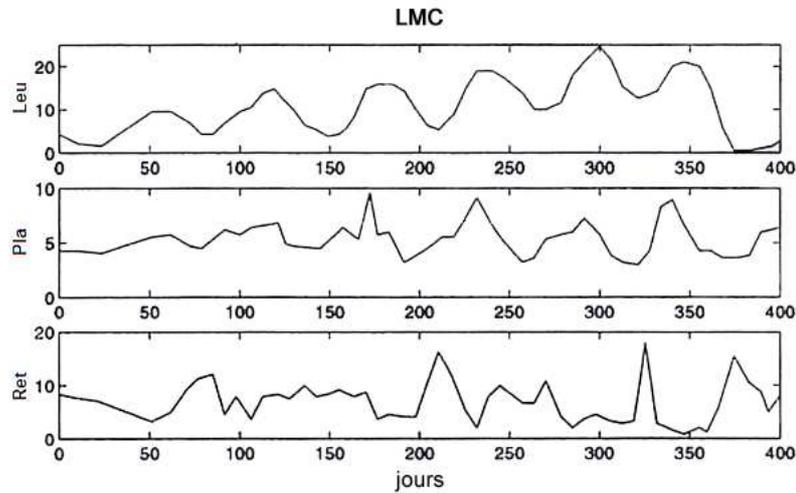


FIG. 1.8 – Représentation des niveaux de cellules en circulation dans le sang dans le cas de la leucémie myéloïde chronique. L'échelle des densités est la suivante : pour les leucocytes,  $10^4$  cellules/ $\mu\text{L}$ , pour les plaquettes,  $10^5$  cellules/ $\mu\text{L}$ , et pour les réticulocytes,  $10^4$  cellules/ $\mu\text{L}$ . D'après Chikkappa *et al.* [34].

on parle alors de leucémie myéloïde chronique périodique. La période des oscillations varie entre 30 et 100 jours, avec des valeurs généralement comprises entre 70 et 80 jours. Le niveau de globules blancs varie entre 30 et  $200 \times 10^9$  cellules/L, alors que pour les plaquettes et les globules rouges les valeurs varient plutôt de normales à élevées (cf. Fig. 1.8).

#### 1.5.4 Autres maladies hématologiques cycliques

Il existe bien d'autres maladies hématologiques que l'on peut qualifier de cycliques. Nous en citons quelques unes qui ne touchent pas forcément tous les types de cellules sanguines, mais parfois seulement un ou deux. Les exemples sont issus de Haurie *et al.* [59].

L'anémie hémolytique auto-immune est une forme rare d'anémie hémolytique chez l'homme. Elle consiste en un raccourcissement de la durée de vie des globules rouges par fixation d'un anticorps sur les hématies ; cela entraîne leur destruction, en dépassant les capacités de régénération de la moëlle osseuse. Des périodes de l'ordre de 16 à 17 jours dans la production des hématies et des réticulocytes ont été observées.

La thrombopénie (ou thrombocytopénie) cyclique, caractérisée par une baisse significative du nombre de plaquettes, est aussi une maladie hématologique cyclique. Les périodes observées sont de l'ordre de 20 à 40 jours. Seules les plaquettes (et donc la lignée mégacaryocytaire) sont touchées par ces oscillations.

La *polycythaemia vera*, ou polycythémie vraie, est caractérisée par une prolifération anormale et incontrôlée de tous les progéniteurs (voir section 1.3). Une augmentation absolue de la masse des globules rouges et du volume sanguin total est observée. Comme la leucémie myéloïde chronique, la *polycythaemia vera* est due à la transformation d'une unique cellule souche pluripotente. Les périodes observées sont de 27 jours pour les plaquettes, 17 jours pour les réticulocytes et 15 jours pour les neutrophiles.

## 1.6 Présentation générale des travaux

Les travaux exposés dans ce manuscrit ont fait l'objet de publications dans des revues internationales avec comité de lecture et des actes de congrès : Adimy et Crauste [3, 4, 5, 6], Adimy, Crauste et Pujo-Menjouet [8], Adimy, Crauste et Ruan [9, 10] et Adimy, Crauste, Halanay, Neamțu, Oprea [7].

Nous l'avons précisé au début de ce chapitre introductif, les travaux présentés dans ce mémoire portent sur l'étude mathématique de l'hématopoïèse. Nous précisons à présent les raisons et objectifs qui ont motivé une telle étude.

La complexité des processus concourant à la production des cellules sanguines, d'une part, et la continuité des phénomènes de différenciation et maturation cellulaires, d'autre part, laissent penser qu'une approche à l'aide de modèles mathématiques continus permettrait de souligner certains aspects qualitatifs de l'hématopoïèse. Cette idée est soutenue par la profusion de publications traitant de problèmes de dynamique de population continue, en particulier de modèles de croissance cellulaire structurés en âge et/ou en taille.

Concernant les problèmes structurés en âge, nous ne retenons que quelques publications à notre avis significatives et nous renvoyons le lecteur intéressé aux deux ouvrages très complets de Webb [113] (1985) et Metz et Diekmann [88] (1986). Citons tout de même les travaux récents de Clairambault *et al.* [36] sur le contrôle du cycle cellulaire et Mischler et Perthame [90] et Michel *et al.* [89] sur des modèles de populations structurés. Ces modèles sont basés sur des travaux de Rotenberg [102] (1983) concernant une équation de transport décrivant une population de cellules qui croît. Cette équation a largement été étudiée par Boulanouar [24, 25, 26, 27] et Boulanouar et Emamirad [28] depuis l'an 2000.

Les modèles structurés en taille apparaissent en dynamique des populations pour illustrer notamment la mitose, phénomène au cours duquel la taille de la cellule joue souvent un rôle prépondérant. La structuration en taille n'est malheureusement pas adaptée à tous les types de cellules et à toutes les populations cellulaires. En particulier, cette structuration ne convient pas à la modélisation des populations de cellules souches, car

leur différenciation n'est pas nécessairement associée à un changement de taille. Nous citons cependant les travaux de Kato [64, 65], Kato et Sato [66, 67] et Kato et Torikata [68], car, malgré une importante différence avec les modèles d'hématopoïèse que nous étudions (une vitesse de croissance strictement positive), les approches utilisées dans ces articles sont très intéressantes et nous ont même été utiles pour démontrer une partie des résultats du chapitre 4.

**Modèles mathématiques d'hématopoïèse structurés en âge et maturité.** Concernant les modèles d'hématopoïèse, la structuration en âge a déjà été utilisée et a permis de mettre en évidence des comportements particuliers, tels que l'existence de solutions périodiques ou de chaos pour la population de cellules souches. Le lecteur intéressé pourra consulter à ce sujet les travaux de Webb [114] et Dyson *et al.* [44, 45, 46, 47, 48, 49], datant de la fin des années 1990 et du début des années 2000.

Une autre structuration s'est avérée intéressante, il s'agit d'ajouter une variable décrivant le niveau de développement d'une cellule, censée tenir compte des différents stades de développement des cellules souches hématopoïétiques. Cette variable est appelée « maturité ». Il s'agit d'une variable continue — même si on peut envisager quelle soit discrète, décrivant alors différentes classes de développement cellulaire : cellules souches pluripotentes, cellules souches multipotentes, progéniteurs, précurseurs par exemple. Les premiers modèles structurés en maturité ont été proposés, à notre connaissance, par Rubinow [104] en 1968 et Rubinow et Lebowitz [105] en 1975. Les modèles d'hématopoïèse structurés en âge et maturité, ou bien seulement en maturité, ont été proposés pour la première fois par Mackey et Rudnicki [82, 83] (1994, 1999). A ces travaux, nous ajoutons la contribution de L. Pujol-Menjouet [97] dans sa thèse, en 2001, ainsi que les articles qui en sont issus [12, 13, 100].

La structuration en maturité a permis de mettre en évidence l'influence des cellules souches pluripotentes dans la production des cellules du sang. Les modèles précédemment utilisés ont rencontré des limites en raison d'une hypothèse commune sur la durée du cycle cellulaire, à savoir que toutes les cellules passent exactement le même temps en phase de prolifération. Cette hypothèse, utilisée pour la première fois par Mackey et Rudnicki [82] en 1994, reprise en 1999 [83], est évidemment incorrecte d'un point de vue biologique. D'un point de vue mathématique, bien que limitée, elle a tout de même permis d'obtenir des résultats intéressants, sur le comportement asymptotique de la population notamment.

Nous nous proposons de modifier le modèle proposé par Mackey et Rudnicki [82] afin de tenir compte des différentes durées de cycle cellulaire. Nous retenons en particulier deux hypothèses : la première, que le temps que passe une cellule en phase de proliféra-

tion est distribué selon un noyau (ce qui souligne l'importance de l'âge), et la deuxième, que ce temps dépend du niveau de développement de la cellule (cette hypothèse privilégiant la maturité). Les modèles obtenus ainsi que les résultats que nous avons établis sont présentés dans la première partie de cette thèse, intitulée « Analyse de modèles d'hématopoïèse structurés en âge et maturité ». Nous y démontrons en particulier un résultat décrivant l'influence des cellules de faibles maturités sur la population entière de cellules souches ainsi que des résultats de stabilité asymptotique et d'instabilité pour cette population.

**Modèles mathématiques de populations totales.** Une deuxième approche mathématique de l'hématopoïèse est basée sur la description des phénomènes à l'échelle de la population totale, sans distinction de l'âge ou du niveau de développement d'une cellule. Ces modèles, évidemment moins précis que ceux précédemment cités, permettent néanmoins d'appréhender d'une meilleure façon les causes menant à la déstabilisation d'une partie de la population (voir Mackey et Glass [78]). En particulier, les anomalies conduisant à l'apparition de certaines maladies hématologiques cycliques, dont celles présentées à la section 1.5, peuvent ainsi être mieux cernées.

De tels modèles ont été introduits pour la première fois par Mackey en 1978 [73] et 1979 [74]. Le comportement de la population totale de cellules souches hématopoïétiques est décrit par un système d'équations différentielles. La durée du cycle cellulaire possède une importance toute particulière dans ces modèles car elle apparaît comme un retard temporel. L'étude porte donc sur un système d'équations différentielles à retard.

Nous pouvons distinguer deux types d'équations à retard (voir Cooke et Grossman [37]) : celles qui ne font apparaître que des retards discrets et celles avec un retard continu (distribué). De nombreux résultats sur la théorie des équations différentielles à retard sont disponibles dans les ouvrages de Hale [57] (1977) et Hale et Verduyn Lunel [56] (1993). Concernant les équations à retards discrets, le lecteur est invité à parcourir l'annexe A. Ces équations ont été largement étudiées et les principaux résultats sur ces équations sont consultables dans les deux ouvrages de Hale et Verduyn Lunel cités ci-dessus.

L'étude des équations à retard continu distribué s'avère plus compliquée : en particulier, les équations caractéristiques font apparaître des termes dont la manipulation n'est pas aisée. Nous pouvons tout de même mentionner les travaux d'Anderson [14, 15], en 1991 et 1992, portant sur des conditions suffisantes de stabilité asymptotique pour des équations avec un retard distribué. Les critères obtenus sont liés à l'espérance et la variance des densités mises en jeu. Cette approche a été reprise récemment, en 2001, par Bernard *et al.* [21] et ces auteurs ont réussi à établir un critère intéressant de stabilité pour des équations à retard distribué.

D'autres auteurs, parmi lesquels Boese [23], en 1989, et Liao *et al.* [72], en 2003, ont étudié des équations à retard distribué particulières. La nature même du retard, distribué selon une loi gamma, leur a permis de se ramener à une équation caractéristique sous la forme d'un polynôme exponentiel, facilitant ainsi la recherche des valeurs propres.

L'ouvrage de Kuang [69] présente un descriptif correct de l'état actuel des connaissances sur la stabilité des équations à retard, discret ou continu.

Revenons aux modèles d'hématopoïèse décrits par des équations différentielles à retard. Le modèle proposé par Mackey [73, 74], faisant apparaître un retard discret, a été largement étudié et a permis de mettre en lumière certains facteurs à l'origine d'oscillations dans la production des cellules sanguines. Citons en particulier les travaux de Bernard *et al.* [22] et Pujo-Menjouet *et al.* [98, 99]. L'existence de solutions oscillantes a été obtenue à travers une bifurcation de Hopf locale et a permis, par comparaison avec des données expérimentales, d'apporter un éclairage nouveau sur les origines, notamment, de la neutropénie cyclique (cf. 1.5.1) et, en partie, de la leucémie myéloïde chronique périodique (cf. 1.5.3).

Ce modèle a atteint ses limites dans l'étude de la leucémie myéloïde chronique. La perte d'information liée à l'hypothèse de constance de la durée du cycle cellulaire (qui trouve toute son importance en présence d'une population proliférant très rapidement), a largement limité les résultats obtenus notamment par Pujo-Menjouet *et al.* [98, 99].

Nous proposons, dans cette étude, de tenir compte des différentes longueurs de cycles cellulaires observées afin de décrire au mieux la prolifération des cellules souches hématopoïétiques et d'obtenir, éventuellement, de nouvelles informations sur les causes de la leucémie myéloïde chronique périodique. Ceci revient, mathématiquement, à introduire un retard distribué dans le modèle de Mackey [73], retard distribué selon une densité à déterminer.

Quelques travaux ont été réalisés sur des modèles d'hématopoïèse avec un retard distribué. Citons Zaghrout *et al.* [116] (1996), Chern et Huang [33] (2000), Kubiacyk et Saker [70] (2002) et Weng [115] (2002). Ces travaux portent cependant sur un type d'équations dit « de Mackey-Glass » et se réfèrent à des équations simplifiées modélisant la circulation de l'oxygène dans les poumons et, parfois, la production des cellules du sang. Cependant, dans ce dernier cas, les équations sont trop simplifiées pour que les résultats puissent être appliqués à des données expérimentales.

Les résultats que nous présentons dans la deuxième partie de ce mémoire, intitulée « Analyse de modèles d'hématopoïèse indépendants de la maturité avec cycle cellulaire distribué », concernent l'étude mathématique d'un système d'équations différentielles avec un retard distribué selon une densité à support compact, pour lequel nous établissons la stabilité des différents états d'équilibres. Nous obtenons aussi l'existence de solutions

périodiques à travers une bifurcation de Hopf locale et nous appliquons ces résultats à l'étude de la leucémie myéloïde chronique périodique.

Enfin, dans une troisième partie, intitulée « Analyse de modèles d'hématopoïèse régulée par des facteurs de croissance, avec cycle cellulaire constant », nous considérons deux modèles d'hématopoïèse plus simples, sans distinction de maturité au sein de la population de cellules souches hématopoïétiques et avec un cycle cellulaire constant, auxquels nous ajoutons l'influence des facteurs de croissance. Il s'agit d'une première approche destinée à mettre en avant l'existence de solutions périodiques, avec de longues périodes, dans les modèles de production des cellules sanguines, sous l'influence des facteurs de croissance. Les résultats que nous obtenons nous encouragent à améliorer ces modèles en tenant compte notamment des rôles spécifiques des facteurs de croissance qui agissent à différents moments du cycle cellulaire et de façons différentes selon la lignée cellulaire.

## Première partie

# Analyse de modèles d'hématopoïèse structurés en âge et maturité



## Chapitre 2

# Modélisation structurée en âge et maturité

Nous nous proposons d'étudier la dynamique d'une population de cellules souches hématopoïétiques — les cellules souches qui produisent les éléments figurés du sang — à l'aide de modèles structurés. Comme cela est expliqué en détails au chapitre 1, les mécanismes menant à la production des cellules sanguines sont intimement liés au niveau de développement des cellules souches présentes dans la moëlle osseuse. Ce niveau de développement, qui peut être mesuré expérimentalement, est décrit sous le terme « maturité ». Il correspond à la concentration de certaines substances ou de certains éléments présents dans la cellule, tels que les protéines, les mitochondries, l'ADN synthétisé, etc.

La vie de chaque cellule, et en particulier des cellules souches hématopoïétiques, suit un cycle, appelé cycle cellulaire, qui débute à la naissance de la cellule et s'achève lors de sa division en deux cellules filles. Nous considérons que le cycle cellulaire est partagé en deux phases principales, une phase de repos et une phase de prolifération (voir section 1.1). Ces deux phases, qui jouent chacune un rôle important dans le processus d'hématopoïèse, représentent les deux étapes importantes de la vie d'une cellule. Nous appellerons âge d'une cellule le temps passé par cette cellule dans chacune de ces deux phases. Ainsi, la variable âge, dans notre modèle, sera toujours égale à zéro lorsqu'une cellule entrera dans une des phases de repos ou de prolifération. Cette notion n'est pas vraiment celle de l'âge classique, mais c'est certainement la mieux adaptée à notre étude. Une notion classique d'âge dans un modèle déterministe nécessiterait de connaître les âges auxquels les cellules changent de phase, mais ce n'est pas l'approche que nous avons choisie ici.

Nous considérerons donc un modèle de production des cellules sanguines structuré en âge et maturité, et, bien évidemment, en temps. Nous supposerons aussi que les cellules

souches hématopoïétiques peuvent se trouver, à n'importe quel moment, soit en phase de repos soit en phase de prolifération. La modélisation des phénomènes de transferts d'une phase à une autre, décrits par des conditions aux bords, constituera alors la principale difficulté de ce chapitre. C'est à travers les conditions aux bords — et, en particulier, celle décrivant la division cellulaire — que nous soulignerons la différence entre nos travaux et ceux disponibles dans la littérature.

Dans la suite, nous établissons la formulation de notre problème, en tant que système de deux équations aux dérivées partielles structurées en âge et en maturité. Nous présentons ensuite dans la section 2.2 les différentes hypothèses à envisager dans la formulation des conditions aux bords, qui représentent les flux cellulaires entre les deux phases. Dans la section 2.3 nous établissons quelques propriétés générales de notre modèle, présenté à la section 2.1, qui seront utiles pour la suite.

## 2.1 Modélisation de la production des cellules

Dans toute cette étude, nous notons  $t$  la variable temps,  $t \geq 0$ ,  $m$  la variable maturité et  $a$  la variable âge.

La maturité  $m$  est supposée continue et varie de  $m = m_{min}$  à  $m = m_{max}$ . Les maturités  $m_{min}$  et  $m_{max}$ , représentant respectivement la plus petite et la plus grande maturité pouvant être atteintes par une cellule, peuvent être déterminées expérimentalement. La maturité  $m_{min}$  correspond aux cellules souches primitives pluripotentes et  $m_{max}$  aux cellules matures qui sont prêtes à entrer dans la circulation sanguine. Des maturités proches de  $m_{min}$  caractérisent des cellules peu développées, pas encore avancées dans une voie de différenciation, et des maturités proches de la maturité maximale, des cellules étant presque parvenues au terme de leur développement.

En posant

$$x = \frac{m - m_{min}}{m_{max} - m_{min}},$$

nous normalisons cette maturité. Dans toute la suite, nous considérerons toujours que la maturité  $m$  prend ses valeurs dans l'intervalle  $[0, 1]$ .

La variable âge, qui correspond réellement au temps passé dans chaque phase, est supposée continue et positive. *A priori*, l'âge d'une cellule peut prendre n'importe quelle valeur positive. Ce sera le cas pour les cellules en phase de repos. Chaque cellule pouvant rester indéfiniment dans cette phase — si aucun signal ne lui indique d'être introduite en phase de prolifération — nous supposons que, dans la phase de repos,  $a \in [0, +\infty)$ . En revanche, ce ne sera pas le cas dans la phase de prolifération.

Toute cellule entrant en phase de prolifération est condamnée à se diviser ou mourir avant la fin du cycle. Ainsi, dans la phase de prolifération, l'âge  $a$  variera entre  $a = 0$ ,

pour une cellule entrant dans cette phase, et  $a = A$ ,  $A > 0$ , où  $A$  est l'âge maximal auquel une cellule peut se diviser ; si une cellule atteint l'âge  $A$  sans s'être divisée, alors elle meurt. Les différentes façons de déterminer  $A$  que nous prendrons en compte dans cette étude sont expliquées en détail à la section 2.2.

Nous notons  $n(t, m, a)$  et  $p(t, m, a)$  les densités de cellules en phase de repos et de prolifération, respectivement, ayant une maturité  $m$  et ayant passé un temps  $a$  dans leur phase respective au temps  $t$ . Les densités  $n$  et  $p$  sont exprimées en cellules/kg.

En phase de repos, les cellules de maturité  $m$  peuvent mourir avec un taux  $\delta = \delta(m)$ . Notons que ce taux de mortalité tient aussi compte de la différenciation cellulaire, qui est ici assimilée à une mortalité. La fonction  $\delta$  est supposée positive et continue sur l'intervalle  $[0, 1]$ . Une hypothèse sur le taux de mortalité en phase de repos, que l'on peut trouver dans la littérature mais que nous n'utiliserons pas, dit que  $\delta$  serait une fonction croissante de la maturité. Un exemple de fonction  $\delta$  est représenté Fig. 2.2.

De plus, les cellules au repos de maturité  $m$  sont introduites en phase de prolifération avec un taux  $\beta$ , dépendant de la maturité de la cellule ainsi que de la densité de population totale de cellules de maturité  $m$  [106]. Cette densité de population de cellules de maturité  $m$  est définie par

$$N(t, m) = \int_0^{+\infty} n(t, m, a) da, \quad (2.1)$$

car les cellules peuvent rester toute leur vie en phase de repos. Ainsi,

$$\beta = \beta(m, N(t, m)).$$

L'application  $(m, N) \mapsto \beta(m, N)$  est supposée strictement positive et continue sur  $[0, 1] \times \mathbb{R}$ . Remarquons cependant que, dans la suite,  $\beta$  sera le plus souvent définie sur  $[0, 1] \times [0, +\infty)$ , car  $N$ , tout comme  $n$  et  $p$ , se doit d'être positive.

A la fin des années soixante-dix, Mackey [73, 74] considéra un modèle plus simple de production des cellules sanguines qui ne s'intéressait qu'à l'évolution de la population de cellules souches multipotentes. Dans ces articles, Mackey posa les bases de la modélisation mathématique de l'hématopoïèse. Il décrit en particulier pourquoi le taux de réintroduction en phase de prolifération est une fonction décroissante de la densité de population en phase de repos et vérifie

$$\lim_{N \rightarrow +\infty} \beta(0, N) = 0.$$

**Remarque 2.1.1.** *En raison des connaissances biologiques de la fin des années 1970, évidemment moins précises que de nos jours, dans les modèles présentés en [73, 74], Mackey ne considérait qu'une seule population de cellules à l'origine des cellules sanguines, sans distinction de maturité. C'est pourquoi nous ne devrions pas mentionner*

la dépendance de  $\beta$  en  $m$ . Nous pouvons cependant considérer que les modèles qu'il a étudiés décrivaient le comportement des cellules les moins matures de la population de cellules souches hématopoïétiques; en conséquence, nous pouvons écrire  $\beta = \beta(0, N)$ .

D'après Mackey,  $\beta(0, N)$  est une fonction de Hill monotone décroissante :

$$\beta(0, N) = \frac{\beta_0 \theta^n}{\theta^n + N^n}, \quad (2.2)$$

où  $\beta_0$ ,  $\theta$  et  $n$  sont trois constantes strictement positives. Un exemple issu de [73] est donné par la Fig. 2.1.

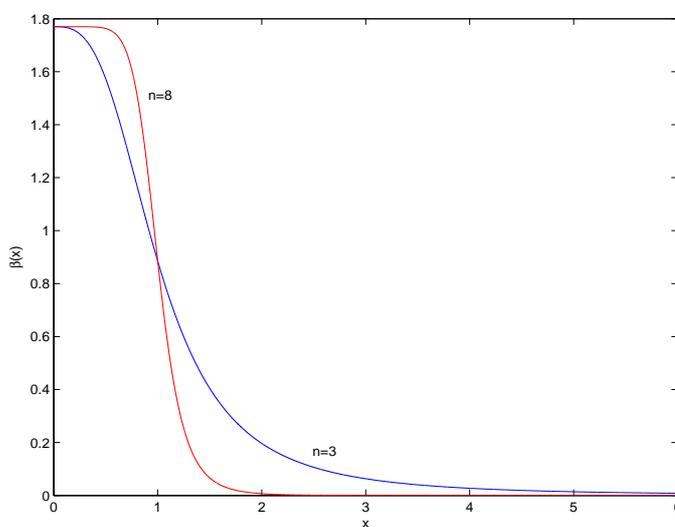


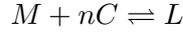
FIG. 2.1 – Exemples de taux de réintroduction en phase de prolifération  $\beta$  pour des cellules souches primitives, c'est-à-dire lorsque  $m = 0$ . La fonction  $\beta(0, N)$  est définie par (2.2) avec  $\beta_0 = 1.77$ ,  $\theta = 1$  et  $n = 3$ , puis  $n = 8$ .

Le paramètre  $\beta_0$  ( $\text{jour}^{-1}$ ) représente le taux de réintroduction maximal.  $\theta$ , exprimé en cellules/kg, est la densité de population pour laquelle le taux d'échange avec la phase de repos est maximal. Enfin, le paramètre  $n$  décrit la sensibilité du taux de réintroduction aux différents stimuli déclenchant l'introduction en phase de prolifération : facteurs de croissance, hormones, etc.

**Remarque 2.1.2.** La forme de  $\beta(0, N)$ , en tant que fonction de Hill, peut être justifiée de la façon suivante [74, 98].

Supposons tout d'abord que chaque cellule possède un récepteur pour chaque régulateur d'entrée en mitose. Lorsque le récepteur est dans sa forme non-liée, il est actif dans le sens où la mitose s'effectue de façon régulière; lorsqu'il est lié (à un régulateur d'entrée en mitose), il est inactif ou bien capable d'empêcher la mitose.

Supposons de plus que 1) la réaction entre le récepteur et le régulateur s'effectue selon la loi



où  $M$  et  $L$  représentent, respectivement, les formes active et inactive du récepteur, et  $C$  représente le régulateur ; 2) la constante d'équilibre pour la réaction est  $K$ , de telle sorte que

$$[M][C]^n = K[L]$$

où les crochets représentent des concentrations ; et 3) le nombre de récepteurs par cellule  $[T]$  est constant,

$$[T] = [M] + [L].$$

Alors la fraction de récepteurs actifs,  $[M]/[T]$ , est égale à

$$\frac{K}{K + [C]^n}.$$

En supposant que le nombre de régulateurs est directement proportionnel au nombre de cellules en phase de repos, c'est-à-dire

$$[C] = \alpha N,$$

et que le taux maximal d'introduction en phase de prolifération est  $\beta_0$ , alors nous obtenons l'expression de  $\beta(0, N)$  donnée en (2.2), avec

$$\theta = \alpha^{-1} \sqrt[n]{K}.$$

Nous pouvons ainsi supposer que l'application  $N \mapsto \beta(m, N)$  est décroissante et tend vers zéro pour tout  $m \in [0, 1]$ . Cependant, nous ne ferons cette hypothèse sur  $\beta$  que lorsqu'elle s'avérera nécessaire.

Dans la phase de prolifération, les cellules sont condamnées à se diviser en un temps fini. Malgré tout, les cellules proliférantes peuvent mourir par apoptose : il s'agit d'une mort cellulaire programmée, un suicide cellulaire (cf. section 1.1.3). Nous notons le taux de mortalité en phase de prolifération  $\gamma = \gamma(m)$ . La fonction  $\gamma$  est supposée positive et continue sur  $[0, 1]$ . De façon similaire à la fonction  $\delta$ , nous pourrions supposer que  $\gamma$  est une fonction croissante de la maturité, mais nous ne ferons pas cette hypothèse. Une illustration du taux d'apoptose est présentée Fig. 2.2. Attirons l'attention tout de même sur le fait que le taux de mortalité en phase de prolifération est généralement beaucoup plus élevé qu'en phase de repos, où il est plutôt faible.

Enfin, nous supposons que les cellules augmentent leur maturité avec une vitesse  $V = V(m)$  dans les deux phases. Laurent Pujou-Menjouet, dans sa thèse [97], a considéré

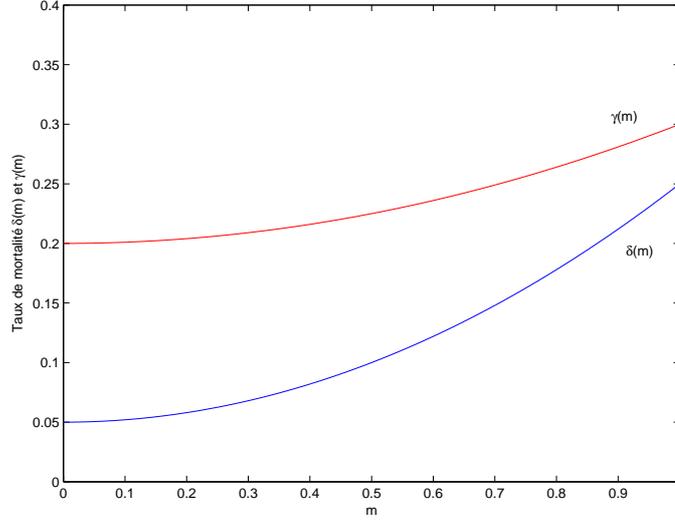


FIG. 2.2 – Un exemple de taux de mortalité en phase de repos  $\delta$  (courbe bleue) et de taux d'apoptose  $\gamma$  (courbe rouge). Notons que le taux d'apoptose est supérieur au taux de mortalité naturelle en phase de repos, en particulier pour les petites maturités.

le cas où les cellules n'augmentent pas leur maturité avec la même vitesse dans les deux phases, et les résultats obtenus ne justifient pas de prendre deux vitesses différentes.

Nous supposons que  $V$  est une fonction continue sur  $[0, 1]$ , de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $(0, 1]$ , vérifiant  $V(0) = 0$  et

$$\int_0^m \frac{ds}{V(s)} = +\infty, \quad \text{pour } m \in (0, 1]. \quad (2.3)$$

Comme

$$\int_{m_1}^{m_2} \frac{ds}{V(s)}, \quad \text{avec } m_1 < m_2,$$

représente le temps nécessaire à une cellule de maturité  $m_1$  pour atteindre une maturité  $m_2$ , la condition (2.3) signifie que le temps nécessaire à une cellule de très faible maturité pour se développer est très grand. Un exemple de fonction  $V$  est donné Fig. 2.3.

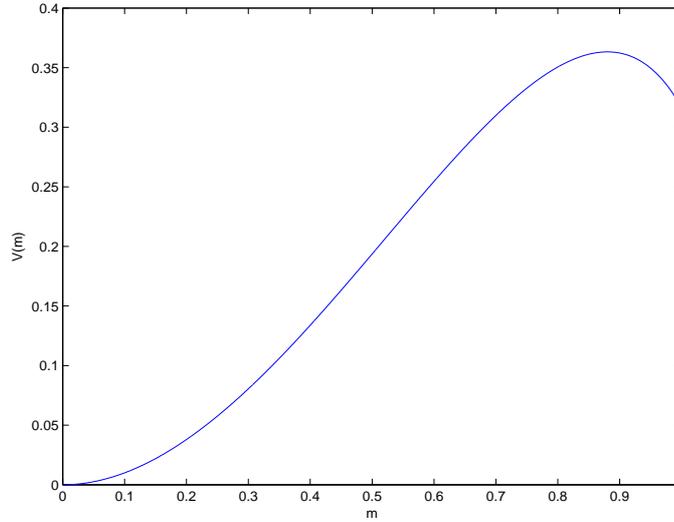
**Exemple 2.1.3.** La condition (2.3) est vérifiée si  $V(m)$  vérifie

$$V(m) \underset{m \rightarrow 0}{\sim} \alpha m^q, \quad \text{avec } \alpha > 0 \text{ et } q \geq 1.$$

Si nous notons  $D = D(m, a)$  le taux de division des cellules de maturité  $m$  et d'âge  $a$ , nous obtenons que les densités de population  $n$  et  $p$  vérifient, pour  $t > 0$ ,  $m \in (0, 1]$  et  $a > 0$ , les équations de conservation

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} + \frac{\partial(V(m)n)}{\partial m} = -(\delta(m) + \beta(m, N(t, m)))n, \quad (2.4)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} + \frac{\partial(V(m)p)}{\partial m} = -(\gamma(m) + D(m, a))p. \quad (2.5)$$

FIG. 2.3 –  $V(m) = m^2\sqrt{1.1 - m}$ .

Le système (2.4)–(2.5) est complété par des conditions initiales,

$$\begin{cases} n(0, m, a) = n_0(m, a), & (m, a) \in [0, 1] \times [0, +\infty), \\ p(0, m, a) = p_0(m, a), & (m, a) \in [0, 1] \times [0, A], \end{cases} \quad (2.6)$$

ainsi que par des conditions aux bords.

Les conditions aux bords de ce système décrivent les flux cellulaires entre les deux phases. Ces conditions dépendent donc, d'une part, de la nature du taux de réintroduction en phase de prolifération, et, d'autre part, de la nature de la division cellulaire : selon que celle-ci s'effectue toujours au même âge, ou bien qu'elle dépend du niveau de développement de la cellule, etc., nous n'obtiendrons pas les mêmes conditions.

Dans la section suivante, nous définissons les conditions aux bords du système (2.4)–(2.5) selon le cadre d'étude que nous nous sommes fixés. Cela entraîne en particulier de définir plus précisément le taux de division  $D$ .

## 2.2 Conditions aux bords : importance de la division cellulaire

Les conditions aux bords du système conservatif (2.4)–(2.5) décrivent les échanges cellulaires entre les phases de repos et de prolifération.

Les cellules en phase de repos sont introduites en phase de prolifération avec un taux  $\beta$ . De plus, ces cellules peuvent demeurer toute leur vie dans la phase de repos. La première condition aux bords, décrivant le transfert de cellules de la phase de repos vers

la phase de prolifération, est alors

$$p(t, m, 0) = \int_0^{+\infty} \beta(m, N(t, m)) n(t, m, a) da = \beta(m, N(t, m)) N(t, m), \quad (2.7)$$

où  $N(t, m)$  est définie en (2.1).

La deuxième condition décrit le transfert de cellules de la phase de prolifération vers la phase de repos. Cet échange a lieu lors de la cytokinèse, la division du cytoplasme. Il dépend donc des modalités de la division elle-même.

Nous supposons que lors de la cytokinèse une cellule mère avec une maturité  $m$  se divise en deux cellules filles ayant chacune une maturité  $g(m)$ . Une situation naturelle consiste à choisir

$$g(m) = \frac{m}{2}.$$

Il ne s'agit cependant pas du seul choix possible. Certaines cellules (de la crypte intestinale notamment) vérifient par exemple

$$g(m) \approx m.$$

Nous nous plaçons donc dans un cadre plus général, où la maturité d'une cellule fille à la naissance vaut  $g(m)$ .

De façon naturelle, nous supposons que  $g : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  est une fonction continue et strictement croissante, telle que  $g(m) \leq m$  pour  $m \in [0, 1]$ . Nous supposons aussi, pour des raisons techniques et sans perte de généralité, que  $g$  est de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $[0, 1]$  et

$$\lim_{m \rightarrow 1} g'(m) = +\infty.$$

Nous posons alors

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

Cela signifie que la fonction  $g^{-1} : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  est de classe  $\mathcal{C}^1$  et vérifie

$$(g^{-1})'(m) = 0, \quad \text{pour } m > g(1).$$

Un exemple de fonction  $g$  est représenté Fig. 2.4.

Il est à noter que la maturité  $m$  d'une cellule fille à sa naissance est toujours plus petite que  $g(1)$ , la maturité d'une cellule mère ne pouvant pas être plus grande que 1. Nous devons donc avoir

$$n(t, m, 0) = 0, \quad \text{pour } m > g(1). \quad (2.8)$$

Intéressons nous maintenant au temps nécessaire à une cellule entrant en phase de prolifération pour se diviser. Nous notons ce temps  $\tau > 0$ . Plusieurs hypothèses peuvent être faite sur  $\tau$  pour décrire le mode de division des cellules souches hématopoïétiques.

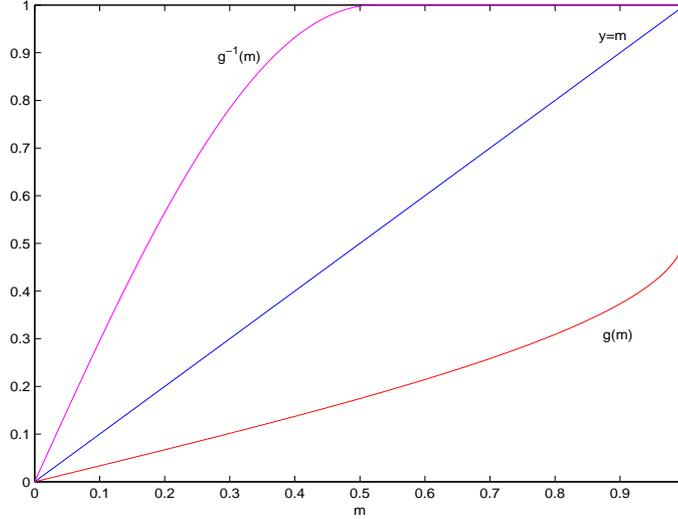


FIG. 2.4 – Un exemple de fonction  $g(m)$ ,  $g(m) = \frac{1}{3} \arcsin(m)$ .

Une première approche, proposée par Mackey et Rey [79], reprise par Mackey et Rudnicki [82, 83] et généralisée par Adimy et Pujon-Menjouet [11, 12], consiste à supposer que la durée de la phase de prolifération est constante, c'est-à-dire que toutes les cellules se divisent après avoir passé le même temps dans la phase de prolifération. Ainsi  $\tau$  est constant et la deuxième condition aux bords du système (2.4)–(2.5) est alors

$$n(t, m, 0) = 2(g^{-1})'(m)p(t, g^{-1}(m), \tau). \quad (2.9)$$

Le facteur 2 décrit, ici et dans les conditions (2.11), (2.12) et (2.13), le fait que toutes les cellules se divisent en deux cellules filles.

Cette condition très simplificatrice est cependant correcte en première approximation. D'un point de vue biologique, à part pour certaines population cellulaires particulières, il n'est pas correct de supposer que toutes les cellules se divisent au même âge.

Notons que sous cette hypothèse, toutes les cellules de maturité  $m$  et d'âge  $a$  se divisent au même âge  $\tau$ . Ainsi le taux de division  $D(m, a)$  est constant par rapport à la maturité et assimilé, formellement, à

$$D(m, a) = \begin{cases} +\infty, & \text{si } a = \tau, \\ 0, & \text{sinon,} \end{cases} \quad \text{pour tout } m \in [0, 1].$$

Cela correspond, dans la formulation (2.11), à une intégration par rapport à la mesure de Dirac en  $\tau$  pour obtenir (2.9).

L'équation (2.5) devient alors

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} + \frac{\partial(V(m)p)}{\partial m} = -\gamma(m)p. \quad (2.10)$$

Une seconde approche, que nous étudions au chapitre 3, consiste à émettre l'hypothèse que toutes les cellules en phase de prolifération ayant une même maturité ne se divisent pas au même âge. Nous notons  $D(m, a)$  le taux de division à l'âge  $a$  d'une cellule de maturité  $m$ .

Cette hypothèse est mentionnée pour la première fois par Mackey et Rey [79] en 1993. Des expériences menées notamment sur des souris (voir, par exemple, les résultats de Bradford *et al.* [29]) confirment cette hypothèse. A notre connaissance, l'hypothèse selon laquelle toutes les cellules ne se divisent pas au même âge a été utilisée, pour la première fois, dans [79] pour des cas particuliers, et seules des études numériques de ce modèle ont été entreprises.

Nous obtenons alors la condition

$$n(t, m, 0) = 2 (g^{-1})'(m) \int_0^A D(g^{-1}(m), a) p(t, g^{-1}(m), a) da. \quad (2.11)$$

Des explications plus détaillées sur cette condition sont présentées au chapitre 3, section 3.1.

D'après la définition de  $A$ , l'âge maximal auquel les cellules peuvent se diviser, et parce que nous avons supposé qu'une cellule en phase de repos étant parvenu à l'âge  $A$  sans se diviser mourrait, la population en phase de prolifération doit aussi vérifier

$$\lim_{a \rightarrow A} p(t, m, a) = 0.$$

Afin de définir correctement la population  $N(t, m)$ , l'application  $a \mapsto n(t, m, a)$  est supposée  $L^1(0, +\infty)$  et telle que

$$\lim_{a \rightarrow +\infty} n(t, m, a) = 0.$$

Une troisième approche, que nous envisageons au chapitre 4, consiste à considérer que le temps nécessaire à la division d'une cellule dépend du niveau de développement de cette cellule. Ainsi, une cellule entrant en phase de prolifération avec une maturité  $m \in [0, 1]$  se divisera après avoir passé un temps  $\tau(m)$  dans cette phase. Cette hypothèse sur la division cellulaire est émise, par exemple, dans l'ouvrage de Mitchison [91] (1971) et dans celui de John [63] (1981). A notre connaissance, seuls Adimy et Pujo-Menjouet ont étudié un tel modèle [13], et ils ne se sont intéressés qu'au cas linéaire.

Cette hypothèse nécessite plusieurs considérations techniques qui ne sont pas présentées ici mais le sont au chapitre 4, section 4.1. En particulier, il est alors possible de déterminer la maturité d'une cellule mère lorsqu'elle est entrée dans la phase de prolifération, notée  $\Delta(m)$ , en fonction de la maturité  $m$  de ses cellules filles à leurs naissances.

Nous obtenons alors la condition aux bords

$$n(t, m, 0) = 2(g^{-1})'(m)p(t, g^{-1}(m), \tau(\Delta(m))). \quad (2.12)$$

Évidemment, si  $\tau'(m) = 0$  pour tout  $m \in [0, 1]$ , (2.12) est équivalente à (2.9).

Sous cette hypothèse, le taux de division  $D$  défini en (2.5) ne dépend plus de l'âge de la cellule et est constant par rapport à la maturité. L'équation (2.5) est réduite à l'équation (2.10).

On peut noter que chacune des conditions (2.9), (2.11) et (2.12), vérifie (2.8).

L'étude du système (2.4) et (2.10) avec les conditions aux bords (2.7) et (2.9) ayant été réalisée par de nombreux auteurs, dont Mackey et Rudnicki [82, 83] et, récemment, Pujo-Menjouet [97] dans sa thèse, nous concentrons notre travail sur l'étude de (2.4)–(2.5) avec les conditions aux bords (2.7) et (2.11) au chapitre 3, et (2.4) et (2.10) avec les conditions aux bords (2.7) et (2.12) au chapitre 4.

Enfin, nous signalons une dernière hypothèse, utilisée par Pujo-Menjouet et Rudnicki [100] en 2000. Cette hypothèse, dite de « division inégale », consiste à supposer que la maturité des cellules filles à la naissance n'est pas répartie équitablement entre les deux cellules. Cependant, l'étude menée par Pujo-Menjouet et Rudnicki [100] se place dans le cadre présenté pour la condition (2.9), c'est-à-dire que les cellules se divisent toutes au même âge  $\tau > 0$ .

La condition utilisée dans [100] est

$$n(t, m, 0) = 2 \int_0^1 p(t, x, \tau) K(x, m) dx, \quad (2.13)$$

où la fonction  $m \mapsto K(x, m)$  est la densité de maturité des cellules filles lorsque la maturité de la cellule mère est  $x$ . La densité  $K$  est choisie continue, positive et vérifiant

$$\int_0^1 K(x, m) dm = 1 \quad \text{pour } x \in (0, 1)$$

et

$$K(x, m) = 0 \quad \text{pour } m \leq \kappa_1 x \text{ ou } \kappa_2 x \leq m,$$

avec  $0 < \kappa_1 < \kappa_2 < 1$ .

Pujo-Menjouet et Rudnicki ont obtenu des résultats similaires à ceux obtenus dans le cas d'une division égale.

**Remarque 2.2.1.** *Nous justifions ici la présence du facteur  $(g^{-1})'(m)$  dans chacune des conditions aux bords (2.11) et (2.12).*

*Ce terme est expliqué par le phénomène suivant : une cellule fille qui vient de naître et qui possède une maturité dans l'intervalle  $(m, m + dm)$  provient d'une cellule mère ayant une maturité dans l'intervalle  $(g^{-1}(m), g^{-1}(m) + (g^{-1})'(m)dm)$ .*

*En conséquence, en intégrant les conditions aux bords (2.11) et (2.12) par rapport à la maturité, nous obtenons que la population totale de cellules entrant en phase de repos*

est naturellement égale à deux fois la population de cellules en phase de prolifération qui viennent de se diviser, c'est-à-dire

$$\int_0^1 n(t, m, 0) dm = 2 \int_0^1 \left( \int_0^A D(m, a) p(t, m, a) da \right) dm,$$

ou bien

$$\int_0^1 n(t, m, 0) dm = 2 \int_0^1 p(t, m, \tau(\Theta(m))) dm.$$

La fonction  $\Theta(m)$  est définie au chapitre 4. Elle décrit la maturité d'une cellule entrant en phase de prolifération si cette cellule possède une maturité  $m$  lors de sa division.

**Remarque 2.2.2.** Il est à noter qu'aucune condition aux bords n'est nécessaire concernant la variable maturité  $m$  pour le système (2.4)–(2.5). Ceci est dû à la singularité du système, apportée par la vitesse de maturation  $V(m)$  nulle en zéro et croissante. Nous verrons dans la section suivante que sous cette hypothèse les courbes caractéristiques n'atteignent jamais la valeur zéro.

### 2.3 Solutions le long des courbes caractéristiques

Nous établissons ici quelques propriétés des systèmes (2.4) et (2.10), et (2.4)–(2.5), qui nous seront utiles dans les chapitres 3 et 4, lorsque nous ferons l'étude de (2.4)–(2.5) avec les conditions aux bords (2.7) et (2.11) et de (2.4) et (2.10) avec les conditions aux bords (2.7) et (2.12). En particulier, nous déterminons les solutions de (2.5) en utilisant la méthode des caractéristiques au théorème 2.3.3.

Nous considérons les courbes caractéristiques  $\chi : (-\infty, 0] \times [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ , solutions de l'équation différentielle ordinaire

$$\begin{cases} \frac{d\chi}{ds}(s, m) = V(\chi(s, m)), & s \leq 0, \\ \chi(0, m) = m \in [0, 1]. \end{cases}$$

Les courbes caractéristiques représentent la maturité que doit posséder une cellule au temps  $t = s < 0$  pour avoir une maturité  $m$  au temps  $t = 0$ . Elles vérifient  $\chi(s, 0) = 0$  et  $\chi(s, m) \in (0, 1]$  pour  $s \leq 0$  et  $m \in (0, 1]$ . De plus, la vitesse de maturation  $V$  étant positive, les courbes caractéristiques sont croissantes.

Le lemme suivant donne une expression explicite de ces courbes.

**Lemme 2.3.1.** Les courbes caractéristiques  $\chi(s, m)$  sont données, pour  $s \leq 0$  et  $m \in [0, 1]$ , par

$$\chi(s, m) = h^{-1}(h(m)e^s),$$

où  $h : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  est une fonction continue définie par

$$h(m) = \begin{cases} \exp\left(-\int_m^1 \frac{d\theta}{V(\theta)}\right), & \text{pour } m \in (0, 1], \\ 0, & \text{pour } m = 0. \end{cases} \quad (2.14)$$

*Démonstration.* Notons tout d'abord que la fonction  $h : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ , donnée par (2.14), est continue et strictement croissante, positive, et vérifie

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

Ainsi,  $h$  est une bijection de  $[0, 1]$  dans  $[0, 1]$ .

Soient  $s \leq 0$  et  $m \in [0, 1]$ . En posant le changement de variable

$$\theta = \chi(\sigma, m)$$

nous obtenons

$$d\theta = \frac{d\chi}{d\sigma}(\sigma, m)d\sigma = V(\chi(\sigma, m))d\sigma = V(\theta)d\sigma,$$

donc

$$\int_{\chi(s, m)}^m \frac{d\theta}{V(\theta)} = \int_s^0 d\sigma = -s.$$

Nous avons alors, pour  $m \neq 0$ ,

$$\begin{aligned} h^{-1}(h(m)e^s) &= h^{-1}\left[\exp\left(-\int_m^1 \frac{d\theta}{V(\theta)}\right)e^s\right], \\ &= h^{-1}\left[\exp\left(-\int_m^1 \frac{d\theta}{V(\theta)} - \int_{\chi(s, m)}^m \frac{d\theta}{V(\theta)}\right)\right], \\ &= h^{-1}\left[\exp\left(-\int_{\chi(s, m)}^1 \frac{d\theta}{V(\theta)}\right)\right], \\ &= h^{-1}[h(\chi(s, m))], \\ &= \chi(s, m). \end{aligned}$$

Lorsque  $m = 0$ , nous avons, pour tout  $s \leq 0$ ,

$$h^{-1}(h(0)e^s) = h^{-1}(0) = 0 = \chi(s, 0).$$

Ceci conclut la démonstration. □

**Remarque 2.3.2.** Nous pouvons, si cela s'avère nécessaire, définir les courbes caractéristiques  $\chi(t, m_0)$  pour  $t \geq 0$ , mais seulement pour

$$t \leq \int_{m_0}^1 \frac{ds}{V(s)}, \quad m_0 \in (0, 1].$$

En fait, cette condition n'est pas restrictive. Si pour  $m_0 \in (0, 1)$ , nous posons

$$m = \chi(t, m_0),$$

alors  $t$  représente le temps nécessaire à une cellule pour passer d'une maturité  $m_0$  à une maturité  $m$ ; donc

$$t = \int_{m_0}^m \frac{ds}{V(s)}.$$

Et il est facile d'observer que

$$\int_{m_0}^m \frac{ds}{V(s)} \leq \int_{m_0}^1 \frac{ds}{V(s)}, \quad m_0, m \in (0, 1], \quad m_0 < m.$$

Ainsi  $\chi(t, m_0)$  est défini pour toute valeur de  $t \geq 0$  pour laquelle cette expression possède un sens.

En utilisant la méthode des caractéristiques, nous pouvons résoudre l'équation (2.5) pour  $t > 0$ . L'expression de  $p$  ainsi obtenue nous sera utile aux chapitres 3 et 4. Ce résultat est présenté dans le théorème suivant.

**Théorème 2.3.3.** *Les solutions du problème (2.5)–(2.6) sont données, pour  $m \in [0, 1]$ , par*

$$p(t, m, a) = \begin{cases} p_0(\chi(-t, m), a - t)\xi(t, m)\tilde{D}(t, m, a), & \text{si } t \leq a, \\ p(t - a, \chi(-a, m), 0)\xi(a, m)\tilde{D}(a, m, a), & \text{si } a < t, \end{cases} \quad (2.15)$$

où

$$\xi(\sigma, m) := \exp \left\{ - \int_0^\sigma (\gamma + V')(\chi(-s, m)) ds \right\},$$

et

$$\tilde{D}(\sigma, m, a) := \exp \left\{ - \int_{\max\{0, a - \sigma\}}^a D(\chi(s - a, m), s) ds \right\}.$$

*Démonstration.* Les courbes caractéristiques associées au problème (2.5) sont

$$\frac{da}{dt} = 1 \quad \text{et} \quad \frac{dm}{dt} = V(m).$$

Donc

$$a = t + a_0 \quad \text{et} \quad m = \chi(t, m_0),$$

avec  $a_0 \in \mathbb{R}$  et  $m_0 \in [0, 1]$ . Posons

$$u(s) := p(s, \chi(s, m_0), s + a_0), \quad \text{pour } s \geq t_0 := \max\{0, -a_0\}.$$

En utilisant (2.5), nous obtenons

$$\frac{du}{ds}(s) = - \left[ \gamma(\chi(s, m_0)) + V'(\chi(s, m_0)) + D(\chi(s, m_0), s + a_0) \right] u(s).$$

Nous en déduisons

$$u(t) = u(t_0) \exp \left\{ - \int_{t_0}^t (\gamma + V')(\chi(s, m_0)) + D(\chi(s, m_0), s + a_0) ds \right\}.$$

Nous considérons alors deux cas. Premièrement, si  $t \leq a$ , c'est-à-dire  $t_0 = 0$ , nous avons

$$u(t) = u(0) \exp \left\{ - \int_0^t (\gamma + V')(\chi(s, m_0)) + D(\chi(s, m_0), s + a_0) ds \right\},$$

avec

$$m_0 = \chi(-t, m), \quad a_0 = a - t$$

et, d'après (2.6),

$$u(0) = p(0, m_0, a_0) = p_0(\chi(-t, m), a - t).$$

Ainsi, si  $t \leq a$ ,

$$u(t) = p_0(\chi(-t, m), a - t) \exp \left\{ - \int_0^t (\gamma + V')(\chi(s - t, m)) + D(\chi(s - t, m), s + a - t) ds \right\}.$$

Deuxièmement, si  $t > a$ , alors  $t_0 = -a_0 = t - a$  donc

$$u(t) = u(t - a) \exp \left\{ - \int_{t-a}^t (\gamma + V')(\chi(s, m_0)) + D(\chi(s, m_0), s + a_0) ds \right\}.$$

Comme

$$u(t - a) = p(t - a, \chi(t - a, m_0), t - a + a_0) = p(t - a, \chi(-a, m), 0),$$

nous obtenons, si  $a < t$ ,

$$u(t) = p(t - a, \chi(-a, m), 0) \exp \left\{ - \int_{t-a}^t (\gamma + V')(\chi(s - t, m)) + D(\chi(s - t, m), s + a - t) ds \right\}.$$

En utilisant les changements de variables appropriés, nous obtenons (2.15). Ceci conclut la démonstration.  $\square$

Dans le cas où  $D \equiv 0$ , l'équation (2.5) est donnée par (2.10). Nous pouvons ainsi énoncer le corollaire suivant, conséquence immédiate du théorème 2.3.3.

**Corollaire 2.3.4.** *Les solutions de l'équation (2.10), avec la donnée initiale (2.6), sont données, pour  $m \in [0, 1]$ , par*

$$p(t, m, a) = \begin{cases} p_0(\chi(-t, m), a - t)\xi(t, m), & \text{si } t \leq a, \\ p(t - a, \chi(-a, m), 0)\xi(a, m), & \text{si } a < t, \end{cases}$$

où

$$\xi(\sigma, m) := \exp \left\{ - \int_0^\sigma (\gamma + V')(\chi(-s, m)) ds \right\}.$$

Les résultats établis au théorème 2.3.3 ainsi qu'au corollaire 2.3.4 vont nous permettre, dans les deux chapitres qui suivent, de déterminer une formulation structurée uniquement en maturité des systèmes (2.4)–(2.5) et (2.4) et (2.10). Cette formulation sera obtenue par intégration des deux équations décrivant l'évolution des cellules en phase de repos et en phase de prolifération par rapport à l'âge. Notons cependant que cela est possible uniquement parce que les différents taux (de mortalité, de réintroduction en phase de prolifération) introduits dans notre modèle ne dépendent pas de l'âge des cellules.

## Chapitre 3

# Modèle avec cycle cellulaire distribué

Le système que nous nous proposons d'étudier dans ce chapitre est basé sur un modèle proposé par Mackey et Rey [79] en 1993. Il décrit la production des cellules sanguines à travers l'évolution d'une population de cellules souches hématopoïétiques (voir chapitre 1). Ces cellules sont capables à la fois de proliférer et d'augmenter leur maturité. Initialement, le modèle prend la forme d'un système structuré en temps, âge et maturité.

Les détails de la modélisation sont donnés au chapitre 2. Nous en rappelons cependant les grandes lignes.

La vie d'une cellule est partagée entre une phase de repos et une phase de prolifération qui forment le cycle cellulaire (voir les travaux de Burns et Tannock [30] pour l'existence d'une phase de repos dans le cycle cellulaire). Les cellules en phase de repos ne peuvent se diviser. Elles augmentent leur maturité et, à condition qu'elles ne meurent pas, elles entrent finalement en phase de prolifération. Là, si elles ne meurent pas par apoptose, elles se divisent et donnent naissance à deux cellules, dites cellules filles. Les deux cellules filles entrent directement en phase de repos et complètent le cycle cellulaire. Les cellules peuvent rester indéfiniment en phase de repos.

Le modèle proposé par Mackey et Rey dans [79] a été analysé par Mackey et Rey [80, 81] en 1995, Crabb *et al.* [38, 39] en 1996, Dyson *et al.* [44] en 1996 et Adimy et Pujo-Menjouet [11] en 2001. Dans ces travaux, le modèle de [79] était simplifié en supposant que toutes les cellules se divisaient exactement au même âge. Cependant, la situation généralement répandue dans une population cellulaire — et en particulier dans une population de cellules souches hématopoïétiques — consiste en une population de cellules se divisant à des âges différents (voir, par exemple, les résultats de Bradford *et al.*

[29] obtenus avec des souris). A notre connaissance, l'hypothèse selon laquelle toutes les cellules ne se divisent pas au même âge a été utilisée, pour la première fois, dans [79] pour des cas particuliers, et seules des études numériques de ce modèle ont été entreprises.

Dans [47] et [48], Dyson *et al.* ont considéré une équation structurée en temps, âge et maturité pour laquelle l'âge de la division cellulaire n'est pas le même pour toutes les cellules. Des résultats d'existence, d'unicité, et des propriétés de l'opérateur solution sont présentés dans ces articles. Cependant, dans ce modèle, la division est représentée par la condition au bord

$$p(t, m, 0) = \int_0^{+\infty} \beta(a)p(t, m, a)da,$$

qui ne prend en compte qu'une seule phase dans le cycle cellulaire (la phase de prolifération), et le flux cellulaire entre les deux phases n'est pas représenté.

Dans [82] et [83], Mackey et Rudnicki ont étudié le comportement des solutions du modèle considéré dans [79], mais seulement dans le cas où toutes les cellules se divisent au même âge. Leur modèle est représenté par une équation aux dérivées partielles du premier ordre avec un retard discret en temps  $\tau$  et une dépendance non-locale de la variable maturité  $\Delta(m)$  due à la division cellulaire. Cette équation s'écrit sous la forme

$$\frac{\partial u}{\partial t}(t, m) + V(m) \frac{\partial u}{\partial m}(t, m) = f(u(t, m), u(t - \tau, \Delta(m))), \quad (3.1)$$

avec  $\Delta : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  une fonction continue vérifiant  $\Delta(0) = 0$  et  $\Delta(m) < m$  pour  $m \in (0, 1]$ .

Dans [83], qui est plus général que [82], Mackey et Rudnicki ont établi un critère pour la stabilité globale de telles équations. Néanmoins, ils ont considéré le cas particulier où le terme  $f(u, v)$  dans (3.1) ne dépend pas de la maturité. De plus, la fonction  $\Delta(m)$  dépend, en général, de  $\tau$  et la condition  $\Delta(m) < m$ , utilisée par Mackey et Rudnicki dans le cas où  $V(m) = rm$ ,  $r > 0$ , et  $g(m) = \alpha m$ ,  $0 < \alpha \leq 1$ , qui donne  $\Delta(m) = \alpha^{-1}e^{-r\tau}m$ , n'est pas vérifiée pour tout  $\tau > 0$ .

Dans notre travail, nous considérons une situation plus générale dans laquelle l'âge de la cytocinèse d'une cellule (la division proprement dite) dépend de sa maturité ainsi que du temps qu'elle a passé en phase de prolifération. Cette hypothèse conduit à la condition au bord (3.8).

Par intégration du modèle (2.4)–(2.5) par rapport à l'âge, nous obtenons une équation aux dérivées partielles hyperbolique du premier ordre avec un retard en temps distribué selon un noyau à support compact  $[\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ , avec  $0 \leq \underline{\tau} < \bar{\tau} < \infty$ , et un terme non local dans la variable maturité qui dépend aussi du retard temporel. Dans notre modèle, la partie non-linéaire dépend de la maturité (voir le système (3.14)–(3.15)).

Le comportement de la population étudiée est obtenu par l'analyse du cas

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} N(t, 0) = 0. \quad (3.2)$$

Dans le modèle que nous étudions,  $N(t, 0)$  correspond à la population de cellules souches hématopoïétiques immatures, et la condition (3.2) décrit un apport insuffisant de cellules primitives pour un temps long.

Nous montrons que sous la condition (3.2), et avec la stabilité locale (respectivement, la stabilité locale exponentielle) de l'équation aux dérivées partielles, la stabilité globale (respectivement, la stabilité globale exponentielle) du système est assurée. Ces résultats sont obtenus sous l'hypothèse que les cellules ont suffisamment de temps, en phase de prolifération, pour augmenter leur maturité de façon consécutive (cf théorème 3.5.8).

Nous montrons aussi que, si le temps minimum nécessaire à la réplication cellulaire  $\underline{\tau}$  est trop grand, alors la destruction de la population de cellules souches multipotentes (les cellules ayant une faible maturité) affecte toute la population et l'extinction en temps fini est inévitable (voir corollaire 3.5.5).

Notre étude est organisée de la façon suivante. Dans la section 3.1, nous présentons le modèle. Nous obtenons un système de deux équations aux dérivées partielles avec un retard temporel distribué et une dépendance non-locale de la variable maturité. Nous établissons une formulation intégrée de notre modèle en utilisant une formule de variation de la constante classique. Nous montrons l'existence et l'unicité de solutions du problème intégré dans la section 3.2. Nous étudions ensuite, à la section 3.3, la stabilité locale de la solution triviale. Dans la section 3.4, nous nous intéressons à la stabilité globale de l'équation différentielle à retard vérifiée par la population de cellules souches immatures. Nous utilisons une fonction de Lyapunov pour obtenir la stabilité globale de la solution triviale de cette équation. Dans la section 3.5, nous établissons un critère pour la stabilité globale de la solution triviale de notre modèle. Ce critère est basé sur la condition (3.2) et sur la stabilité locale de la solution triviale. Nous terminons par quelques commentaires et remarques sur les résultats obtenus.

### 3.1 Présentation du modèle

Dans les deux phases, chaque cellule est caractérisée par son âge  $a \geq 0$  et sa maturité  $m \in [0, 1]$ .

Chaque cellule entre en phase de prolifération avec un âge  $a = 0$ . Nous supposons que ces cellules peuvent mourir, par apoptose, avec un taux  $\gamma$ . Chaque cellule de maturité  $m$  et d'âge  $a$  se divise, lors de la mitose, avec un taux  $D = D(m, a)$ . Nous supposons que l'application  $m \mapsto D(m, a)$  est continue, que l'application  $a \mapsto D(m, a)$  est continue par

morceaux et qu'il existe  $0 \leq \underline{\tau} < \bar{\tau}$  tel que

$$D(m, a) = 0 \quad \text{si } a \leq \underline{\tau}, \quad m \in [0, 1],$$

où  $\bar{\tau}$  est la durée maximale de la phase de prolifération. L'âge d'une cellule en phase de prolifération varie donc de  $a = 0$  à  $a = \bar{\tau}$ .

Notons que  $\underline{\tau}$ , qui représente le temps minimal que doit passer une cellule en phase de prolifération, peut éventuellement être égal à zéro. Lorsque  $\underline{\tau} > 0$ , les cellules ne peuvent pas se diviser *immédiatement* après leur entrée en phase de prolifération. Cette situation est certainement plus proche de la réalité, les divisions cellulaires trop rapides n'étant observées que lors de cas pathologiques.

Toutes les cellules augmentent leur maturité avec une vitesse  $V(m)$  (définie au chapitre 2, section 2.1), supposée la même dans les deux phases, qui vérifie  $V(0) = 0$ ,  $V(m) > 0$  pour  $m \in (0, 1]$ ,  $V \in \mathcal{C}^1[0, 1]$  et

$$\int_0^m \frac{d\theta}{V(\theta)} = +\infty, \quad \text{pour } m \in (0, 1].$$

Après division, chaque cellule fille entre immédiatement en phase de repos avec un âge  $a = 0$ . Si une cellule mère possède une maturité  $m$  au moment de la cytocinèse, alors nous supposons que chaque cellule fille a une maturité  $g(m)$  à la naissance (voir chapitre 2, section 2.2). Il est assez naturel de supposer que  $g$  est une fonction croissante et continue de  $[0, 1]$  dans lui-même. De plus, nous supposons que  $g \in \mathcal{C}^1[0, 1]$  et que  $g(m) < m$  pour  $m \in (0, 1)$ . Enfin, nous prolongeons  $g^{-1}$  en posant  $g^{-1}(m) = 1$  si  $m > g(1)$ , pour des raisons techniques.

Une cellule pouvant demeurer toute sa vie en phase de repos, la variable âge varie de  $a = 0$  à  $a = +\infty$  dans cette phase. Nous supposons que les cellules quiescentes meurent avec un taux  $\delta$ , qui tient aussi compte de la différenciation cellulaire, et qu'elles sont introduites en phase de prolifération avec un taux  $\beta$  dépendant de la maturité et de la densité totale de cellules au repos ayant un certain niveau de maturité (cf. Sachs [106]).

Nous notons  $p(t, m, a)$  et  $n(t, m, a)$  les densités de populations dans les phases de prolifération et de repos respectivement, au temps  $t \geq 0$ , de maturité  $m$  et d'âge  $a$ .

Chaque phase est décrite par une équation aux dérivées partielles. Ci-après,  $p = p(t, m, a)$  et  $n = n(t, m, a)$ . Les deux équations de conservation sont

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} + \frac{\partial(V(m)p)}{\partial m} = -[\gamma(m) + D(m, a)]p, \quad (3.3)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} + \frac{\partial(V(m)n)}{\partial m} = -[\delta(m) + \beta(m, N(t, m))]n, \quad (3.4)$$

avec les conditions initiales

$$\begin{cases} p(0, m, a) = p_0(m, a), & (m, a) \in [0, 1] \times [0, \bar{\tau}), \\ n(0, m, a) = n_0(m, a), & (m, a) \in [0, 1] \times [0, +\infty). \end{cases} \quad (3.5)$$

Les fonctions  $\gamma$  et  $\delta$  sont supposées positives et continues sur l'intervalle  $[0, 1]$ .

Pour le moment, la fonction  $\beta$  est supposée continue et positive. En fait, comme nous étudions une population cellulaire nous pourrions ne considérer que les solutions positives de (3.3)–(3.4) ; cependant, afin de donner une définition correcte de  $\beta$ , nous supposons que l'application  $x \mapsto \beta(m, x)$  est constante pour  $x \leq 0$ , avec  $\beta(m, x) = \beta(m, 0)$ . Par exemple, Mackey [73] a considéré une fonction  $\beta$  définie par

$$\beta(m, x) = \begin{cases} \frac{a(m)}{x^q + b(m)}, & \text{si } x \geq 0, \\ \frac{a(m)}{b(m)}, & \text{si } x < 0, \end{cases} \quad (3.6)$$

pour  $m \in [0, 1]$ , où  $a$  et  $b$  sont deux fonctions positives et continues sur  $[0, 1]$  et  $q > 0$ .

Le système (3.3)–(3.4) est complété par des conditions aux bords modélisant les flux entre les deux phases.

La première condition,

$$p(t, m, 0) = \int_0^{+\infty} \beta(m, N(t, m))n(t, m, a)da = \beta(m, N(t, m))N(t, m), \quad (3.7)$$

avec

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

représente le flux de cellules quittant la phase de repos pour la phase de prolifération.

La seconde condition,

$$n(t, m, 0) = 2 (g^{-1})'(m) \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} D(g^{-1}(m), a)p(t, g^{-1}(m), a)da, \quad (3.8)$$

décrit le fait, premièrement, que les cellules de maturité  $m$  qui entrent en phase de repos proviennent de la division de cellules mères en phase de prolifération ayant une maturité  $g^{-1}(m)$  et, deuxièmement, que l'âge d'une cellule mère qui se divise est compris entre  $\underline{\tau}$  et  $\bar{\tau}$  et que cette cellule se divise avec un taux  $D$ .

Nous supposons aussi que

$$\lim_{a \rightarrow +\infty} n(t, m, a) = \lim_{a \rightarrow \bar{\tau}} p(t, m, a) = 0, \quad \text{pour } t \geq 0, m \in [0, 1]. \quad (3.9)$$

Nous considérons le flot de maturité  $\chi(s, m) : (-\infty, 0] \times [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  solution de l'équation différentielle ordinaire (voir chapitre 2, section 2.3)

$$\begin{cases} \frac{d\chi}{ds}(s, m) = V(\chi(s, m)), & s \leq 0, \\ \chi(0, m) = m. \end{cases}$$

Le flot  $\chi(s, m)$  vérifie  $\chi(s, 0) = 0$  et  $\chi(s, m) \in (0, 1]$  pour  $s \leq 0$  et  $m \in (0, 1]$ .

En utilisant la méthode des caractéristiques, nous pouvons déterminer les solutions  $p(t, m, a)$  de (3.3). Ceci a été réalisé au chapitre 2, théorème 2.3.3. Nous rappelons ce résultat, en utilisant (3.5) et (3.7) :

$$p(t, m, a) = \begin{cases} p_0(\chi(-t, m), a - t)\xi(t, m)\tilde{D}(t, m, a), & \text{si } t \leq a, \\ \beta(\chi(-a, m), N(t - a, \chi(-a, m))) \times \\ N(t - a, \chi(-a, m))\xi(a, m)\tilde{D}(a, m, a), & \text{si } a < t, \end{cases} \quad (3.10)$$

où

$$\xi(\sigma, m) := \exp \left\{ - \int_0^\sigma (\gamma + V')(\chi(-s, m)) ds \right\}, \quad (3.11)$$

et

$$\tilde{D}(\sigma, m, a) := \exp \left( - \int_{\max\{0, a - \sigma\}}^a D(\chi(s - a, m), s) ds \right). \quad (3.12)$$

Nous posons

$$P(t, m) = \int_0^{\bar{\tau}} p(t, m, a) da, \quad t \geq 0, \quad m \in [0, 1].$$

En intégrant le système (3.3)–(3.4) par rapport à l'âge, nous obtenons un système de deux équations aux dérivées partielles structurées en maturité. Ces résultats sont présentés dans la proposition qui suit.

**Proposition 3.1.1.** *Pour  $m \in [0, 1]$ , les densités de population en phase de prolifération et de repos  $P(t, m)$  et  $N(t, m)$  vérifient*

(i) si  $0 < t \leq \underline{\tau}$ ,

$$\begin{aligned} \frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)P)}{\partial m} &= -\gamma(m)P + \beta(m, N)N \\ &\quad - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} D(m, a)\tilde{D}(t, m, a)\xi(t, m)p_0(\chi(-t, m), a - t)da, \\ \frac{\partial N}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)N)}{\partial m} &= -\delta(m)N - \beta(m, N)N + 2(g^{-1})'(m) \times \\ &\quad \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} D(g^{-1}(m), a)\tilde{D}(t, g^{-1}(m), a)\xi(t, g^{-1}(m))p_0(\Delta(t, m), a - t)da, \end{aligned}$$

(ii) si  $\underline{\tau} < t \leq \bar{\tau}$ ,

$$\begin{aligned} \frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)P)}{\partial m} &= -\gamma(m)P + \beta(m, N)N \\ &\quad - \int_t^{\bar{\tau}} D(m, a)\tilde{D}(t, m, a)\xi(t, m)p_0(\chi(-t, m), a-t)da, \\ &\quad - \int_{\underline{\tau}}^t k(m, a)\xi(a, m)\beta\left(\chi(-a, m), N(t-a, \chi(-a, m))\right)N(t-a, \chi(-a, m))da, \\ \frac{\partial N}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)N)}{\partial m} &= -\delta(m)N - \beta(m, N)N \\ &\quad + 2(g^{-1})'(m) \int_t^{\bar{\tau}} D(g^{-1}(m), a)\tilde{D}(t, g^{-1}(m), a)\xi(t, g^{-1}(m))p_0(\Delta(t, m), a-t)da, \\ &\quad + 2(g^{-1})'(m) \int_{\underline{\tau}}^t k(g^{-1}(m), a)\xi(a, g^{-1}(m))N(t-a, \Delta(a, m)) \times \\ &\quad \quad \quad \beta\left(\Delta(a, m), N(t-a, \Delta(a, m))\right)da, \end{aligned}$$

(iii) si  $\bar{\tau} < t$ ,

$$\begin{aligned} \frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)P)}{\partial m} &= -\gamma(m)P + \beta(m, N)N - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} k(m, a)\xi(a, m) \times \\ &\quad \beta\left(\chi(-a, m), N(t-a, \chi(-a, m))\right)N(t-a, \chi(-a, m))da, \\ \frac{\partial N}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)N)}{\partial m} &= -\delta(m)N - \beta(m, N)N + 2(g^{-1})'(m) \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} k(g^{-1}(m), a) \times \\ &\quad \xi(a, g^{-1}(m))\beta\left(\Delta(a, m), N(t-a, \Delta(a, m))\right)N(t-a, \Delta(a, m))da, \end{aligned}$$

où

$$k(m, a) := D(m, a)\tilde{D}(a, m, a)$$

et

$$\Delta(a, m) := \chi(-a, g^{-1}(m)),$$

et, pour  $t = 0$ ,

$$\begin{cases} P(0, m) &= \int_0^{\bar{\tau}} p_0(m, a)da, \\ N(0, m) &= \int_0^{+\infty} n_0(m, a)da. \end{cases}$$

*Démonstration.* Soient  $t \geq 0$  et  $m \in [0, 1]$  fixés. Nous intégrons le système (3.3)–(3.4) par rapport à l'âge en utilisant (3.7), (3.8) et (3.9). Nous obtenons

$$\begin{aligned} \frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)P)}{\partial m} &= -\gamma(m)P + \beta(m, N)N - \int_0^{\bar{\tau}} D(m, a)p(t, m, a)da, \\ \frac{\partial N}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)N)}{\partial m} &= -\delta(m)N - \beta(m, N)N + 2(g^{-1})'(m) \int_0^{\bar{\tau}} D(g^{-1}(m), a)p(t, g^{-1}(m), a)da. \end{aligned}$$

Ci-dessus,  $N$  et  $P$  représentent respectivement  $N(t, m)$  et  $P(t, m)$ . Il nous faut déterminer

$$\int_0^{\bar{\tau}} D(m, a)p(t, m, a)da$$

pour  $t > 0$  et  $m \in [0, 1]$ . Nous examinons pour cela plusieurs cas.

Premièrement, si  $0 < t \leq \underline{\tau}$ , nous obtenons d'après (3.10)

$$\int_0^{\bar{\tau}} D(m, a)p(t, m, a)da = \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} D(m, a)\tilde{D}(t, m, a)\xi(t, m)p_0(\chi(-t, m), a - t)da.$$

Le même raisonnement nous permet d'écrire, pour  $\underline{\tau} < t \leq \bar{\tau}$ ,

$$\begin{aligned} \int_0^{\bar{\tau}} D(m, a)p(t, m, a)da &= \int_t^{\bar{\tau}} D(m, a)\tilde{D}(t, m, a)\xi(t, m)p_0(\chi(-t, m), a - t)da \\ &+ \int_{\underline{\tau}}^t k(m, a)\xi(a, m)N(t - a, \chi(-a, m)) \times \\ &\quad \beta(\chi(-a, m), N(t - a, \chi(-a, m)))da \end{aligned}$$

et, pour  $\bar{\tau} < t$ ,

$$\begin{aligned} \int_0^{\bar{\tau}} D(m, a)p(t, m, a)da &= \\ \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} k(m, a)\xi(a, m)\beta(\chi(-a, m), N(t - a, \chi(-a, m)))N(t - a, \chi(-a, m))da. \end{aligned}$$

Nous pouvons alors conclure. □

**Lemme 3.1.2.** *L'application  $\Delta : [0, +\infty) \times [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}^+$ , définie pour  $s \geq 0$  et  $m \in [0, 1]$  par*

$$\Delta(s, m) := \chi(-s, g^{-1}(m)),$$

*est décroissante par rapport au temps  $s$ , croissante par rapport à la maturité  $m$ , et vérifie, pour  $m \in (0, 1]$ ,*

$$\Delta(s, m) < m \quad \text{si et seulement si} \quad s > \int_m^{g^{-1}(m)} \frac{d\theta}{V(\theta)}. \quad (3.13)$$

*De plus, pour  $s, \sigma \geq 0$  et  $m \in [0, 1]$ ,*

$$\chi(-\sigma, \Delta(s, m)) = \Delta(s + \sigma, m).$$

*Démonstration.* Les propriétés de monotonie de l'application  $\Delta$  par rapport à chacune de ses variables découlent immédiatement de la définition de  $\Delta$ , et donc des propriétés des courbes caractéristiques.

Soit  $m \in (0, 1]$  fixé. Pour  $s \geq 0$ , nous avons

$$\Delta(s, m) = h^{-1}(h(g^{-1}(m))e^{-s}),$$

où la fonction  $h$  est définie au lemme 2.3.1, par (2.14). Ainsi,

$$\Delta(s, m) < s \quad \text{si et seulement si} \quad e^{-s} < \frac{h(m)}{h(g^{-1}(m))}.$$

Par définition de  $h$ , nous en déduisons (3.13).

Enfin la dernière propriété est la conséquence directe des propriétés des courbes caractéristiques  $\chi$ . Rappelons que pour  $s, \sigma \geq 0$  et  $m \in [0, 1]$  nous avons

$$\chi(-\sigma, \chi(-s, m)) = \chi(-(\sigma + s), m).$$

Le résultat s'en déduit immédiatement par définition de  $\Delta$ .  $\square$

Après intégration, le système d'équations obtenu à la proposition 3.1.1 consiste en un système d'équations hyperboliques dégénéré non-linéaire. Lorsque  $t \leq \underline{\tau}$ , ce système est classique au sens où les résultats d'existence et d'unicité sont connus. Lorsque  $\underline{\tau} < t \leq \bar{\tau}$ , ce système n'est plus autonome mais il peut être résolu par la méthode des pas de manière analogue au précédent.

Nous nous intéressons au système lorsque  $t > \bar{\tau}$ . Dans ce cas, ce système fait apparaître un retard temporel distribué selon un noyau  $k$  à support compact  $[\underline{\tau}, \bar{\tau}]$  ainsi qu'une dépendance non-locale de la variable maturité. Le retard temporel correspond en fait à la durée du cycle cellulaire.

Pour  $s \geq 0$  et  $m \in [0, 1]$ , nous posons

$$\zeta(s, m) = (g^{-1})'(m)k(g^{-1}(m), s)\xi(s, g^{-1}(m)).$$

Le système auquel nous nous intéressons s'écrit alors

$$\begin{aligned} \frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)P)}{\partial m} &= -\gamma(m)P + \beta(m, N)N - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} k(m, a)\xi(a, m) \times \\ &\quad \beta\left(\chi(-a, m), N(t-a, \chi(-a, m))\right)N(t-a, \chi(-a, m))da, \end{aligned} \quad (3.14)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial N}{\partial t} + \frac{\partial(V(m)N)}{\partial m} &= -\delta(m)N - \beta(m, N)N + 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \zeta(a, m) \times \\ &\quad \beta\left(\Delta(a, m), N(t-a, \Delta(a, m))\right)N(t-a, \Delta(a, m))da. \end{aligned} \quad (3.15)$$

Nous pouvons remarquer que les solutions de (3.15) ne dépendent pas des solutions de (3.14), alors que la réciproque n'est pas vraie. En fait, si nous connaissons le comportement des solutions de (3.15), qui décrit le processus de réplication cellulaire, alors nous

pouvons en déduire le comportement des solutions de (3.14). Nous concentrons donc notre étude sur l'équation (3.15).

Dans la section suivante nous démontrons l'existence et l'unicité de solutions faibles de l'équation (3.15). Nous nous intéresserons ensuite à la stabilité de ces solutions.

### 3.2 Existence, unicité et positivité des solutions

Nous notons  $C[0, 1]$  l'espace des fonctions continues sur l'intervalle  $[0, 1]$ , muni de la norme du maximum  $\|\cdot\|$ , définie par

$$\|v\| = \sup_{m \in [0, 1]} |v(m)|, \quad \text{pour } v \in C[0, 1].$$

Considérons l'opérateur linéaire fermé non-borné  $A : D(A) \subset C[0, 1] \rightarrow C[0, 1]$  défini par

$$D(A) = \{u \in C[0, 1] ; u \in C^1(0, 1] \text{ et } \lim_{x \rightarrow 0} V(x)u'(x) = 0\}$$

et

$$Au(x) = \begin{cases} -(\delta(x) + V'(x))u(x) - V(x)u'(x), & \text{si } x \in (0, 1], \\ -(\delta(0) + V'(0))u(0), & \text{si } x = 0. \end{cases} \quad (3.16)$$

La proposition qui suit caractérise l'opérateur  $(A, D(A))$ .

**Proposition 3.2.1.** *L'opérateur  $A$  est le générateur infinitésimal d'un semi-groupe fortement continu (voir annexe B), ou  $C_0$ -semi-groupe,  $(T(t))_{t \geq 0}$  défini sur  $C[0, 1]$  par*

$$(T(t)\psi)(x) = K(t, x)\psi(\chi(-t, x)), \quad \text{pour } \psi \in C[0, 1], t \geq 0 \text{ et } x \in [0, 1],$$

où

$$K(t, x) = \exp \left\{ - \int_0^t (\delta + V')(\chi(-s, x)) ds \right\}.$$

*Démonstration.* La démonstration est semblable à celle de la Proposition 2.4 dans Dyson et al. [44].

Nous considérons l'opérateur  $B : D(B) \subset C[0, 1] \rightarrow C[0, 1]$  défini par  $D(B) = D(A)$  et

$$Bu(x) = \begin{cases} -V(x)u'(x), & \text{si } x \in (0, 1], \\ 0, & \text{si } x = 0. \end{cases} \quad (3.17)$$

Nous avons alors le lemme suivant.

**Lemme 3.2.2.** *L'opérateur  $B$ , défini sur  $D(B)$  par (3.17), est le générateur infinitésimal d'un semi-groupe de contractions linéaire sur  $C[0, 1]$ .*

*Preuve du lemme.* Soient  $w \in C[0, 1]$  et  $\lambda > 0$  donnés. Nous voulons montrer qu'il existe une unique fonction  $u \in D(B)$  telle que

$$(I - \lambda B)u = w,$$

où  $I$  est l'opérateur identité, et que

$$\|u\| \leq \|w\|.$$

Ce problème revient à trouver  $u \in C[0, 1]$  solution de l'équation différentielle

$$\begin{cases} u(x) + \lambda V(x)u'(x) = w(x), & \text{pour } x \in (0, 1], \\ u(0) = w(0). \end{cases} \quad (3.18)$$

Les solutions de cette équation sont les fonctions

$$u(x) = \exp\left(\int_x^1 \frac{ds}{\lambda V(s)}\right) \left[ \varepsilon + \int_1^x \frac{w(s)}{\lambda V(s)} \exp\left(\int_1^s \frac{d\sigma}{\lambda V(\sigma)}\right) ds \right],$$

pour  $x \in (0, 1]$  et  $\varepsilon \in \mathbb{R}$ .

De manière analogue à (2.14), nous définissons la fonction  $h_\lambda$  sur  $[0, 1]$  par

$$h_\lambda(x) = \begin{cases} \exp\left(-\int_x^1 \frac{d\theta}{\lambda V(\theta)}\right), & \text{pour } x \in (0, 1], \\ 0, & \text{pour } x = 0. \end{cases}$$

La fonction  $h_\lambda$  est continue sur  $[0, 1]$  et de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $(0, 1]$ . De plus,

$$h'_\lambda(x) = \frac{h_\lambda(x)}{\lambda V(x)} \quad \text{pour } x \in (0, 1].$$

Ainsi,

$$\int_1^x \frac{h_\lambda(s)}{\lambda V(s)} ds = h_\lambda(x) - h_\lambda(1) = h_\lambda(x) - 1.$$

Nous en déduisons

$$\lim_{x \rightarrow 0} \int_1^x \frac{h_\lambda(s)}{\lambda V(s)} ds = \lim_{x \rightarrow 0} h_\lambda(x) - 1 = -1.$$

Il s'en suit que  $s \mapsto \frac{h_\lambda(s)}{\lambda V(s)} \in L^1(0, 1)$ . Comme  $h_\lambda(0) = 0$ , la fonction  $u$  donnée par

$$u(x) = \frac{1}{h_\lambda(x)} \left[ \varepsilon + \int_1^x \frac{w(s)}{\lambda V(s)} h_\lambda(s) ds \right]$$

est bornée si et seulement si

$$\varepsilon = \int_0^1 \frac{w(s)}{\lambda V(s)} h_\lambda(s) ds.$$

Ainsi, l'unique solution acceptable de (3.18) est

$$\begin{cases} u(x) = \frac{1}{h_\lambda(x)} \int_0^x \frac{w(s)}{\lambda V(s)} h_\lambda(s) ds, & \text{pour } x \in (0, 1], \\ u(0) = w(0). \end{cases}$$

Si  $u \in D(B)$ , alors nous avons  $|u(0)| = |w(0)|$  et

$$|u(x)| \leq \frac{\|w\|}{h_\lambda(x)} \int_0^x \frac{h_\lambda(s)}{\lambda V(s)} = \|w\| \frac{h_\lambda(x) - h_\lambda(0)}{h_\lambda(x)} = \|w\|, \quad \text{pour } x \in (0, 1].$$

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

Finalement, comme  $C^1[0, 1] \subset D(B) \subset C[0, 1]$  et  $C^1[0, 1]$  est dense dans  $C[0, 1]$ , alors  $D(B)$  est dense dans  $C[0, 1]$ . Ceci conclut la démonstration du lemme.  $\square$

Le lemme qui suit permet de caractériser le semi-groupe engendré par  $B$ .

**Lemme 3.2.3.** *Si  $\psi \in D(B)$ , alors*

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{\psi(\chi(-t, x)) - \psi(x)}{t} = B\psi(x), \quad \text{pour } x \in [0, 1].$$

*Preuve du lemme.* Pour  $x = 0$ , le résultat est immédiat puisque  $\psi(\chi(-t, 0)) - \psi(0) = 0$ .

Soit  $x \in (0, 1]$  fixé. Alors nous posons

$$y = \chi(-t, x).$$

Nous obtenons, d'après (2.14),

$$t = \ln \left( \frac{h(x)}{h(y)} \right) = \int_y^x \frac{ds}{V(s)}$$

et donc

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{\psi(\chi(-t, x)) - \psi(x)}{t} = \lim_{y \rightarrow x} \frac{\psi(y) - \psi(x)}{y - x} \times \frac{y - x}{\int_y^x \frac{ds}{V(s)}} = -V(x)\psi'(x).$$

Ceci conclut cette démonstration.  $\square$

Une conséquence immédiate de ce lemme est la suivante : le semi-groupe engendré par l'opérateur  $B$  est défini par

$$(S(t)\psi)(x) = \psi(\chi(-t, x)), \quad \text{pour } \psi \in D(B), t \geq 0, x \in [0, 1].$$

D'après (3.16),

$$Au(x) = -(\delta(x) + V'(x))u(x) + Bu(x), \quad \text{pour } x \in [0, 1],$$

avec  $(\delta + V') \in C[0, 1]$ .

Nous achevons la démonstration grâce au lemme qui suit.

**Lemme 3.2.4.** *Si  $S(t)$  est le semi-groupe engendré par l'opérateur  $B$  dans  $C[0, 1]$ , alors le semi-groupe engendré par l'opérateur  $B + \alpha I$ , où  $\alpha \in C[0, 1]$ , est défini par*

$$(T(t)\psi)(x) = \exp\left(\int_0^t (S(s)\alpha)(x)ds\right) (S(t)\psi)(x),$$

pour  $\psi \in C[0, 1]$ ,  $t \geq 0$ ,  $x \in [0, 1]$ .

*Preuve du lemme.* Soient  $\psi \in C[0, 1]$ ,  $t \geq 0$  et  $x \in [0, 1]$ . Nous avons

$$\begin{aligned} \frac{(T(t)\psi)(x) - \psi(x)}{t} &= \frac{1}{t} \left[ \exp\left(\int_0^t (S(s)\alpha)(x)ds\right) (S(t)\psi)(x) - \psi(x) \right], \\ &= \frac{1}{t} \exp\left(\int_0^t (S(s)\alpha)(x)ds\right) (S(t)\psi)(x) \\ &\quad - \frac{1}{t} \exp\left(\int_0^t (S(s)\alpha)(x)ds\right) \psi(x) \\ &\quad + \frac{1}{t} \exp\left(\int_0^t (S(s)\alpha)(x)ds\right) \psi(x) \\ &\quad - \frac{1}{t} \psi(x), \end{aligned}$$

d'où

$$\begin{aligned} \frac{(T(t)\psi)(x) - \psi(x)}{t} &= \exp\left(\int_0^t (S(s)\alpha)(x)ds\right) \left(\frac{(S(t)\psi)(x) - \psi(x)}{t}\right) \\ &\quad + \frac{1}{t} \left(\exp\left(\int_0^t (S(s)\alpha)(x)ds\right) \psi(x) - \psi(x)\right). \end{aligned}$$

En passant à la limite lorsque  $t \rightarrow 0^+$ , nous avons

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \exp\left(\int_0^t (S(s)\alpha)(x)ds\right) \left(\frac{(S(t)\psi)(x) - \psi(x)}{t}\right) = B\psi(x)$$

et

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{1}{t} \left(\exp\left(\int_0^t (S(s)\alpha)(x)ds\right) \psi(x) - \psi(x)\right) = (\alpha S(0))(x) = (\alpha I)(x).$$

Nous obtenons bien le résultat souhaité.  $\square$

En conclusion, nous déduisons de ce dernier lemme que l'opérateur  $A$  est le générateur du semi-groupe  $T(t)$ , et la démonstration est terminée.  $\square$

Nous obtenons alors une formulation intégrée de l'équation (3.15) en utilisant une formule de variation de la constante :

$$N(t, m) = \varphi(\bar{\tau}, \chi(-(t - \bar{\tau}), m)) K(t - \bar{\tau}, m) + G(N)(t, m) - J(N)(t, m), \quad (3.19)$$

pour  $t \geq \bar{\tau}$  et  $m \in [0, 1]$ , et

$$N(t, m) = \varphi(t, m), \quad \text{pour } t \in [0, \bar{\tau}], \quad (3.20)$$

où  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ , l'espace des fonctions continues sur  $[0, \bar{\tau}] \times [0, 1]$ , muni de la norme du maximum. La fonction  $\varphi$  est en fait solution du problème défini à la proposition 3.1.1, pour  $t \in [0, \bar{\tau}]$ , et dépend donc des conditions initiales  $n_0$  et  $p_0$ . Les applications  $G$  et  $J$  sont définies par

$$G(N)(t, m) = 2 \int_{\bar{\tau}}^t K(t-s, m) \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \zeta(a, \chi(-(t-s), m)) N(s-a, \Delta(a, \chi(-(t-s), m))) \times \beta(\Delta(a, \chi(-(t-s), m)), N(s-a, \Delta(a, \chi(-(t-s), m)))) da \right) ds,$$

et

$$J(N)(t, m) = \int_{\bar{\tau}}^t K(t-s, m) \beta(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))) N(s, \chi(-(t-s), m)) ds,$$

pour  $t \geq \bar{\tau}$  et  $m \in [0, 1]$ .

**Théorème 3.2.5.** *Supposons que  $\underline{\tau} > 0$  et qu'il existe  $L \geq 0$  tel que pour tout  $m \in [0, 1]$  et tous  $x_1, x_2 \geq 0$*

$$|x_1 \beta(m, x_1) - x_2 \beta(m, x_2)| \leq L|x_1 - x_2|. \quad (3.21)$$

*Alors, pour toute donnée initiale  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ , le problème (3.19)–(3.20) possède une unique solution qui est continue, et positive si la condition initiale est positive.*

*Démonstration.* Soit  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$  donnée. Soient  $t \in [0, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  et  $m \in [0, 1]$  fixés. Nous considérons une suite  $(N_n)_{n \in \mathbb{N}}$  définie de la façon suivante : si  $t \in [0, \bar{\tau}]$  alors

$$N_n(t, m) = \varphi(t, m),$$

et si  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  alors

$$\begin{cases} N_0(t, m) &= \varphi(\bar{\tau}, \chi(-(t-\bar{\tau}), m)) K(t-\bar{\tau}, m) + G(\varphi)(t, m), \\ N_n(t, m) &= N_0(t, m) + J(N_{n-1})(t, m). \end{cases}$$

Nous obtenons alors

$$|N_1(t, m) - N_0(t, m)| = |J(N_0)(t, m)|.$$

Les fonctions  $\delta$  et  $V'$  étant continues sur  $[0, 1]$ , l'application  $K$  est continue sur  $[0, +\infty) \times [0, 1]$  et donc bornée sur  $[\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}] \times [0, 1]$ . Notons

$$\alpha = \max_{(t, m) \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}] \times [0, 1]} |K(t, m)|.$$

Alors

$$\begin{aligned} |N_1(t, m) - N_0(t, m)| &\leq \alpha \int_{\bar{\tau}}^t \left| \beta(\chi(-(t-s), m), N_0(s, \chi(-(t-s), m))) \right| \times \\ &\quad |N_0(s, \chi(-(t-s), m))| ds, \\ &\leq \alpha L \int_{\bar{\tau}}^t |N_0(s, \chi(-(t-s), m))| ds. \end{aligned}$$

Comme  $\varphi$ ,  $K$  et  $G(\varphi)$  sont continues,  $N_0$  est continue sur  $[\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}] \times [0, 1]$  et il existe  $M \geq 0$  tel que

$$|N_0(t, m)| \leq M,$$

pour tout  $m \in [0, 1]$  et  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$ . Ainsi

$$|N_1(t, m) - N_0(t, m)| \leq M\alpha L(t - \bar{\tau}).$$

Montrons par récurrence le résultat suivant :

$$(\mathbf{H}_n) \quad |N_n(t, m) - N_{n-1}(t, m)| \leq M(\alpha L)^n \frac{(t - \bar{\tau})^n}{n!}.$$

La relation est vraie pour  $n = 1$ , nous venons de le vérifier. Supposons  $(\mathbf{H}_n)$  satisfaite et montrons que  $(\mathbf{H}_{n+1})$  est réalisée. Nous avons

$$|N_{n+1}(t, m) - N_n(t, m)| = |J(N_n)(t, m) - J(N_{n-1})(t, m)|,$$

donc, en utilisant (3.21),

$$|N_{n+1}(t, m) - N_n(t, m)| \leq \alpha L \int_{\bar{\tau}}^t |N_n(s, \chi(-(t-s), m)) - N_{n-1}(s, \chi(-(t-s), m))| ds.$$

En utilisant l'hypothèse de récurrence, nous obtenons

$$\begin{aligned} |N_{n+1}(t, m) - N_n(t, m)| &\leq M(\alpha L)^{n+1} \int_{\bar{\tau}}^t \frac{(s - \bar{\tau})^n}{n!} ds, \\ &\leq M(\alpha L)^{n+1} \frac{(t - \bar{\tau})^{n+1}}{(n+1)!}. \end{aligned}$$

Nous obtenons bien le résultat escompté.

Par conséquent,  $N := \lim_{n \rightarrow \infty} N_n$  existe uniformément sur  $[\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  et est continue.

Montrons que  $N$  est solution de (3.19) pour  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  et  $m \in [0, 1]$ , c'est-à-dire

$$N(t, m) = N_0(t, m) + J(N)(t, m),$$

car  $G(N)(t, m) = G(\varphi)(t, m)$  pour tout  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  et tout  $m \in [0, 1]$ . En effet, si  $a \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}]$  et  $s \in [\bar{\tau}, t]$  alors  $s - a \in [0, t - \underline{\tau}] \subset [0, \bar{\tau}]$  et donc

$$N(s - a, \Delta(a, m)) = \varphi(s - a, \Delta(a, m)), \quad \text{pour tout } m \in [0, 1].$$

Posons

$$v(t, m) = |N(t, m) - N_0(t, m) - J(N)(t, m)|,$$

pour  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  et  $m \in [0, 1]$ , et montrons que  $v \equiv 0$ .

En remarquant que

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

nous pouvons écrire

$$\begin{aligned}
v(t, m) &\leq |N(t, m) - N_{n+1}(t, m)| + |J(N_n)(t, m) - J(N)(t, m)|, \\
&\leq |N(t, m) - N_{n+1}(t, m)| \\
&\quad + \alpha L \int_{\bar{\tau}}^t |N_n(s, \chi(-(t-s), m)) - N(s, \chi(-(t-s), m))| ds, \\
&\leq \sum_{p=n+1}^{\infty} |N_{p+1}(t, m) - N_p(t, m)| \\
&\quad + \alpha L \int_{\bar{\tau}}^t \sum_{p=n}^{\infty} |N_{p+1}(s, \chi(-(t-s), m)) - N_p(s, \chi(-(t-s), m))| ds, \\
&\leq M \sum_{p=n+1}^{\infty} (\alpha L)^{p+1} \frac{(t - \bar{\tau})^{p+1}}{(p+1)!} + M \alpha L \sum_{p=n}^{\infty} \int_{\bar{\tau}}^t (\alpha L)^{p+1} \frac{(s - \bar{\tau})^{p+1}}{(p+1)!} ds, \\
&\leq M \sum_{p=n+1}^{\infty} (\alpha L)^{p+1} \frac{(t - \bar{\tau})^{p+1}}{(p+1)!} + M \sum_{p=n}^{\infty} (\alpha L)^{p+2} \frac{(t - \bar{\tau})^{p+2}}{(p+2)!}, \\
&\leq 2M \sum_{p=n+1}^{\infty} (\alpha L)^{p+1} \frac{(t - \bar{\tau})^{p+1}}{(p+1)!}.
\end{aligned}$$

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

$$v(t, m) = 0, \quad \text{pour } t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}] \text{ et } m \in [0, 1].$$

Ainsi  $N(t, m)$  est solution de (3.19) pour  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  et  $m \in [0, 1]$ .

Montrons que  $N$  est unique.

Soit  $Z(t, m)$  une autre solution de (3.19) sur  $[\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}] \times [0, 1]$ ; alors  $Z$  vérifie, pour  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  et  $m \in [0, 1]$ ,

$$Z(t, m) = N_0(t, m) + J(Z)(t, m).$$

Ainsi

$$\begin{aligned}
|N(t, m) - Z(t, m)| &= |J(N)(t, m) - J(Z)(t, m)|, \\
&\leq \alpha L \int_{\bar{\tau}}^t |N(s, \chi(-(t-s), m)) \\
&\quad - Z(s, \chi(-(t-s), m))| ds. \tag{3.22}
\end{aligned}$$

Pour  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  et  $m \in [0, 1]$  nous posons

$$w(\sigma) = |N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) - Z(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m))|, \quad \sigma \in [\bar{\tau}, t].$$

Alors

$$\begin{aligned}
w(\sigma) &= |J(N)(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) - J(Z)(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m))|, \\
&\leq \alpha L \int_{\bar{\tau}}^{\sigma} \left| N(s, \chi(-(\sigma-s), \chi(-(t-\sigma), m))) \right. \\
&\quad \left. - Z(s, \chi(-(\sigma-s), \chi(-(t-\sigma), m))) \right| ds, \\
&\leq \alpha L \int_{\bar{\tau}}^{\sigma} |N(s, \chi(-(t-s), m)) - Z(s, \chi(-(t-s), m))| ds, \\
&\leq \alpha L \int_{\bar{\tau}}^{\sigma} w(s) ds.
\end{aligned}$$

D'après le lemme de Gronwall,  $w(\sigma) = 0$  pour tout  $\sigma \in [\bar{\tau}, t]$ . Nous en déduisons que

$$N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) = Z(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \quad \text{pour } \sigma \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}].$$

D'après (3.22),  $N(t, m) = Z(t, m)$ , pour  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  et  $m \in [0, 1]$ . Le problème (3.19)–(3.20) possède donc une unique solution sur  $[0, \bar{\tau} + \underline{\tau}] \times [0, 1]$  qui est continue. Notons  $N^*$  cette solution.

En utilisant une nouvelle suite, toujours notée  $(N_n)_{n \in \mathbb{N}}$  et définie de la façon suivante : pour  $m \in [0, 1]$ , si  $t \in [0, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  alors  $N_n(t, m) = N^*(t, m)$ , et si  $t \in [\bar{\tau} + \underline{\tau}, \bar{\tau} + 2\underline{\tau}]$  alors

$$\begin{cases} N_0(t, m) &= \varphi(\bar{\tau}, \chi(-(t-\bar{\tau}), m))K(t-\bar{\tau}, m) + G(N^*)(t, m), \\ N_n(t, m) &= N_0(t, m) + J(N_{n-1})(t, m), \end{cases}$$

nous montrons de la même manière que le problème (3.19)–(3.20) possède une unique solution, continue, sur  $[0, \bar{\tau} + 2\underline{\tau}] \times [0, 1]$ . Par la méthode des pas, l'existence et l'unicité d'une solution continue sur  $[0, +\infty) \times [0, 1]$  sont établies.

Si  $\varphi \geq 0$  sur  $[0, \bar{\tau}] \times [0, 1]$ , alors la fonction  $N_0$  est positive sur  $[0, \bar{\tau} + \underline{\tau}] \times [0, 1]$  et donc  $N_1$  est aussi positive. Nous obtenons ainsi, par récurrence, que la suite  $(N_n)_{n \in \mathbb{N}}$  est positive sur  $[0, \bar{\tau} + \underline{\tau}] \times [0, 1]$ . L'unique solution du problème (3.19)–(3.20), définie par  $N^* = \lim_{n \rightarrow +\infty} N_n$ , est donc positive sur  $[0, \bar{\tau} + \underline{\tau}] \times [0, 1]$ . Le même raisonnement nous permet d'obtenir la positivité de l'unique solution de (3.19)–(3.20) pour  $t \geq 0$  et  $m \in [0, 1]$ .  $\square$

### 3.3 Stabilité locale

Nous nous intéressons à présent à la stabilité locale de la solution triviale  $N \equiv 0$  de (3.15), ou de sa version intégrée (3.19). Nous rappelons tout d'abord une définition.

**Définition 3.3.1 (Stabilité locale).** *Soit  $\Omega$  un sous-ensemble de  $C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ . Une solution  $\bar{N}$  de (3.19), de condition initiale  $\bar{\varphi}$ , est dite localement stable sur  $\Omega$  si pour*

tout  $\varepsilon > 0$  il existe  $\mu = \mu(\varepsilon) > 0$  tel que, si  $\varphi \in \Omega$  et  $\|\varphi - \bar{\varphi}\| < \mu$ , alors

$$|N^\varphi(t, m) - \bar{N}(t, m)| < \varepsilon$$

pour tout  $(t, m) \in [\bar{\tau}, +\infty) \times [0, 1]$ . Cette solution  $\bar{N}$  est dite localement exponentiellement stable sur  $\Omega$  s'il existe  $\varepsilon > 0$  tel que, si  $\varphi \in \Omega$  et  $\|\varphi - \bar{\varphi}\| < \varepsilon$ , alors il existe  $c > 0$  et  $d > 0$  tels que pour tout  $(t, m) \in [\bar{\tau}, +\infty) \times [0, 1]$ ,

$$|N^\varphi(t, m) - \bar{N}(t, m)| \leq ce^{-d(t-\bar{\tau})}.$$

La solution sera dite localement stable (respectivement localement exponentiellement stable) si  $\Omega = C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ .

Nous supposons dans toute cette section que l'application  $x \mapsto x\beta(m, x)$ , définie sur  $\mathbb{R}$ , est lipschitzienne au voisinage de zéro pour tout  $m \in [0, 1]$ , c'est-à-dire qu'il existe  $L \geq 0$  et  $\varepsilon > 0$  tels que

$$|x\beta(m, x) - y\beta(m, y)| \leq L|x - y|, \quad |x|, |y| \leq \varepsilon. \quad (3.23)$$

Par exemple, si la fonction  $\beta$  est définie par (3.6), alors l'application  $x \in \mathbb{R} \mapsto x\beta(m, x)$  est lipschitzienne sur  $\mathbb{R}$  et une constante de Lipschitz est donnée par

$$L = \sup_{m \in [0, 1]} \frac{a(m)}{b(m)}.$$

Dans la suite,  $I$  et  $\tilde{\zeta}$  représentent les quantités

$$I := \inf_{m \in [0, 1]} (\delta(m) + V'(m)) \quad \text{et} \quad \tilde{\zeta} := \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \hat{\zeta}(a) da,$$

où

$$\hat{\zeta}(a) := \sup_{m \in [0, 1]} |\zeta(a, m)|$$

et  $\zeta(a, m)$  est défini à la section précédente. Nous obtenons alors le résultat d'invariance suivant. Ce résultat est un premier pas pour obtenir la stabilité locale.

**Proposition 3.3.2.** *Supposons que  $L(2\tilde{\zeta}+1) < I$ . Si  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$  vérifie  $\|\varphi\| \leq \varepsilon$ , où  $\varepsilon$  est donné par (3.23), alors la solution  $N^\varphi$  de (3.19)–(3.20) vérifie*

$$|N^\varphi(t, m)| \leq \varepsilon,$$

pour  $(t, m) \in [\bar{\tau}, +\infty) \times [0, 1]$ .

*Démonstration.* D'après l'hypothèse principale de cette proposition, il est clair que  $I > 0$ .

Soit  $\varepsilon > 0$  donné par (3.23) et  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$  telle que  $\|\varphi\| \leq \varepsilon$ . Nous définissons une suite  $(N_n)_{n \in \mathbb{N}}$  par

$$N_0(t, m) = \begin{cases} \varphi(\bar{\tau}, \chi(-(t - \bar{\tau}), m))K(t - \bar{\tau}, m), & \text{si } t \geq \bar{\tau}, \\ \varphi(t, m), & \text{si } t \in [0, \bar{\tau}], \end{cases} \quad (3.24)$$

et, pour  $n \geq 1$ ,

$$N_n(t, m) = \begin{cases} N_0(t, m) + G(N_{n-1})(t, m) - J(N_{n-1})(t, m), & \text{si } t \geq \bar{\tau}, \\ \varphi(t, m), & \text{si } t \in [0, \bar{\tau}]. \end{cases} \quad (3.25)$$

Comme  $\chi(-(t - \bar{\tau}), m) \in [0, 1]$ , alors

$$|\varphi(\bar{\tau}, \chi(-(t - \bar{\tau}), m))| \leq \varepsilon.$$

De plus

$$|K(t - \bar{\tau}, m)| \leq e^{-I(t - \bar{\tau})},$$

donc

$$|N_0(t, m)| \leq \varepsilon e^{-I(t - \bar{\tau})} \leq \varepsilon. \quad (3.26)$$

Soit  $T > \bar{\tau}$  fixé. Nous montrons par récurrence que pour tout  $n \in \mathbb{N}$  et tout  $(t, m) \in [\bar{\tau}, T] \times [0, 1]$ ,

$$|N_n(t, m)| \leq \varepsilon. \quad (3.27)$$

Pour  $n = 0$ , le résultat est obtenu en (3.26). Supposons que (3.27) est vraie pour  $n \geq 0$ .

Alors

$$|N_{n+1}(t, m)| \leq |N_0(t, m)| + |G(N_n)(t, m)| + |J(N_n)(t, m)|,$$

avec

$$|G(N_n)(t, m)| \leq 2\tilde{\zeta}\varepsilon L \int_{\bar{\tau}}^t e^{-I(t-s)} ds,$$

et

$$|J(N_n)(t, m)| \leq \varepsilon L \int_{\bar{\tau}}^t e^{-I(t-s)} ds.$$

Ainsi

$$\begin{aligned} |N_{n+1}(t, m)| &\leq \varepsilon \left( e^{-I(t - \bar{\tau})} + L(1 + 2\tilde{\zeta}) \int_{\bar{\tau}}^t e^{-I(t-s)} ds \right) \\ &\leq \varepsilon \left( e^{-I(t - \bar{\tau})} + L(1 + 2\tilde{\zeta}) \frac{1 - e^{-I(t - \bar{\tau})}}{I} \right). \end{aligned}$$

Nous posons

$$\alpha = \frac{L(2\tilde{\zeta} + 1)}{I}.$$

En remarquant que  $\alpha < 1$ , nous obtenons

$$\begin{aligned} |N_{n+1}(t, m)| &\leq \varepsilon \left( e^{-I(t-\bar{\tau})} (1 - \alpha) + \alpha \right), \\ &\leq \varepsilon ((1 - \alpha) + \alpha). \end{aligned}$$

Nous en déduisons

$$|N_{n+1}(t, m)| \leq \varepsilon.$$

Ainsi (3.27) est vraie pour tout  $n \in \mathbb{N}$ . En remarquant que la suite  $(N_n)_{n \in \mathbb{N}}$  converge uniformément vers  $N^\varphi$  pour  $(t, m) \in [\bar{\tau}, T] \times [0, 1]$ , nous concluons

$$|N^\varphi(t, m)| \leq \varepsilon,$$

pour tout  $t \in [\bar{\tau}, T]$  et  $m \in [0, 1]$ . Ce résultat étant vrai pour tout  $T > \bar{\tau}$ , il est vrai pour  $t \geq \bar{\tau}$  et la démonstration est terminée.  $\square$

La condition  $L(2\tilde{\zeta} + 1) < I$ , utilisée dans la proposition 3.3.2, décrit une situation où le taux d'introduction en phase de prolifération est faible ( $L$  petit) ou bien le cas où les taux de mortalité  $\delta$  et  $\gamma$  sont élevés ( $I$  est alors grand et  $\tilde{\zeta}$  petit). Il s'agit d'une situation où la mortalité est plus importante que la « natalité ». Sous cette condition, nous établissons la stabilité locale exponentielle de la solution triviale de (3.19) dans le théorème qui suit.

**Théorème 3.3.3.** *Si  $L(2\tilde{\zeta} + 1) < I$ , alors la solution triviale  $N \equiv 0$  de (3.19) est localement exponentiellement stable.*

*Démonstration.* Soit  $\varepsilon > 0$  donné par (3.23) et  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$  telle que

$$\|\varphi\| \leq \varepsilon,$$

et soit  $T > \bar{\tau}$  fixé. Nous considérons la suite définie par (3.24)–(3.25). De la démonstration de la proposition 3.3.2, il suit que pour tout  $n \in \mathbb{N}$  et  $(t, m) \in [\bar{\tau}, T] \times [0, 1]$ ,

$$|N_n(t, m)| \leq \varepsilon.$$

Comme l'application

$$\rho \in [0, I] \mapsto \frac{I - \rho}{1 + 2\tilde{\zeta}e^{\rho\bar{\tau}}}$$

est continue sur  $[0, I]$  et atteint son maximum en  $\rho = 0$ , il existe  $\rho \in (0, I)$  tel que

$$L < \frac{I - \rho}{1 + 2\tilde{\zeta}e^{\rho\bar{\tau}}} < \frac{I}{2\tilde{\zeta} + 1}.$$

En utilisant les mêmes arguments que ceux de la démonstration de la proposition 3.3.2, nous obtenons

$$|N_0(t, m)| \leq \varepsilon e^{-I(t-\bar{\tau})} \leq \varepsilon e^{-\rho(t-\bar{\tau})} \leq \varepsilon.$$

Les estimations

$$|N_1(t, m) - N_0(t, m)| \leq |G(N_0)(t, m)| + |J(N_0)(t, m)|,$$

avec

$$\begin{aligned} |J(N_0)(t, m)| &\leq L \int_{\bar{\tau}}^t |N_0(s, \chi(-(t-s), m))| e^{-I(t-s)} ds, \\ &\leq \varepsilon L \int_{\bar{\tau}}^t e^{-I(t-s)} e^{-\rho(s-\bar{\tau})} ds, \\ &\leq \varepsilon L e^{-It} e^{\rho\bar{\tau}} \int_{\bar{\tau}}^t e^{(I-\rho)s} ds, \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} |G(N_0)(t, m)| &\leq 2L \int_{\bar{\tau}}^t \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \hat{\zeta}(a) |N_0(s-a, \Delta(a, \chi(-(t-s), m)))| da \right) e^{-I(t-s)} ds, \\ &\leq 2\varepsilon L \int_{\bar{\tau}}^t e^{-I(t-s)} \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \hat{\zeta}(a) e^{-\rho(s-a-\bar{\tau})} da \right) ds, \\ &\leq 2\tilde{\zeta}\varepsilon L \int_{\bar{\tau}}^t e^{-I(t-s)} e^{-\rho(s-2\bar{\tau})} ds, \\ &\leq 2\tilde{\zeta}\varepsilon L e^{-It} e^{2\rho\bar{\tau}} \int_{\bar{\tau}}^t e^{(I-\rho)s} ds, \end{aligned}$$

nous permettent d'obtenir

$$|N_1(t, m) - N_0(t, m)| \leq \varepsilon L e^{-It} e^{\rho\bar{\tau}} \left[ 1 + 2\tilde{\zeta} e^{\rho\bar{\tau}} \right] \int_{\bar{\tau}}^t e^{(I-\rho)s} ds.$$

Remarquons que

$$\begin{aligned} e^{-It} e^{\rho\bar{\tau}} \int_{\bar{\tau}}^t e^{(I-\rho)s} ds &= e^{-It} e^{\rho\bar{\tau}} \frac{e^{(I-\rho)t} - e^{(I-\rho)\bar{\tau}}}{I-\rho}, \\ &= e^{(\rho-I)t} e^{\rho(\bar{\tau}-t)} \frac{e^{(I-\rho)t} - e^{(I-\rho)\bar{\tau}}}{I-\rho}, \\ &= e^{-\rho(t-\bar{\tau})} \frac{1 - e^{(I-\rho)(\bar{\tau}-t)}}{I-\rho}, \\ &\leq \frac{1}{I-\rho} e^{-\rho(t-\bar{\tau})}. \end{aligned}$$

En conséquence

$$|N_1(t, m) - N_0(t, m)| \leq \varepsilon L \theta e^{-\rho(t-\bar{\tau})},$$

où

$$\theta = \frac{1 + 2\tilde{\zeta} e^{\rho\bar{\tau}}}{I-\rho}.$$

Par récurrence, nous montrons que pour tout  $n \geq 1$  et tout  $(t, m) \in [\bar{\tau}, T] \times [0, 1]$ ,

$$|N_n(t, m) - N_{n-1}(t, m)| \leq \varepsilon (L\theta)^n e^{-\rho(t-\bar{\tau})}. \quad (3.28)$$

Supposons que (3.28) est vraie pour  $n \geq 1$ ; alors pour tout  $(t, m) \in [\bar{\tau}, T] \times [0, 1]$

$$|N_{n+1}(t, m) - N_n(t, m)| \leq |(G(N_n) - G(N_{n-1}))(t, m)| + |(J(N_n) - J(N_{n-1}))(t, m)|,$$

avec

$$\begin{aligned} |(G(N_n) - G(N_{n-1}))(t, m)| &\leq 2L \int_{\bar{\tau}}^t \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \hat{\zeta}(a) |N_n(s - a, \Delta(a, \chi(-(t - s), m))) \right. \\ &\quad \left. - N_{n-1}(s - a, \Delta(a, \chi(-(t - s), m)))| da \right) e^{-I(t-s)} ds, \\ &\leq 2\varepsilon L^{n+1} \theta^n \int_{\bar{\tau}}^t e^{-I(t-s)} \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \hat{\zeta}(a) e^{-\rho(s-a-\bar{\tau})} da \right) ds, \\ &\leq 2\tilde{\zeta} \varepsilon L^{n+1} \theta^n \int_{\bar{\tau}}^t e^{-I(t-s)} e^{-\rho(s-2\bar{\tau})} ds, \\ &\leq 2\tilde{\zeta} \varepsilon L^{n+1} \theta^n e^{2\rho\bar{\tau}} e^{-It} \int_{\bar{\tau}}^t e^{(I-\rho)s} ds, \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} |(J(N_n) - J(N_{n-1}))(t, m)| &\leq L \int_{\bar{\tau}}^t |N_n(s, \chi(-(t - s), m)) \\ &\quad - N_{n-1}(s, \chi(-(t - s), m))| e^{-I(t-s)} ds, \\ &\leq \varepsilon L^{n+1} \theta^n \int_{\bar{\tau}}^t e^{-I(t-s)} e^{-\rho(s-\bar{\tau})} ds, \\ &\leq \varepsilon L^{n+1} \theta^n e^{\rho\bar{\tau}} e^{-It} \int_{\bar{\tau}}^t e^{(I-\rho)s} ds. \end{aligned}$$

Nous obtenons donc

$$\begin{aligned} |N_{n+1}(t, m) - N_n(t, m)| &\leq \varepsilon L^{n+1} \theta^n e^{\rho\bar{\tau}} e^{-It} \left[ 1 + 2\tilde{\zeta} e^{\rho\bar{\tau}} \right] \int_{\bar{\tau}}^t e^{(I-\rho)s} ds, \\ &\leq \varepsilon (L\theta)^{n+1} e^{-\rho(t-\bar{\tau})}. \end{aligned}$$

Cela signifie que (3.28) est vraie pour  $n \geq 1$ . Nous obtenons alors, pour tout  $(t, m) \in [\bar{\tau}, T] \times [0, 1]$ ,

$$\begin{aligned} |N_n(t, m)| &\leq \sum_{i=1}^n |N_i(t, m) - N_{i-1}(t, m)| + |N_0(t, m)|, \\ &\leq \sum_{i=1}^n \varepsilon (L\theta)^i e^{-\rho(t-\bar{\tau})} + \varepsilon e^{-\rho(t-\bar{\tau})}, \\ &\leq \varepsilon e^{-\rho(t-\bar{\tau})} \left( 1 + L\theta + \dots + (L\theta)^n \right). \end{aligned}$$

Comme  $L\theta < 1$ , nous concluons que pour  $t \in [\bar{\tau}, T]$  et  $m \in [0, 1]$

$$|N^\varphi(t, m)| \leq \frac{\varepsilon}{1 - L\theta} e^{-\rho(t-\bar{\tau})}.$$

Ce résultat est vrai pour tout  $T > \bar{\tau}$ . Il est donc vrai pour  $t \geq \bar{\tau}$ , et le théorème est démontré.  $\square$

### 3.4 La population de cellules souches immatures

Nous nous intéressons dans cette section au comportement de la population de cellules souches hématopoïétiques immatures, c'est-à-dire les cellules de maturité  $m = 0$ , et principalement au comportement asymptotique de cette population. Cette étude est motivée par les résultats de la section suivante.

Soit  $N^\varphi$  une solution du problème (3.15) et (3.20), de condition initiale  $\varphi \in \mathcal{D}(A)$ . Nous savons alors que

$$\lim_{m \rightarrow 0} V(m) \frac{\partial}{\partial m} N^\varphi(t, m) = 0.$$

Ainsi, la fonction  $x$  définie pour tout  $t \geq 0$  par

$$x(t) = N^\varphi(t, 0)$$

est une solution de l'équation différentielle à retard

$$\frac{dx}{dt}(t) = -I_0 x(t) - \beta_0(x(t))x(t) + 2 \int_{\tau}^{\bar{\tau}} Z(a) \beta_0(x(t-a))x(t-a) da, \quad (3.29)$$

pour  $t \geq \bar{\tau}$ , et

$$x(t) = \psi(t) := \varphi(t, 0), \quad \text{pour } t \in [0, \bar{\tau}], \quad (3.30)$$

avec

$$\begin{cases} I_0 & := \delta(0) + V'(0), \\ \beta_0(x) & := \beta(0, x), \quad \text{pour tout } x \in \mathbb{R}, \\ Z(a) & := \zeta(a, 0). \end{cases}$$

Les fonctions  $\delta$  et  $V$  étant positives, avec  $V(0) = 0$ , il est clair que  $I_0 \geq 0$ .

L'équation (3.29) est étudiée en détails au chapitre 5, dans le cadre plus général de l'étude d'un système d'équations différentielles avec un retard distribué. Tous les résultats dont nous avons besoin sont alors démontrés. Cependant, par souci de cohésion, nous rappelons ces résultats ci-après et nous donnons parfois une idée de leur démonstration. Les preuves complètes sont présentées au chapitre 5.

Comme  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ , alors  $\psi \in C[0, \bar{\tau}]$ , où  $C[0, \bar{\tau}]$  est l'espace des fonctions continues sur  $[0, \bar{\tau}]$ . Sous des conditions classiques de Lipschitz sur la fonction  $\beta_0$ , nous pouvons obtenir l'existence et l'unicité de solutions de (3.29), comme cela est présenté par Hale et Verduyn Lunel [56]. Nous renvoyons aussi aux résultats présentés dans l'annexe A.

Nous supposons à présent, de manière similaire à [73] et de façon naturelle, que la fonction  $\beta_0$  est décroissante pour  $x \geq 0$  et vérifie

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} \beta_0(x) = 0.$$

Une première propriété des solutions du problème (3.29)–(3.30) est énoncée dans la proposition qui suit.

**Proposition 3.4.1.** *Soit  $\psi \in C[0, \bar{\tau}]$ . Si  $\psi$  est positive sur  $[0, \bar{\tau}]$ , alors l'unique solution de (3.29) de condition initiale  $\psi$ , notée  $x^\psi$ , est positive sur  $[\bar{\tau}, +\infty)$ .*

*Démonstration.* La démonstration se fait à l'aide d'un raisonnement par l'absurde (cf. proposition 5.2.3).  $\square$

Comme nous étudions une population de cellules, il est plus intéressant de considérer des conditions initiales positives. Nous introduisons l'ensemble

$$C^+ = \{ \psi \in C[0, \bar{\tau}] ; \psi(t) \geq 0, \text{ pour } t \in [0, \bar{\tau}] \}.$$

La stabilité globale de la population de cellules immatures est établie dans le théorème suivant, sous la condition que le taux de disparition  $I_0$  est plus élevé que les taux de production  $\beta_0$  et  $Z$  des cellules.

**Théorème 3.4.2.** *Supposons que*

$$\left( 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} Z(a) da - 1 \right) \beta_0(0) < I_0.$$

*Alors la solution triviale  $x \equiv 0$  de l'équation (3.29) est asymptotiquement stable sur l'ensemble  $C^+$ , c'est-à-dire que pour tout  $\psi \in C^+$*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x^\psi(t) = 0.$$

*Démonstration.* Nous obtenons la stabilité asymptotique de la solution triviale de (3.29) en utilisant une fonction de Lyapunov (cf. annexe A, ou bien Hale [57]).

Définissons deux fonctions  $\lambda$  et  $\Lambda$  par

$$\lambda(x) = x\beta_0(x) \quad \text{et} \quad \Lambda(x) = \int_0^x \lambda(s) ds,$$

pour  $x \geq 0$ . Soit  $H : C^+ \rightarrow \mathbb{R}$  l'application définie pour  $\psi \in C^+$  par

$$H(\psi) = \Lambda(\psi(\bar{\tau})) + \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} Z(a) \left( \int_{\bar{\tau}-a}^{\bar{\tau}} \lambda^2(\psi(\theta)) d\theta \right) da.$$

Nous montrons (cf. théorème 5.3.1) que  $H$  est une fonction de Lyapunov relative à l'équation (3.29). En conséquence, toute solution de (3.29)–(3.30) avec  $\psi \in C^+$  tend vers zéro lorsque  $t$  tend vers  $+\infty$ .  $\square$

En combinant ce résultat avec le résultat de stabilité locale obtenu à la section 3.3, nous pouvons démontrer la stabilité globale d'une classe de solutions de l'équation (3.15) ou de sa version intégrée (3.19).

### 3.5 Critère de stabilité globale

Nous établissons dans cette section un critère général de stabilité globale pour l'équation (3.19). Nous rappelons tout d'abord une définition.

**Définition 3.5.1 (Stabilité globale asymptotique).** *Soit  $\Omega$  un sous-ensemble de  $C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ . Une solution  $\bar{N}$  de (3.19) est dite globalement asymptotiquement stable sur  $\Omega$  si pour tout  $\varphi \in \Omega$  et tout  $m \in [0, 1]$*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} |N^\varphi(t, m) - \bar{N}(t, m)| = 0.$$

*La solution  $\bar{N}$  est dite globalement exponentiellement stable sur  $\Omega$  si pour tout  $\varphi \in \Omega$  il existe  $c > 0$ ,  $d > 0$  et  $T > 0$  tels que, pour tout  $(t, m) \in [T, +\infty) \times [0, 1]$ ,*

$$|N^\varphi(t, m) - \bar{N}(t, m)| \leq ce^{-d(t-\bar{\tau})}.$$

*Nous dirons que  $\bar{N}$  est globalement asymptotiquement stable (respectivement globalement exponentiellement stable) si  $\Omega = C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ .*

A partir des résultats de stabilité locale obtenus à la section 3.3, nous pouvons établir un premier résultat de stabilité globale pour la solution triviale de (3.19). Ce résultat est présenté ci-après.

**Proposition 3.5.2.** *Supposons que l'application  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est lipschitzienne sur  $[0, +\infty)$  pour tout  $m \in [0, 1]$ , avec une constante de Lipschitz  $L$  telle que*

$$L(2\tilde{\zeta} + 1) < I. \tag{3.31}$$

*Alors la solution triviale  $N \equiv 0$  de (3.19) est globalement exponentiellement stable.*

*Démonstration.* Comme cela est fait dans la proposition 3.3.2, nous montrons tout d'abord que pour toute fonction  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$  et tout  $(t, m) \in [0, +\infty) \times [0, 1]$ ,

$$|N^\varphi(t, m)| \leq \|\varphi\|.$$

En utilisant les mêmes arguments que ceux de la démonstration du théorème 3.3.3, nous obtenons alors

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N^\varphi(t, m) = 0 \quad \text{exponentiellement,}$$

pour tous  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$  et  $m \in [0, 1]$ . □

L'inégalité

$$L(2\tilde{\zeta} + 1) < I,$$

est vérifiée, par exemple, si  $I$  est grand, ou bien si  $\tilde{\zeta}$  ou  $L$  sont petits. Nous rappelons que  $I$  représente un taux de mortalité de la phase de repos,  $\tilde{\zeta}$  le taux de survie des cellules en phase de prolifération, et que  $L$  est une borne de la quantité de cellules introduites en phase de prolifération. Ainsi, le résultat obtenu à la proposition 3.5.2 décrit un comportement normal et attendu de la population de cellules souches hématopoïétiques dans des conditions de forte mortalité et/ou de faibles échanges entre les deux phases.

**Corollaire 3.5.3.** *Si la fonction  $x \in \mathbb{R} \mapsto \beta(m, x)$  est dérivable et décroissante sur  $(0, +\infty)$  pour tout  $m \in [0, 1]$  alors, sous l'hypothèse*

$$(2\tilde{\zeta} + 1) \sup_{m \in [0, 1]} \beta(m, 0) < I,$$

*la solution triviale  $N \equiv 0$  de (3.19) est globalement exponentiellement stable.*

*Démonstration.* Si la fonction  $x \mapsto \beta(m, x)$  est dérivable et décroissante sur  $(0, +\infty)$  pour tout  $m \in [0, 1]$ , alors la fonction  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est aussi dérivable sur  $(0, +\infty)$  et nous obtenons

$$\frac{\partial}{\partial x}(x\beta(m, x)) \leq \beta(m, x) \leq \beta(m, 0),$$

pour  $x \in (0, +\infty)$  et  $m \in [0, 1]$ . La fonction  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est donc lipschitzienne sur  $\mathbb{R}$  et nous concluons en utilisant la proposition 3.5.2.  $\square$

Si la fonction  $\beta$  est définie par (3.6) et si

$$(2\tilde{\zeta} + 1) \sup_{m \in [0, 1]} \left( \frac{a(m)}{b(m)} \right) < I,$$

alors la solution triviale  $N \equiv 0$  de (3.19) est globalement exponentiellement stable.

Notre objectif, à présent, est d'obtenir la stabilité globale des solutions de (3.19) sous des conditions plus générales que celles de la proposition 3.5.2, des conditions moins restrictives que (3.31).

Nous introduisons une hypothèse : il existe  $C \geq 0$  tel que

$$\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{d\theta}{V(\theta)} \leq C, \quad m \in (0, 1]. \quad (3.32)$$

L'interprétation biologique de cette condition est relativement aisée. Puisque  $\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{d\theta}{V(\theta)}$  représente le temps nécessaire à une cellule fille de maturité  $m$  pour atteindre la maturité  $g^{-1}(m)$  qu'avait sa cellule mère lors de la division, l'hypothèse (3.32) décrit que ce temps est bornée ; une cellule fille peut donc récupérer le même niveau de maturité que sa cellule mère avait lorsqu'elle s'est divisée en un temps fini. Par exemple, si  $V(m) \underset{m \rightarrow 0}{\sim} \alpha_1 m$ , avec  $\alpha_1 > 0$ , alors (3.32) est équivalente à  $g'(0) > 0$ .

Nous obtenons alors le théorème fondamental suivant.

**Théorème 3.5.4.** *Supposons que la condition (3.32) est vérifiée et que la fonction  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est lipschitzienne pour tout  $m \in [0, 1]$ . Nous posons*

$$\tau_0 := \sup_{m>0} \left( \int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)} \right).$$

Soient  $N_1(t, m)$  et  $N_2(t, m)$  deux solutions de (3.19)–(3.20) pour des conditions initiales respectives  $\varphi_1$  et  $\varphi_2$ . Si

$$\underline{\tau} > \tau_0$$

et s'il existe  $b \in (0, 1]$  tel que

$$\varphi_1(t, m) = \varphi_2(t, m) \quad \text{pour } t \in [0, \bar{\tau}] \text{ et } m \in [0, b],$$

alors il existe  $\bar{t} > \bar{\tau}$  tel que

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

pour  $m \in [0, 1]$  et  $t \geq \bar{t}$ .

*Démonstration.* Comme  $\underline{\tau} > \tau_0$ , alors d'après (3.13) nous avons

$$\Delta(a, m) < m \quad \text{pour } a \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}].$$

En utilisant le lemme de Gronwall et une méthode des pas, nous montrons tout d'abord que

$$N_1(t, m) = N_2(t, m) \quad \text{pour } m \in [0, b] \text{ et } t \geq 0.$$

Soit  $m \in [0, b]$  et  $t \geq \bar{\tau}$  (si  $t \in [0, \bar{\tau}]$ , le résultat est évident). Alors

$$\chi(-(t - \bar{\tau}), m) < m \leq b.$$

D'où

$$\varphi_1(\bar{\tau}, \chi(-(t - \bar{\tau}), m)) = \varphi_2(\bar{\tau}, \chi(-(t - \bar{\tau}), m)).$$

Soit  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$ . Alors

$$\Delta(a, \chi(-(t - s), m)) < \chi(-(t - s), m) < m \leq b,$$

et nous en déduisons

$$G(N_1)(t, m) = G(N_2)(t, m).$$

L'application  $x \mapsto x\beta(m, x)$  étant lipschitzienne et  $K$  étant bornée, nous pouvons écrire

$$\begin{aligned} |N_1(t, m) - N_2(t, m)| &= |J(N_1)(t, m) - J(N_2)(t, m)| \\ &\leq c \int_{\bar{\tau}}^t |N_1(s, \chi(-(t - s), m)) - N_2(s, \chi(-(t - s), m))| ds, \end{aligned}$$

où  $c$  est une constante positive. En utilisant le lemme de Gronwall, nous avons alors, pour tous  $t \in [\bar{\tau}, \bar{\tau} + \underline{\tau}]$  et  $m \in [0, b]$ ,

$$N_1(t, m) = N_2(t, m).$$

En utilisant la méthode des pas, nous obtenons ce résultat pour  $t \geq \bar{\tau}$ .

Définissons l'application  $\alpha : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  par

$$\alpha(m) = \Delta(\underline{\tau}, m).$$

Remarquons que  $\alpha$  est une fonction croissante vérifiant

$$\alpha(m) < m \quad \text{pour } m \in (0, 1]$$

et

$$\alpha(m) = h^{-1}(e^{-\underline{\tau}}) \quad \text{pour } m \in [g(1), 1],$$

où la fonction  $h$  est définie en (2.14). Remarquons que, d'après (3.13) et comme  $\underline{\tau} > \tau_0$ ,

$$h^{-1}(e^{-\underline{\tau}}) < g(1).$$

La fonction  $\alpha$  est alors inversible et nous notons  $\Lambda$  son inverse, définie sur  $[0, h^{-1}(e^{-\underline{\tau}})]$ . Nous posons  $\Lambda(m) = g(1)$  pour  $m \in [h^{-1}(e^{-\underline{\tau}}), g(1)]$ . Comme  $\alpha$  est positive et croissante sur  $[0, 1]$ ,  $\Lambda$  est croissante sur  $[0, h^{-1}(e^{-\underline{\tau}})]$ .

Supposons tout d'abord que  $b \in (0, h^{-1}(e^{-\underline{\tau}})]$ .

Considérons les suites croissantes  $(b_n)_{n \in \mathbb{N}}$  et  $(t_n)_{n \in \mathbb{N}}$  définies par

$$\begin{cases} b_{n+1} = \Lambda(b_n), & \text{pour } n \in \mathbb{N}, \\ b_0 = b, \end{cases}$$

et

$$\begin{cases} t_{n+1} = t_n + \bar{\tau} + \ln\left(\frac{h(b_{n+1})}{h(b_n)}\right), & \text{pour } n \in \mathbb{N}, \\ t_0 = 0. \end{cases}$$

Par récurrence, nous montrons que si  $m \in [0, b_n]$  et  $t \geq t_n$  alors  $N_1(t, m) = N_2(t, m)$ .

Supposons que le résultat est vrai pour  $n \geq 0$ . Soit  $m \in [0, b_{n+1}]$  et  $t \geq t_{n+1}$ . La fonction  $h$  étant croissante,  $t \geq t_n + \bar{\tau}$ . Les solutions  $N_i$ ,  $i = 1, 2$ , de (3.19) peuvent être réécrites

$$\begin{aligned} N_i(t, m) &= N_i(t_n + \bar{\tau}, \chi(-(t - t_n - \bar{\tau}), m))K(t - t_n - \bar{\tau}, m) - J_n(N_i)(t, m) \\ &+ 2 \int_{t_n + \bar{\tau}}^t \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \zeta(\chi(-(t - s), m), a) N_i(s - a, \Delta(a, \chi(-(t - s), m))) \times \right. \\ &\quad \left. \beta(\Delta(a, \chi(-(t - s), m)), N_i(s - a, \Delta(a, \chi(-(t - s), m)))) da \right) K(t - s, m) ds, \end{aligned}$$

pour  $t \geq t_n + \bar{\tau}$ , avec

$$J_n(N)(t, m) = \int_{t_n + \bar{\tau}}^t K(t-s, m) \beta\left(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))\right) N(s, \chi(-(t-s), m)) ds.$$

Comme

$$t - t_n - \bar{\tau} \geq \ln\left(\frac{h(b_{n+1})}{h(b_n)}\right),$$

nous avons

$$e^{-(t-t_n-\bar{\tau})} \leq \frac{h(b_n)}{h(b_{n+1})}.$$

Ainsi

$$h(m)e^{-(t-t_n-\bar{\tau})} \leq h(m) \frac{h(b_n)}{h(b_{n+1})} \leq h(b_{n+1}) \frac{h(b_n)}{h(b_{n+1})} = h(b_n),$$

car  $h$  est une fonction croissante. Il s'en suit

$$\chi(-(t-t_n-\bar{\tau}), m) = h^{-1}(h(m)e^{-(t-t_n-\bar{\tau})}) \leq b_n.$$

En utilisant l'hypothèse de récurrence, nous obtenons

$$N_1(t_n + \bar{\tau}, \chi(-(t-t_n-\bar{\tau}), m)) = N_2(t_n + \bar{\tau}, \chi(-(t-t_n-\bar{\tau}), m)).$$

Finalement, comme  $s - a \geq t_n$  et, d'après le lemme 3.1.2,

$$\Delta(a, \chi(-(t-s), m)) \leq \Delta(a, m) \leq \Delta(\underline{\tau}, m) \leq \Delta(\underline{\tau}, b_{n+1}) = b_n,$$

nous obtenons

$$|N_1(t, m) - N_2(t, m)| = |J_n(N_1)(t, m) - J_n(N_2)(t, m)|.$$

Nous obtenons l'égalité pour  $n + 1$  en utilisant le lemme de Gronwall.

En remarquant qu'il existe  $M \in \mathbb{N}$  tel que  $b_M < g(1) = b_{M+1}$ , nous obtenons, pour tout  $m \in [0, b_{M+1}] = [0, g(1)]$  et  $t \geq t_{M+1}$ , que  $N_1(t, m) = N_2(t, m)$ .

Supposons à présent que  $b \in (h^{-1}(e^{-\underline{\tau}}), g(1)]$ . Alors le résultat ci-dessus est toujours valable avec  $M = 0$ . Nous avons donc

$$N_1(t, m) = N_2(t, m) \quad \text{pour } m \in [0, g(1)] \text{ et } t \geq t_{M+1}, \quad M \in \mathbb{N}. \quad (3.33)$$

Enfin, supposons que  $b \in (g(1), 1]$ .

Soient  $m \in [g(1), 1]$  et  $t \geq t_{M+1} + \bar{\tau}$ . Pour  $s \in [t_{M+1} + \bar{\tau}, t]$  et  $a \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ , nous avons  $s - a \geq t_{M+1}$ . Ainsi, si  $\chi(-(t-s), m) \leq g(1)$ ,

$$\Delta(a, \chi(-(t-s), m)) \leq \Delta(a, g(1)) \leq h^{-1}(e^{-\underline{\tau}}) < g(1)$$

et, d'après (3.33),

$$N_1(s - a, \Delta(a, \chi(-(t-s), m))) = N_2(s - a, \Delta(a, \chi(-(t-s), m))),$$

et si  $\chi(-(t-s), m) > g(1)$  alors, par définition de  $\zeta$ ,

$$\zeta(\chi(-(t-s), m), a) = 0.$$

De plus, comme  $h(m) \leq 1$  pour  $m \in [0, 1]$ , nous avons pour  $m \in [g(1), 1]$  et  $t \geq t_{M+1} + \bar{\tau} - \ln(h(g(1)))$ ,

$$\chi(-(t - t_{M+1} - \bar{\tau}), m) \leq h^{-1}(h(m)h(g(1))) \leq g(1).$$

Nous en déduisons que

$$N_1(t_{M+1} + \bar{\tau}, \chi(-(t - t_{M+1} - \bar{\tau}), m)) = N_2(t_{M+1} + \bar{\tau}, \chi(-(t - t_{M+1} - \bar{\tau}), m)).$$

En utilisant une fois encore le lemme de Gronwall, nous obtenons

$$N_1(t, m) = N_2(t, m) \quad \text{pour } m \in [g(1), 1] \text{ et } t \geq t_{M+1} + \bar{\tau} - \ln(h(g(1))), \quad M \in \mathbb{N}.$$

Nous posons alors  $\bar{t} = t_{M+1} + \bar{\tau} - \ln(h(g(1)))$  et le théorème est prouvé.  $\square$

Dans la suite, nous supposons que la condition (3.32) est vérifiée, que l'application  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est lipschitzienne pour tout  $m \in [0, 1]$  et que  $\underline{\tau} > \tau_0$ .

**Corollaire 3.5.5.** *Soit  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ . S'il existe  $b \in (0, 1]$  tel que*

$$\varphi(t, m) = 0, \quad \text{pour } m \in [0, b] \text{ et } t \in [0, \bar{\tau}],$$

*alors il existe  $\bar{t} > \bar{\tau}$  tel que*

$$N^\varphi(t, m) = 0 \quad \text{pour } m \in [0, 1] \text{ et } t \geq \bar{t}.$$

Le résultat du corollaire 3.5.5 décrit l'influence des cellules souches hématopoïétiques multipotentes, celles qui possèdent les plus petites maturités, sur la population totale. Si le temps de réplication (la durée du cycle cellulaire) est suffisamment grand ( $\underline{\tau} > \tau_0$ ) pour que toutes les cellules atteignent au moins le niveau de maturité de la génération précédente (leurs mères) avant de se diviser, alors la destruction des cellules souches multipotentes affecte la totalité de la population de cellules souches qui s'éteint en un temps fini  $\bar{t}$ . D'un point de vue biologique, ce cas peut décrire la situation observée lors d'une anémie aplasique (cf. section 1.5.2), une maladie mortelle qui abîme ou détruit les cellules souches, empêchant la prolifération.

En utilisant le théorème 3.5.4, nous allons à présent établir un critère de stabilité globale pour la solution triviale de l'équation (3.19).

Soit  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$  et  $b \in (0, 1]$ . Nous définissons une fonction  $\varphi_b : [0, \bar{\tau}] \times [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}$  par

$$\varphi_b(t, m) = \begin{cases} \varphi(t, m), & \text{si } m \in [0, b], \\ \varphi(t, b), & \text{si } m \in [b, 1]. \end{cases} \quad (3.34)$$

Il est clair que  $\varphi_b \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$  pour tout  $b \in (0, 1]$ .

Avant de démontrer notre résultat principal concernant la stabilité globale du problème (3.19), nous établissons deux lemmes.

**Lemme 3.5.6.** *Soit  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ . Alors pour tous  $T > \bar{\tau}$  et  $\varepsilon > 0$ , il existe  $b \in (0, 1]$  tel que*

$$|N^{\varphi_b}(t, m) - N^\varphi(t, 0)| < \varepsilon \quad \text{pour } t \in [T, T + \bar{\tau}] \text{ et } m \in [0, 1].$$

*Démonstration.* Soit  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ ,  $T > \bar{\tau}$  et  $\varepsilon > 0$  donnés. De la continuité des solutions de l'équation (3.19), nous déduisons qu'il existe  $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$  tel que, si la fonction  $\psi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$  vérifie

$$|\psi(t, m) - \varphi(t, 0)| < \delta,$$

pour  $(t, m) \in [0, \bar{\tau}] \times [0, 1]$ , alors

$$|N^\psi(t, m) - N^\varphi(t, 0)| < \varepsilon,$$

pour  $(t, m) \in [T, T + \bar{\tau}] \times [0, 1]$ . De plus,  $\varphi$  est continue, il existe donc  $b \in (0, 1]$  tel que

$$|\varphi(t, m) - \varphi(t, 0)| < \delta,$$

pour  $(t, m) \in [0, \bar{\tau}] \times [0, b]$ . Nous obtenons alors

$$|\varphi_b(t, m) - \varphi(t, 0)| < \delta,$$

pour  $(t, m) \in [0, \bar{\tau}] \times [0, 1]$ , et donc

$$|N^{\varphi_b}(t, m) - N^\varphi(t, 0)| < \varepsilon,$$

pour  $t \in [T, T + \bar{\tau}]$  et  $m \in [0, 1]$ . □

**Lemme 3.5.7.** *Soit  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ . Alors pour tout  $b \in (0, 1]$  il existe  $\bar{t} \geq 0$  tel que*

$$N^{\varphi_b}(t, m) = N^\varphi(t, m) \quad \text{pour } t \geq \bar{t} \text{ et } m \in [0, 1].$$

*Démonstration.* D'après (3.34) et le théorème 3.5.4, le résultat est évident. □

Nous sommes à présent capables de démontrer la stabilité globale des solutions de (3.19), connaissant leur stabilité locale et la stabilité asymptotique de la population de cellules immatures.

**Théorème 3.5.8.** *Supposons que la solution triviale  $N \equiv 0$  de (3.19) est localement stable (resp. localement exponentiellement stable). Alors cette solution est globalement asymptotiquement stable (resp. globalement exponentiellement stable) sur l'ensemble*

$$\Omega = \left\{ \varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1]) ; \lim_{t \rightarrow +\infty} N^\varphi(t, 0) = 0 \right\}.$$

*Démonstration.*  $N \equiv 0$  est une solution localement stable de (3.19) ; donc, pour tout  $\varepsilon > 0$ , il existe  $\delta > 0$  tel que, si  $\varphi \in C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$  vérifie

$$\|\varphi\| < \delta,$$

alors

$$|N^\varphi(t, m)| < \varepsilon \quad \text{pour } t \geq \bar{\tau} \text{ et } m \in [0, 1].$$

Soit  $\varepsilon > 0$  donné et  $\varphi \in \Omega$ . Alors  $\lim_{t \rightarrow \infty} N^\varphi(t, 0) = 0$ . Il existe donc  $T > \bar{\tau}$  tel que

$$|N^\varphi(t, 0)| < \delta/2, \quad \text{pour } t \geq T.$$

De plus, d'après le lemme 3.5.6, il existe  $b \in (0, 1]$  tel que

$$|N^{\varphi_b}(t, m) - N^\varphi(t, 0)| < \delta/2,$$

pour  $(t, m) \in [T, T + \bar{\tau}] \times [0, 1]$ . Ainsi

$$|N^{\varphi_b}(t, m)| < \delta,$$

pour  $(t, m) \in [T, T + \bar{\tau}] \times [0, 1]$ . L'équation (3.19) étant autonome,  $N^{\varphi_b}$  devient une condition initiale de (3.19) sur  $[T, T + \bar{\tau}]$ . Nous obtenons alors

$$|N^{\varphi_b}(t, m)| < \varepsilon,$$

pour  $t \geq T + \bar{\tau}$  et  $m \in [0, 1]$ . D'après le lemme 3.5.7, il existe  $\bar{t} \geq 0$  tel que

$$N^{\varphi_b}(t, m) = N^\varphi(t, m),$$

pour  $t \geq \bar{t}$  et  $m \in [0, 1]$ , donc

$$|N^\varphi(t, m)| < \varepsilon,$$

pour  $t \geq \max\{T + \bar{\tau}, \bar{t}\}$  et  $m \in [0, 1]$ . Il s'en suit que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N^\varphi(t, m) = 0,$$

pour  $\varphi \in \Omega$  et  $m \in [0, 1]$ .

Si  $N \equiv 0$  est localement exponentiellement stable, nous concluons de la même façon sur la stabilité globale exponentielle de l'équation (3.19).  $\square$

Le théorème 3.5.8 souligne l'influence des cellules souches immatures sur le comportement de la population totale : en supposant que toutes les cellules peuvent augmenter suffisamment leur maturité en phase de prolifération, si la population de cellules immatures est globalement asymptotiquement stable, alors la population totale l'est aussi.

Remarquons que l'hypothèse

$$L(2\tilde{\zeta} + 1) < I,$$

donnée à la proposition 3.5.2, entraîne, d'après le théorème 3.3.3, la stabilité locale exponentielle de la solution triviale de (3.19). De plus, comme  $\beta_0(0) \leq L$ ,  $\int_{\tau}^{\bar{\tau}} Z(a) da \leq \tilde{\zeta}$  et  $I \leq I_0$ , nous avons

$$\left( 2 \int_{\tau}^{\bar{\tau}} Z(a) da - 1 \right) \beta_0(0) < I_0.$$

Nous en déduisons, d'après le théorème 3.4.2, que

$$C^+ \subset \Omega.$$

De cette façon, la proposition 3.5.2 devient une simple conséquence du théorème 3.5.8.

Nous concluons cette section sur un résultat général de stabilité globale concernant le système entier décrivant la production des cellules sanguines.

Si la solution triviale  $N \equiv 0$  de (3.19) est globalement stable sur  $\Omega$ , alors la solution triviale  $(N, P) \equiv (0, 0)$  de la version intégrée du problème (3.14)–(3.15) est globalement stable sur l'ensemble  $\Omega \times C([0, \bar{\tau}] \times [0, 1])$ .

### 3.6 Remarques sur le chapitre

Nous avons étudié, à travers ce chapitre, un modèle général d'hématopoïèse, basé sur l'hypothèse fondamentale que chaque cellule impliquée dans ce processus peut être à tout moment soit en phase de prolifération soit en phase de repos. Contrairement à tous les modèles d'hématopoïèse précédemment étudiés, nous avons de plus supposé que la durée du cycle cellulaire était distribuée selon l'âge des cellules dans la phase de prolifération. Nous avons commencé par démontrer des propriétés classiques mais essentielles d'existence globale et d'unicité des solutions. Nous avons ensuite effectué une première analyse de la stabilité locale qui a fait apparaître l'importance des taux de mortalité et d'introduction sur le comportement asymptotique de la population de cellules hématopoïétiques (cf. théorème 3.3.3). L'étude de la stabilité globale a conforté ce résultat en soulignant les liens existant entre la stabilité locale de la population toute entière et la stabilité globale de la population de cellules immatures (mathématiquement assimilable à la population de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes) : le résultat que nous

avons obtenu au théorème 3.5.8 décrit la dépendance de tout le processus d'hématopoïèse vis-à-vis du comportement de la population de cellules souches pluripotentes. Ce résultat semble indiquer que les hypothèses faites sur l'importance des cellules souches sont bien fondées.

Notons que ce dernier résultat a été obtenu à travers l'étude de la population de cellules immatures et l'obtention d'un résultat d'unicité plus général que celui précédemment cité.

L'étude de la stabilité de la population de cellules immatures, consistant à étudier les propriétés d'une équation différentielle avec un retard distribué continu, a en fait été réalisée au chapitre 5. La stabilité globale de la population a été obtenue en utilisant une fonction de Lyapunov.

Le résultat d'unicité démontré au théorème 3.5.4 souligne l'influence des cellules les moins matures (cellules souches pluripotentes et multipotentes), celles qui correspondent aux premiers stades de différenciation, sur la population totale. Ce résultat est moins précis que celui de stabilité globale obtenu à la section 3.5 mais il permet néanmoins de mettre en avant l'importance des cellules souches primitives dans le processus d'hématopoïèse (voir en particulier le corollaire 3.5.5).

Revenons au modèle considéré dans ce chapitre. Bien que général (plus général que les précédents modèles étudiés, par Mackey et Rey [79, 80, 81], Crabb *et al.* [38, 39], Dyson *et al.* [44, 47, 48] ou bien Adimy et Pujo-Menjouet [11] par exemple), nous pouvons considérer que plusieurs aspects de ce modèle peuvent être nettement améliorés. Nous en retiendrons deux principaux.

La première remarque concerne le taux de réintroduction en phase de prolifération, noté  $\beta$ . Nous avons supposé que ce taux dépendait de la population de cellules en phase de repos ayant un niveau de maturité donné. Cette hypothèse décrit un contrôle de la population sur elle-même, ce qui est justifié par des expériences. La conséquence immédiate de cette hypothèse sur notre travail a été de permettre une intégration du modèle par rapport à la variable âge car le taux de réintroduction, apparaissant dans les équations de conservation mais aussi dans les conditions de bord, ne dépendait pas de l'âge. Nous pourrions donc considérer que le taux de réintroduction dépend non seulement de la population de cellules au repos mais aussi de l'âge des cellules. Nous ne pourrions alors plus intégrer notre modèle et l'étude passerait par l'analyse d'un modèle structuré en âge et maturité. Cela a été réalisé, pour un modèle légèrement plus simple mais admettant les mêmes propriétés, par Dyson *et al.* [46, 47, 48]. Même si cette hypothèse peut se justifier, elle ne nous semble pas fondamentale pour la compréhension des processus au cœur de l'hématopoïèse.

En revanche, parmi les acteurs essentiels de l'hématopoïèse se trouvent les facteurs de

croissance. Ces glycoprotéines présentées au chapitre 1 contrôlent différentes étapes du cycle cellulaire et ont donc toutes les propriétés nécessaires pour permettre l'introduction des cellules en phase de prolifération. Une amélioration significative du modèle pourrait donc passer par l'ajout de la dépendance du taux de réintroduction vis-à-vis des facteurs de croissance. Cela entraînerait aussi l'ajout d'une équation satisfaite par la concentration en facteurs de croissance. Chaque facteur de croissance agissant différemment et à différents stades de l'hématopoïèse, l'évolution commune de toutes les lignées de cellules sanguines ne devrait certainement pas être envisagée, mais une approche considérant l'étude séparée de l'érythropoïèse, la leucopoïèse et la formation des plaquettes devrait être privilégiée. Cela complique beaucoup plus le modèle, principalement parce que les modes d'actions des facteurs de croissance ne sont pas complètement connus, mais la compréhension des mécanismes de l'hématopoïèse devrait être améliorée. Le cas de l'érythropoïèse a été partiellement étudié par Bélair *et al.* [18] en 1995 et Mahaffy *et al.* [84] en 1998.

La deuxième remarque est liée à la première. Les facteurs de croissance ne sont pas supposés agir uniquement sur l'introduction en phase de prolifération, mais leur contrôle du cycle cellulaire passe par la régulation des taux de différenciation et d'apoptose. Le modèle pourrait donc être complété par une dépendance plus grande des taux de mortalité et différenciation vis-à-vis des concentrations en facteurs de croissance.

Enfin, concluons par une remarque concernant les états d'équilibre du modèle étudié dans ce chapitre. Il n'aura pas échappé au lecteur que seules des propriétés de l'état d'équilibre trivial, correspondant à l'extinction de la population, ont été énoncées. Bien évidemment, cet état d'équilibre n'est pas celui qui a le plus d'importance d'un point de vue biologique car il ne correspond pas au comportement attendu de la population. Cependant, l'étude d'états d'équilibre non-triviaux s'est révélée difficile. La difficulté ne réside pas dans l'établissement de propriétés vérifiées par une solution stationnaire non-triviale du modèle (à ce sujet, mentionnons que les résultats démontrés, notamment à la section 3.5, restent valables, à peu de modifications près, pour un état d'équilibre non-trivial) mais dans l'existence même de telles solutions.

En effet, si nous supposons que  $N^*$  est une solution stationnaire non-triviale de l'équation (3.15), alors  $N^*$  devrait vérifier

$$\begin{aligned} V(m) \frac{dN^*}{dm} &= -(\delta(m) + V'(m)) N^* - \beta(m, N^*) N^* \\ &\quad + 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \zeta(a, m) \beta(\Delta(a, m), N^*(\Delta(a, m))) N^*(\Delta(a, m)) da. \end{aligned} \tag{3.35}$$

L'équation (3.35) est une équation différentielle non-linéaire non locale et la donnée d'une condition initiale  $N^*(0)$  devrait mener à l'existence d'une solution non identique-

ment nulle. Mais la difficulté réside dans la définition de  $V$ , qui vérifie  $V(0) = 0$  et rend l'équation singulière, et dans le fait que  $\Delta(a, 0) = 0$ . Cette difficulté n'a pas été contournée jusqu'à maintenant, mais la recherche de solutions stationnaires non-triviales est à l'heure actuelle au centre de nos préoccupations.

## Chapitre 4

# Modèle avec cycle cellulaire dépendant de la maturité

Dans la plupart des situations mettant en jeu des populations cellulaires, il n'est pas correct de supposer que le temps nécessaire à la division d'une cellule, celui qu'elle passe dans la phase de prolifération, est le même quel que soit le type de cellules étudié (voir Bradford *et al.* [29]). C'est en particulier le cas lors de l'étude d'une population de cellules souches hématopoïétiques : les cellules souches multipotentes, qui sont les cellules les moins matures, se divisent plus rapidement que des cellules précurseurs [63].

Nous considérons ici la situation où l'âge de la cytocinèse d'une cellule dépend de la maturité qu'avait cette cellule lorsqu'elle est entrée en phase de prolifération. Nous supposons qu'une cellule entrant en phase de prolifération avec une maturité  $m$  se divise à un âge  $\tau = \tau(m)$ , qui dépend de sa maturité initiale. Cette hypothèse sur la division cellulaire est émise, par exemple, dans l'ouvrage de Mitchison [91], en 1971, et dans celui de John [63] en 1981. Cette hypothèse mène à la condition au bord (4.13). À notre connaissance, seuls Adimy et Pujo-Menjouet ont étudié un tel modèle [13], et ils ne se sont intéressés qu'au cas linéaire.

Dans la prochaine section, nous présentons le modèle qui résulte de l'hypothèse suscitée : ce modèle s'écrit sous la forme d'un système de deux équations aux dérivées partielles structurées en âge et maturité. En utilisant la méthode des caractéristiques, nous réduisons ce modèle à un système de deux équations aux dérivées partielles hyperboliques non-linéaires structurées en maturité. Ces deux équations présentent un retard temporel dépendant de la maturité (la longueur du cycle cellulaire) ainsi qu'une dépendance non-locale de la variable maturité. Dans la section 4.2, nous établissons une formulation intégrée de ce dernier modèle, en utilisant une formule classique de variation de la constante, et nous démontrons un résultat d'existence locale et de prolongement

global. Nous en déduisons l'existence de solutions globales. Dans la section 4.3, nous montrons que les solutions du modèle structuré en maturité sont positives. Pour obtenir ce résultat, nous généralisons une méthode décrite par Webb [113]. Dans la section 4.4, nous nous concentrons sur la stabilité locale de notre modèle. Notre but, dans la section 4.5, est d'établir un résultat particulier d'unicité des solutions, englobant celui obtenu à la section 4.2. Ce résultat, associé aux résultats de stabilité globale de la population de cellules souches immatures obtenus à la section 4.6 par l'utilisation d'une fonction de Lyapunov, nous permettra d'établir, à la section 4.7, un critère de stabilité globale pour les solutions du système structuré en maturité. Nous en déduisons aussi un résultat sur l'instabilité du système dans la section 4.8. Nous concluons ce chapitre par quelques remarques concernant notre étude.

## 4.1 Modèle biologique et équations du problème

Nous supposons que les cellules souches hématopoïétiques se trouvent, à n'importe quel moment de leur vie, soit en phase de prolifération soit en phase de repos (cf. section 1.1). Nous nous plaçons dans le cadre présenté au chapitre 2, section 2.1 : dans les deux phases, chaque cellule est caractérisée par son âge  $a \geq 0$  et sa maturité  $m \in [0, 1]$ .

Les cellules entrent en phase de prolifération avec un âge  $a = 0$  et se divisent un temps  $\tau$  plus tard ; aussi leur âge varie-t-il de  $a = 0$  à  $a = \tau$  dans cette phase. Les cellules proliférantes peuvent mourir, par apoptose (cf. 1.1.3), à un taux  $\gamma \geq 0$ .

Lors de la cytokinèse, chaque cellule se divise en deux cellules filles qui entrent immédiatement en phase de repos, avec un âge  $a = 0$ . Une cellule pouvant rester indéfiniment en phase de repos, l'âge dans cette phase varie de  $a = 0$  à  $a = +\infty$ . Les cellules au repos peuvent soit retourner en phase de prolifération avec un taux  $\beta$  et compléter ainsi le cycle cellulaire, soit mourir à un taux  $\delta \geq 0$  avant la fin du cycle. En accord avec les travaux de Sachs [106], nous supposons que la capacité d'une cellule à entrer en phase de prolifération est déterminée par la maturité de cette cellule ainsi que par la densité de cellules au repos ayant le même niveau de maturité.

Nous notons  $n(t, m, a)$  et  $p(t, m, a)$  les densités de populations de cellules respectivement en phases de repos et de prolifération au temps  $t \geq 0$ , avec un âge  $a$  et une maturité  $m$ . Ces densités vérifient le système conservatif formé par les équations (2.4) et (2.10), défini dans la section 2.1 ; c'est-à-dire

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial a} + \frac{\partial(V(m)n)}{\partial m} = -\left(\delta(m) + \beta(m, N(t, m))\right)n, \quad (4.1)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} + \frac{\partial(V(m)p)}{\partial m} = -\gamma(m)p, \quad (4.2)$$

où  $V(m)$  est la vitesse de maturation et  $N(t, m)$  la densité de cellules au repos de maturité  $m$  au temps  $t$ , définie par

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

Nous supposons que  $V$  est une fonction continue sur  $[0, 1]$ , de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $(0, 1]$ , vérifiant  $V(0) = 0$  et

$$\int_0^m \frac{ds}{V(s)} = +\infty, \quad \text{pour } m \in (0, 1]. \quad (4.3)$$

Comme

$$\int_{m_1}^{m_2} \frac{ds}{V(s)}, \quad \text{avec } m_1 < m_2,$$

définit le temps nécessaire à une cellule de maturité  $m_1$  pour atteindre une maturité  $m_2$ , la condition (4.3) signifie qu'une cellule avec une très faible maturité a besoin de beaucoup de temps pour devenir mature.

Nous supposons, dans tout ce chapitre, que les fonctions  $\gamma$  et  $\delta$  sont continues et positives sur  $[0, 1]$ , et que la fonction  $\beta$  est continue et strictement positive.

Le système d'équations (4.1)–(4.2) est complété par des conditions aux bords décrivant le flux cellulaire entre les deux phases. Ces conditions ont été présentées brièvement à la section 2.2. Nous les présentons ici en détails.

La première condition décrit le flux de cellules quittant la phase de repos pour la phase de prolifération. Elle est donnée par

$$p(t, m, 0) = \int_0^{+\infty} \beta(m, N(t, m)) n(t, m, a) da = \beta(m, N(t, m)) N(t, m). \quad (4.4)$$

Les cellules qui entrent en phase de prolifération avec un âge  $a = 0$  dépendent uniquement de la population en phase de repos ayant un niveau de maturité donné.

La deuxième condition au bord détermine le transfert de cellules de la phase de prolifération vers la phase de repos, ayant lieu lors de la cytokinèse. Avant de donner cette condition, non triviale, nous définissons quelques quantités importantes pour la suite.

Nous supposons qu'une cellule entrant en phase de prolifération avec une maturité  $m \in [0, 1]$  se divisera à l'âge  $\tau = \tau(m) > 0$ , et nous imposons à  $\tau$  d'être une fonction strictement positive de classe  $\mathcal{C}^1$  sur l'intervalle  $[0, 1]$ , vérifiant l'inégalité

$$\tau'(m) + \frac{1}{V(m)} > 0, \quad \text{pour } m \in (0, 1]. \quad (4.5)$$

Comme  $V(0) = 0$ , cette condition est toujours satisfaite dans un voisinage de l'origine. De plus, si nous supposons que les cellules les moins matures se divisent plus vite que les cellules plus matures, c'est-à-dire que  $\tau$  est une fonction croissante, alors (4.5) est

aussi vérifiée. Enfin, si nous supposons que toutes les cellules se divisent au même âge [82, 83, 97], c'est-à-dire que  $\tau$  est constant, alors (4.5) est évidemment vérifiée.

Considérons une cellule en phase de prolifération au temps  $t$  ayant une maturité  $m$ , un âge  $a$  et une maturité initiale  $m_0$ . Cette dernière hypothèse signifie que la maturité de cette cellule lorsqu'elle est entrée en phase de prolifération ( $a = 0$ ) était  $m_0$ . Alors, naturellement, nous avons

$$m_0 \leq m \quad \text{et} \quad a = \int_{m_0}^m \frac{ds}{V(s)} \leq \tau(m_0).$$

Si  $m$  est la maturité de cette cellule lors de sa division, alors il existe une unique maturité  $\Theta(m) \in (0, m)$  (la maturité de la cellule lors de son entrée en phase de prolifération) telle que

$$\int_{\Theta(m)}^m \frac{ds}{V(s)} = \tau(\Theta(m)), \quad (4.6)$$

car, d'après la condition (4.5), la fonction

$$\tilde{m} \mapsto \int_{\tilde{m}}^m \frac{ds}{V(s)} - \tau(\tilde{m})$$

est continue et strictement décroissante de  $(0, m]$  dans  $[-\tau(m), +\infty)$ . Ainsi nous pouvons définir une fonction  $\Theta : (0, 1] \rightarrow (0, 1]$ , telle que  $\Theta(m)$  vérifie (4.6).

D'un point de vue biologique,  $\Theta(m)$  représente la maturité initiale d'une cellule en phase de prolifération qui a une maturité  $m$  lors de sa division. Par définition, l'âge d'une cellule ayant une maturité  $m$  lors de la cytokinèse est donc  $\tau(\Theta(m))$ .

Quelques propriétés de la fonction  $\Theta$  sont résumées dans le lemme qui suit.

**Lemme 4.1.1.** *La fonction  $\Theta(m)$ , définie pour  $m \in (0, 1]$  par (4.6), est de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $(0, 1]$  et vérifie*

$$0 < \Theta(m) < m, \quad \text{pour } m \in (0, 1].$$

De plus,

$$\lim_{m \rightarrow 0} \Theta(m) = 0, \quad \lim_{m \rightarrow 0} \int_{\Theta(m)}^m \frac{ds}{V(s)} = \tau(0) < +\infty \quad (4.7)$$

et, pour  $m \in (0, 1]$ ,

$$V(m)\Theta'(m) = \frac{V(\Theta(m))}{1 + \tau'(\Theta(m))V(\Theta(m))}. \quad (4.8)$$

En particulier,

$$\Theta'(m) > 0 \quad \text{pour } m \in (0, 1], \quad \text{et} \quad \lim_{m \rightarrow 0} V(m)\Theta'(m) = 0.$$

*Démonstration.* En utilisant la définition de  $\Theta$ , les propriétés  $0 < \Theta(m) < m$  pour  $m \in (0, 1]$  et (4.7) sont faciles à vérifier.

D'après (4.6), nous obtenons (en dérivant) pour  $m \in (0, 1]$

$$\frac{1}{V(m)} - \frac{\Theta'(m)}{V(\Theta(m))} = \tau'(\Theta(m))\Theta'(m).$$

Nous en déduisons

$$\Theta'(m)V(m)[1 + \tau'(\Theta(m))V(\Theta(m))] = V(\Theta(m))$$

et donc (4.8) est vérifiée.

D'après (4.5),

$$\frac{V(\Theta(m))}{1 + \tau'(\Theta(m))V(\Theta(m))} > 0 \quad \text{pour } m \in (0, 1],$$

et comme  $V(0) = 0$  et  $\tau \in \mathcal{C}^1[0, 1]$ , nous obtenons

$$\lim_{m \rightarrow 0} \frac{V(\Theta(m))}{1 + \tau'(\Theta(m))V(\Theta(m))} = 0.$$

Nous en déduisons

$$\Theta'(m) > 0 \quad \text{pour } m \in (0, 1], \quad \text{et} \quad \lim_{m \rightarrow 0} \Theta'(m)V(m) = 0.$$

Ceci conclut la démonstration. □

La propriété (4.7) signifie qu'une cellule avec une maturité nulle lors de son entrée en phase de prolifération gardera une maturité nulle tout au long de cette phase.

D'après les définitions de  $\tau$  et  $\Theta$ , la densité totale de cellules en phase de prolifération ayant une maturité  $m$  au temps  $t$  est définie par

$$P(t, m) = \int_0^{\tau(\Theta(m))} p(t, m, a) da.$$

Nous considérons à présent les courbes caractéristiques  $\chi : (-\infty, 0] \times [0, 1] \rightarrow [0, 1]$ , solutions de l'équation différentielle ordinaire

$$\begin{cases} \frac{d\chi}{ds}(s, m) = V(\chi(s, m)), & s \leq 0 \text{ et } m \in [0, 1], \\ \chi(0, m) = m. \end{cases}$$

Les courbes caractéristiques représentent l'évolution de la maturité d'une cellule afin d'atteindre une maturité  $m$  au temps  $t = 0$  en partant d'un temps  $t = s \leq 0$ . Elles vérifient entre autre (cf. section 2.3)  $\chi(s, 0) = 0$  et  $\chi(s, m) \in (0, 1]$  pour  $s \leq 0$  et  $m \in (0, 1]$ .

Nous rappelons ici le résultat énoncé au lemme 2.3.1 : les courbes caractéristiques  $\chi(s, m)$  sont données par

$$\chi(s, m) = h^{-1}(h(m)e^s), \quad \text{pour } s \leq 0 \text{ et } m \in [0, 1], \quad (4.9)$$

où  $h : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  est une fonction continue définie par (2.14), c'est-à-dire

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

Comme  $h$  est une fonction croissante, les deux applications  $s \mapsto \chi(s, m)$  et  $m \mapsto \chi(s, m)$  le sont aussi.

**Lemme 4.1.2.** *Pour  $m \in [0, 1]$ ,  $\Theta(m)$  est l'unique solution de l'équation*

$$x = \chi(-\tau(x), m). \quad (4.10)$$

*Démonstration.* Soit  $m \in (0, 1]$  fixé. Alors

$$\begin{aligned} x = \chi(-\tau(x), m) &\Leftrightarrow x = h^{-1}(h(m)e^{-\tau(x)}), \\ &\Leftrightarrow \frac{h(x)}{h(m)} = e^{-\tau(x)}, \\ &\Leftrightarrow \int_x^m \frac{ds}{V(s)} = \tau(x). \end{aligned}$$

Nous en déduisons, d'après la définition de  $\Theta(m)$ , que  $x = \Theta(m)$  pour  $m \in (0, 1]$ .

Lorsque  $m = 0$ ,  $x = \chi(-\tau(x), 0) = 0 = \Theta(0)$ . Nous obtenons le résultat souhaité.  $\square$

On peut remarquer que  $\chi(-\tau, m)$  est la maturité que doit posséder une cellule en phase de prolifération au temps  $t = -\tau$  pour avoir une maturité  $m$  au temps  $t = 0$ ; c'est donc la maturité que doit avoir cette cellule lors de son entrée en phase de prolifération si elle doit avoir une maturité  $m$  lors de sa division. D'après la définition de  $\Theta(m)$ , nous obtenons bien le résultat énoncé au lemme 4.1.2.

A la fin de la phase de prolifération, une cellule avec une maturité  $m$  se divise en deux cellules filles ayant chacune une maturité  $g(m)$ . Nous supposons, de façon naturelle (cf. section 2.2), que  $g : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  est continue et strictement croissante, et telle que  $g(m) \leq m$  pour  $m \in [0, 1]$ . Nous supposons aussi, pour des raisons techniques et sans perte de généralité, que  $g$  est de classe  $C^1$  sur  $[0, 1)$  et

$$\lim_{m \rightarrow 1} g'(m) = +\infty,$$

et nous posons

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

Ainsi la fonction  $g^{-1} : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  est de classe  $C^1$  et vérifie

$$(g^{-1})'(m) = 0, \quad \text{pour } m > g(1).$$

La maturité d'une cellule mère étant toujours plus petite que 1, la maturité d'une cellule fille à la naissance ne peut être plus grande que  $g(1)$ . Nous devons donc avoir

$$n(t, m, 0) = 0, \quad \text{pour } m > g(1). \quad (4.11)$$

Si la maturité d'une cellule fille, à la naissance, est  $m$  alors la maturité de sa cellule mère lors de la cytotcinèse était  $g^{-1}(m)$  et, lorsque cette dernière est entrée en phase de prolifération, sa maturité était  $\Theta(g^{-1}(m))$ . Nous posons

$$\Delta(m) = \Theta \circ g^{-1}(m), \quad \text{pour } m \in [0, 1]. \quad (4.12)$$

D'un point de vue biologique,  $\Delta$  établit un lien entre la maturité d'une cellule à la naissance et la maturité qu'avait sa cellule mère lorsqu'elle est entrée en phase de prolifération. La fonction  $\Delta : [0, 1] \rightarrow [0, 1]$  est continue, de classe  $\mathcal{C}^1$  sur  $(0, 1]$  (car  $g$  est supposée de classe  $\mathcal{C}^1$ ), et  $\Delta(0) = 0$ . De plus,  $\Delta$  est strictement croissante sur  $(0, g(1))$  avec  $\Theta(m) \leq \Delta(m)$  et  $\Delta(m) = \Theta(1)$  pour  $m \in [g(1), 1]$ .

**Exemple 4.1.3.** *Supposons que les fonctions  $V$  et  $g$  sont définies pour  $m \in [0, 1]$  par*

$$V(m) = m, \quad \text{et} \quad g(m) = \kappa^{-1}m, \quad \text{avec } \kappa > 1.$$

*Dans ce cas, on peut vérifier que  $V$  satisfait la condition (4.3). En revanche, la fonction  $g$  ne vérifie pas  $\lim_{m \rightarrow 1} g'(m) = +\infty$ . Cette condition n'est cependant qu'une condition technique et ne limite pas l'étude que nous réalisons.*

*Supposons aussi que  $\tau$  est donné, pour  $m \in [0, 1]$ , par*

$$\tau(m) = \ln(m + \alpha), \quad \text{avec } \alpha > 1.$$

*Dans ce cas,  $\tau$  est une fonction croissante; la condition (4.5) est donc vérifiée.*

*Nous obtenons alors*

$$\Delta(m) = \frac{\sqrt{4\kappa m + \alpha^2} - \alpha}{2}, \quad \text{pour } m \in [0, \kappa^{-1}],$$

*et*

$$\Delta(m) = \Delta(\kappa^{-1}), \quad \text{pour } m \in [\kappa^{-1}, 1].$$

*Une illustration est donnée Fig 4.1.*

Nous pouvons maintenant définir la seconde condition au bord. Elle est donnée par

$$n(t, m, 0) = 2(g^{-1})'(m)p(t, g^{-1}(m), \tau(\Delta(m))). \quad (4.13)$$

Cette condition décrit le fait qu'une cellule entrant en phase de repos avec une maturité  $m$  provient d'une cellule proliférante qui vient de se diviser, la maturité de cette dernière

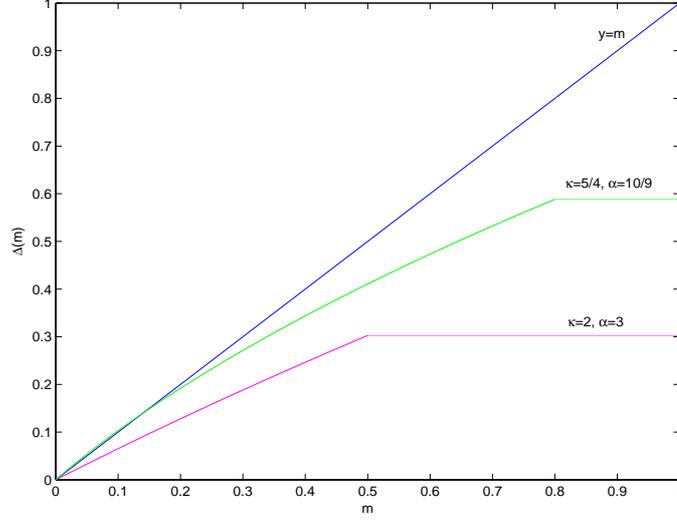


FIG. 4.1 – Un exemple de fonction  $\Delta(m)$ . Sur la courbe verte, où  $\kappa = 5/4$  et  $\alpha = 10/9$ , on peut remarquer que  $\Delta(m) > m$  au voisinage de l'origine. Sur la courbe magenta, où  $\kappa = 2$  et  $\alpha = 3$ , on observe toujours que  $\Delta(m) < m$ .

étant  $g^{-1}(m)$ . Notons aussi que le facteur 2 souligne la division d'une cellule toujours en deux cellules filles.

Remarquons que (4.11) est contenue dans l'expression (4.13).

Nous posons

$$\xi(t, m) := \exp \left\{ - \int_0^t (\gamma + V')(\chi(-s, m)) ds \right\},$$

pour  $t \geq 0$  et  $m \in [0, 1]$ , et nous définissons les ensembles

$$\Omega_{\Delta} := \left\{ (m, t) \in [0, 1] \times [0, +\infty) ; 0 \leq t \leq \tau(\Delta(m)) \right\}$$

et

$$\Omega_{\Theta} := \left\{ (m, t) \in [0, 1] \times [0, +\infty) ; 0 \leq t \leq \tau(\Theta(m)) \right\}.$$

Afin de compléter la description du modèle, nous précisons les conditions initiales,

$$p(0, m, a) = \Gamma(m, a), \quad \text{pour } (m, a) \in \Omega_{\Theta}, \quad (4.14)$$

et

$$n(0, m, a) = \mu(m, a), \quad \text{pour } (m, a) \in [0, 1] \times [0, +\infty). \quad (4.15)$$

Les fonctions  $\Gamma$  et  $\mu$  sont supposées continues, et nous supposons que la fonction

$$\bar{\mu} : m \mapsto \int_0^{+\infty} \mu(m, a) da \quad (4.16)$$

est continue sur  $[0, 1]$ .

**Proposition 4.1.4.** *Supposons que les conditions initiales  $\mu$  et  $\Gamma$  vérifient, pour  $m \in [0, 1]$ ,*

$$\Gamma(m, 0) = \beta(m, \bar{\mu}(m))\bar{\mu}(m). \quad (4.17)$$

Alors les densités totales de populations en phases de prolifération et de repos,  $P(t, m)$  et  $N(t, m)$ , vérifient, pour  $m \in (0, 1]$  et  $t \geq 0$ ,

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}P(t, m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)P(t, m)) &= -\gamma(m)P(t, m) + \beta(m, N(t, m))N(t, m) \\ &- \begin{cases} \pi(m)\xi(t, m)\Gamma(\chi(-t, m), \tau(\Theta(m)) - t), & \text{si } (m, t) \in \Omega_\Theta, \\ \pi(m)\xi(\tau(\Theta(m)), m)N(t - \tau(\Theta(m)), \Theta(m)) \times \\ \beta(\Theta(m), N(t - \tau(\Theta(m)), \Theta(m))), & \text{si } (m, t) \notin \Omega_\Theta, \end{cases} \end{aligned} \quad (4.18)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}N(t, m) + \frac{\partial}{\partial m}(V(m)N(t, m)) &= -(\delta(m) + \beta(m, N(t, m)))N(t, m) \\ &+ \begin{cases} 2(g^{-1})'(m)\xi(t, g^{-1}(m)) \times \\ \Gamma(\chi(-t, g^{-1}(m)), \tau(\Delta(m)) - t), & \text{si } (m, t) \in \Omega_\Delta, \\ \zeta(m)\beta(\Delta(m), N(t - \tau(\Delta(m)), \Delta(m))) \times \\ N(t - \tau(\Delta(m)), \Delta(m)), & \text{si } (m, t) \notin \Omega_\Delta, \end{cases} \end{aligned} \quad (4.19)$$

et

$$P(0, m) = \bar{\Gamma}(m) := \int_0^{\tau(\Theta(m))} \Gamma(m, a) da, \quad (4.20)$$

$$N(0, m) = \bar{\mu}(m), \quad (4.21)$$

avec

$$\pi(m) = \frac{1}{1 + V(\Theta(m))\tau'(\Theta(m))}$$

et

$$\zeta(m) = 2(g^{-1})'(m)\xi(\tau(\Delta(m)), g^{-1}(m)). \quad (4.22)$$

*Démonstration.* En utilisant (4.14), (4.15) et les définitions de  $P$  et  $N$ , nous obtenons immédiatement les équations (4.20) et (4.21).

A l'aide de la méthode des caractéristiques nous pouvons résoudre l'équation (4.2). Ceci est fait au chapitre 2, corollaire 2.3.4. Nous obtenons

$$p(t, m, a) = \begin{cases} \xi(t, m)\Gamma(\chi(-t, m), a - t), & \text{si } 0 \leq t \leq a, \\ \xi(a, m)\beta(\chi(-a, m), N(t - a, \chi(-a, m))) \times \\ N(t - a, \chi(-a, m)), & \text{si } a < t. \end{cases} \quad (4.23)$$

Remarquons que, comme  $p(t, m, a)$  est défini pour  $(m, a) \in \Omega_\Theta$ , nous avons nécessairement  $a \leq \tau(\Theta(m))$ . Ainsi, la fonction  $t \mapsto t + \tau(\Theta(\chi(-t, m)))$  étant croissante (d'après

(4.5)) et telle que  $\tau(\Theta(m)) \leq t + \tau(\Theta(\chi(-t, m)))$ , les quantités ci-dessus sont bien définies.

Soit  $m \in (0, 1]$  fixé. En intégrant (4.2) par rapport à l'âge entre 0 et  $\tau(\Theta(m))$ , nous obtenons

$$\frac{\partial}{\partial t} P(t, m) + \int_0^{\tau(\Theta(m))} \frac{\partial}{\partial m} (V(m)p(t, m, a)) da = -\gamma(m)P(t, m) + p(t, m, 0) - p(t, m, \tau(\Theta(m))).$$

Notons que, d'après (4.8),

$$\tau'(\Theta(m))\Theta'(m)V(m) - 1 = -\pi(m).$$

Comme

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial m} (V(m)P(t, m)) &= \int_0^{\tau(\Theta(m))} \frac{\partial}{\partial m} (V(m)p(t, m, a)) da \\ &\quad + \tau'(\Theta(m))\Theta'(m)V(m)p(t, m, \tau(\Theta(m))), \end{aligned}$$

et

$$p(t, m, \tau(\Theta(m))) = \begin{cases} \xi(t, m)\Gamma(\chi(-t, m), \tau(\Theta(m)) - t), & \text{si } 0 \leq t < \tau(\Theta(m)), \\ \xi(\tau(\Theta(m)), m)N(t - \tau(\Theta(m)), \chi(-\tau(\Theta(m)), m)) \times \\ \beta(\chi(-\tau(\Theta(m)), m), N(t - \tau(\Theta(m)), \chi(-\tau(\Theta(m)), m))), & \text{si } \tau(\Theta(m)) \leq t, \end{cases}$$

alors, en utilisant (4.4) et (4.10), nous obtenons bien l'équation (4.18).

La fonction  $\bar{\mu}$  étant supposée continue sur  $[0, 1]$ , nous pouvons montrer (voir [82]) en utilisant un raisonnement par l'absurde et la méthode des caractéristiques que

$$\lim_{a \rightarrow +\infty} n(t, m, a) = 0.$$

Ainsi, en intégrant (4.1) par rapport à l'âge  $a$  entre 0 et  $+\infty$ , nous obtenons

$$\frac{\partial}{\partial t} N(t, m) + \frac{\partial}{\partial m} (V(m)N(t, m)) = -\left(\delta(m) + \beta(m, N(t, m))\right)N(t, m) + n(t, m, 0).$$

Nous déduisons des équations (4.10) et (4.12) que

$$\Delta(m) = \chi(-\tau(\Delta(m)), g^{-1}(m)).$$

Ainsi, à partir des équations (4.13) et (4.23), nous obtenons

$$n(t, m, 0) = \begin{cases} 2(g^{-1})'(m)\xi(t, g^{-1}(m)) \times \\ \Gamma(\chi(-t, g^{-1}(m)), \tau(\Delta(m)) - t), & \text{si } (m, t) \in \Omega_{\Delta}, \\ \zeta(m)\beta(\Delta(m), N(t - \tau(\Delta(m)), \Delta(m))) \times \\ N(t - \tau(\Delta(m)), \Delta(m)), & \text{si } (m, t) \notin \Omega_{\Delta}. \end{cases}$$

Nous en déduisons immédiatement l'équation (4.19).

Finalement, nous pouvons remarquer que si  $N$  est continue la condition (4.17) assure la continuité des applications  $(m, t) \mapsto F\left(t, m, N(t - \tau(\Delta(m)), \Delta(m))\right)$  et  $(m, t) \mapsto G\left(t, m, N(t - \tau(\Theta(m)), \Theta(m))\right)$ , où  $F : [0, +\infty) \times [0, 1] \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  et  $G : [0, +\infty) \times [0, 1] \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  sont définies par

$$F(t, m, x) = \begin{cases} 2(g^{-1})'(m)\xi(t, g^{-1}(m)) \times \\ \Gamma\left(\chi(-t, g^{-1}(m)), \tau(\Delta(m)) - t\right), & \text{si } (m, t) \in \Omega_{\Delta}, \\ \zeta(m)\beta(\Delta(m), x)x, & \text{si } (m, t) \notin \Omega_{\Delta}, \end{cases} \quad (4.24)$$

and

$$G(t, m, x) = \begin{cases} \pi(m)\xi(t, m)\Gamma\left(\chi(-t, m), \tau(\Theta(m)) - t\right), & \text{si } (m, t) \in \Omega_{\Theta}, \\ \pi(m)\xi(\tau(\Theta(m)), m)\beta(\Theta(m), x)x, & \text{si } (m, t) \notin \Omega_{\Theta}. \end{cases} \quad (4.25)$$

Ceci termine la démonstration.  $\square$

Notons que les solutions de (4.19) et (4.21) ne dépendent pas de la population en phase de prolifération,  $P(t, m)$ . Cette observation a déjà été faite par Mackey et Rudnicki [82, 83] et Adimy et Pujo-Menjouet [11, 12, 13].

**Remarque 4.1.5.** *Nous prolongeons la solution  $N$  de (4.19) et (4.21) par continuité en posant*

$$N(t, m) = \bar{\mu}(m), \quad \text{pour } t \in [-\tau_{max}, 0] \text{ et } m \in [0, 1], \quad (4.26)$$

où  $\tau_{max} := \max_{m \in [0, 1]} \tau(m) > 0$ . *Ce prolongement n'influence pas notre système et se révélera utile dans la suite.*

A partir de maintenant et jusqu'à la fin de ce chapitre, nous désignerons le problème composé des équations (4.18), (4.19), (4.20) et (4.21) par (4.18)–(4.21).

## 4.2 Existence locale et prolongement global

Nous nous intéressons, dans cette section, à l'existence locale de solutions intégrées du problème (4.18)–(4.21). Pour cela, nous considérons tout d'abord une formulation intégrée, ou *mild formulation*, du problème (4.18)–(4.21).

Nous notons  $C[0, 1]$  l'espace des fonctions continues sur l'intervalle  $[0, 1]$ , muni de la norme du maximum  $\|\cdot\|$ , définie par

$$\|v\| = \sup_{m \in [0, 1]} |v(m)|, \quad \text{pour } v \in C[0, 1]. \quad (4.27)$$

Considérons l'opérateur linéaire fermé non-borné  $A : D(A) \subset C[0, 1] \rightarrow C[0, 1]$  défini par

$$D(A) = \{u \in C[0, 1] ; u \in \mathcal{C}^1(0, 1] \text{ et } \lim_{x \rightarrow 0} V(x)u'(x) = 0\}$$

et

$$Au(x) = \begin{cases} -(\delta(x) + V'(x))u(x) - V(x)u'(x), & \text{si } x \in (0, 1], \\ -(\delta(0) + V'(0))u(0), & \text{si } x = 0. \end{cases}$$

La proposition qui suit caractérise l'opérateur  $(A, D(A))$ .

**Proposition 4.2.1.** *L'opérateur  $A$  est le générateur infinitésimal d'un semi-groupe fortement continu (voir annexe B), ou  $C_0$ -semi-groupe,  $(T(t))_{t \geq 0}$  défini sur  $C[0, 1]$  par*

$$(T(t)\psi)(x) = K(t, x)\psi(\chi(-t, x)), \quad \text{pour } \psi \in C[0, 1], t \geq 0 \text{ et } x \in [0, 1],$$

où

$$K(t, x) = \exp \left\{ - \int_0^t (\delta + V')(\chi(-s, x)) ds \right\}.$$

*Démonstration.* Nous renvoyons à la démonstration de la proposition 3.2.1, section 3.  $\square$

Nous recherchons des solutions intégrées du problème (4.18)–(4.21) qui soient des fonctions continues en  $t$  à valeurs dans  $C[0, 1]$ . Pour cela, nous nous intéressons d'abord au problème de Cauchy non-homogène

$$\begin{cases} u'(t) = Au(t) + f(t), & t \geq 0, \\ u(0) = v \in C[0, 1], \end{cases} \quad (4.28)$$

où  $f \in L^1_{loc}(0, +\infty; C[0, 1])$ .

Une version intégrée des solutions de (4.28) est donnée par la formule de variation de la constante suivante (voir [50], page 436),

$$u(t) = T(t)v + \int_0^t T(t-s)f(s)ds, \quad t \geq 0.$$

La proposition 4.2.1 donnant l'expression explicite du  $C_0$ -semi-groupe  $(T(t))_{t \geq 0}$ , nous obtenons, pour  $t \geq 0$  et  $m \in [0, 1]$ ,

$$u(t)(m) = K(t, m)v(\chi(-t, m)) + \int_0^t K(t-s, m)f(s)(\chi(-(t-s), m))ds.$$

L'espace des fonctions continues sur  $\Omega_\Theta$  est noté  $C(\Omega_\Theta)$ . Il est muni de la norme  $\|\cdot\|_{\Omega_\Theta}$ , définie par

$$\|\Upsilon\|_{\Omega_\Theta} := \sup_{(m,a) \in \Omega_\Theta} |\Upsilon(m, a)|, \quad \text{pour } \Upsilon \in C(\Omega_\Theta).$$

Nous pouvons maintenant considérer une formulation intégrée du problème (4.18)–(4.21), donnée par la formule de variation de la constante associée au  $C_0$ -semi-groupe  $(T(t))_{t \geq 0}$ . Cette formulation est définie ci-après.

**Définition 4.2.2 (Formulation intégrée du problème (4.18)–(4.21)).** Soient  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  et  $\mu$  une fonction telle que  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$ , où  $\bar{\mu}$  est définie par (4.16). Une solution intégrée du problème (4.18)–(4.21) est une solution continue du système

$$\begin{aligned} N(t, m) = & K(t, m)\bar{\mu}(\chi(-t, m)) - \int_0^t K(t-s, m)N(s, \chi(-(t-s), m)) \times \\ & \beta(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))) ds + \int_0^t K(t-s, m) \times \\ & F\left(s, \chi(-(t-s), m), N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) ds, \end{aligned} \quad (4.29)$$

et

$$\begin{aligned} P(t, m) = & \xi(t, m)\bar{\Gamma}(\chi(-t, m)) + \int_0^t \xi(t-s, m)N(s, \chi(-(t-s), m)) \times \\ & \beta(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))) ds - \int_0^t \xi(t-s, m) \times \\ & G\left(s, \chi(-(t-s), m), N(s - \tau(\Theta(\chi(-(t-s), m))), \Theta(\chi(-(t-s), m)))\right) ds, \end{aligned} \quad (4.30)$$

pour  $t \geq 0$  et  $m \in [0, 1]$ , où  $F$  et  $G$  sont définies par (4.24) et (4.25) et  $\bar{\Gamma}$  est donnée par (4.20).

Le prolongement continu de  $N$  donné par (4.26) permet de définir correctement les seconds termes intégraux dans les expressions (4.29) et (4.30).

Afin d'obtenir l'existence locale de solutions pour le système (4.29)–(4.30), nous nous concentrons tout d'abord sur l'équation (4.29). Nous montrons dans le théorème qui suit que (4.29) possède une solution locale unique qui dépend de façon continue des conditions initiales.

**Théorème 4.2.3.** Supposons que l'application  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est localement lipschitzienne pour tout  $m \in [0, 1]$ , c'est-à-dire que pour tout  $r > 0$  il existe  $L(r) \geq 0$  tel que

$$|x\beta(m, x) - y\beta(m, y)| \leq L(r)|x - y|, \quad \text{si } |x| < r, |y| < r \text{ et } m \in [0, 1].$$

Si  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  et  $\mu$  est une fonction telle que  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$ , alors il existe  $T_{max} > 0$  tel que l'équation (4.29) possède une unique solution continue  $N^{\bar{\mu}, \Gamma}$  définie sur un domaine maximal  $[0, T_{max}) \times [0, 1]$ , et soit

$$T_{max} = +\infty \quad \text{soit} \quad \limsup_{t \rightarrow T_{max}^-} \|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, \cdot)\| = +\infty.$$

De plus,  $N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, \cdot)$  est une fonction continue de  $\bar{\mu}$  et  $\Gamma$ , dans le sens où, si  $t \in (0, T_{max})$ ,  $\bar{\mu}_1 \in C[0, 1]$  et  $\Gamma_1 \in C(\Omega_\Theta)$ , alors il existe une fonction strictement positive et continue  $C : [0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}$  ainsi qu'une constante  $\varepsilon > 0$  telles que, pour  $\bar{\mu}_2 \in C[0, 1]$  et  $\Gamma_2 \in C(\Omega_\Theta)$  telles que  $N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}$  soit définie sur  $[0, t] \times [0, 1]$  et

$$\|\bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2\| < \varepsilon \quad \text{et} \quad \|\Gamma_1 - \Gamma_2\|_{\Omega_\Theta} < \varepsilon,$$

nous ayons

$$\|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s, \cdot) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s, \cdot)\| \leq C(t) \left( \|\bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2\| + \|\Gamma_1 - \Gamma_2\|_{\Omega_\Theta} \right), \quad \text{pour } s \in [0, t].$$

*Démonstration.* Posons

$$r = \|\bar{\mu}\| + 1.$$

Soit  $T > 0$  fixé. Considérons l'ensemble suivant :

$$X(\bar{\mu}) = \left\{ N \in C([0, T] \times [0, 1]) ; N(0, \cdot) = \bar{\mu} \text{ sur } [0, 1] \right. \\ \left. \text{et} \quad \sup_{(t, m) \in [0, T] \times [0, 1]} |N(t, m) - \bar{\mu}(m)| \leq 1 \right\},$$

où  $C([0, T] \times [0, 1])$  est muni de la norme du maximum. L'ensemble  $X(\bar{\mu})$  est un sous-espace convexe fermé non-vide de  $C([0, T] \times [0, 1])$ .

Définissons l'opérateur  $H : C([0, T] \times [0, 1]) \rightarrow C([0, T] \times [0, 1])$  par

$$H(N)(t, m) = K(t, m)\bar{\mu}(\chi(-t, m)) - \int_0^t K(t-s, m)N(s, \chi(-(t-s), m)) \times \\ \beta\left(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))\right) ds + \int_0^t K(t-s, m) \times \\ F\left(s, \chi(-(t-s), m), N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) ds.$$

$H$  est continu sur  $C([0, T] \times [0, 1])$ . Nous allons montrer que  $H$  est une contraction de  $X(\bar{\mu})$  dans lui-même.

Soit  $N \in X(\bar{\mu})$ . Il est clair que  $H(N)(0, \cdot) = \bar{\mu}$ . D'un autre côté, nous avons, pour  $(t, m) \in [0, T] \times [0, 1]$ ,

$$|H(N)(t, m) - \bar{\mu}(m)| \leq |K(t, m)\bar{\mu}(\chi(-t, m)) - \bar{\mu}(m)| + \left| \int_0^t K(t-s, m) \times \right. \\ \left. F\left(s, \chi(-(t-s), m), N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) ds \right| \\ + \left| \int_0^t K(t-s, m) \beta\left(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))\right) N(s, \chi(-(t-s), m)) ds \right|.$$

La fonction  $K$  étant continue sur  $[0, T] \times [0, 1]$ , il existe  $\tilde{K} \geq 0$  tel que

$$|K(t, m)| \leq \tilde{K}, \quad \text{pour } (t, m) \in [0, T] \times [0, 1].$$

Comme  $N \in X(\bar{\mu})$ , alors

$$|N(t, m)| \leq 1 + \|\bar{\mu}\| = r.$$

Ainsi, il existe  $M := \max\{\widetilde{M}, \|\zeta\|rL(r)\} \geq 0$  tel que, pour  $(t, m) \in [0, T] \times [0, 1]$  et  $s \in [0, t]$ ,

$$\left| F\left(s, \chi(-(t-s), m), N\left(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m))\right)\right)\right| \leq M,$$

où

$$\widetilde{M} := \sup_{(m,t) \in \Omega_\Delta} \left| 2(g^{-1})'(m)\xi(t, g^{-1}(m))\Gamma\left(\chi(-t, g^{-1}(m)), \tau(\Delta(m)) - t\right) \right|,$$

et  $\zeta$  est définie par (4.22). En conséquence, nous obtenons

$$|H(N)(t, m) - \bar{\mu}(m)| \leq |K(t, m)\bar{\mu}(\chi(-t, m)) - \bar{\mu}(m)| + \widetilde{K}(rL(r) + M)t.$$

Rappelons que  $K(0, m) = 1$ ,  $\chi(0, m) = m$  et l'application  $(t, m) \mapsto K(t, m)\bar{\mu}(\chi(-t, m))$  est continue. Alors nous pouvons choisir  $T > 0$  tel que

$$\sup_{(t,m) \in [0,T] \times [0,1]} \left\{ |K(t, m)\bar{\mu}(\chi(-t, m)) - \bar{\mu}(m)| + \widetilde{K}(rL(r) + M)t \right\} < 1. \quad (4.31)$$

Ainsi

$$|H(N)(t, m) - \bar{\mu}(m)| \leq 1, \quad \text{pour } (t, m) \in [0, T] \times [0, 1],$$

et  $H(X(\bar{\mu})) \subset X(\bar{\mu})$ .

Montrons maintenant que  $H$  est une contraction sur  $X(\bar{\mu})$ .

Soient  $N_1 \in X(\bar{\mu})$  et  $N_2 \in X(\bar{\mu})$ . Alors

$$\begin{aligned} & |H(N_1)(t, m) - H(N_2)(t, m)| \\ & \leq \left| \int_0^t K(t-s, m) \times \right. \\ & \quad \left[ \beta\left(\chi(-(t-s), m), N_1(s, \chi(-(t-s), m))\right) N_1(s, \chi(-(t-s), m)) \right. \\ & \quad \left. - \beta\left(\chi(-(t-s), m), N_2(s, \chi(-(t-s), m))\right) N_2(s, \chi(-(t-s), m)) \right] ds \left| \right. \\ & + \left| \int_0^t K(t-s, m) \times \right. \\ & \quad \left[ F\left(s, \chi(-(t-s), m), N_1\left(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m))\right)\right) \right. \\ & \quad \left. - F\left(s, \chi(-(t-s), m), N_2\left(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m))\right)\right) \right] ds \left| \right. \\ & \leq \widetilde{K}(1 + \|\zeta\|)L(r)T \sup_{(t,m) \in [0,T] \times [0,1]} |N_1(t, m) - N_2(t, m)|. \end{aligned}$$

Comme  $r \geq 1$  et  $\|\zeta\|rL(r) \leq M$ , alors (4.31) entraîne que

$$\tilde{K}(1 + \|\zeta\|)L(r)T \leq \tilde{K}(1 + \|\zeta\|)rL(r)T \leq \tilde{K}(rL(r) + M)T < 1.$$

Nous en déduisons que  $H$  est une contraction de  $X(\bar{\mu})$  dans lui-même.

Il existe donc un unique  $N \in X(\bar{\mu})$  vérifiant (4.29) pour  $(t, m) \in [0, T] \times [0, 1]$ .

Soit  $N$  la solution maximale de (4.29), définie sur son domaine maximal  $[0, T_{max}] \times [0, 1]$ . Supposons que

$$T_{max} < +\infty \quad \text{et} \quad \limsup_{t \rightarrow T_{max}^-} \|N(t, \cdot)\| < +\infty.$$

Il existe alors  $r > 0$  tel que

$$\|N(t, \cdot)\| < r, \quad \text{pour } t \in [0, T_{max}).$$

Soient  $(t, m) \in [0, T_{max}] \times [0, 1]$  et  $h > 0$  tels que  $t + h \in [0, T_{max})$ . Alors

$$\begin{aligned} & |N(t+h, m) - N(t, m)| \\ & \leq \left| K(t+h, m)\bar{\mu}(\chi(-(t+h), m)) - K(t, m)\bar{\mu}(\chi(-t, m)) \right| + \left| \int_0^{t+h} K(t+h-s, m) \times \right. \\ & N(s, \chi(-(t+h-s), m))\beta(\chi(-(t+h-s), m), N(s, \chi(-(t+h-s), m))) ds \\ & - \int_0^t K(t-s, m)N(s, \chi(-(t-s), m))\beta(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))) ds \left. \right| \\ & + \left| \int_0^{t+h} K(t+h-s, m) \times \right. \\ & F(s, \chi(-(t+h-s), m), N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t+h-s), m))), \Delta(\chi(-(t+h-s), m)))) ds \\ & - \int_0^t K(t-s, m) \times \\ & F(s, \chi(-(t-s), m), N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))) ds \left. \right|, \\ & \leq \left| K(t+h, m)\bar{\mu}(\chi(-(t+h), m)) - K(t, m)\bar{\mu}(\chi(-t, m)) \right| + |I_1| + |I_2|. \end{aligned}$$

Comme

$$\begin{aligned} I_1 & := \int_0^{t+h} K(t+h-s, m)N(s, \chi(-(t+h-s), m)) \times \\ & \beta(\chi(-(t+h-s), m), N(s, \chi(-(t+h-s), m))) ds \\ & - \int_0^t K(t-s, m)N(s, \chi(-(t-s), m)) \times \\ & \beta(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))) ds, \end{aligned}$$

alors

$$\begin{aligned}
I_1 &= \int_{-h}^t K(t-s, m) N(s+h, \chi(-(t-s), m)) \times \\
&\quad \beta\left(\chi(-(t-s), m), N(s+h, \chi(-(t-s), m))\right) ds \\
&\quad - \int_0^t K(t-s, m) N(s, \chi(-(t-s), m)) \times \\
&\quad \beta\left(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))\right) ds, \\
&= \int_{-h}^0 K(t-s, m) N(s+h, \chi(-(t-s), m)) \times \\
&\quad \beta\left(\chi(-(t-s), m), N(s+h, \chi(-(t-s), m))\right) ds \\
&\quad + \int_0^t K(t-s, m) \\
&\quad \left[ \beta\left(\chi(-(t-s), m), N(s+h, \chi(-(t-s), m))\right) N(s+h, \chi(-(t-s), m)) \right. \\
&\quad \left. - \beta\left(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))\right) N(s, \chi(-(t-s), m)) \right] ds.
\end{aligned}$$

Ceci implique que

$$|I_1| \leq \tilde{K}rL(r)h + \tilde{K}L(r) \int_0^t \left| N(s+h, \chi(-(t-s), m)) - N(s, \chi(-(t-s), m)) \right| ds.$$

Le même raisonnement nous permet d'obtenir

$$\begin{aligned}
|I_2| &\leq \tilde{K}Mh + \varrho_1(h) \\
&\quad + \tilde{K}\|\zeta\|L(r) \int_0^t \left| N(s+h - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m))) \right. \\
&\quad \left. - N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m))) \right| ds,
\end{aligned}$$

avec  $\varrho_1(h)$  indépendant de  $(t, m)$  et vérifiant  $\lim_{h \rightarrow 0} \varrho_1(h) = 0$ .

On peut noter ici que si  $t_1 > 0$ ,  $t_2 > 0$  et  $m \in [0, 1]$  alors

$$K(t_1 + t_2, m) = K(t_1, m)K(t_2, \chi(-t_1, m)) = K(t_2, m)K(t_1, \chi(-t_2, m)).$$

Ainsi

$$\begin{aligned}
&|N(t+h, m) - N(t, m)| \\
&\leq \tilde{K}\left(\varrho_2(h) + rL(r)h + Mh\right) + \varrho_1(h) + \tilde{K}L(r) \int_0^t \|N(s+h, \cdot) - N(s, \cdot)\| ds \\
&\quad + \tilde{K}\|\zeta\|L(r) \int_0^t \left\| N\left(s+h - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \cdot\right) \right. \\
&\quad \left. - N\left(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \cdot\right) \right\| ds,
\end{aligned}$$

où

$$\varrho_2(h) = \sup_{(t,m) \in [0, T_{max}] \times [0,1]} \left| K(h, \chi(-t, m)) \bar{\mu}(\chi(-(t+h), m)) - \bar{\mu}(\chi(-t, m)) \right|.$$

Il est clair que  $\lim_{h \rightarrow 0} \varrho_2(h) = 0$ . Nous posons

$$\varrho(h) = \tilde{K} \left( \varrho_2(h) + rL(r)h + Mh \right) + \varrho_1(h).$$

Alors, pour  $(t, m) \in [0, T_{max}] \times [0, 1]$ ,  $h > 0$  et  $\theta \in [-\tau_{max}, 0]$  tels que  $t + h \in [0, T_{max}]$  et  $t + \theta \geq 0$ ,

$$\begin{aligned} & |N(t+h+\theta, m) - N(t+\theta, m)| \\ & \leq \varrho(h) + \tilde{K}L(r) \int_0^{t+\theta} \|N(s+h, \cdot) - N(s, \cdot)\| ds + \tilde{K}\|\zeta\|L(r) \times \\ & \quad \int_0^{t+\theta} \|N(s+h - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \cdot) - N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \cdot)\| ds. \end{aligned}$$

D'un autre côté,

$$N(t, m) = \bar{\mu}(m), \quad \text{pour } t \in [-\tau_{max}, 0] \text{ et } m \in [0, 1].$$

D'où

$$\begin{aligned} & \sup_{\theta \in [-\tau_{max}, 0]} \|N(t+h+\theta, \cdot) - N(t+\theta, \cdot)\| \\ & \leq \varrho(h) + \tilde{K}(\|\zeta\| + 1)L(r) \int_0^t \sup_{\theta \in [-\tau_{max}, 0]} \|N(s+h+\theta, \cdot) - N(s+\theta, \cdot)\| ds. \end{aligned}$$

Le lemme de Gronwall nous donne alors

$$\sup_{\theta \in [-\tau_{max}, 0]} \|N(t+h+\theta, \cdot) - N(t+\theta, \cdot)\| \leq \varrho(h) e^{\tilde{K}(\|\zeta\|+1)L(r)T_{max}}.$$

Ainsi

$$\|N(t+h, \cdot) - N(t, \cdot)\| \leq \varrho(h) e^{\tilde{K}(\|\zeta\|+1)L(r)T_{max}},$$

avec

$$\lim_{h \rightarrow 0} \varrho(h) = 0.$$

Le même raisonnement nous donne un résultat similaire pour  $h < 0$ .

Il s'en suit immédiatement que

$$\lim_{t \rightarrow T_{max}^-} N(t, \cdot) \text{ existe.}$$

Ainsi  $N$  peut-être prolongée de façon continue à  $T_{max}$ , ce qui contredit la maximalité de  $[0, T_{max})$ . D'où

$$T_{max} = +\infty \quad \text{ou} \quad \limsup_{t \rightarrow T_{max}^-} \|N(t, \cdot)\| = +\infty.$$

Notons à présent  $N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}$  l'unique solution de (4.29) pour les conditions initiales  $\bar{\mu}_1$  et  $\Gamma_1$ , définie sur son domaine maximal  $[0, T_{max}) \times [0, 1]$ . Soit  $t \in (0, T_{max})$  fixé. Nous posons

$$r(t) = \sup_{s \in [0, t]} \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s, \cdot)\| \quad \text{et} \quad R(t) = 1 + r(t).$$

Soient

$$\tilde{C} := \sup_{(m, t) \in \Omega_\Theta} |2(g^{-1})'(m)\xi(t, g^{-1}(m))|,$$

et

$$C(t) = \tilde{K} \max\{1, \tilde{C}\} e^{L(R(t))\tilde{K}(1+\|\zeta\|)t}.$$

Soit  $0 < \varepsilon < 1$  tel que  $2C(t)\varepsilon \in (0, 1)$  et soient  $\bar{\mu}_2 \in C[0, 1]$  et  $\Gamma_2 \in C(\Omega_\Theta)$  telles que  $N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}$  est définie sur  $[0, t] \times [0, 1]$  et

$$\|\bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2\| < \varepsilon \quad \text{et} \quad \|\Gamma_1 - \Gamma_2\|_{\Omega_\Theta} < \varepsilon.$$

Alors il existe  $s > 0$  tel que  $\|N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(\sigma, \cdot)\| \leq R(t)$  pour tout  $\sigma \in [0, s]$ . Soit

$$t_0 = \sup \left\{ s > 0 ; \|N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(\sigma, \cdot)\| \leq R(t), \text{ pour } \sigma \in [0, s] \right\}.$$

Si nous supposons que  $t_0 < t$ , alors  $N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}$  est définie sur  $[0, t_0] \times [0, 1]$  et vérifie, pour  $s \in [0, t_0]$  et  $m \in [0, 1]$ ,

$$\begin{aligned} & |N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s, m) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s, m)| \\ & \leq \tilde{K} \left( \|\bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2\| + \tilde{C} \|\Gamma_1 - \Gamma_2\|_{\Omega_\Theta} \right) \\ & \quad + \tilde{K}(1 + \|\zeta\|)L(R(t)) \int_0^s \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(\sigma, \cdot) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(\sigma, \cdot)\| d\sigma. \end{aligned}$$

En utilisant le lemme de Gronwall, nous obtenons

$$|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s, m) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s, m)| \leq C(t) \left( \|\bar{\mu}_1 - \bar{\mu}_2\| + \|\Gamma_1 - \Gamma_2\|_{\Omega_\Theta} \right), \quad (4.32)$$

pour  $s \in [0, t_0]$ . Ceci implique en particulier que

$$\|N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s, \cdot)\| \leq 2C(t)\varepsilon + \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s, \cdot)\| < 1 + r(t) = R(t), \quad \text{pour } s \in [0, t_0].$$

Cela contredit la définition de  $t_0$ ; donc  $t_0 \geq t$ .

Ainsi (4.32) est vérifiée pour tout  $t \in [0, T_{max})$ . Nous en déduisons alors la dépendance continue de la solution avec les conditions initiales.  $\square$

Nous pouvons noter ici que la condition (4.17) n'est pas nécessaire pour démontrer le théorème 4.2.3.

L'existence de solutions pour le problème (4.29)–(4.30) peut-être obtenue à l'aide du résultat précédent.

**Corollaire 4.2.4.** *Sous les hypothèses du théorème 4.2.3, le système (4.29)–(4.30) possède une unique solution maximale continue  $(N, P)$ , définie sur  $[0, T_{max}] \times [0, 1]$ .*

*Démonstration.* Sous les hypothèses du théorème 4.2.3, (4.29) possède une unique solution maximale continue  $N$  définie sur  $[0, T_{max}] \times [0, 1]$ . Il est alors facile d'obtenir l'existence et l'unicité d'une solution de (4.30) sur  $[0, T_{max}] \times [0, 1]$ .  $\square$

Les résultats d'existence locale, donnés par le théorème 4.2.3 et le corollaire 4.2.4, peuvent être utilisés afin de déterminer l'existence de solutions globales du système (4.29)–(4.30). Ceci est démontré dans le théorème suivant.

**Théorème 4.2.5.** *Sous les hypothèses du théorème 4.2.3 et en supposant que l'application  $x \mapsto \beta(m, x)$  est uniformément bornée, l'unique solution de (4.29)–(4.30) est globale, c'est-à-dire définie pour tout  $t \geq 0$ .*

*Démonstration.* Supposons qu'il existe  $\tilde{\beta} \geq 0$  tel que

$$|\beta(m, x)| \leq \tilde{\beta}, \quad \text{pour tout } m \in [0, 1] \text{ et } x \in \mathbb{R}.$$

Alors, pour  $t \in [0, T_{max})$  et  $m \in [0, 1]$ , nous avons

$$\begin{aligned} |N(t, m)| &\leq \tilde{K} \|\bar{\mu}\| + \tilde{K} \tilde{\beta} \int_0^t \|N(s, \cdot)\| ds \\ &\quad + \tilde{K} \tilde{M} t + \tilde{K} \tilde{\beta} \|\zeta\| \int_0^t \|N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \cdot)\| ds. \end{aligned}$$

Soit  $\theta \in [-\tau_{max}, 0]$  tel que  $t + \theta \geq 0$ . Alors

$$|N(t + \theta, m)| \leq \tilde{K} (\|\bar{\mu}\| + \tilde{M} t) + \tilde{K} \tilde{\beta} (\|\zeta\| + 1) \int_0^t \sup_{\bar{\theta} \in [-\tau_{max}, 0]} \|N(s + \bar{\theta}, \cdot)\| ds.$$

D'un autre côté, si  $-\tau_{max} \leq t + \theta \leq 0$ , alors

$$|N(t + \theta, m)| \leq \tilde{K} \|\bar{\mu}\|,$$

car  $\tilde{K} \geq 1$ . Ainsi

$$\sup_{\theta \in [-\tau_{max}, 0]} \|N(t + \theta, \cdot)\| \leq \tilde{K} (\|\bar{\mu}\| + \tilde{M} t) + \tilde{K} \tilde{\beta} (\|\zeta\| + 1) \int_0^t \sup_{\theta \in [-\tau_{max}, 0]} \|N(s + \theta, \cdot)\| ds.$$

Le lemme de Gronwall nous donne

$$\|N(t, \cdot)\| \leq \sup_{\theta \in [-\tau_{max}, 0]} \|N(t + \theta, \cdot)\| \leq \tilde{K} (\|\bar{\mu}\| + \tilde{M} t) e^{\tilde{K} \tilde{\beta} (\|\zeta\| + 1) t} := f(t).$$

Comme  $f$  est continue sur  $[0, T_{max}]$ , nous obtenons

$$\limsup_{t \rightarrow T_{max}^-} \|N(t, \cdot)\| < +\infty.$$

Nous en déduisons que  $T_{max} = +\infty$  et la solution de (4.29) est globale.

Nous obtenons ensuite facilement que l'unique solution maximale de (4.30) est aussi globale.  $\square$

**Corollaire 4.2.6.** *Supposons que l'application  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est lipschitzienne pour tout  $m \in [0, 1]$ . Alors, pour  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  et  $\mu$  telle que  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$ , l'unique solution de (4.29)–(4.30) est globale.*

A travers les théorèmes 4.2.3 et 4.2.5, nous avons étudié l'existence de solutions locales et globales de (4.29) et du système (4.29)–(4.30). Avant de nous intéresser à la positivité de ces solutions dans la section suivante, nous pouvons nous demander quels résultats de régularités peuvent être obtenus pour ces solutions. Ceci est mentionné dans la remarque suivante.

**Remarque 4.2.7.** *Sous des hypothèses classiques sur la fonction  $\beta$  et les conditions initiales  $\Gamma$  et  $\mu$ , nous pouvons obtenir des résultats de régularité pour les solutions du système (4.29)–(4.30). Ces résultats sont obtenus en utilisant la même idée que celle utilisée par Travis et Webb [112].*

### 4.3 Positivité

Nous étudions ici une population de cellules, les cellules souches hématopoïétiques, il est donc nécessaire de nous assurer que la positivité des solutions de (4.29)–(4.30) est conservée afin que notre problème soit bien posé. Pour cela, nous utilisons une méthode proposée par Webb [113] en 1985, reprise et développée par Kato [64] récemment, afin d'obtenir la positivité des solutions de (4.29).

Soient  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  et  $\mu$  une fonction telle que  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$ , où  $\bar{\mu}$  est définie par (4.16). Soit  $T > 0$  fixé.

Considérons la famille d'opérateurs  $H^a : C([0, T] \times [0, 1]) \rightarrow C([0, T] \times [0, 1])$  définie, pour  $a \in C[0, 1]$ ,  $(t, m) \in [0, T] \times [0, 1]$  et  $N \in C([0, T] \times [0, 1])$ , par

$$\begin{aligned}
H^a(N)(t, m) &= e^{-ta(\chi(-t, m))} K(t, m) \bar{\mu}(\chi(-t, m)) \\
&+ \int_0^t e^{-(t-s)a(\chi(-t, m))} K(t-s, m) \left[ a(\chi(-(t-s), m)) N(s, \chi(-(t-s), m)) \right. \\
&- \beta\left(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))\right) N(s, \chi(-(t-s), m)) \\
&\left. + F\left(s, \chi(-(t-s), m), N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) \right] ds.
\end{aligned} \tag{4.33}$$

Soient  $a \in C[0, 1]$ ,  $(t, m) \in (0, T) \times [0, 1]$  et  $N \in C([0, T] \times [0, 1])$  fixés. Nous considérons l'application  $w^a : [0, t] \rightarrow \mathbb{R}$  définie, pour  $s \in [0, t]$ , par

$$w^a(s) = H^a(N)\left(s, \chi(- (t - s), m)\right).$$

Nous démontrons alors les lemmes suivants.

**Lemme 4.3.1.** *La fonction  $w^a$  est dérivable sur  $[0, t]$  et vérifie*

$$\begin{cases} \frac{d}{ds}w^a(s) = -\nu^a(s)w^a(s) + f^a(s), & \text{pour } s \in [0, t], \\ w^a(0) = \bar{\mu}(\chi(-t, m)), \end{cases} \quad (4.34)$$

avec

$$\begin{aligned} f^a(s) = & a\left(\chi(- (t - s), m)\right)N\left(s, \chi(- (t - s), m)\right) \\ & - N\left(s, \chi(- (t - s), m)\right)\beta\left(\chi(- (t - s), m), N\left(s, \chi(- (t - s), m)\right)\right) \\ & + F\left(s, \chi(- (t - s), m), N\left(s - \tau\left(\Delta\left(\chi(- (t - s), m)\right)\right), \Delta\left(\chi(- (t - s), m)\right)\right)\right) \end{aligned}$$

et

$$\nu^a(s) = a(\chi(-t, m)) + \delta\left(\chi(- (t - s), m)\right) + V'\left(\chi(- (t - s), m)\right).$$

*Démonstration.* Remarquons que si  $t_1$  et  $t_2$  sont positifs, alors

$$\chi(- (t_1 + t_2), m) = \chi(- t_1, \chi(- t_2, m)).$$

Ainsi, pour  $s \in [0, t]$  et  $h \neq 0$  tels que  $s + h \in [0, t]$ , nous obtenons

$$\frac{1}{h}(w^a(s + h) - w^a(s)) = W_{1,h} + W_{2,h},$$

où

$$\begin{aligned} W_{1,h} = & \frac{1}{h} \left[ e^{-ha(\chi(-t,m))} K\left(h, \chi(- (t - s - h), m)\right) - 1 \right] \times \\ & e^{-sa(\chi(-t,m))} K\left(s, \chi(- (t - s), m)\right) \bar{\mu}(\chi(-t, m)), \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned}
W_{2,h} = & \frac{1}{h} \int_0^{s+h} e^{-(s+h-\sigma)a(\chi(-t,m))} K(s+h-\sigma, \chi(-(t-s-h), m)) \times \\
& \left[ a(\chi(-(t-\sigma), m)) N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \right. \\
& - N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \beta(\chi(-(t-\sigma), m), N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m))) \\
& \left. + F\left(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m), N\left(\sigma - \tau(\Delta(\chi(-(t-\sigma), m))), \Delta(\chi(-(t-\sigma), m))\right)\right) \right] d\sigma \\
& - \frac{1}{h} \int_0^s e^{-(s-\sigma)a(\chi(-t,m))} K(s-\sigma, \chi(-(t-s), m)) \times \\
& \left[ a(\chi(-(t-\sigma), m)) N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \right. \\
& - N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \beta(\chi(-(t-\sigma), m), N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m))) \\
& \left. + F\left(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m), N\left(\sigma - \tau(\Delta(\chi(-(t-\sigma), m))), \Delta(\chi(-(t-\sigma), m))\right)\right) \right] d\sigma.
\end{aligned}$$

Nous en déduisons

$$\lim_{h \rightarrow 0} W_{1,h} = -\nu^a(s) e^{-sa(\chi(-t,m))} K(s, \chi(-(t-s), m)) \bar{\mu}(\chi(-t, m)).$$

De la même façon,

$$\begin{aligned}
W_{2,h} = & \frac{1}{h} \left[ e^{-ha(\chi(-t,m))} K(h, \chi(-(t-s-h), m)) - 1 \right] \times \\
& \int_0^s e^{-(s-\sigma)a(\chi(-t,m))} K(s-\sigma, \chi(-(t-s), m)) \times \\
& \left[ a(\chi(-(t-\sigma), m)) N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \right. \\
& - N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \beta(\chi(-(t-\sigma), m), N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m))) \\
& \left. + F\left(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m), N\left(\sigma - \tau(\Delta(\chi(-(t-\sigma), m))), \Delta(\chi(-(t-\sigma), m))\right)\right) \right] d\sigma \\
& + \frac{1}{h} e^{-ha(\chi(-t,m))} K(h, \chi(-(t-s-h), m)) \int_s^{s+h} e^{-(s-\sigma)a(\chi(-t,m))} K(s-\sigma, \chi(-(t-s), m)) \times \\
& \left[ a(\chi(-(t-\sigma), m)) N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \right. \\
& - N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \beta(\chi(-(t-\sigma), m), N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m))) \\
& \left. + F\left(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m), N\left(\sigma - \tau(\Delta(\chi(-(t-\sigma), m))), \Delta(\chi(-(t-\sigma), m))\right)\right) \right] d\sigma.
\end{aligned}$$

Donc

$$\begin{aligned}
\lim_{h \rightarrow 0} W_{2,h} &= -\nu^a(s) \int_0^s e^{-(s-\sigma)a(\chi(-t,m))} K(s-\sigma, \chi(-(t-s), m)) \times \\
&\left[ a(\chi(-(t-\sigma), m)) N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \right. \\
&- N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m)) \beta(\chi(-(t-\sigma), m), N(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m))) \\
&+ F\left(\sigma, \chi(-(t-\sigma), m), N\left(\sigma - \tau(\Delta(\chi(-(t-\sigma), m))), \Delta(\chi(-(t-\sigma), m))\right)\right) \left. \right] d\sigma \\
&+ a(\chi(-(t-s), m)) N(s, \chi(-(t-s), m)) \\
&- N(s, \chi(-(t-s), m)) \beta(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))) \\
&+ F\left(s, \chi(-(t-s), m), N\left(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m))\right)\right).
\end{aligned}$$

En conséquence,  $\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h}(w^a(s+h) - w^a(s))$  existe et est égale à  $-\nu^a(s)w^a(s) + f^a(s)$ . Ceci termine la démonstration.  $\square$

**Lemme 4.3.2.** Soient  $a, b \in C[0, 1]$ . Alors

$$\begin{aligned}
H^b(N)(t, m) &= H^a(N)(t, m) + \int_0^t e^{-(t-s)b(\chi(-t,m))} K(t-s, m) \times \\
&\left( b(\chi(-(t-s), m)) - a(\chi(-(t-s), m)) \right) \left[ N(s, \chi(-(t-s), m)) - w^a(s) \right] ds.
\end{aligned}$$

*Démonstration.* D'après (4.34), nous avons

$$\begin{aligned}
\frac{d}{ds} \left[ w^b(s) - w^a(s) \right] &= -\nu^b(s)(w^b(s) - w^a(s)) \\
&+ \left( b(\chi(-(t-s), m)) - a(\chi(-(t-s), m)) \right) \left[ N(s, \chi(-(t-s), m)) - w^a(s) \right].
\end{aligned}$$

Comme  $w^b(0) = w^a(0) = \bar{\mu}(\chi(-t, m))$ , alors

$$\begin{aligned}
(w^b(t) - w^a(t)) e^{\int_0^t \nu^b(\sigma) d\sigma} &= \int_0^t e^{\int_0^s \nu^b(\sigma) d\sigma} \times \\
&\left( b(\chi(-(t-s), m)) - a(\chi(-(t-s), m)) \right) \left[ N(s, \chi(-(t-s), m)) - w^a(s) \right] ds.
\end{aligned}$$

D'où

$$\begin{aligned}
w^b(t) - w^a(t) &= \int_0^t e^{-(t-s)b(\chi(-t,m))} K(t-s, m) \times \\
&\left( b(\chi(-(t-s), m)) - a(\chi(-(t-s), m)) \right) \left[ N(s, \chi(-(t-s), m)) - w^a(s) \right] ds.
\end{aligned}$$

Ceci termine la démonstration.  $\square$

**Lemme 4.3.3.** *Supposons qu'il existe  $a \in C[0, 1]$  et  $N \in C([0, T] \times [0, 1])$  tels que  $H^a(N) = N$ . Alors, pour tout  $b \in C[0, 1]$ ,  $H^b(N) = N$ .*

*Démonstration.* Ce résultat est une conséquence directe du lemme 4.3.2.  $\square$

Nous pouvons montrer, à présent, que sous une hypothèse de régulation cellulaire les solutions du problème (4.29)–(4.30) sont positives. Nous utilisons les trois lemmes précédents pour démontrer le théorème suivant.

**Théorème 4.3.4.** *Supposons que l'application  $x \mapsto \beta(m, x)$  vérifie l'hypothèse de régulation cellulaire*

$$(\beta(m, x) - \beta(m, 0))x \leq 0, \quad \text{pour } m \in [0, 1] \text{ et } x \in \mathbb{R}. \quad (4.35)$$

Soient  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  et  $\mu$  une fonction continue telle que  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$ . Si  $\bar{\mu} \geq 0$  et  $\Gamma \geq 0$ , alors la solution de (4.29) associée à ces conditions initiales est positive sur son domaine.

*Démonstration.* Soit  $N$  une solution de (4.29) définie sur  $[0, T] \times [0, 1]$ , où  $T > 0$ . Considérons l'opérateur  $H^a$  défini, pour  $a \in C[0, 1]$ , par (4.33). Il est évident que

$$H^0(N) = N,$$

où 0 représente ici l'élément identiquement nul de  $C[0, 1]$ . Alors, d'après le lemme 4.3.3, pour tout  $a \in C[0, 1]$ ,  $H^a(N) = N$ . Ainsi, s'il existe  $a \in C[0, 1]$  vérifiant  $H^a(N)(t, m) \geq 0$  pour  $(t, m) \in [0, T] \times [0, 1]$ , nous obtiendrons  $N(t, m) \geq 0$ , pour  $(t, m) \in [0, T] \times [0, 1]$ .

Posons

$$a(m) := \beta(m, 0), \quad \text{pour tout } m \in [0, 1].$$

Alors  $a \in C[0, 1]$  et (4.35) entraîne que

$$a(m)N(t, m) - N(t, m)\beta(m, N(t, m)) \geq 0, \quad \text{pour } (t, m) \in [0, T] \times [0, 1].$$

Ainsi,

$$\int_0^t e^{-(t-s)a(\chi(-t, m))} K(t-s, m) \left[ a(\chi(-(t-s), m)) N(s, \chi(-(t-s), m)) - \beta(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))) \right] N(s, \chi(-(t-s), m)) ds$$

est positive. Nous devons montrer que, pour  $(t, m) \in [0, T] \times [0, 1]$ ,

$$\int_0^t e^{-(t-s)a(\chi(-t, m))} K(t-s, m) \times F\left(s, \chi(-(t-s), m), N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) ds$$

est positive. Pour cela, nous utilisons une méthode par pas.

Premièrement, il est clair que  $H^a(N)$  est positif sur  $\Omega_\Delta$ . Posons

$$\tau_\Delta := \min_{m \in [0,1]} \tau(\Delta(m)).$$

Comme  $\tau$  est positive sur  $[0, 1]$ , alors  $\tau_\Delta > 0$ . Soit  $m \in [0, 1]$ . Supposons que  $t \in [\tau(\Delta(m)), \tau(\Delta(m)) + \tau_\Delta]$ . Alors, pour  $s \in [\tau(\Delta(m)), t]$

$$0 \leq s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))) \leq t - \tau_\Delta \leq \tau(\Delta(m)).$$

Comme  $F \geq 0$  pour  $(m, t) \in \Omega_\Delta$ , ceci entraîne

$$\int_0^t e^{-(t-s)a(\chi(-t, m))} K(t-s, m) \times F\left(s, \chi(-(t-s), m), N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) ds \geq 0.$$

Ainsi,  $H^a(N)(t, m) \geq 0$  pour  $m \in [0, 1]$  et  $t \in [0, \tau(\Delta(m)) + \tau_\Delta]$ . D'où

$$N(t, m) \geq 0, \quad \text{pour } m \in [0, 1] \text{ et } t \in [0, \tau(\Delta(m)) + \tau_\Delta].$$

Par la méthode des pas, nous obtenons ainsi

$$N(t, m) \geq 0, \quad \text{pour } m \in [0, 1] \text{ et } t \in [0, \tau(\Delta(m)) + n\tau_\Delta] \text{ avec } n \in \mathbb{N}.$$

Comme il existe  $n \in \mathbb{N}$  tel que

$$\tau(\Delta(m)) + n\tau_\Delta < T \leq \tau(\Delta(m)) + (n+1)\tau_\Delta,$$

alors  $N \geq 0$  sur son domaine  $[0, T] \times [0, 1]$ . □

Le corollaire suivant est immédiat.

**Corollaire 4.3.5.** *Sous les hypothèses du théorème 4.3.4, les solutions de (4.29)–(4.30) sont positives.*

## 4.4 Stabilité locale

Dans cette section, nous étudions la stabilité locale de la solution triviale du problème (4.29)–(4.30). Comme nous l'avons fait pour montrer les résultats d'existence puis de positivité, nous nous intéressons tout d'abord à l'équation (4.29).

Posons

$$\tilde{\delta} := \inf_{m \in [0,1]} (\delta(m) + V'(m)) \quad \text{et} \quad \tilde{\gamma} := \inf_{m \in [0,1]} (\gamma(m) + V'(m)).$$

Nous supposons que  $\tilde{\gamma} \geq 0$  et que l'application  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est lipschitzienne au voisinage de zéro, c'est-à-dire qu'il existe  $\varepsilon > 0$  et  $L \geq 0$  tels que

$$|x\beta(m, x) - y\beta(m, y)| \leq L|x - y|, \quad \text{si } |x| < \varepsilon, |y| < \varepsilon \text{ et } m \in [0, 1]. \quad (4.36)$$

Dans toute cette section,  $N^{\bar{\mu}, \Gamma}$  sera une solution globale de (4.29) associée aux conditions initiales  $\mu$  et  $\Gamma$ ,  $\bar{\mu}$  étant définie par (4.16). Soit

$$\kappa := \sup_{m \in [0, 1]} |(g^{-1})'(m)|.$$

Afin d'obtenir la stabilité locale de la solution triviale, nous montrons un résultat d'invariance pour les solutions de (4.29).

**Proposition 4.4.1.** *Supposons que (4.36) est vérifiée et que*

$$L(1 + 2\kappa) < \tilde{\delta}. \quad (4.37)$$

*Soient  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  et  $\mu$  une fonction continue telle que  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$ . Si  $\|\bar{\mu}\| \leq \varepsilon$  et  $\|\Gamma\|_{\Omega_\Theta} \leq \varepsilon L$ , où  $\varepsilon$  et  $L$  sont donnés par (4.36), alors*

$$|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, m)| \leq \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq 0 \text{ et } m \in [0, 1].$$

*Démonstration.* Remarquons tout d'abord que, sous l'hypothèse (4.37),  $\tilde{\delta} > 0$ .

Nous considérons la suite définie par

$$N_0(t, m) = K(t, m)\bar{\mu}(\chi(-t, m)),$$

et

$$N_n(t, m) = N_0(t, m) - I(N_{n-1})(t, m) + J(N_{n-1})(t, m),$$

pour  $t \geq 0$ ,  $m \in [0, 1]$  et  $n \in \mathbb{N}^*$ , avec

$$I(N)(t, m) = \int_0^t K(t-s, m)N(s, \chi(-(t-s), m)) \times \\ \beta(\chi(-(t-s), m), N(s, \chi(-(t-s), m))) ds,$$

et

$$J(N)(t, m) = \int_0^t K(t-s, m) \times \\ F\left(s, \chi(-(t-s), m), N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) ds.$$

Alors

$$|N_0(t, m)| \leq e^{-\tilde{\delta}t} \|\bar{\mu}\| \leq e^{-\tilde{\delta}t} \varepsilon \leq \varepsilon.$$

Par récurrence, nous montrons que

$$|N_n(t, m)| \leq \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq 0, m \in [0, 1] \text{ et } n \in \mathbb{N}^*. \quad (4.38)$$

Supposons que  $|N_n(t, m)| \leq \varepsilon$ . Soit  $(t, m) \in [0, +\infty) \times [0, 1]$  fixé. On peut remarquer que, si  $0 \leq s \leq \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m)))$ , alors

$$\begin{aligned} & \left| F\left(s, \chi(-(t-s), m), N_n(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) \right| \\ & \leq 2\kappa e^{-\tilde{\gamma}s} \|\Gamma\|_{\Omega_\Theta}, \\ & \leq 2\kappa \varepsilon L, \end{aligned}$$

et, si  $s > \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m)))$ , alors

$$\begin{aligned} & \left| F\left(s, \chi(-(t-s), m), N_n(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) \right| \\ & \leq \|\zeta\| \left| \beta\left(\Delta(\chi(-(t-s), m)), N_n(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) \times \right. \\ & \quad \left. N_n(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m))) \right|, \\ & \leq \|\zeta\| \varepsilon L, \end{aligned}$$

où  $\|\zeta\|$  est définie par (4.27). Comme, d'après (4.22),  $\|\zeta\| \leq 2\kappa$ , nous obtenons

$$|J(N_n)(t, m)| \leq 2\kappa \varepsilon L \int_0^t e^{-\tilde{\delta}(t-s)} ds,$$

et

$$\begin{aligned} |N_{n+1}(t, m)| & \leq |N_0(t, m)| + |I(N_n)(t, m)| + |J(N_n)(t, m)|, \\ & \leq \varepsilon e^{-\tilde{\delta}t} + \varepsilon L(1 + 2\kappa) \int_0^t e^{-\tilde{\delta}(t-s)} ds, \\ & \leq \varepsilon e^{-\tilde{\delta}t} + \varepsilon \frac{L}{\tilde{\delta}} (1 + 2\kappa) (1 - e^{-\tilde{\delta}t}). \end{aligned}$$

D'après l'hypothèse (4.37),

$$\frac{L}{\tilde{\delta}} (1 + 2\kappa) < 1.$$

En conséquence

$$|N_{n+1}(t, m)| \leq \varepsilon \left( e^{-\tilde{\delta}t} \left( 1 - \frac{L}{\tilde{\delta}} (1 + 2\kappa) \right) + \frac{L}{\tilde{\delta}} (1 + 2\kappa) \right) \leq \varepsilon.$$

Nous en déduisons que (4.38) est vraie pour  $n \in \mathbb{N}^*$ .

En remarquant que la suite  $(N_n)_{n \in \mathbb{N}^*}$  converge vers  $N^{\bar{\mu}, \Gamma}$ , nous obtenons

$$|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, m)| \leq \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq 0 \text{ et } m \in [0, 1],$$

ce qui conclut cette démonstration.  $\square$

Avant de démontrer la stabilité locale de (4.29), nous ré-écrivons la solution intégrée de (4.29) en utilisant une formule de variation de la constante, pour  $t \geq \tau_{max}$  et  $m \in [0, 1]$ . Nous obtenons

$$\begin{aligned} N(t, m) &= K(t - \tau_{max}, m)N\left(\tau_{max}, \chi\left(-(t - \tau_{max}), m\right)\right) \\ &- \int_{\tau_{max}}^t K(t - s, m)\beta\left(\chi\left(-(t - s), m\right), N\left(s, \chi\left(-(t - s), m\right)\right)\right)N\left(s, \chi\left(-(t - s), m\right)\right)ds \\ &+ \int_{\tau_{max}}^t K(t - s, m)\zeta\left(\chi\left(-(t - s), m\right)\right) \times \\ &N\left(s - \tau\left(\Delta\left(\chi\left(-(t - s), m\right)\right)\right), \Delta\left(\chi\left(-(t - s), m\right)\right)\right) \times \\ &\beta\left(\Delta\left(\chi\left(-(t - s), m\right)\right), N\left(s - \tau\left(\Delta\left(\chi\left(-(t - s), m\right)\right)\right), \Delta\left(\chi\left(-(t - s), m\right)\right)\right)\right)ds. \end{aligned}$$

Nous pouvons à présent démontrer le théorème suivant, consacré à la stabilité locale de la solution triviale de l'équation (4.29).

**Théorème 4.4.2.** *Sous les hypothèses de la proposition 4.4.1, la solution triviale de (4.29) est localement exponentiellement stable, c'est-à-dire qu'il existe  $\bar{t} > 0$ ,  $\epsilon > 0$ ,  $c \geq 0$  et  $d \geq 0$  tels que, si  $\|\bar{\mu}\| < \epsilon$  et  $\|\Gamma\|_{\Omega_\theta} < \epsilon$ , alors*

$$\|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, \cdot)\| \leq ce^{-dt}, \quad \text{pour } t \geq \bar{t}. \quad (4.39)$$

*Démonstration.* Soient  $\epsilon > 0$  et  $L \geq 0$  donnés par (4.36). Nous supposons que

$$\|\bar{\mu}\| \leq \epsilon \quad \text{et} \quad \|\Gamma\|_{\Omega_\theta} \leq \epsilon L.$$

Alors, d'après le résultat énoncé dans la proposition 4.4.1, nous avons

$$|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, m)| \leq \epsilon, \quad \text{pour } t \geq 0 \text{ et } m \in [0, 1].$$

Nous définissons la suite  $(\bar{N}_n)_{n \in \mathbb{N}}$  par

$$\bar{N}_0(t, m) = K(t - \tau_{max}, m)N^{\bar{\mu}, \Gamma}\left(\tau_{max}, \chi\left(-(t - \tau_{max}), m\right)\right),$$

et

$$\bar{N}_n(t, m) = \bar{N}_0(t, m) - I_{\tau_{max}}(\bar{N}_{n-1})(t, m) + J_{\tau_{max}}(\bar{N}_{n-1})(t, m),$$

pour  $t \geq \tau_{max}$ ,  $m \in [0, 1]$  et  $n \in \mathbb{N}^*$ , avec

$$\begin{aligned} I_{\tau_{max}}(N)(t, m) &= \int_{\tau_{max}}^t K(t - s, m)N\left(s, \chi\left(-(t - s), m\right)\right) \times \\ &\beta\left(\chi\left(-(t - s), m\right), N\left(s, \chi\left(-(t - s), m\right)\right)\right)ds \end{aligned}$$

et

$$J_{\tau_{max}}(N)(t, m) = \int_{\tau_{max}}^t K(t-s, m) \times \\ \zeta(\chi(-(t-s), m)) N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m))) \times \\ \beta\left(\Delta(\chi(-(t-s), m)), N(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))\right) ds,$$

et

$$\overline{N}_n(t, m) = N^{\overline{\mu}, \Gamma}(t, m), \quad \text{pour } (t, m) \in [0, \tau_{max}] \times [0, 1] \text{ et } n \in \mathbb{N}.$$

Il est facile de voir qu'en utilisant le même raisonnement que dans la démonstration de la proposition 4.4.1 la suite  $(\overline{N}_n)_{n \in \mathbb{N}}$  vérifie

$$|\overline{N}_n(t, m)| \leq \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq 0, m \in [0, 1] \text{ et } n \in \mathbb{N}^*,$$

car

$$|\overline{N}_0(t, m)| \leq \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq 0 \text{ et } m \in [0, 1].$$

Ensuite, l'hypothèse

$$L(1 + 2\kappa) < \tilde{\delta}$$

implique

$$L(1 + \|\zeta\|) < \tilde{\delta}.$$

Il existe donc  $\rho \in (0, \tilde{\delta})$  tel que

$$L < \frac{\tilde{\delta} - \rho}{1 + \|\zeta\| e^{\rho \tau_{max}}} < \frac{\tilde{\delta}}{1 + \|\zeta\|}.$$

Soit  $t \geq \tau_{max}$  et  $m \in [0, 1]$ . Nous obtenons alors

$$|\overline{N}_0(t, m)| \leq e^{-\tilde{\delta}(t-\tau_{max})} \varepsilon \leq e^{-\rho(t-\tau_{max})} \varepsilon \leq \varepsilon.$$

Comme

$$|\overline{N}_1(t, m) - \overline{N}_0(t, m)| \leq |I_{\tau_{max}}(\overline{N}_0)(t, m)| + |J_{\tau_{max}}(\overline{N}_0)(t, m)|,$$

les estimations

$$|I_{\tau_{max}}(\overline{N}_0)(t, m)| \leq \varepsilon L \int_{\tau_{max}}^t e^{-\tilde{\delta}(t-s)} e^{-\rho(s-\tau_{max})} ds,$$

et

$$|J_{\tau_{max}}(\overline{N}_0)(t, m)| \leq \varepsilon L \|\zeta\| \int_{\tau_{max}}^t e^{-\tilde{\delta}(t-s)} e^{-\rho(s-2\tau_{max})} ds$$

entraînent

$$|\overline{N}_1(t, m) - \overline{N}_0(t, m)| \leq \varepsilon L(1 + \|\zeta\| e^{\rho \tau_{max}}) e^{-\tilde{\delta}t} e^{\rho \tau_{max}} \int_{\tau_{max}}^t e^{(\tilde{\delta}-\rho)s} ds.$$

En remarquant que

$$e^{-\tilde{\delta}t} e^{\rho\tau_{\max}} \int_{\tau_{\max}}^t e^{(\tilde{\delta}-\rho)s} ds \leq \frac{1}{\tilde{\delta}-\rho} e^{-\rho(t-\tau_{\max})},$$

nous obtenons

$$|\bar{N}_1(t, m) - \bar{N}_0(t, m)| \leq \varepsilon L \frac{1 + \|\zeta\| e^{\rho\tau_{\max}}}{\tilde{\delta} - \rho} e^{-\rho(t-\tau_{\max})}.$$

Par récurrence, il est facile de voir que

$$|\bar{N}_n(t, m) - \bar{N}_{n-1}(t, m)| \leq \varepsilon \left( L \frac{1 + \|\zeta\| e^{\rho\tau_{\max}}}{\tilde{\delta} - \rho} \right)^n e^{-\rho(t-\tau_{\max})}, \quad \text{pour } n \in \mathbb{N}^*.$$

D'où

$$\begin{aligned} |\bar{N}_n(t, m)| &\leq \sum_{i=1}^n |\bar{N}_i(t, m) - \bar{N}_{i-1}(t, m)| + |\bar{N}_0(t, m)|, \\ &\leq \sum_{i=1}^n \varepsilon \left( L \frac{1 + \|\zeta\| e^{\rho\tau_{\max}}}{\tilde{\delta} - \rho} \right)^i e^{-\rho(t-\tau_{\max})} + \varepsilon e^{-\rho(t-\tau_{\max})}, \\ &\leq \varepsilon e^{-\rho(t-\tau_{\max})} \sum_{i=0}^n \left( L \frac{1 + \|\zeta\| e^{\rho\tau_{\max}}}{\tilde{\delta} - \rho} \right)^i. \end{aligned}$$

Comme

$$L \frac{1 + \|\zeta\| e^{\rho\tau_{\max}}}{\tilde{\delta} - \rho} < 1,$$

nous obtenons finalement

$$|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, m)| \leq \frac{(\tilde{\delta} - \rho)\varepsilon}{\tilde{\delta} - \rho - L(1 + \|\zeta\| e^{\rho\tau_{\max}})} e^{-\rho(t-\tau_{\max})}, \quad \text{pour } t \geq \tau_{\max}.$$

Nous avons ainsi obtenu l'inégalité (4.39) avec  $\bar{t} = \tau_{\max}$ ,  $\epsilon = \max\{\varepsilon, \varepsilon L\}$ ,  $d = \rho$  et

$$c = \frac{(\tilde{\delta} - \rho)\varepsilon}{\tilde{\delta} - \rho - L(1 + \|\zeta\| e^{\rho\tau_{\max}})} e^{\rho\tau_{\max}}.$$

Ceci termine cette démonstration. □

En utilisant le résultat du théorème 4.4.2, nous pouvons démontrer la stabilité locale exponentielle de la solution triviale du problème (4.29)–(4.30). Ceci est fait dans le corollaire suivant.

**Corollaire 4.4.3.** *Supposons que*

$$L(1 + 2\kappa) < \min\{\tilde{\gamma}, \tilde{\delta}\}. \quad (4.40)$$

*Alors la solution triviale de (4.29)–(4.30) est localement exponentiellement stable.*

*Démonstration.* Premièrement, comme  $L(1 + 2\kappa) < \tilde{\delta}$ , la solution triviale de (4.29) est localement exponentiellement stable d'après le théorème 4.4.2. Deuxièmement, comme  $L(1 + 2\kappa) < \tilde{\gamma}$ , nous pouvons montrer, en utilisant un raisonnement semblable à celui de la démonstration du théorème 4.4.2 et une formule de variation de la constante pour  $P$ , que la solution triviale de (4.30) est aussi localement exponentiellement stable, dès que la solution triviale de (4.29) l'est.  $\square$

Enfin, en utilisant la démonstration du théorème 4.4.2, nous pouvons démontrer un résultat de stabilité globale pour la solution triviale du problème (4.29)–(4.30). Ce résultat est mentionné dans la proposition suivante.

**Proposition 4.4.4.** *Supposons que l'application  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est lipschitzienne pour tout  $m \in [0, 1]$ , avec une constante de Lipschitz  $L$ , et que*

$$L(1 + 2\kappa) < \min\{\tilde{\gamma}, \tilde{\delta}\}.$$

*Soient  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  et  $\mu$  une fonction continue telle que  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$ . Si  $\|\Gamma\|_{\Omega_\Theta} \leq L\|\bar{\mu}\|$ , alors la solution triviale du problème (4.29)–(4.30) est globalement exponentiellement stable.*

*Démonstration.* Nous montrons d'abord, comme dans la démonstration de la proposition 4.4.1, que

$$|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, m)| \leq \|\bar{\mu}\|, \quad \text{pour } t \geq 0 \text{ et } m \in [0, 1].$$

Ensuite, en utilisant le même raisonnement que dans les démonstrations du théorème 4.4.2 et du corollaire 4.4.3, nous concluons.  $\square$

**Remarque 4.4.5.** *Nous donnons ici quelques explications sur la condition*

$$L(1 + 2\kappa) < \min\{\tilde{\gamma}, \tilde{\delta}\}.$$

*On peut remarquer que cette inégalité est en fait satisfaite si  $\tilde{\gamma}$  et  $\tilde{\delta}$  sont grands ou si  $L$  est suffisamment petit. Ces cas correspondent, d'un point de vue biologique, à une situation dans laquelle les taux de mortalité ( $\gamma$  et  $\delta$ ) sont élevés ou bien à une situation dans laquelle peu de cellules sont introduites en phase de prolifération, l'apport de cellules n'étant alors pas suffisant pour le renouvellement des générations ( $L$  est une borne du nombre de cellules introduites en phase de prolifération).*

## 4.5 Un résultat d'unicité : influence des cellules souches multipotentes

Dans cette section, nous établissons un résultat qui nous donne plus que l'unicité des solutions. En fait, ce résultat souligne la dépendance de la population totale envers la population de cellules de très petites maturités. Ce type de résultat a été démontré pour la première fois par Dyson *et al.* [44] pour un modèle d'hématopoïèse avec cycle cellulaire constant. Nous verrons par la suite que ce résultat est utile lorsqu'on s'intéresse au comportement asymptotique des solutions de (4.29)–(4.30).

Nous faisons l'hypothèse suivante :

$$\Delta(m) < m, \quad \text{pour tout } m \in (0, 1]. \quad (4.41)$$

Cette condition est équivalente à

$$\tau(\Delta(m)) > \int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)}, \quad \text{pour } m \in (0, 1]. \quad (4.42)$$

En effet, d'après (4.10), nous avons

$$\Delta(m) = \chi(-\tau(\Delta(m)), g^{-1}(m)) = h^{-1}(h(g^{-1}(m))e^{-\tau(\Delta(m))}),$$

donc (4.41) est équivalente à

$$e^{-\tau(\Delta(m))} < \frac{h(m)}{h(g^{-1}(m))},$$

et nous obtenons (4.42), d'après la définition de  $h$  donnée par (2.14).

Comme  $\int_m^{g^{-1}(m)} \frac{ds}{V(s)}$  représente le temps nécessaire à une cellule de maturité  $m$  à la naissance pour atteindre la maturité qu'avait sa cellule mère lorsqu'elle s'est divisée, la condition (4.42) signifie que les cellules en phase de prolifération ont suffisamment de temps avant de se diviser pour atteindre la maturité de leur cellule mère. Si ce n'était pas le cas, le processus d'hématopoïèse ne serait pas maintenu, à chaque génération les cellules deviendraient de moins en moins matures et aucune cellule sanguine ne pourrait finalement être produite.

Notons que (4.41) entraîne en particulier

$$\Theta(1) := \Delta(g(1)) < g(1).$$

A partir de maintenant et dans toute cette section, nous supposons que l'application  $x \mapsto \beta(m, x)$  est uniformément bornée, que l'application  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est localement lipschitzienne pour tout  $m \in [0, 1]$ , et que (4.41) est vérifiée.

Pour  $b \in (0, 1]$  et  $\psi \in C[0, 1]$ , nous définissons  $\|\cdot\|_b$  de la façon suivante :

$$\|\psi\|_b := \sup_{m \in [0, b]} |\psi(m)|.$$

**Proposition 4.5.1.** *Soient  $\bar{\mu}_1, \bar{\mu}_2 \in C[0, 1]$  et  $\Gamma_1, \Gamma_2 \in C(\Omega_\Theta)$ . S'il existe  $0 < b < 1$  tel que*

$$\bar{\mu}_1(m) = \bar{\mu}_2(m) \quad \text{et} \quad \Gamma_1(m, a) = \Gamma_2(m, a), \quad (4.43)$$

pour  $m \in [0, b]$  et  $a \leq \tau(\Theta(m))$ , alors

$$N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m) = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m), \quad \text{pour } t \geq 0 \text{ et } m \in [0, g(b)]. \quad (4.44)$$

*Démonstration.* Supposons qu'il existe  $b \in (0, 1)$  vérifiant (4.43). Soit  $T > 0$  donné, et  $t \in (0, T]$  et  $m \in [0, g(b)]$  fixés. Comme  $h$  est une fonction croissante, (4.9) implique

$$\chi(-t, m) \leq m \leq g(b) \leq b.$$

Ainsi,

$$\bar{\mu}_1(\chi(-t, m)) = \bar{\mu}_2(\chi(-t, m)).$$

Soit  $s \in [0, t]$ . Comme  $g^{-1}$  est croissante, alors

$$\chi(-s, g^{-1}(\chi(-(t-s), m))) \leq g^{-1}(\chi(-(t-s), m)) \leq g^{-1}(m) \leq b.$$

Nous obtenons ainsi

$$\begin{aligned} & \Gamma_1\left(\chi(-s, g^{-1}(\chi(-(t-s), m))), \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))) - s\right) \\ &= \Gamma_2\left(\chi(-s, g^{-1}(\chi(-(t-s), m))), \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))) - s\right). \end{aligned}$$

Les solutions  $N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m)$  et  $N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m)$  de (4.29) étant continues et telles que

$$N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(0, m) = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(0, m), \quad \text{pour } m \in [0, b],$$

alors, comme la fonction  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est localement lipschitzienne, nous avons

$$\begin{aligned} & |N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m)| \\ & \leq \tilde{K}L \int_0^t |N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s, \chi(-(t-s), m)) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s, \chi(-(t-s), m))| ds \\ & \quad + \tilde{K}L \|\zeta\| \int_0^t |N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m))) \\ & \quad \quad - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)))| ds, \\ & \leq \tilde{K}L \int_0^t \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s, \cdot) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s, \cdot)\|_{g(b)} ds \\ & \quad + \tilde{K}L \|\zeta\| \int_0^t \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \cdot) \\ & \quad \quad - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \cdot)\|_{g(b)} ds, \end{aligned}$$

pour  $T > 0$  suffisamment petit, où  $L$  est une constante de Lipschitz de  $x \mapsto x\beta(m, x)$  et  $\tilde{K}$  est défini par

$$K(s, m) \leq \tilde{K}, \quad \text{pour } s \in [0, T] \text{ et } m \in [0, 1].$$

Le prolongement par continuité (4.26) permet de donner un sens aux intégrales dans l'inégalité ci-dessus.

Soit  $\theta \in [-\tau_{max}, 0]$  fixé. Si  $t + \theta < 0$ , alors

$$N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t + \theta, m) = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t + \theta, m).$$

Si  $t + \theta \geq 0$ , alors

$$\begin{aligned} & |N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t + \theta, m) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t + \theta, m)| \\ & \leq \tilde{K}L \int_0^{t+\theta} \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s, \cdot) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s, \cdot)\|_{g(b)} ds \\ & + \tilde{K}L \|\zeta\| \int_0^{t+\theta} \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s - \tau(\Delta(\chi(-(t + \theta - s), m))), \cdot) \\ & \quad - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s - \tau(\Delta(\chi(-(t + \theta - s), m))), \cdot)\|_{g(b)} ds, \\ & \leq \tilde{K}L(1 + \|\zeta\|) \int_0^t \sup_{\bar{\theta} \in [-\tau_{max}, 0]} \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s + \bar{\theta}, \cdot) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s + \bar{\theta}, \cdot)\|_{g(b)} ds. \end{aligned}$$

Nous en déduisons que

$$\begin{aligned} & \sup_{\theta \in [-\tau_{max}, 0]} \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t + \theta, \cdot) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t + \theta, \cdot)\|_{g(b)} \\ & \leq \tilde{K}L(1 + \|\zeta\|) \int_0^t \sup_{\theta \in [-\tau_{max}, 0]} \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s + \theta, \cdot) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s + \theta, \cdot)\|_{g(b)} ds. \end{aligned}$$

Le lemme de Gronwall nous donne alors

$$\sup_{\theta \in [-\tau_{max}, 0]} \|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t + \theta, \cdot) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t + \theta, \cdot)\|_{g(b)} = 0.$$

En particulier

$$\|N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, \cdot) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, \cdot)\|_{g(b)} = 0, \quad \text{pour } t \in (0, T].$$

En utilisant une méthode de résolution par pas, nous obtenons ce résultat pour tout  $T > 0$ , et donc (4.44) est vérifiée.  $\square$

Soit  $0 < \bar{b} < g(1)$  donné; considérons la suite  $(b_n)_{n \in \mathbb{N}}$  définie par

$$b_0 = \bar{b} \quad \text{et} \quad b_{n+1} = \begin{cases} \Delta^{-1}(b_n), & \text{si } b_n \in [0, \Theta(1)), \\ g(1), & \text{si } b_n \in [\Theta(1), g(1)]. \end{cases} \quad (4.45)$$

La suite  $(b_n)_{n \in \mathbb{N}}$  représente la transmission de la maturité entre deux générations successives  $n$  et  $n + 1$ . Le résultat qui suit est immédiat.

**Lemme 4.5.2.** *Si  $0 < \bar{b} < \Theta(1)$ , il existe  $M \in \mathbb{N}$  tel que  $b_M < \Theta(1) \leq b_{M+1} \leq g(1)$ .*

Nous montrons à présent un premier résultat soulignant le lien fort existant entre le processus de production des cellules sanguines (hématopoïèse) et la population de cellules souches primitives. Il s'agit du résultat fondamental de cette section. Un résultat similaire a été obtenu par Adimy et Pujon-Menjouet [13] dans le cas linéaire.

**Théorème 4.5.3.** *Soient  $\bar{\mu}_1, \bar{\mu}_2 \in C[0, 1]$  et  $\Gamma_1, \Gamma_2 \in C(\Omega_\Theta)$ . S'il existe  $0 < b < 1$  vérifiant (4.43), alors il existe  $\bar{t} > 0$  tel que*

$$N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m) = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m),$$

pour  $m \in [0, g(1)]$  et  $t \geq \bar{t}$ , où

$$\bar{t} = \ln \left[ \frac{h(g(1))}{h(g(b))} \right] + (M + 2)\tau_{max}, \quad (4.46)$$

et  $M \in \mathbb{N}$  est donné par le lemme 4.5.2, pour  $\bar{b} = g(b)$ . De plus,

$$N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m) = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m),$$

pour  $m \in [g(1), 1]$  et  $t \geq \bar{t} + \tau_{max} - \ln(h(g(1))) = (M + 3)\tau_{max} - \ln(h(g(b)))$ .

*Démonstration.* Soit  $\bar{b} = g(b)$ . Comme  $g$  est croissante,  $\bar{b} < g(1)$ . D'après la proposition 4.5.1, nous avons

$$N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m) = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m), \quad \text{pour } t \geq 0 \text{ et } m \in [0, \bar{b}].$$

Considérons la suite  $(b_n)_{n \in \mathbb{N}}$  définie par (4.45) et définissons la suite  $(t_n)_{n \in \mathbb{N}}$  par

$$\begin{cases} t_{n+1} = t_n + \ln \left[ \frac{h(b_{n+1})}{h(b_n)} \right] + \tau_{max}, \\ t_0 = 0. \end{cases} \quad (4.47)$$

Alors

$$t_n = \ln \left[ \frac{h(b_n)}{h(g(b))} \right] + n\tau_{max}.$$

La suite  $(b_n)_{n \in \mathbb{N}}$  est croissante. Par conséquent, la suite  $(t_n)_{n \in \mathbb{N}}$  est aussi croissante. Nous allons montrer le résultat suivant par récurrence :

$$(H_n) : \quad N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m) = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m), \quad \text{pour } t \geq t_n \text{ et } m \in [0, b_n].$$

Premièrement,  $(H_0)$  est vraie d'après la proposition 4.5.1.

Supposons que  $(H_n)$  est vraie pour  $n \in \mathbb{N}$ . Soit  $t \geq t_{n+1}$  et  $m \in [0, b_{n+1}]$ . D'après (4.47), nous avons

$$t_{n+1} \geq t_n + \tau_{max} \geq \tau_{max}.$$

Comme l'équation (4.29) est autonome, ses solutions peuvent être reformulées, pour  $t \geq t_{n+1}$ , de la façon suivante

$$\begin{aligned} N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i}(t, m) &= K(t - t_n - \tau_{max}, m) N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i}(t_n + \tau_{max}, \chi(-(t - t_n - \tau_{max}), m)) \\ &\quad - \int_{t_n + \tau_{max}}^t K(t - s, m) N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i}(s, \chi(-(t - s), m)) \times \\ &\quad \beta\left(\chi(-(t - s), m), N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i}(s, \chi(-(t - s), m))\right) ds \\ &\quad + \int_{t_n + \tau_{max}}^t K(t - s, m) \zeta\left(\chi(-(t - s), m)\right) \times \\ &\quad \beta\left(\Delta(\chi(-(t - s), m)), N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i}(s - \tau(\Delta(\chi(-(t - s), m))), \Delta(\chi(-(t - s), m)))\right) \times \\ &\quad N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i}(s - \tau(\Delta(\chi(-(t - s), m))), \Delta(\chi(-(t - s), m))) ds, \end{aligned}$$

pour  $i = 1, 2$ . D'après (4.9),

$$\chi(-(t - t_n - \tau_{max}), m) = h^{-1}\left(h(m)e^{-(t - t_n - \tau_{max})}\right),$$

et, d'après (4.47),

$$\begin{aligned} e^{-(t - t_n - \tau_{max})} &= \frac{h(b_n)}{h(b_{n+1})} e^{-(t - t_{n+1})}, \\ &\leq \frac{h(b_n)}{h(b_{n+1})}. \end{aligned}$$

Ainsi

$$\begin{aligned} \chi(-(t - t_n - \tau_{max}), m) &\leq h^{-1}\left(h(m) \frac{h(b_n)}{h(b_{n+1})}\right), \\ &\leq h^{-1}\left(h(b_{n+1}) \frac{h(b_n)}{h(b_{n+1})}\right) = b_n. \end{aligned}$$

L'hypothèse  $(H_n)$  implique alors

$$\begin{aligned} N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t_n + \tau_{max}, \chi(-(t - t_n - \tau_{max}), m)) \\ = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t_n + \tau_{max}, \chi(-(t - t_n - \tau_{max}), m)). \end{aligned}$$

De plus, pour  $t_n + \tau_{max} \leq s \leq t$ , nous avons

$$s - \tau(\Delta(\chi(-(t - s), m))) \geq (t_n + \tau_{max}) - \tau(\Delta(\chi(-(t - s), m))) \geq t_n,$$

et

$$\Delta(\chi(-(t - s), m)) \leq \Delta(m) \leq \Delta(b_{n+1}) = b_n.$$

Il s'en suit

$$\begin{aligned} & N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1} \left( s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m)), \Delta(\chi(-(t-s), m))) \right) \\ &= N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2} \left( s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m)), \Delta(\chi(-(t-s), m))) \right). \end{aligned}$$

Nous obtenons alors

$$\begin{aligned} & |N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m) - N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m)| \\ & \leq \int_{t_n + \tau_{max}}^t K(t-s, m) \times \\ & \quad \left| \beta \left( \chi(-(t-s), m), N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s, \chi(-(t-s), m)) \right) N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(s, \chi(-(t-s), m)) \right. \\ & \quad \left. - \beta \left( \chi(-(t-s), m), N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s, \chi(-(t-s), m)) \right) N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(s, \chi(-(t-s), m)) \right| ds, \end{aligned}$$

et, en utilisant le lemme de Gronwall, nous en déduisons que  $(H_{n+1})$  est satisfaite. Ainsi  $(H_n)$  est vraie pour  $n \in \mathbb{N}$ .

En particulier,  $(H_n)$  est vérifiée pour  $n = M + 2$ , où  $M$  est défini par le lemme 4.5.2 avec  $\bar{b} = g(b)$ . Comme  $b_{M+1} \in [\Theta(1), g(1)]$ , alors  $b_{M+2} = g(1)$ . Nous obtenons donc

$$N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m) = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m) \quad \text{pour } m \in [0, g(1)] \text{ et } t \geq \bar{t}, \quad (4.48)$$

où  $\bar{t} = t_{M+2}$  est donné par (4.46).

Soient  $m \in [g(1), 1]$  et  $t \geq \bar{t} + \tau_{max}$ . Pour  $i = 1, 2$ , nous pouvons écrire

$$\begin{aligned} & N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i}(t, m) = K(t - \bar{t} - \tau_{max}, m) N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i}(\bar{t} + \tau_{max}, \chi(-(t - \bar{t} - \tau_{max}), m)) \\ & - \int_{\bar{t} + \tau_{max}}^t K(t-s, m) N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i}(s, \chi(-(t-s), m)) \times \\ & \beta \left( \chi(-(t-s), m), N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i}(s, \chi(-(t-s), m)) \right) ds \\ & + \int_{\bar{t} + \tau_{max}}^t K(t-s, m) \zeta \left( \chi(-(t-s), m) \right) \times \\ & \beta \left( \Delta(\chi(-(t-s), m)), N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i} \left( s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m)), \Delta(\chi(-(t-s), m))) \right) \right) \times \\ & N^{\bar{\mu}_i, \Gamma_i} \left( s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m)), \Delta(\chi(-(t-s), m))) \right) ds. \end{aligned}$$

Soit  $\bar{t} + \tau_{max} \leq s \leq t$ . Alors

$$s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))) \geq (\bar{t} + \tau_{max}) - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))) \geq \bar{t}.$$

Donc, si

$$\chi(-(t-s), m) \leq g(1),$$

alors

$$\Delta(\chi(-(t-s), m)) \leq \Delta(g(1)) < g(1),$$

et d'après (4.48)

$$\begin{aligned} N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1} \left( s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)) \right) \\ = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2} \left( s - \tau(\Delta(\chi(-(t-s), m))), \Delta(\chi(-(t-s), m)) \right). \end{aligned}$$

D'un autre côté, si

$$\chi(-(t-s), m) > g(1),$$

alors, par définition de  $\zeta$ , donnée en (4.22), nous avons

$$\zeta(\chi(-(t-s), m)) = 0.$$

De plus, en remarquant que  $\ln(h(m)) \leq 0$  pour tout  $m \in (0, 1]$ , nous obtenons, pour  $m \in [g(1), 1]$  et  $t \geq \bar{t} + \tau_{max} - \ln(h(g(1)))$ ,

$$\begin{aligned} \chi(-(t - \bar{t} - \tau_{max}), m) &= h^{-1} \left( h(m) e^{-(t - \bar{t} - \tau_{max})} \right), \\ &\leq h^{-1} (h(m) h(g(1))), \\ &\leq h^{-1} (h(g(1))) = g(1). \end{aligned}$$

Ainsi

$$\begin{aligned} N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1} \left( \bar{t} + \tau_{max}, \chi(-(t - \bar{t} - \tau_{max}), m) \right) \\ = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2} \left( \bar{t} + \tau_{max}, \chi(-(t - \bar{t} - \tau_{max}), m) \right). \end{aligned}$$

En utilisant une fois encore le lemme de Gronwall, nous obtenons finalement

$$N^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m) = N^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m), \quad \text{pour } m \in [g(1), 1] \text{ et } t \geq \bar{t} + \tau_{max} - \ln(h(g(1))).$$

Ceci termine la démonstration. □

**Corollaire 4.5.4.** Soient  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$  et  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$ . S'il existe  $0 < b < 1$  tel que

$$\bar{\mu}(m) = 0 \quad \text{et} \quad \Gamma(m, a) = 0, \quad \text{pour } m \in [0, b] \text{ et } a \leq \tau(\Theta(m)),$$

alors

$$N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, m) = 0, \quad \text{pour } m \in [0, 1] \text{ et } t \geq (M + 3)\tau_{max} - \ln(h(g(b))),$$

où  $M \in \mathbb{N}$  est défini par le lemme 4.5.2, pour  $\bar{b} = g(b)$ .

Ce résultat souligne clairement le rôle primordial des cellules souches primitives dans la fabrication des cellules sanguines. Nous voyons que si aucune cellule souche de faible maturité n'est présente dans la population initiale alors la population totale s'éteint en un temps fini. Ce phénomène est observé par exemple chez un patient atteint d'anémie aplasique (cf. section 1.5), une maladie mortelle qui abîme ou détruit les cellules souches multipotentes.

**Corollaire 4.5.5.** *Soient  $\bar{\mu}_1, \bar{\mu}_2 \in C[0, 1]$  et  $\Gamma_1, \Gamma_2 \in C(\Omega_\Theta)$ . S'il existe  $0 < b < 1$  vérifiant (4.43), alors*

$$P^{\bar{\mu}_1, \Gamma_1}(t, m) = P^{\bar{\mu}_2, \Gamma_2}(t, m), \quad \text{pour } m \in [0, 1] \text{ et } t \geq (M + 3)\tau_{max} - \ln(h(g(b))),$$

où  $M \in \mathbb{N}$  est défini par le lemme 4.5.2, pour  $\bar{b} = g(b)$ .

*Démonstration.* La démonstration est immédiate en utilisant le théorème 4.5.3, l'équation (4.30) et une méthode de résolution par pas.  $\square$

## 4.6 La population de cellules immatures

Cette section est dédiée à l'étude de la population de cellules immatures, c'est-à-dire la population de cellules avec une maturité nulle.

Les résultats obtenus dans la section 4.5 (théorème 4.5.3 et corollaire 4.5.5) soulignent l'influence de la population de cellules ayant une très petite maturité et motivent l'étude de la population de cellules immatures. De plus, nous verrons dans la section 4.7 que cette population de cellules joue un rôle important dans le comportement asymptotique de la population totale (cf. théorème 4.7.2).

Soient  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$  et  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  donnés, et soit  $(N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, m), P^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, m))$  l'unique solution continue du problème (4.29)–(4.30). Nous posons, pour tout  $t \geq 0$ ,

$$x(t) = N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0) \quad \text{et} \quad y(t) = P^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0).$$

En prenant  $m = 0$  dans (4.29) et (4.30), nous obtenons que  $(x(t), y(t))$  vérifie le système

$$\begin{aligned} x(t) &= e^{-\rho t} \bar{\mu}(0) - \int_0^t e^{-\rho(t-s)} \beta(0, x(s)) x(s) ds \\ &+ \begin{cases} 2\kappa_0 \int_0^t e^{-\rho(t-s)} \xi(s, 0) \Gamma(0, r-s) ds, & \text{pour } t \in [0, r], \\ 2\kappa_0 \int_0^r e^{-\rho(t-s)} \xi(s, 0) \Gamma(0, r-s) ds \\ + \zeta(0) \int_r^t e^{-\rho(t-s)} \beta(0, x(s-r)) x(s-r) ds, & \text{pour } r \leq t, \end{cases} \end{aligned} \quad (4.49)$$

et

$$y(t) = e^{-\eta t} \bar{\Gamma}(0) + \int_0^t e^{-\eta(t-s)} \beta(0, x(s)) x(s) ds$$

$$- \begin{cases} \int_0^t e^{-\eta(t-s)} \xi(s, 0) \Gamma(0, r-s) ds, & \text{pour } t \in [0, r], \\ \int_0^r e^{-\eta(t-s)} \xi(s, 0) \Gamma(0, r-s) ds \\ + \int_r^t e^{-\eta(t-s)} \xi(r, 0) \beta(0, x(s-r)) x(s-r) ds, & \text{pour } r \leq t, \end{cases} \quad (4.50)$$

où  $\rho := \delta(0) + V'(0)$ ,  $\eta := \gamma(0) + V'(0)$ ,  $\kappa_0 := (g^{-1})'(0)$  et  $r := \tau(0) > 0$ .

Rappelons que, d'après (4.22),  $\zeta(0) = 2\kappa_0 \xi(r, 0)$  et, d'après (4.20),

$$\bar{\Gamma}(0) = \int_0^r \Gamma(0, a) da.$$

Nous déduisons alors que le système (4.49)–(4.50) est équivalent au système

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt}(t) = -(\rho + \beta(0, x(t)))x(t) \\ + \begin{cases} 2\kappa_0 \xi(t, 0) \Gamma(0, r-t), & \text{pour } 0 \leq t \leq r, \\ 2\kappa_0 \xi(r, 0) \beta(0, x(t-r))x(t-r), & \text{pour } r \leq t, \end{cases} \\ x(0) = \bar{\mu}(0), \end{cases} \quad (4.51)$$

$$\begin{cases} \frac{dy}{dt}(t) = -\eta y(t) + \beta(0, x(t))x(t) \\ - \begin{cases} \xi(t, 0) \Gamma(0, r-t), & \text{pour } 0 \leq t \leq r, \\ \xi(r, 0) \beta(0, x(t-r))x(t-r), & \text{pour } r \leq t, \end{cases} \\ y(0) = \bar{\Gamma}(0). \end{cases} \quad (4.52)$$

Bien sûr, au point  $t = r$ , les dérivées dans (4.51) et (4.52) représentent les dérivées à droite et à gauche.

Nous considérons tout d'abord le système d'équations différentielles non-autonome

$$\begin{cases} \frac{d\phi}{dt}(t) = -(\rho + \beta(0, \phi(t)))\phi(t) + 2\kappa_0 \xi(t, 0) \Gamma(0, r-t), \\ \frac{d\psi}{dt}(t) = -\eta \psi(t) + \beta(0, \phi(t))\phi(t) - \xi(t, 0) \Gamma(0, r-t), \end{cases} \quad (4.53)$$

pour  $t \in [0, r]$ , avec

$$\begin{cases} \phi(0) = \bar{\mu}(0), \\ \psi(0) = \bar{\Gamma}(0). \end{cases} \quad (4.54)$$

Il est évident qu'en supposant que la fonction  $x \mapsto \beta(0, x)$  est bornée et que la fonction  $x \mapsto x\beta(0, x)$  est localement lipschitzienne le problème (4.53)–(4.54) possède une

unique solution  $(\phi(t), \psi(t))$ , définie pour  $t \in [0, r]$ . Remarquons que  $\psi(t)$  est donnée explicitement, pour  $t \in [0, r]$ , par

$$\psi(t) = e^{-\eta t} \int_0^{r-t} \Gamma(0, a) da + \int_0^t e^{-\eta(t-s)} \beta(0, \phi(s)) \phi(s) ds.$$

De plus, si  $\bar{\mu}(0) \geq 0$  et  $\Gamma(0, \cdot) \geq 0$ , alors  $\phi(t)$  et  $\psi(t)$  sont positives.

Ainsi, pour  $t \geq r$ , le problème (4.51)–(4.52) se réduit à un système d'équations différentielles non-linéaires à retard

$$\frac{dx}{dt}(t) = -(\rho + \beta(0, x(t)))x(t) + 2\kappa_0 \xi(r, 0) \beta(0, x(t-r))x(t-r), \quad (4.55)$$

$$\frac{dy}{dt}(t) = -\eta y(t) + \beta(0, x(t))x(t) - \xi(r, 0) \beta(0, x(t-r))x(t-r), \quad (4.56)$$

avec, pour  $t \in [0, r]$ ,

$$\begin{cases} x(t) = \phi(t), \\ y(t) = \psi(t). \end{cases} \quad (4.57)$$

Comme cela était le cas pour  $\psi(t)$ ,  $y(t)$  est donnée explicitement, pour  $t \geq r$ , par

$$y(t) = \int_{t-r}^t e^{-\eta(t-s)} \beta(0, x(s))x(s) ds. \quad (4.58)$$

**Proposition 4.6.1.** *Supposons que l'application  $x \mapsto \beta(0, x)$  est bornée et que l'application  $x \mapsto x\beta(0, x)$  est localement lipschitzienne. Soient  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$  et  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  donnés. Alors le problème (4.55)–(4.57) possède une unique solution  $(x^\phi(t), y^\psi(t))$ , définie pour  $t \geq 0$ , où  $(\phi(t), \psi(t))$  est l'unique solution de (4.53)–(4.54). La dérivée de  $(x^\phi(t), y^\psi(t))$  en  $t = r$  est continue si et seulement si*

$$\Gamma(0, 0) = \beta(0, \bar{\mu}(0))\bar{\mu}(0). \quad (4.59)$$

De plus, si  $\bar{\mu}(0) \geq 0$  et  $\Gamma(0, \cdot) \geq 0$ , alors  $x^\phi(t)$  et  $y^\psi(t)$  sont positives.

*Démonstration.* L'existence, l'unicité et la régularité des solutions de (4.55)–(4.57) sont données dans Hale et Verduyn Lunel [56]. La positivité de  $x^\phi(t)$  s'obtient facilement par une méthode des pas. Enfin, en utilisant (4.58), nous obtenons immédiatement la positivité de  $y^\psi(t)$ .  $\square$

Dans la suite, pour des raisons biologiques, nous considérons uniquement les solutions positives de (4.55)–(4.56).

**Lemme 4.6.2.** *Si  $\lim_{t \rightarrow +\infty} x^\phi(t) = C$  existe, alors  $\lim_{t \rightarrow +\infty} y^\psi(t)$  existe et vaut*

$$\begin{cases} \frac{1}{\eta}(1 - e^{-\eta r})\beta(0, C)C, & \text{si } \eta > 0, \\ r\beta(0, C)C, & \text{si } \eta = 0. \end{cases}$$

*Démonstration.* Supposons que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x^\phi(t) = C.$$

D'après (4.58), nous avons

$$y^\psi(t) = \int_0^r e^{-\eta s} \beta(0, x^\phi(t-s)) x^\phi(t-s) ds, \quad \text{pour } t \geq r.$$

Ainsi, nous obtenons

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} y^\psi(t) = \left( \int_0^r e^{-\eta s} ds \right) \beta(0, C) C.$$

Ceci termine la démonstration. □

D'après le lemme 4.6.2, il suffit, pour étudier la stabilité du problème (4.55)–(4.56), de se concentrer sur l'étude de l'équation différentielle à retard (4.55).

Dans [73], Mackey a suggéré que la fonction  $\beta(0, \cdot)$  était une fonction de Hill, ou fonction d'efficacité, définie par

$$\beta(0, x) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + x^n}, \quad (4.60)$$

où  $\beta_0$  et  $\theta$  sont deux constantes positives et  $n > 0$ . D'un point de vue biologique, cette fonction décrit le fait que le taux de réintroduction en phase de prolifération est une fonction décroissante du nombre de cellules au repos (voir section 2.1).

Nous rappelons que la fonction  $x \mapsto \beta(0, x)$  est supposée continue et strictement positive. À partir de maintenant, nous supposons de plus qu'elle est décroissante sur  $[0, +\infty)$  et qu'elle vérifie

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} \beta(0, x) = 0. \quad (4.61)$$

Ces hypothèses ont été faites pour la première fois par Mackey [73] en 1978 et elles ont été reprise, par la suite, par Mackey et Rudnicki [82] en 1994.

Avant d'étudier la stabilité du problème (4.55)–(4.56), nous rappelons une propriété non triviale des solutions de (4.55). Le résultat mentionné dans la proposition 4.6.3 a été établi, pour une équation similaire à (4.55), par Mackey et Rudnicki [82] en 1994. Nous renvoyons à cet article pour une démonstration.

**Proposition 4.6.3.** *Si  $\rho > 0$ , alors toute solution de (4.55) est bornée.*

Dans le cas où  $\rho = 0$ , nous pouvons noter que (4.55) peut avoir des solutions non bornées. Un contre-exemple est donné dans la proposition suivante.

**Proposition 4.6.4.** *Supposons que  $\rho = 0$  et qu'il existe  $\bar{x} > 0$  tel que la fonction  $x \mapsto x\beta(0, x)$  soit décroissante sur l'intervalle  $[\bar{x}, +\infty)$ . Soient  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$  et  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  vérifiant (4.59),  $\bar{\mu}(0) > \bar{x}$  et*

$$2\kappa_0\xi(t, 0)\Gamma(0, r - t) > \Gamma(0, 0), \quad \text{pour } t \in [0, r]. \quad (4.62)$$

Alors l'unique solution de (4.55) est non-bornée.

*Démonstration.* Soit  $x(t)$  la solution du problème

$$\begin{cases} x'(t) = 2\kappa_0\xi(r, 0)\beta(0, x(t-r))x(t-r) - \beta(0, x(t))x(t), & \text{pour } t \geq r, \\ x(t) = \phi(t), & \text{pour } 0 \leq t \leq r. \end{cases}$$

Remarquons tout d'abord que si  $\lim_{t \rightarrow +\infty} x(t)$  existe et est égale à  $C$ , alors  $C = 0$ .

Par contradiction, supposons que  $C > 0$ . Nous obtenons alors

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x'(t) = (2\kappa_0\xi(r, 0) - 1)\beta(0, C)C > 0,$$

car (4.62) assure que  $2\kappa_0\xi(r, 0) > 1$ . Ceci contredit le fait que  $x(t)$  converge vers  $C$ . Donc  $C = 0$ .

Deuxièmement, soient  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$  et  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  telles que (4.59) et (4.62) soient vérifiées, et  $\bar{\mu}(0) > \bar{x}$ . L'unique solution  $\phi(t)$  du problème

$$\begin{cases} \phi'(t) = 2\kappa_0\xi(t, 0)\Gamma(0, r - t) - \beta(0, \phi(t))\phi(t), & \text{pour } t \geq r, \\ \phi(0) = \bar{\mu}(0), \end{cases}$$

vérifie

$$\phi'(0) = 2\kappa_0\xi(0, 0)\Gamma(0, r) - \Gamma(0, 0) > 0.$$

Il existe donc  $\epsilon \in (0, r]$  tel que  $\phi'(t) > 0$ , pour  $t \in [0, \epsilon)$ .

Ainsi,  $\phi(0) < \phi(\epsilon)$ . Donc

$$\begin{aligned} \phi'(\epsilon) &> \Gamma(0, 0) - \beta(0, \phi(\epsilon))\phi(\epsilon), \\ &\geq \beta(0, \bar{\mu}(0))\bar{\mu}(0) - \beta(0, \phi(\epsilon))\phi(\epsilon), \\ &\geq 0. \end{aligned}$$

En utilisant la méthode des pas, nous montrons alors que  $\phi'(t) > 0$  pour  $t \in [0, r]$ .

De la même façon, nous obtenons

$$x'(r) > \beta(0, \phi(0))\phi(0) - \beta(0, \phi(r))\phi(r) \geq 0.$$

Le même raisonnement nous permet alors d'affirmer que  $x'(t) > 0$  pour  $t \geq r$ . Ainsi  $x$  est non-bornée.  $\square$

**Remarque 4.6.5.** *Même si l'équation (4.55) est instable, l'équation (4.56) peut-être stable. Par exemple, si  $\lim_{t \rightarrow +\infty} x^\phi(t) = +\infty$ , alors d'après (4.58) et (4.61) nous avons  $\lim_{t \rightarrow +\infty} y^\psi(t) = 0$ .*

L'hypothèse sur la fonction  $x \mapsto x\beta(0, x)$ , dans la proposition 4.6.4, est vérifiée par exemple si  $\beta$  est donnée par (4.60) avec  $n > 1$ . En effet, dans ce cas, la fonction  $x \mapsto x\beta(0, x)$  est décroissante pour  $x \geq \bar{x} = \theta/(n-1)^{1/n}$ .

Nous déterminons, dans le théorème suivant, la zone de stabilité globale — le bassin d'attraction — de la solution triviale de (4.55). Le résultat énoncé indique que l'état d'équilibre  $x \equiv 0$  de (4.55) est globalement stable lorsque la mortalité est élevée en phase de repos ( $\rho$  grand) ou lorsque l'introduction en phase de prolifération est faible ( $\beta(0, 0)$  petit).

**Théorème 4.6.6.** *La solution triviale de (4.55) est globalement stable si et seulement si*

$$(2\kappa_0\xi(r, 0) - 1)\beta(0, 0) < \rho.$$

*Démonstration.* Supposons, tout d'abord, que  $(2\kappa_0\xi(r, 0) - 1)\beta(0, 0) < \rho$ . Nous allons montrer la stabilité globale de la solution triviale de (4.55) en utilisant une fonction de Lyapunov (voir Hale [57], ou bien l'annexe A).

Nous notons  $C^+$  le sous-espace positif de  $C[0, r]$  (les fonctions continues sur  $[0, r]$ ). Nous posons

$$f(x) = x\beta(0, x)$$

et

$$\mathcal{F}(x) = \int_0^x f(s)ds, \quad \text{pour } x \geq 0.$$

Nous définissons l'application  $J : C^+ \rightarrow \mathbb{R}$  par

$$J(\phi) = \mathcal{F}(\phi(r)) + \kappa_0\xi(r, 0) \int_0^r f^2(\phi(\sigma))d\sigma, \quad \text{pour } \phi \in C^+.$$

Alors

$$\dot{J}(\phi) = \frac{d\phi}{dt}(r)f(\phi(r)) + \kappa_0\xi(r, 0)(f^2(\phi(r)) - f^2(\phi(0))).$$

Comme

$$\frac{d\phi}{dt}(r) = -\rho\phi(r) - f(\phi(r)) + 2\kappa_0\xi(r, 0)f(\phi(0)),$$

nous en déduisons

$$\begin{aligned} \dot{J}(\phi) &= -\rho\beta(0, \phi(r))\phi^2(r) - f^2(\phi(r)) \\ &\quad + \frac{\zeta(0)}{2} \left( f^2(\phi(r)) + 2f(\phi(r))f(\phi(0)) - f^2(\phi(0)) \right), \\ &= -\left( \rho + \beta(0, \phi(r)) \right) \beta(0, \phi(r))\phi^2(r) + \zeta(0)f^2(\phi(r)) \\ &\quad - \frac{\zeta(0)}{2} \left( f(\phi(r)) - f(\phi(0)) \right)^2. \end{aligned}$$

Ainsi

$$\dot{J}(\phi) \leq -\left(\rho - (\zeta(0) - 1)\beta(0, \phi(r))\right)\beta(0, \phi(r))\phi^2(r).$$

Comme  $(2\kappa_0\xi(r, 0) - 1)\beta(0, 0) < \rho$  et la fonction  $x \mapsto \beta(0, x)$  est décroissante et strictement positive sur  $\mathbb{R}^+$ , alors la fonction

$$\lambda(u) = \left(\rho - (\zeta(0) - 1)\beta(0, u)\right)\beta(0, u)u^2$$

est positive sur  $\mathbb{R}^+$  et  $\lambda(u) = 0$  si et seulement si  $u = 0$ . En conséquence, toute solution de (4.55) avec  $\phi \in C^+$  tend vers zéro lorsque  $t$  tend vers  $+\infty$ .

Supposons maintenant que  $\rho \leq (2\kappa_0\xi(r, 0) - 1)\beta(0, 0)$ . Alors

$$-(\rho + \beta(0, 0)) \geq -\zeta(0)\beta(0, 0).$$

D'après Bellman et Cooke ([19], théorème 13.8), nous obtenons l'instabilité de la solution triviale de (4.55).  $\square$

**Remarque 4.6.7.** *Si  $(2\kappa_0\xi(r, 0) - 1)\beta(0, 0) < \rho$ , alors d'après le lemme 4.6.2 la solution triviale de (4.56) est aussi globalement stable.*

Les résultats établis au théorème 4.6.6 vont nous être utiles dans les deux prochaines sections pour démontrer des résultats de stabilité globale et d'instabilité de (4.29)–(4.30).

## 4.7 Stabilité globale pour le modèle structuré en maturité

Nous établissons, dans cette section, un résultat de stabilité globale pour le problème (4.29)–(4.30) qui souligne l'influence des cellules immatures sur la population totale. Nous rappelons tout d'abord quelques définitions.

**Définition 4.7.1 (Stabilité locale et globale).** *La solution triviale du problème (4.29)–(4.30) est localement stable si, pour tout  $\varepsilon > 0$ , il existe  $\nu > 0$  et  $T > 0$  tels que, si  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$  et  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  vérifient*

$$\|\bar{\mu}\| < \nu \quad \text{et} \quad \|\Gamma\|_\Omega < \nu,$$

alors

$$\|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, \cdot)\| < \varepsilon \quad \text{et} \quad \|P^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, \cdot)\| < \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq T. \quad (4.63)$$

La solution triviale de (4.29)–(4.30) est globalement stable si, pour tout  $\varepsilon > 0$ , il existe  $T > 0$  tel que (4.63) soit vérifiée.

Nous supposons, dans toute cette section, que l'application  $x \mapsto \beta(m, x)$  est uniformément bornée et que l'application  $x \mapsto x\beta(m, x)$  est localement lipschitzienne pour tout  $m \in [0, 1]$ .

Dans le théorème qui suit, nous énonçons notre principal résultat qui fait le lien entre la stabilité globale du problème (4.29)–(4.30) et la stabilité de la population de cellules immatures. Ce résultat est une généralisation d'un théorème établi par Mackey et Rudnicki [83] en 1999.

**Théorème 4.7.2.** *Supposons que (4.41) est vérifiée. Si la solution triviale de (4.29)–(4.30) est localement stable, alors elle est globalement stable sur l'ensemble*

$$\Omega_{GS} = \left\{ (\bar{\mu}, \Gamma) \in C[0, 1] \times C(\Omega_\Theta) : \lim_{t \rightarrow +\infty} N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0) = \lim_{t \rightarrow +\infty} P^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0) = 0 \right\}.$$

*Démonstration.* Nous montrons tout d'abord que si la solution triviale de (4.29) est localement stable alors elle est globalement stable sur l'ensemble

$$\Omega_N = \left\{ (\bar{\mu}, \Gamma) \in C[0, 1] \times C(\Omega_\Theta) : \lim_{t \rightarrow +\infty} N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0) = 0 \right\}.$$

Supposons que la solution triviale de (4.29) est localement stable. Alors, pour toutes conditions initiales  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$ ,  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  et tout  $\varepsilon > 0$ , il existe  $\nu > 0$  et  $T > 0$ , tels que, si

$$\|\bar{\mu}\| < \nu \quad \text{et} \quad \|\Gamma\|_\Omega < \nu,$$

alors

$$|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, m)| < \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq T \text{ et } m \in [0, 1]. \quad (4.64)$$

Soit  $\varepsilon > 0$  et  $(\bar{\mu}, \Gamma) \in \Omega_N$  donnés. Alors  $\lim_{t \rightarrow +\infty} N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0) = 0$ . Il existe donc  $t_0 > 0$  tel que

$$|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0)| < \frac{\nu}{2}, \quad \text{pour } t \geq t_0.$$

Soient  $\sigma \in C[0, 1]$  et  $\Upsilon \in C(\Omega_\Theta)$  donnés. Les solutions de (4.29) étant continues, il existe  $\delta > 0$  tel que, si

$$|\sigma(m) - \bar{\mu}(0)| < \delta \quad \text{et} \quad |\Upsilon(m, a) - \Gamma(0, a)| < \delta,$$

pour  $m \in [0, 1]$  et  $a \in [0, \tau_{max}]$ , alors

$$|N^{\sigma, \Upsilon}(t, m) - N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0)| < \frac{\nu}{2},$$

pour  $t \in [t_0, t_0 + \tau_{max}]$  et  $m \in [0, 1]$ .

Comme  $\bar{\mu}$  et  $\Gamma$  sont continues, il existe  $b \in (0, 1)$  tel que

$$|\bar{\mu}(m) - \bar{\mu}(0)| < \delta \quad \text{et} \quad |\Gamma(m, a) - \Gamma(0, a)| < \delta,$$

pour  $m \in [0, b]$  et  $a \in [0, \tau_{max}]$ . Définissons alors les fonctions

$$\bar{\mu}_b(m) = \begin{cases} \bar{\mu}(m), & \text{si } m \in [0, b], \\ \bar{\mu}(b), & \text{si } m \in [b, 1], \end{cases}$$

et

$$\Gamma_b(m, \cdot) = \begin{cases} \Gamma(m, \cdot), & \text{si } m \in [0, b], \\ \Gamma(b, \cdot), & \text{si } m \in [b, 1]. \end{cases}$$

Nous avons alors, pour  $m \in [0, 1]$  et  $a \in [0, \tau_{max}]$ ,

$$|\bar{\mu}_b(m) - \bar{\mu}(0)| < \delta \quad \text{et} \quad |\Gamma_b(m, a) - \Gamma(0, a)| < \delta.$$

Ainsi

$$|N^{\bar{\mu}_b, \Gamma_b}(t, m) - N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0)| < \frac{\nu}{2},$$

pour  $t \in [t_0, t_0 + \tau_{max}]$  et  $m \in [0, 1]$ . Il s'en suit que

$$|N^{\bar{\mu}_b, \Gamma_b}(t, m)| < \nu, \quad \text{pour } t \in [t_0, t_0 + \tau_{max}] \text{ et } m \in [0, 1].$$

Comme  $N^{\bar{\mu}_b, \Gamma_b}(t, m)$  est une solution de (4.29) et que cette équation est autonome pour  $t$  suffisamment grand, alors  $N^{\bar{\mu}_b, \Gamma_b}(t, m)$  devient une condition initiale de (4.29) sur  $[t_0, t_0 + \tau_{max}] \times [0, 1]$ . Nous en déduisons, d'après (4.64), qu'il existe  $\tilde{T} \geq t_0 + \tau_{max}$  tel que

$$|N^{\bar{\mu}_b, \Gamma_b}(t, m)| < \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq \tilde{T} \text{ et } m \in [0, 1].$$

D'après le théorème 4.5.3, il existe  $\bar{t} > 0$  tel que

$$N^{\bar{\mu}_b, \Gamma_b}(t, m) = N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, m), \quad \text{pour } t \geq \bar{t} + \tau_{max} - \ln(h(g(1))) \text{ et } m \in [0, 1].$$

Ainsi

$$\|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, \cdot)\| < \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq \max\{\tilde{T}, \bar{t} + \tau_{max} - \ln(h(g(1)))\}.$$

La solution triviale de (4.29) est alors globalement stable.

De la même façon, nous montrons, en utilisant le corollaire 4.5.5, que si  $\bar{\mu}$  et  $\Gamma$  vérifient

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} P^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0) = 0,$$

alors la solution triviale de (4.30) est globalement stable.  $\square$

**Remarque 4.7.3.** Notons que dans le cas où la solution triviale du problème (4.29)–(4.30) est localement exponentiellement stable, le résultat établi au théorème 4.7.2 permet d'obtenir la stabilité globale exponentielle de cette solution sur l'ensemble  $\Omega_{GS}$ . La démonstration est strictement identique à la démonstration précédente.

A l'aide du corollaire 4.4.3 et des théorèmes 4.6.6 et 4.7.2, nous pouvons conclure sur la stabilité globale de la solution triviale de (4.29)–(4.30).

**Corollaire 4.7.4.** *Supposons que l'inégalité (4.40) et la condition (4.41) sont vérifiées. Alors la solution triviale du système (4.29)–(4.30) est globalement exponentiellement stable.*

*Démonstration.* L'inégalité (4.40) nous donne la stabilité locale exponentielle de la solution triviale de (4.29)–(4.30).

Par définition de  $\rho$  (cf. section 4.6), nous avons

$$\inf_{m \in [0,1]} \left( \delta(m) + V'(m) \right) \leq \rho.$$

De plus,

$$\kappa_0 \xi(r, 0) \leq \kappa \quad \text{et} \quad \beta(0, 0) \leq L.$$

Ainsi

$$(2\kappa_0 \xi(r, 0) - 1)\beta(0, 0) < \rho.$$

Le théorème 4.6.6 permet alors de conclure à la stabilité globale de la solution triviale de (4.55)–(4.56).

En utilisant le théorème 4.7.2 et la remarque 4.7.3, nous pouvons conclure.  $\square$

**Exemple 4.7.5.** *Considérons le cas où  $\delta \geq 0$  et  $\gamma \geq 0$  sont constants,  $V$  et  $g$  sont deux fonctions linéaires, définies pour  $m \in [0, 1]$  par*

$$V(m) = m, \quad \text{et} \quad g(m) = \kappa^{-1}m, \quad \text{avec } \kappa > 1.$$

*Dans ce cas, on peut vérifier que  $V$  satisfait la condition (4.3).*

*Supposons aussi que la fonction  $\beta$  est une fonction de Hill (voir Mackey [73]), définie par*

$$\beta(m, x) = \beta_0(m) \frac{\theta^n(m)}{\theta^n(m) + x^n},$$

*avec  $\beta_0$  et  $\theta$  deux fonctions positives et continues sur  $[0, 1]$ , et  $n > 0$ .*

*Enfin, nous supposons que  $\tau$  est donné, pour  $m \in [0, 1]$ , par*

$$\tau(m) = \ln(m + \alpha), \quad \text{avec } \alpha > 1.$$

*Dans ce cas,  $\tau$  est une fonction croissante; la condition (4.5) est donc vérifiée.*

*Nous obtenons alors*

$$\Delta(m) = \frac{1}{2} \left( \sqrt{4\kappa m + \alpha^2} - \alpha \right), \quad \text{pour } m \in [0, \kappa^{-1}],$$

et

$$\Delta(m) = \Delta(\kappa^{-1}), \quad \text{pour } m \in [\kappa^{-1}, 1].$$

De plus, les courbes caractéristiques sont définies par

$$\chi(s, m) = me^s, \quad \text{pour } s \leq 0 \text{ et } m \in [0, 1].$$

En remarquant que  $\Delta(m) < m$  pour  $m \in (0, 1]$  si et seulement si  $\alpha \geq \kappa$ , nous obtenons que la solution triviale de (4.29)–(4.30) est globalement exponentiellement stable si

$$(1 + 2\kappa) \sup_{m \in [0, 1]} \beta_0(m) < \min\{\delta, \gamma\} \quad \text{et} \quad \alpha \geq \kappa.$$

Nous concluons notre étude du comportement asymptotique du système (4.29)–(4.30) dans la section suivante par un résultat d'instabilité, basé sur un des résultats de la section 4.6.

## 4.8 Instabilité

La solution triviale de (4.29) est *instable* si elle n'est pas stable, c'est-à-dire s'il existe  $\varepsilon > 0$  tel que, pour tout  $\nu > 0$  il existe  $(\bar{\mu}, \Gamma) \in C[0, 1] \times C(\Omega_\Theta)$  vérifiant

$$\|\bar{\mu}\| < \nu \quad \text{et} \quad \|\Gamma\|_\Omega < \nu,$$

et

$$\|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, \cdot)\| > \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq 0.$$

Nous montrons, dans le théorème qui suit, que l'instabilité de la population de cellules immatures — étudiée à la section 4.6 — conduit à l'instabilité de la population totale.

**Théorème 4.8.1.** *Supposons que*

$$\rho \leq (2\kappa_0 \xi(r, 0) - 1)\beta(0, 0). \quad (4.65)$$

*Alors la solution triviale du problème (4.29) est instable.*

*Démonstration.* D'après le théorème 4.6.6 et la condition (4.65), la solution triviale de l'équation (4.55) est instable. Il existe donc  $\varepsilon > 0$ ,  $\bar{\mu} \in C[0, 1]$  et  $\Gamma \in C(\Omega_\Theta)$  tels que  $N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, 0)$  ne tende pas vers zéro lorsque  $t$  tend vers  $+\infty$ . Ainsi, il existe  $\varepsilon > 0$  et  $(t_n)_{n \in \mathbb{N}}$ , avec  $t_n \rightarrow +\infty$ , tels que

$$N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t_n, 0) > \varepsilon, \quad \text{pour } n \in \mathbb{N}.$$

Par contradiction, supposons que la solution triviale de (4.29) est stable. Alors, il existe  $\nu > 0$  et  $T > 0$  tels que, si

$$\|\bar{\mu}\| < \nu \quad \text{et} \quad \|\Gamma\|_{\Omega} < \nu,$$

alors

$$\|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t, \cdot)\| < \varepsilon, \quad \text{pour } t \geq T.$$

Ainsi

$$|N^{\bar{\mu}, \Gamma}(t_n, 0)| < \varepsilon, \quad \text{pour } n \in \mathbb{N} \text{ tel que } t_n \geq T.$$

Comme nous pouvons choisir  $\bar{\mu}$  et  $\Gamma$  aussi petits que nécessaire, nous obtenons une contradiction. Nous en déduisons que la solution triviale de (4.29) est instable.  $\square$

Notons que même si la solution triviale de (4.29) est instable, la solution triviale de (4.30) peut être stable (cf. remarque 4.6.5).

## 4.9 Remarques sur le chapitre

A travers ce chapitre, nous avons étudié un système de deux équations aux dérivées partielles non-linéaires modélisant le processus d'hématopoïèse. La principale différence par rapport à l'étude menée au chapitre 3 concerne la durée du cycle cellulaire : alors que celle-ci était supposée distribuée selon l'âge des cellules au chapitre précédent, nous avons supposé ici qu'elle dépendait directement de la maturité de la cellule à son entrée en phase de prolifération. Les équations ont ainsi fait apparaître un retard dépendant de la maturité.

Nous avons montré des propriétés d'existence locale, puis globale, et d'unicité des solutions. En adaptant une méthode introduite par Webb [113] en 1985 nous avons pu montrer que les solutions étaient positives et ainsi décider d'un cadre de travail correct. Ensuite, comme au chapitre précédent, nous avons démontré des propriétés de stabilité locale puis globale en passant par la stabilité de la population de cellules immatures. Dans cette étude, l'analyse de la population de cellules immatures s'est avérée plus aisée qu'au chapitre 3 car celle-ci vérifie une équation différentielle à retard discret. L'influence des cellules souches pluripotentes sur le comportement de la population totale a été obtenue à travers les résultats des théorèmes 4.5.3 et 4.7.2.

Privilégiant une approche mettant en avant l'importance du niveau de développement des cellules (maturité) dans le processus d'hématopoïèse, nous avons réussi à établir des résultats similaires à ceux obtenus pour des modèles plus simples et pour le modèle du chapitre 3 qui privilégie une division aléatoire des cellules. Les difficultés rencontrées dans

cette étude sont de même nature que celles présentées à la fin du chapitre précédent et nous ne les exposons pas de nouveau en détails. La principale concerne l'existence d'au moins une solution stationnaire au problème (4.19).

En effet, supposons que  $N^*$  est une solution stationnaire non-triviale de l'équation (4.19), alors  $N^*$  devrait vérifier

$$\begin{aligned} V(m) \frac{dN^*}{dm} = & - \left( \delta(m) + V'(m) + \beta(m, N^*(m)) \right) N^*(m) \\ & + \zeta(m) \beta(\Delta(m), N^*(\Delta(m))) N^*(\Delta(m)). \end{aligned} \quad (4.66)$$

De nouveau, nous nous heurtons à une équation différentielle à retard singulière, et le problème est similaire à celui rencontré au chapitre 3.

Enfin, les remarques concernant l'incorporation de facteurs de croissance dans ce modèle, présentées à la section 3.6, restent valables et permettraient certainement de mieux comprendre les phénomènes mis en jeu dans l'hématopoïèse.

Notons aussi que le dernier résultat sur l'instabilité à la section 4.8 souligne la présence d'une zone « obscure » pour laquelle nous ne pouvons pas conclure à la stabilité ou l'instabilité de la solution, lorsque l'inégalité (4.65) n'est pas vérifiée et que l'inégalité (4.40) ne l'est pas non plus.

## Deuxième partie

# Analyse de modèles d'hématopoïèse indépendants de la maturité avec cycle cellulaire distribué



## Chapitre 5

# Stabilité asymptotique et bifurcation de Hopf

Ce chapitre est consacré à l'analyse mathématique d'un système d'équations différentielles non-linéaires avec un retard temporel distribué selon une densité ; ce retard correspond à la durée du cycle cellulaire. Initialement, ce modèle a la forme d'un système d'équations aux dérivées partielles structurées en âge modélisant la production des cellules sanguines dans la moelle osseuse (voir chapitre 1).

Le processus d'hématopoïèse, par lequel des cellules souches pluripotentes prolifèrent et se différencient pour produire des cellules sanguines, est principalement dirigé par l'expression de gènes sous l'influence d'hormones et de facteurs de croissance (cf. chapitre 1). Le principal facteur stimulant la production des globules rouges, par exemple, est l'érythropoïétine. Sécrétée par les reins lorsque l'apport en oxygène aux tissus est insuffisant, l'érythropoïétine est libérée dans le sang et agit sur la production des cellules sanguines dans la moelle osseuse. Un contrôle s'effectue ensuite sur la production de l'érythropoïétine afin de faire chuter sa concentration dans le sang pour ne pas produire trop de globules rouges. Le mauvais fonctionnement de ce contrôle facteurs de croissance/cellules sanguines est suspecté d'être à l'origine de nombreuses maladies hématologiques cycliques (cf. section 1.5), dont l'anémie hémolytique auto-immune (Bélaïr *et al.* [18] et Mahaffy *et al.* [84]), la neutropénie cyclique (Haurie *et al.* [59]) et la leucémie myéloïde chronique (Fowler et Mackey [53] et Pujo-Menjouet *et al.* [98]).

Comme nous l'avons supposé précédemment, dans les chapitres 3 et 4, nous considérons que les cellules souches hématopoïétiques sont réparties en deux groupes : les cellules proliférantes et les cellules non-proliférantes, dites au repos (Mackey [73, 74]). Les cellules en phase de prolifération sont condamnées à se diviser, lors de la mitose, un certain temps après être entrées dans cette phase. Dans les travaux réalisés depuis

la fin des années 1970 sur la modélisation mathématique de l'hématopoïèse, ce temps a toujours été supposé constant (voir Mackey [73, 74], Pujo-Menjouet *et al.* [98]), c'est-à-dire le même pour toutes les cellules. La phase de repos représente quant-à elle un stade quiescent durant lequel les cellules ne prolifèrent que très lentement et dont elles peuvent sortir à tout moment pour entrer en phase de prolifération. Environ 90% des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes sont supposées être en phase de repos. L'existence de la phase de repos dans le cycle cellulaire est en partie due à Burns et Tannock [30].

Le modèle introduit par Mackey [73] a été étudié numériquement par Mackey et Rey [101] et Crabb *et al.* [38]. Les simulations numériques ont montré l'existence de comportements étranges de la population de cellules souches, tels que des oscillations et des bifurcations. Récemment, Pujo-Menjouet et Mackey [99] ont démontré l'existence d'une bifurcation de Hopf produisant des solutions périodiques pouvant être comparées à celles observées lors d'une leucémie myéloïde chronique périodique, et ils ont montré que leur modèle dépendait fortement des paramètres.

Nous proposons ici un modèle général d'hématopoïèse, basé sur le modèle de Mackey [73]. Nous tenons compte du fait que le cycle cellulaire comporte deux phases distinctes, une de prolifération et une de repos. Nous ne supposons pas en revanche que toutes les cellules se divisent au même âge, parce que cette hypothèse n'est pas raisonnable d'un point de vue biologique. Les cellules souches pluripotentes se divisent par exemple plus vite que les cellules matures. De nombreux indices (voir Bradford *et al.* [29]) indiquent que l'âge de la cytokinèse  $\tau$  est distribué sur un intervalle  $[\underline{\tau}, \bar{\tau}]$  avec  $\underline{\tau} \geq 0$ . Nous supposons donc que  $\tau$  est distribué selon une densité  $f$  de support  $[\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ , avec  $0 \leq \underline{\tau} < \bar{\tau} < +\infty$ . Le modèle que nous obtenons est un système de deux équations différentielles avec un retard distribué.

Notre étude portant essentiellement sur l'étude de la stabilité d'un système d'équations à retard distribué (et sur la déstabilisation de telles équations), nous mentionnons quelques résultats à ce sujet, parmi ceux qui nous semblent les plus importants. Dans [23] (1989), Boese a étudié la stabilité d'une équation différentielle avec un retard distribué selon une loi gamma. Cette loi a la propriété de simplifier la nature du retard et le cadre de travail est alors très proche de celui des équations avec un retard discret. Anderson [14, 15], en 1991 et 1992, a démontré des résultats de stabilité liés aux différents moments de la densité (notamment l'espérance et la variance). Kuang [69], en 1994, a aussi obtenu des résultats généraux de stabilité pour les équations différentielles avec un retard distribué. Plus récemment, des conditions suffisantes de stabilité pour des équations différentielles avec un retard distribué ont été démontrées par Bernard *et al.* [21]. Ces derniers ont utilisé des propriétés particulières des densités, s'appuyant sur les

résultats d'Anderson [14, 15], pour obtenir leurs résultats. Notons cependant que dans tous ces travaux les auteurs se sont concentrés sur l'existence de conditions suffisantes de stabilité et qu'aucune condition nécessaire et suffisante n'a pu être établie ; ces résultats ne sont alors pas applicables directement à notre modèle.

Notre travail est organisé de la façon suivante. Dans la prochaine section nous présentons notre modèle et nous établissons quelques propriétés importantes à la section 5.2, dont une propriété sur les solutions bornées et l'existence des états d'équilibre. Nous étudions ensuite la stabilité asymptotique des différents états d'équilibre à la section 5.3. À l'aide d'une fonction de Lyapunov, nous concluons à la stabilité globale de l'état d'équilibre trivial de notre modèle en 5.3.1 et nous développons l'étude de la stabilité locale de l'état d'équilibre non-trivial en 5.3.2. À la section 5.4, nous démontrons l'existence d'une bifurcation de Hopf locale qui déstabilise l'état d'équilibre non-trivial et permet l'apparition de solutions périodiques. Nous concluons à la section 5.5 en présentant des simulations numériques et en reliant notre étude à celle de la leucémie myéloïde chronique périodique, pour laquelle des oscillations avec de longues périodes sont observées.

## 5.1 Motivation et équations du modèle

Considérons tout d'abord les densités de population de cellules au repos et en phase de prolifération, notées respectivement  $r(t, a)$  et  $p(t, a)$ , qui ont passé un temps  $a \geq 0$  dans leur phase au temps  $t \geq 0$ .

Les cellules au repos peuvent disparaître avec un taux  $\delta \geq 0$ , supposé constant, qui tient compte notamment de la différenciation cellulaire. Elles peuvent aussi être introduites en phase de prolifération avec un taux  $\beta$ .

Les cellules en phase de prolifération peuvent mourir par apoptose (voir section 1.1.3) avec un taux  $\gamma \geq 0$ , supposé lui aussi constant. Lors de la mitose, les cellules d'âge  $a$  se divisent en deux cellules filles avec un taux  $g(a)$ , et ces cellules entrent immédiatement en phase de repos, complétant ainsi le cycle cellulaire.

La fonction  $g : [0, \bar{\tau}) \rightarrow \mathbb{R}^+$  vérifie

$$g(a) = 0 \quad \text{si } a < \underline{\tau},$$

avec  $0 \leq \underline{\tau} < \bar{\tau} < +\infty$ . De plus, nous supposons que  $g$  est continue par morceaux et satisfait

$$\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} g(a) da = +\infty.$$

Cette dernière hypothèse décrit le fait que les cellules en phase de prolifération qui ne sont pas mortes doivent se diviser avant d'atteindre l'âge maximal  $\bar{\tau}$ .

La nature du signal déclenchant l'introduction des cellules en phase de prolifération n'est pas, à l'heure actuelle, totalement claire. Cependant, d'après les travaux de Sachs [106], nous pouvons raisonnablement supposer que ce signal dépend fortement de la population totale en phase de repos ; c'est-à-dire  $\beta = \beta(x(t))$ , avec

$$x(t) = \int_0^{+\infty} r(t, a) da, \quad t \geq 0.$$

La fonction  $\beta$  est supposée continue et strictement positive. De plus, nous supposons que  $\beta$  est décroissante et vérifie

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} \beta(x) = 0.$$

Ces hypothèses décrivent le fait que le taux de réintroduction en phase de prolifération est une fonction décroissante de la population au repos.

Il est généralement accepté que la fonction  $\beta$  est une fonction de Hill monotone décroissante [73], donnée par

$$\beta(x) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + x^n}, \quad x \geq 0, \quad (5.1)$$

avec  $\beta_0 > 0$ ,  $\theta \geq 0$  et  $n > 0$  (cf. chapitre 2, section 2.1). Le coefficient  $\beta_0$  (en jour<sup>-1</sup>) est le taux maximal de réintroduction,  $\theta$  la densité de cellules en phase de repos pour laquelle le taux de réintroduction  $\beta$  possède un taux d'échange maximal avec la phase de repos, et  $n$  décrit la « sensibilité » de la population par rapport aux changements qui peuvent y survenir (réaction à un stimulus extérieur, action hormonale, etc.).

D'après Mackey [73, 76], les valeurs des paramètres précédemment cités sont généralement données par

$$\delta = 0.05 \text{ jour}^{-1}, \quad \gamma = 0.2 \text{ jour}^{-1}, \quad \beta_0 = 1.77 \text{ jour}^{-1} \quad \text{et} \quad n = 3. \quad (5.2)$$

Notons que, bien qu'une valeur usuelle de  $\theta$  soit  $\theta = 1.62 \times 10^8$  cellules/kg, la valeur de  $\theta$  peut être normalisée sans perte de généralité lorsque nous effectuons une analyse qualitative de la population de cellules, ce qui est le cas dans cette étude.

Alors  $r(t, a)$  et  $p(t, a)$  vérifient le système d'équations aux dérivées partielles

$$\frac{\partial r}{\partial t} + \frac{\partial r}{\partial a} = -(\delta + \beta(x(t)))r, \quad a > 0, \quad t > 0, \quad (5.3)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial a} = -(\gamma + g(a))p, \quad 0 < a < \bar{\tau}, \quad t > 0, \quad (5.4)$$

avec les conditions initiales

$$r(0, a) = \nu(a), \quad a \geq 0, \quad \text{et} \quad p(0, a) = \Gamma(a), \quad a \in [0, \bar{\tau}). \quad (5.5)$$

Les fonctions  $\nu = \nu(a)$  et  $\Gamma = \Gamma(a)$  donnent les densités de populations de cellules ayant passé un temps  $a$  en phase de repos et de prolifération, respectivement, au temps  $t = 0$  ; c'est-à-dire les populations initiales de cellules d'âge  $a$  dans chaque phase.

Le système (5.3)–(5.4) provient en fait du système structuré en âge et maturité (2.4)–(2.5). Il s'agit du modèle obtenu lorsqu'on ne considère pas la structuration en maturité.

Les conditions aux bords du système (5.3)–(5.4), qui décrivent le flux de cellules entre les deux phases, sont données par

$$\begin{cases} r(t, 0) &= 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} g(\tau) p(t, \tau) d\tau, \\ p(t, 0) &= \beta(x(t))x(t). \end{cases} \quad (5.6)$$

La première condition décrit le fait que les cellules entrant en phase de repos sont issues de la division de cellules proliférantes, la deuxième condition exprime simplement le fait que les cellules en  $G_0$  sont introduites en phase de prolifération avec un taux  $\beta$ .

Comme les cellules qui ont atteint l'âge  $\bar{\tau}$  sans se diviser meurent, nous supposons aussi que

$$\lim_{a \rightarrow \bar{\tau}} p(t, a) = 0.$$

De plus, afin de donner un sens à la population totale  $x(t)$ , l'application  $a \mapsto r(t, a)$  est supposée  $L^1(0, +\infty)$  et telle que

$$\lim_{a \rightarrow +\infty} r(t, a) = 0.$$

Nous notons  $y(t)$  la densité de population totale de cellules en phase de prolifération au temps  $t$ . Alors

$$y(t) = \int_0^{\bar{\tau}} p(t, a) da, \quad t \geq 0.$$

En intégrant (5.3) et (5.4) par rapport à l'âge, nous obtenons

$$\frac{dx}{dt} = -(\delta + \beta(x(t)))x(t) + 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} g(\tau) p(t, \tau) d\tau, \quad (5.7)$$

$$\frac{dy}{dt} = -\gamma y(t) + \beta(x(t))x(t) - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} g(\tau) p(t, \tau) d\tau. \quad (5.8)$$

En utilisant la méthode des caractéristiques, nous déterminons  $p(t, a)$ . Ceci est présenté dans la proposition qui suit.

**Proposition 5.1.1.** *Les solutions de l'équation (5.4) vérifiant la condition initiale (5.5) et la condition aux bords (5.6) sont données par*

$$p(t, a) = \begin{cases} \Gamma(a - t) \exp\left(-\gamma t - \int_{a-t}^a g(s) ds\right), & \text{si } t < a, \\ \beta(x(t - a))x(t - a) \exp\left(-\gamma a - \int_0^a g(s) ds\right), & \text{si } a \leq t. \end{cases}$$

*Démonstration.* Nous utilisons la méthode des caractéristiques. Nous posons

$$v(t) = p(t, a(t)) = p(t, t + a_0) \quad \text{pour } t \geq t_0 := \max\{0, -a_0\},$$

avec  $a_0 \in \mathbb{R}$ . Alors

$$\frac{dv}{dt}(t) = -(\gamma + g(t + a_0))v(t).$$

D'où

$$v(t) = v(t_0) \exp\left(-\gamma(t - t_0) - \int_{t_0}^t g(s + a_0) ds\right).$$

Lorsque  $t < a$ , nous avons  $t_0 = 0$  donc

$$v(t) = v(0) \exp\left(-\gamma t - \int_0^t g(s + a - t) ds\right) = p(0, a - t) \exp\left(-\gamma t - \int_{a-t}^a g(s) ds\right).$$

Lorsque  $a \leq t$ , alors  $t_0 = -a_0 = t - a$  donc

$$v(t) = v(t - a) \exp\left(-\gamma a - \int_{t-a}^t g(s + a - t) ds\right) = p(t - a, 0) \exp\left(-\gamma a - \int_0^a g(s) ds\right).$$

Nous concluons en utilisant (5.5) et (5.6).  $\square$

En particulier, le résultat de la proposition 5.1.1 nous permet d'obtenir

$$g(\tau)p(t, \tau) = \begin{cases} e^{-\gamma t} G(t, \tau) \Gamma(\tau - t), & \text{si } t < \tau, \\ e^{-\gamma \tau} G(t, \tau) \beta(x(t - \tau)) x(t - \tau), & \text{si } \tau \leq t, \end{cases}$$

où la fonction  $G$  est définie par

$$G(t, a) = \begin{cases} g(a) \exp\left(-\int_{a-t}^a g(s) ds\right), & \text{si } t < a, \\ g(a) \exp\left(-\int_0^a g(s) ds\right), & \text{si } a \leq t. \end{cases}$$

**Lemme 5.1.2.** *La fonction  $f$  définie pour  $\tau > 0$  par*

$$f(\tau) := g(\tau) \exp\left(-\int_0^\tau g(s) ds\right)$$

*est une densité de support  $[\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ . En particulier,*

$$\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) d\tau = 1.$$

*Démonstration.* D'après la définition de  $f$ , il est facile de voir que

$$\text{supp } f = \text{supp } g = [\underline{\tau}, \bar{\tau}].$$

De plus,

$$\begin{aligned}
\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) d\tau &= \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \frac{d}{d\tau} \left( -\exp \left( -\int_0^{\tau} g(s) ds \right) \right) d\tau, \\
&= \lim_{a \rightarrow \bar{\tau}} \int_{\underline{\tau}}^a \frac{d}{d\tau} \left( -\exp \left( -\int_0^{\tau} g(s) ds \right) \right) d\tau, \\
&= \lim_{a \rightarrow \bar{\tau}} \left[ -\exp \left( -\int_0^{\tau} g(s) ds \right) \right]_{\underline{\tau}}^a, \\
&= \lim_{a \rightarrow \bar{\tau}} \left[ \exp \left( -\int_0^{\underline{\tau}} g(s) ds \right) - \exp \left( -\int_0^a g(s) ds \right) \right], \\
&= 1 - \lim_{a \rightarrow \bar{\tau}} \exp \left( -\int_0^a g(s) ds \right), \\
&= 1,
\end{aligned}$$

car  $g(s) = 0$  si  $s \leq \underline{\tau}$  et  $\int_0^{\bar{\tau}} g(s) ds = +\infty$ . □

La fonction  $f$  représente la densité de division des cellules en phase de prolifération. Nous pouvons noter que la fonction  $G$  est alors donnée par

$$G(t, a) = \begin{cases} f(a) \exp \left( \int_0^{a-t} g(s) ds \right), & \text{si } t < a, \\ f(a), & \text{si } a \leq t. \end{cases}$$

Nous déduisons alors de (5.7)–(5.8) que le processus d'hématopoïèse est décrit par le

système suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx}{dt} = -(\delta + \beta(x(t)))x(t) \\ \quad + \begin{cases} 2e^{-\gamma t} \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} G(t, \tau) \Gamma(\tau - t) d\tau, & 0 \leq t \leq \underline{\tau}, \\ 2 \int_{\underline{\tau}}^t e^{-\gamma \tau} f(\tau) \beta(x(t - \tau)) x(t - \tau) d\tau \\ \quad + 2e^{-\gamma t} \int_t^{\bar{\tau}} G(t, \tau) \Gamma(\tau - t) d\tau, & \underline{\tau} \leq t \leq \bar{\tau}, \\ 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma \tau} f(\tau) \beta(x(t - \tau)) x(t - \tau) d\tau, & \bar{\tau} \leq t, \end{cases} \\ \frac{dy}{dt} = -\gamma y(t) + \beta(x(t))x(t) \\ \quad - \begin{cases} e^{-\gamma t} \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} G(t, \tau) \Gamma(\tau - t) d\tau, & 0 \leq t \leq \underline{\tau}, \\ \int_{\underline{\tau}}^t e^{-\gamma \tau} f(\tau) \beta(x(t - \tau)) x(t - \tau) d\tau \\ \quad + e^{-\gamma t} \int_t^{\bar{\tau}} G(t, \tau) \Gamma(\tau - t) d\tau, & \underline{\tau} \leq t \leq \bar{\tau}, \\ \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma \tau} f(\tau) \beta(x(t - \tau)) x(t - \tau) d\tau, & \bar{\tau} \leq t. \end{cases} \end{array} \right. \quad (5.9)$$

Nous donnons une interprétation biologique directe (sans parler du problème (5.3)–(5.4)) du système (5.9).

Dans la première équation, décrivant l'évolution de la population de cellules au repos  $x(t)$ , le premier terme à droite du signe égal décrit les pertes en  $G_0$  dues soit à la mortalité et la différenciation cellulaire ( $\delta$ ) soit à l'introduction en phase de prolifération ( $\beta$ ). Le second terme représente le gain cellulaire obtenu grâce au mouvement des cellules en phase de prolifération qui viennent de terminer un cycle cellulaire. Ce terme nécessite des explications plus détaillées.

Rappelons que les cellules se divisent selon une densité  $f$ , de support  $[\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ . Dans la suite, nous nommerons « nouvelles cellules en phase de prolifération » les cellules en phase de repos introduites en phase de prolifération à l'instant  $t$  considéré. Lorsque  $t \leq \underline{\tau}$ , aucune nouvelle cellule en phase de prolifération n'est assez mature pour se diviser, car les cellules ne peuvent se diviser avant d'avoir passé un temps  $\underline{\tau}$  en phase de prolifération. Ainsi, le gain cellulaire ne peut provenir que des cellules initialement en phase de prolifération. Lorsque  $t \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ , l'accroissement de la population en phase de repos est dû en partie à la division des nouvelles cellules en phase de prolifération mais aussi à la division des cellules de la population initiale. Finalement, lorsque  $t \geq \bar{\tau}$ , toutes les cellules de la population initiale se sont divisées ou sont mortes ; le gain cellulaire est

alors obtenu par division des nouvelles cellules en phase de prolifération, introduites une génération plus tôt.

Notons que le facteur 2 illustre toujours la division d'une cellule mère en deux cellules filles lors de la mitose. Le terme  $e^{-\gamma t}$ , avec  $t \in [0, \bar{\tau}]$ , décrit l'atténuation de la population en phase de repos due à la mort par apoptose (cf. section 1.1.3).

Dans l'équation décrivant l'évolution de la population de cellules en phase de prolifération  $y(t)$ , le premier terme à droite du signe égal décrit les pertes cellulaires dues à l'apoptose et le second terme décrit l'apport cellulaire en provenance de la phase de repos. Le dernier terme tient compte du flux de cellules de la phase de prolifération vers la phase de repos, lors de la mitose.

Nous posons

$$\mu := \int_0^{\infty} \nu(a) da.$$

Alors les populations initiales dans les deux phases sont données par

$$x(0) = \mu \quad \text{et} \quad y(0) = \int_0^{\bar{\tau}} \Gamma(a) da.$$

Arrivés à ce point, nous pouvons faire une remarque. Etant donné que les cellules au repos sont introduites en phase de prolifération avec un taux  $\beta$ , alors  $\Gamma(0)$ , la population de cellules introduites en phase de prolifération à l'instant  $t = 0$ , doit satisfaire

$$\Gamma(0) = \beta(\mu)\mu.$$

En tenant compte des pertes inévitables par apoptose et par division, nous supposons que  $\Gamma(a)$  est donnée par

$$\Gamma(a) = \begin{cases} e^{-\gamma a} \beta(\mu)\mu, & \text{si } a \in [0, \underline{\tau}), \\ e^{-\gamma a} \exp\left(-\int_{\underline{\tau}}^a g(s) ds\right) \beta(\mu)\mu, & \text{si } a \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}). \end{cases} \quad (5.10)$$

Cela signifie simplement que  $\Gamma$  vérifie l'équation (5.4) (voir Webb [113], page 8). En utilisant (5.10) et une intégration par parties, les conditions initiales du système (5.9) deviennent

$$x(0) = \mu, \quad y(0) = \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \frac{1 - e^{-\gamma\tau}}{\gamma} \right) d\tau. \quad (5.11)$$

Lorsque  $\gamma = 0$ , nous obtenons

$$y(0) = \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \tau f(\tau) d\tau.$$

Nous étudions dans la section qui suit certaines propriétés du système (5.9). En particulier, nous montrons que l'étude de (5.9) se réduit à l'étude d'un système d'équations différentielles à retard.

## 5.2 Propriétés du modèle

Nous étudions à présent le système (5.9) avec les conditions initiales (5.11).

Supposons que la fonction  $x \mapsto x\beta(x)$  est lipschitzienne. En utilisant une méthode de résolution par pas, il est alors immédiat d'obtenir l'existence d'une unique solution au système (5.9)–(5.11), pour tout  $\mu \in \mathbb{R}$ , notée  $(x(t), y(t))$ , définie sur  $[0, +\infty)$  (pour plus de détails concernant ce résultat nous renvoyons par exemple le lecteur à l'ouvrage de Hale et Verduyn Lunel [56]).

On peut remarquer que le problème (5.9) se réduit à un système de deux équations différentielles à retard, dont les conditions initiales sont solutions d'un système d'équations différentielles ordinaires.

Notons tout d'abord que

$$G(t, \tau)\Gamma(\tau - t) = f(\tau)e^{-\gamma(\tau-t)}\beta(\mu)\mu \quad \text{pour tout } t < \tau.$$

En effet, si  $\tau - t < \underline{\tau}$ , (5.10) nous donne

$$G(t, \tau)\Gamma(\tau - t) = f(\tau) \exp\left(\int_0^{\tau-t} g(s)ds\right) e^{-\gamma(\tau-t)}\beta(\mu)\mu = f(\tau)e^{-\gamma(\tau-t)}\beta(\mu)\mu,$$

car  $g(s) = 0$  pour  $s < \underline{\tau}$ , et, si  $\tau - t \geq \underline{\tau}$ , nous obtenons d'après (5.10)

$$G(t, \tau)\Gamma(\tau - t) = f(\tau) \exp\left(\int_0^{\tau-t} g(s)ds\right) e^{-\gamma(\tau-t)} \exp\left(-\int_{\underline{\tau}}^{\tau-t} g(s)ds\right) \beta(\mu)\mu,$$

soit

$$G(t, \tau)\Gamma(\tau - t) = f(\tau)e^{-\gamma(\tau-t)}\beta(\mu)\mu.$$

Sur l'intervalle  $[0, \underline{\tau}]$ , la première équation pour  $x(t)$  du système (5.9) s'écrit

$$\begin{cases} \frac{d\tilde{\varphi}}{dt} = -(\delta + \beta(\tilde{\varphi}(t)))\tilde{\varphi}(t) + 2\beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau)d\tau, & 0 \leq t \leq \underline{\tau}, \\ \tilde{\varphi}(0) = \mu, \end{cases} \quad (5.12)$$

et, sur l'intervalle  $[\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ , la deuxième équation se réduit à l'équation différentielle à retard non-autonome suivante

$$\begin{cases} \frac{d\varphi}{dt} = -(\delta + \beta(\varphi(t)))\varphi(t) + 2\beta(\mu)\mu \int_t^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau)d\tau \\ \quad + 2 \int_{\underline{\tau}}^t e^{-\gamma\tau} f(\tau)\beta(\varphi(t-\tau))\varphi(t-\tau)d\tau, & t \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}], \\ \varphi(t) = \tilde{\varphi}(t), & t \in [0, \underline{\tau}], \end{cases} \quad (5.13)$$

où  $\tilde{\varphi}(t)$  est l'unique solution de (5.12) associée à la donnée initiale  $\mu$ .

De la même façon, la solution  $y(t)$  de la seconde équation du système (5.9), notée  $\psi(t)$ , est donnée en fonction de l'unique solution  $\tilde{\varphi}(t)$  de (5.12), associée à  $\mu$ , et de l'unique solution  $\varphi(t)$  de (5.13), pour  $t \in [0, \bar{\tau}]$ .

Le système (5.9) s'écrit alors sous la forme d'un système autonome d'équations différentielles à retard pour  $t \geq \bar{\tau}$ ,

$$\frac{dx}{dt} = -(\delta + \beta(x(t)))x(t) + 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \beta(x(t-\tau))x(t-\tau) d\tau, \quad (5.14a)$$

$$\frac{dy}{dt} = -\gamma y(t) + \beta(x(t))x(t) - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \beta(x(t-\tau))x(t-\tau) d\tau, \quad (5.14b)$$

avec, pour  $t \in [0, \bar{\tau}]$ ,

$$x(t) = \varphi(t), \quad y(t) = \psi(t).$$

Nous montrons dans la proposition qui suit que la solution de (5.14b) peut être exprimée de façon explicite en fonction de  $x(t)$ .

**Proposition 5.2.1.** *Les solutions de (5.14b) sont données explicitement, pour  $t \geq \bar{\tau}$ , par*

$$y(t) = \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_{t-\tau}^t e^{-\gamma(t-s)} \beta(x(s))x(s) ds \right) d\tau. \quad (5.15)$$

*Démonstration.* Soit  $t \geq \bar{\tau}$ . D'après (5.14b) et puisque  $f$  est une densité, nous avons

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} [e^{\gamma t} y(t)] &= e^{\gamma t} \beta(x(t))x(t) - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) e^{\gamma(t-\tau)} \beta(x(t-\tau))x(t-\tau) d\tau, \\ &= \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left[ e^{\gamma t} \beta(x(t))x(t) - e^{\gamma(t-\tau)} \beta(x(t-\tau))x(t-\tau) \right] d\tau. \end{aligned}$$

Donc

$$\begin{aligned} e^{\gamma t} y(t) &= e^{\gamma \bar{\tau}} y(\bar{\tau}) + \int_{\bar{\tau}}^t \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left[ e^{\gamma s} \beta(x(s))x(s) - e^{\gamma(s-\tau)} \beta(x(s-\tau))x(s-\tau) \right] d\tau \right) ds, \\ &= e^{\gamma \bar{\tau}} y(\bar{\tau}) + \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_{\bar{\tau}}^t e^{\gamma s} \beta(x(s))x(s) - e^{\gamma(s-\tau)} \beta(x(s-\tau))x(s-\tau) ds \right) d\tau. \end{aligned}$$

En utilisant le changement de variable  $\sigma = s - \tau$  dans le terme à retard de l'équation précédente, nous obtenons

$$\begin{aligned} e^{\gamma t} y(t) &= e^{\gamma \bar{\tau}} y(\bar{\tau}) + \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_{t-\tau}^t e^{\gamma s} \beta(x(s))x(s) ds \right) d\tau \\ &\quad - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_{\bar{\tau}-\tau}^{\bar{\tau}} e^{\gamma s} \beta(x(s))x(s) ds \right) d\tau. \end{aligned}$$

Il nous faut donc montrer que

$$e^{\gamma \bar{\tau}} y(\bar{\tau}) = \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_{\bar{\tau}-\tau}^{\bar{\tau}} e^{\gamma s} \beta(x(s))x(s) ds \right) d\tau.$$

Nous rappelons que  $\tilde{\varphi}(t)$  est l'unique solution de (5.12), associée à la donnée initiale  $\mu$ , et  $\varphi(t)$  est l'unique solution de (5.13), de donnée initiale  $\tilde{\varphi}$ .

Sur l'intervalle  $[0, \bar{\tau}]$ , l'unique solution  $\psi(t)$  de la seconde équation du système (5.9) vérifie

$$\frac{d\psi}{dt}(t) + \gamma\psi(t) = \begin{cases} \beta(\tilde{\varphi}(t))\tilde{\varphi}(t) - \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau)e^{-\gamma\tau} d\tau, & \text{si } 0 \leq t \leq \underline{\tau}, \\ \beta(\varphi(t))\varphi(t) - \beta(\mu)\mu \int_t^{\bar{\tau}} f(\tau)e^{-\gamma\tau} d\tau \\ - \int_{\underline{\tau}}^t f(\tau)e^{-\gamma\tau} \beta(\varphi(t-\tau))\varphi(t-\tau) d\tau, & \text{si } \underline{\tau} \leq t \leq \bar{\tau}. \end{cases}$$

Nous obtenons donc

$$e^{\gamma\underline{\tau}}\psi(\underline{\tau}) = \psi(0) + \int_0^{\underline{\tau}} e^{\gamma s} \beta(\tilde{\varphi}(s))\tilde{\varphi}(s) ds - \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\underline{\tau}} e^{\gamma(s-\tau)} ds \right) d\tau.$$

Rappelons que

$$\psi(0) = y(0) = \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau} e^{-\gamma s} ds \right) d\tau,$$

où  $y(0)$  est défini en (5.11). Alors, en utilisant un changement de variable évident, nous obtenons

$$\psi(0) - \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\underline{\tau}} e^{\gamma(s-\tau)} ds \right) d\tau = \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau-\underline{\tau}} e^{-\gamma s} ds \right) d\tau.$$

Ainsi

$$e^{\gamma\underline{\tau}}\psi(\underline{\tau}) = \int_0^{\underline{\tau}} e^{\gamma s} \beta(\tilde{\varphi}(s))\tilde{\varphi}(s) ds + \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau-\underline{\tau}} e^{-\gamma s} ds \right) d\tau. \quad (5.16)$$

En considérant maintenant l'équation vérifiée par  $\psi(t)$  pour  $t \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ , nous avons

$$\begin{aligned} e^{\gamma\bar{\tau}}\psi(\bar{\tau}) &= e^{\gamma\underline{\tau}}\psi(\underline{\tau}) + \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{\gamma s} \beta(\varphi(s))\varphi(s) ds - \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \left( \int_s^{\bar{\tau}} f(\tau)e^{\gamma(s-\tau)} d\tau \right) ds \\ &\quad - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \left( \int_{\underline{\tau}}^s f(\tau)e^{\gamma(s-\tau)} \beta(\varphi(s-\tau))\varphi(s-\tau) d\tau \right) ds. \end{aligned}$$

Comme  $\varphi(s) = \tilde{\varphi}(s)$  pour  $s \in [0, \underline{\tau}]$ , nous obtenons avec (5.16)

$$\begin{aligned} e^{\gamma\bar{\tau}}\psi(\bar{\tau}) &= \int_0^{\bar{\tau}} e^{\gamma s} \beta(\varphi(s))\varphi(s) ds + \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau-\underline{\tau}} e^{-\gamma s} ds \right) d\tau \\ &\quad - \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \left( \int_s^{\bar{\tau}} f(\tau)e^{\gamma(s-\tau)} d\tau \right) ds \\ &\quad - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \left( \int_{\underline{\tau}}^s f(\tau)e^{\gamma(s-\tau)} \beta(\varphi(s-\tau))\varphi(s-\tau) d\tau \right) ds. \end{aligned}$$

Nous posons

$$\varphi(\sigma) = \varphi(0) = \tilde{\varphi}(0) = \mu \quad \text{pour } \sigma \leq 0.$$

Alors

$$\begin{aligned}
e^{\gamma\bar{\tau}}\psi(\bar{\tau}) &= \int_0^{\bar{\tau}} e^{\gamma s}\beta(\varphi(s))\varphi(s)ds + \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau-\underline{\tau}} e^{-\gamma s}ds \right) d\tau \\
&\quad - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \left( \int_s^{\bar{\tau}} f(\tau)e^{\gamma(s-\tau)}\beta(\varphi(s-\tau))\varphi(s-\tau)d\tau \right) ds \\
&\quad - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \left( \int_{\underline{\tau}}^s f(\tau)e^{\gamma(s-\tau)}\beta(\varphi(s-\tau))\varphi(s-\tau)d\tau \right) ds, \\
&= \int_0^{\bar{\tau}} e^{\gamma s}\beta(\varphi(s))\varphi(s)ds + \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau-\underline{\tau}} e^{-\gamma s}ds \right) d\tau \\
&\quad - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau)e^{\gamma(s-\tau)}\beta(\varphi(s-\tau))\varphi(s-\tau)d\tau \right) ds, \\
&= \int_0^{\bar{\tau}} e^{\gamma s}\beta(\varphi(s))\varphi(s)ds + \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau-\underline{\tau}} e^{-\gamma s}ds \right) d\tau \\
&\quad - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_{\underline{\tau}-\tau}^{\bar{\tau}-\tau} e^{\gamma s}\beta(\varphi(s))\varphi(s)ds \right) d\tau.
\end{aligned}$$

En se souvenant que

$$\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau)d\tau = 1,$$

nous parvenons à

$$\begin{aligned}
e^{\gamma\bar{\tau}}\psi(\bar{\tau}) &= \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_{\bar{\tau}-\tau}^{\bar{\tau}} e^{\gamma s}\beta(\varphi(s))\varphi(s)ds \right) d\tau + \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau-\underline{\tau}} e^{-\gamma s}ds \right) d\tau \\
&\quad - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_{\underline{\tau}-\tau}^0 e^{\gamma s}\beta(\varphi(s))\varphi(s)ds \right) d\tau.
\end{aligned}$$

Comme  $\varphi(s) = \mu$  lorsque  $s \leq 0$ , nous avons

$$\begin{aligned}
&\beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau-\underline{\tau}} e^{-\gamma s}ds \right) d\tau - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_{\underline{\tau}-\tau}^0 e^{\gamma s}\beta(\varphi(s))\varphi(s)ds \right) d\tau \\
&= \beta(\mu)\mu \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau-\underline{\tau}} e^{-\gamma s}ds - \int_{\underline{\tau}-\tau}^0 e^{\gamma s}ds \right) d\tau, \\
&= 0.
\end{aligned}$$

En conséquence,

$$e^{\gamma\bar{\tau}}\psi(\bar{\tau}) = \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_{\bar{\tau}-\tau}^{\bar{\tau}} e^{\gamma s}\beta(\varphi(s))\varphi(s)ds \right) d\tau.$$

Puisque  $\psi(\bar{\tau}) = y(\bar{\tau})$  et  $x(s) = \varphi(s)$  pour  $s \leq \bar{\tau}$ , nous obtenons le résultat souhaité. Ceci conclut la démonstration.  $\square$

Remarquons que  $y(t)$  ne dépend plus de la condition initiale  $\Gamma(a)$  après une génération, c'est-à-dire lorsque  $t \geq \bar{\tau}$ . Ceci s'explique de la façon suivante : les cellules

initialement en phase de prolifération se sont divisées ou sont mortes après une génération (un cycle cellulaire complet); les nouvelles cellules en phase de prolifération ne peuvent donc provenir que de la population de cellules au repos  $x(t)$ .

Nous pouvons aussi remarquer que les solutions de l'équation (5.14a) ne dépendent pas des solutions de l'équation (5.14b), alors que la réciproque n'est pas vrai. L'expression de  $y(t)$  obtenue en (5.15) nous donne des renseignements plus précis sur l'influence du comportement de  $x(t)$  sur la stabilité des solutions  $y(t)$ . Ces résultats sont établis dans le lemme suivant.

**Lemme 5.2.2.** *Soit  $(x(t), y(t))$  une solution de (5.14). Si  $\lim_{t \rightarrow +\infty} x(t)$  existe et est égale à  $C \geq 0$ , alors*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} y(t) = \begin{cases} \beta(C)C \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \frac{1 - e^{-\gamma\tau}}{\gamma} \right) d\tau, & \text{si } \gamma > 0, \\ \beta(C)C \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \tau f(\tau) d\tau, & \text{si } \gamma = 0. \end{cases} \quad (5.17)$$

De plus, si  $x(t)$  est  $P$ -périodique, alors  $y(t)$  est aussi  $P$ -périodique.

*Démonstration.* D'après (5.15), nous avons

$$y(t) = \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau} e^{-\gamma s} \beta(x(t-s)) x(t-s) ds \right) d\tau \quad \text{pour } t \geq \bar{\tau}. \quad (5.18)$$

Ainsi,

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} y(t) = \beta(C)C \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left( \int_0^{\tau} e^{-\gamma s} ds \right) d\tau,$$

et (5.17) s'en suit immédiatement.

Lorsque  $x(t)$  est  $P$ -périodique, alors en utilisant (5.18) il devient évident que  $y(t)$  est aussi périodique avec la même période.  $\square$

Le lemme 5.2.2 montre l'influence de (5.14a) sur la stabilité du système en entier, car la stabilité des solutions de (5.14a) mène à la stabilité des solutions de (5.14b).

Notons qu'il n'est pas restrictif de prendre  $C$  positif dans le lemme précédent. Comme nous le montrons dans la proposition qui suit, les solutions de (5.14) ont la propriété d'être positives. Cette propriété est nécessaire dans notre cadre d'étude,  $x(t)$  et  $y(t)$  décrivant des densités de cellules.

**Proposition 5.2.3.** *Soit  $\mu > 0$  donné. Alors les solutions  $x(t)$  et  $y(t)$  du système (5.14) sont positives.*

*Démonstration.* Nous montrons tout d'abord que les solutions de (5.12) et (5.13) sont positives.

Le problème (5.12) est un problème de Cauchy ordinaire, les solutions  $\tilde{\varphi}(t)$  de (5.12) sont donc monotones, et il est facile de voir que si  $\tilde{\varphi}$  s'annule en un point  $t_0 \in (0, \underline{\tau})$  alors sa dérivée est strictement positive en ce point : les solutions de (5.12) sont donc positives.

Soit  $\varphi(t)$  l'unique solution de (5.13). Supposons qu'il existe  $t_0 \in (\underline{\tau}, \bar{\tau})$  tel que

$$\varphi(t) > 0 \quad \text{si } t < t_0, \quad \text{et} \quad \varphi(t_0) = 0.$$

Alors

$$\frac{d\varphi}{dt}(t_0) = 2\beta(\mu)\mu \int_{t_0}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau + 2 \int_{\underline{\tau}}^{t_0} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \beta(\varphi(t_0 - \tau)) \varphi(t_0 - \tau) d\tau > 0.$$

Ceci est impossible, nous obtenons donc une contradiction. Les solutions de (5.13) sont donc positives.

Le même raisonnement nous permet d'obtenir la positivité des solutions de (5.14a).

Nous déduisons la positivité des solutions de (5.14b) de (5.15).  $\square$

**Remarque 5.2.4.** Notons que si  $\mu = 0$ , l'unique solution de (5.14) est donnée par  $x(t) \equiv 0$  et  $y(t) \equiv 0$ , pour tout  $t \geq 0$ .

Avant d'étudier la stabilité asymptotique de (5.14a), nous établissons un résultat concernant les solutions bornées de cette équation. La démonstration est basée sur celle utilisée par Mackey et Rudnicki [82] pour une équation différentielle avec un retard discret.

**Proposition 5.2.5.** Supposons que  $\delta > 0$ . Alors les solutions de (5.14a) sont bornées.

*Démonstration.* Supposons que  $\delta > 0$  et  $2\left(\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau\right)\beta(0) \geq \delta$ . La fonction  $\beta$  étant décroissante et telle que  $\lim_{x \rightarrow +\infty} \beta(x) = 0$ , il existe un unique  $x_0 \geq 0$  tel que

$$2\left(\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau\right)\beta(x_0) = \delta$$

et

$$2\left(\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau\right)\beta(x) \leq \delta \quad \text{pour } x \geq x_0. \quad (5.19)$$

Si  $2\left(\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau\right)\beta(0) < \delta$ , alors (5.19) est vérifiée avec  $x_0 = 0$ . Posons

$$x_1 := 2\left(\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau\right)\frac{\beta(0)x_0}{\delta} \geq 0.$$

On peut vérifier que

$$2\left(\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau\right) \max_{0 \leq y \leq x} (\beta(y)y) \leq \delta x \quad \text{pour } x \geq x_1. \quad (5.20)$$

En effet, soit  $y \in [0, x]$ ; si  $y \leq x_0$ , alors

$$2 \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau \right) \beta(y)y \leq 2 \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau \right) \beta(0)x_0 = \delta x_1 \leq \delta x$$

et si  $y > x_0$ ,

$$2 \left( \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau \right) \beta(y)y \leq \delta y \leq \delta x.$$

Ainsi (5.20) est vérifiée.

Par contradiction, supposons que  $\limsup_{t \rightarrow +\infty} x(t) = +\infty$ , où  $x(t)$  est une solution de (5.14a). Alors il existe  $t_0 > \bar{\tau}$  tel que

$$x(t) \leq x(t_0) \quad \text{pour } t \in [t_0 - \bar{\tau}, t_0] \quad \text{et} \quad x(t_0) > x_1.$$

Grâce à (5.20), nous obtenons

$$2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \beta(x(t_0 - \tau)) x(t_0 - \tau) d\tau \leq \delta x(t_0).$$

En utilisant (5.14a), nous en déduisons

$$\frac{dx}{dt}(t_0) \leq -\beta(x(t_0))x(t_0) < 0,$$

ce qui nous donne une contradiction. Ainsi  $\limsup_{t \rightarrow +\infty} x(t) < +\infty$ .  $\square$

D'après (5.15), les solutions  $y(t)$  de (5.14b) sont bornées dès que les solutions de (5.14a) le sont, car la fonction  $\beta$  est bornée.

Lorsque  $\delta = 0$ , les solutions de (5.14a) peuvent ne pas être bornées. Dans la prochaine proposition, nous montrons que ces solutions peuvent exploser sous certaines conditions. Remarquons néanmoins, en utilisant (5.18), que les solutions de (5.14b) peuvent tout de même être stables dans ce cas (si  $\lim_{x \rightarrow +\infty} \beta(x)x = 0$  par exemple).

**Proposition 5.2.6.** *Supposons que  $\delta = 0$  et*

$$\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau > \frac{1}{2}. \quad (5.21)$$

*De plus, nous supposons qu'il existe  $\bar{x} \geq 0$  tel que la fonction  $x \mapsto x\beta(x)$  soit décroissante pour  $x \geq \bar{x}$ . Si  $\mu \geq \bar{x}$ , alors l'unique solution de (5.14a) vérifie*

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = +\infty.$$

*Démonstration.* Remarquons d'abord que si  $\lim_{t \rightarrow +\infty} x(t) = C$  existe alors, d'après (5.14a), nous avons

$$\left( 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1 \right) \beta(C)C = 0.$$

Il s'en suit que  $C = 0$ .

Soit  $\mu \geq \bar{x}$  donné. Considérons l'équation

$$\tilde{\varphi}'(t) = 2\beta(\mu)\mu \int_{\underline{t}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - \beta(\tilde{\varphi}(t))\tilde{\varphi}(t) \quad \text{pour } 0 \leq t \leq \underline{t} \quad (5.22)$$

avec  $\tilde{\varphi}(0) = \mu$ . La fonction  $x \mapsto x\beta(x)$  étant décroissante pour  $x \geq \bar{x}$ , chaque solution  $\tilde{\varphi}(t)$  de (5.22) vérifie, pour  $t \in [0, \underline{t}]$ ,

$$\tilde{\varphi}'(t) \geq \left(2 \int_{\underline{t}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1\right) \beta(\mu)\mu > 0.$$

Considérons maintenant le problème

$$\begin{cases} \varphi'(t) = -\beta(\varphi(t))\varphi(t) + 2\beta(\mu)\mu \int_t^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau \\ \quad + 2 \int_{\underline{t}}^t e^{-\gamma\tau} f(\tau) \beta(\varphi(t-\tau))\varphi(t-\tau) d\tau, & t \in [\underline{t}, \bar{\tau}], \\ \varphi(t) = \tilde{\varphi}(t), & t \in [0, \underline{t}], \end{cases} \quad (5.23)$$

où  $\tilde{\varphi}(t)$  est l'unique solution de (5.22) pour la donnée initiale  $\mu$ . Alors

$$\varphi'(\underline{t}) \geq \left(2 \int_{\underline{t}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1\right) \beta(\mu)\mu > 0.$$

Il existe donc  $\varepsilon > 0$  tel que  $\underline{t} + \varepsilon \leq \bar{\tau}$  et  $\varphi'(t) > 0$  pour  $t \in [\underline{t}, \underline{t} + \varepsilon)$ . Comme  $\mu \leq \varphi(\underline{t}) \leq \varphi(\tau) \leq \varphi(\underline{t} + \varepsilon)$ , pour  $\tau \in [\underline{t}, \underline{t} + \varepsilon]$ , nous avons

$$\begin{aligned} \varphi'(\underline{t} + \varepsilon) &\geq \left(2 \int_{\underline{t} + \varepsilon}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1\right) \beta(\varphi(\underline{t} + \varepsilon))\varphi(\underline{t} + \varepsilon) \\ &\quad + 2 \left( \int_{\underline{t}}^{\underline{t} + \varepsilon} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau \right) \beta(\varphi(\underline{t} + \varepsilon))\varphi(\underline{t} + \varepsilon), \\ &\geq \left(2 \int_{\underline{t}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1\right) \beta(\varphi(\underline{t} + \varepsilon))\varphi(\underline{t} + \varepsilon). \end{aligned}$$

La condition (5.21) nous donne  $\varphi'(\underline{t} + \varepsilon) > 0$ . En utilisant un argument similaire, nous obtenons

$$\varphi'(t) > 0 \quad \text{pour } t \in [\underline{t}, \bar{\tau}].$$

Finalement, considérons l'équation différentielle

$$x'(t) = 2 \int_{\underline{t}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \beta(x(t-\tau))x(t-\tau) d\tau - \beta(x(t))x(t)$$

avec une condition initiale donnée sur  $[\underline{t}, \bar{\tau}]$  par la solution  $\varphi(t)$  de (5.23). En utilisant le même raisonnement que dans les cas précédents, nous obtenons

$$x'(\bar{\tau}) > 0.$$

Nous en déduisons que

$$x'(t) > 0 \quad \text{pour } t \geq 0.$$

Ceci conclut la démonstration □

L'hypothèse sur la fonction  $x \mapsto x\beta(x)$  dans la proposition 5.2.6 est vérifiée par exemple lorsque  $\beta$  est donnée par (5.1), avec  $n > 1$ . Dans ce cas, nous pouvons prendre  $\bar{x} = \theta/(n-1)^{1/n}$ .

Nous nous intéressons à présent à l'étude de la stabilité du problème (5.14). Cette étude passe par l'analyse du comportement des états d'équilibre du problème (5.14), lorsqu'il y en a.

Un couple de solutions  $(\bar{x}, \bar{y})$  de (5.14) est un état d'équilibre de (5.14) si

$$\frac{d\bar{x}}{dt} = \frac{d\bar{y}}{dt} = 0.$$

Le problème (5.14) possède au plus deux états d'équilibre. Le premier,  $E_0 = (0, 0)$ , existe toujours : il correspond à l'extinction de la population. Le second état d'équilibre décrit l'état stationnaire attendu de la population. C'est un état d'équilibre non-trivial, strictement positif, noté  $E^* = (x^*, y^*)$ , où  $x^*$  est l'unique solution de

$$\left(2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1\right) \beta(x^*) = \delta \quad (5.24)$$

et, d'après (5.9) et (5.11),

$$y^* = \begin{cases} \beta(x^*)x^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} f(\tau) \left(\frac{1 - e^{-\gamma\tau}}{\gamma}\right) d\tau, & \text{si } \gamma > 0, \\ \delta x^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \tau f(\tau) d\tau, & \text{si } \gamma = 0. \end{cases} \quad (5.25)$$

Comme  $\beta$  est une fonction positive et décroissante vérifiant  $\lim_{x \rightarrow +\infty} \beta(x) = 0$ , l'état d'équilibre  $E^*$  existe si et seulement si

$$0 < \delta < \left(2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1\right) \beta(0). \quad (5.26)$$

Dans la section 5.3, nous étudions la stabilité asymptotique des deux états d'équilibre  $E_0$  et  $E^*$ . D'après le résultat principal du lemme 5.2.2, il nous suffit d'analyser le comportement des états d'équilibre de (5.14a), c'est-à-dire  $x \equiv 0$  et  $x \equiv x^*$ , pour obtenir des informations sur le comportement de toute la population.

### 5.3 Stabilité asymptotique

Nous montrons tout d'abord que l'état d'équilibre  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable lorsqu'il est le seul état d'équilibre du système (5.14), et qu'il devient

instable dès que l'état d'équilibre non-trivial  $E^*$  apparaît : il y a donc existence d'une bifurcation transcritique. Dans une deuxième partie, nous déterminons des conditions assurant la stabilité asymptotique de  $E^*$ .

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

Dans le théorème qui suit, nous donnons une condition nécessaire et suffisante pour que l'état d'équilibre  $E_0$  du système (5.14) soit globalement asymptotiquement stable en utilisant une fonction de Lyapunov.

Ces fonctions sont d'un grand intérêt dans l'étude de la stabilité des états d'équilibre, pour les équations différentielles ordinaires et à retard. Leur définition ainsi que leur utilisation avec des équations différentielles à retard sont détaillées dans l'ouvrage de J. Hale [57]. Le lecteur intéressé peut aussi se référer à l'annexe A, section A.2, où tous les résultats que nous utilisons par la suite sont présentés.

**Théorème 5.3.1.** *L'état d'équilibre trivial  $E_0$  du système (5.14) est globalement asymptotiquement stable si*

$$\left(2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1\right) \beta(0) < \delta \quad (5.27)$$

*et instable si*

$$\delta < \left(2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1\right) \beta(0). \quad (5.28)$$

*Démonstration.* Supposons dans un premier temps que (5.27) est vérifiée.

Nous notons  $C^+$  le sous-espace des fonctions continues sur  $[0, \bar{\tau}]$  formé par les fonctions positives (ou nulles) et nous définissons une application  $J : C^+ \rightarrow [0, +\infty)$  en posant

$$J(\varphi) = \int_0^{\varphi(\bar{\tau})} \beta(s) s ds + \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \left( \int_{\bar{\tau}-\tau}^{\bar{\tau}} (\beta(\varphi(\theta)) \varphi(\theta))^2 d\theta \right) d\tau$$

pour  $\varphi \in C^+$ . Nous posons (cf. [57] ou annexe A, section A.2)

$$\dot{J}(\varphi) = \limsup_{t \rightarrow 0^+} \frac{J(x_t^\varphi) - J(\varphi)}{t} \quad \text{pour } \varphi \in C^+,$$

où  $x^\varphi$  est l'unique solution de (5.14a) associée à la condition initiale  $\varphi \in C^+$ , et  $x_t^\varphi(\theta) = x^\varphi(t + \theta)$  pour  $\theta \in [0, \bar{\tau}]$ . Alors

$$\begin{aligned} \dot{J}(\varphi) &= \frac{d\varphi}{dt}(\bar{\tau}) \beta(\varphi(\bar{\tau})) \varphi(\bar{\tau}) \\ &+ \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \left( (\beta(\varphi(\bar{\tau})) \varphi(\bar{\tau}))^2 - (\beta(\varphi(\bar{\tau} - \tau)) \varphi(\bar{\tau} - \tau))^2 \right) d\tau. \end{aligned} \quad (5.29)$$

D'après (5.14a), la fonction  $\varphi$  vérifie

$$\frac{d\varphi}{dt}(\bar{\tau}) = -\left(\delta + \beta(\varphi(\bar{\tau}))\right)\varphi(\bar{\tau}) + 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \beta(\varphi(\bar{\tau} - \tau)) \varphi(\bar{\tau} - \tau) d\tau.$$

Ainsi, (5.29) devient

$$\begin{aligned} \dot{J}(\varphi) &= -\left(\delta + \beta(\varphi(\bar{\tau}))\right)\beta(\varphi(\bar{\tau}))\varphi^2(\bar{\tau}) + \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \left[ \left(\beta(\varphi(\bar{\tau}))\varphi(\bar{\tau})\right)^2 \right. \\ &\quad \left. + 2\beta(\varphi(\bar{\tau}))\varphi(\bar{\tau})\beta(\varphi(\bar{\tau} - \tau))\varphi(\bar{\tau} - \tau) - \left(\beta(\varphi(\bar{\tau} - \tau))\varphi(\bar{\tau} - \tau)\right)^2 \right] d\tau, \\ &= -\left(\delta + \beta(\varphi(\bar{\tau}))\right)\beta(\varphi(\bar{\tau}))\varphi^2(\bar{\tau}) + 2\left(\beta(\varphi(\bar{\tau}))\varphi(\bar{\tau})\right)^2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau \\ &\quad - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \left[ \beta(\varphi(\bar{\tau}))\varphi(\bar{\tau}) - \beta(\varphi(\bar{\tau} - \tau))\varphi(\bar{\tau} - \tau) \right]^2 d\tau. \end{aligned}$$

Nous en déduisons que

$$\dot{J}(\varphi) \leq -u(\varphi(\bar{\tau})),$$

où la fonction  $u$  est définie, pour  $x \geq 0$ , par

$$u(x) = r(x)\beta(x)x^2 \tag{5.30}$$

avec

$$r(x) = \delta - \left( 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1 \right) \beta(x).$$

La fonction  $\beta$  étant décroissante,  $r$  est une fonction monotone. De plus, d'après (5.27),  $r(0) > 0$ , et  $\lim_{x \rightarrow \infty} r(x) = \delta \geq 0$ . Donc  $r$  est une fonction strictement positive sur  $[0, +\infty)$ .

En conséquence, la fonction  $u$  définie par (5.30) est positive sur  $[0, +\infty)$  et

$$u(x) = 0 \quad \text{si et seulement si} \quad x = 0.$$

Nous en déduisons que toute solution de (5.14a), de condition initiale  $\varphi \in C^+$ , tend vers zéro lorsque  $t$  tend vers  $+\infty$ .

Supposons maintenant que la condition (5.28) est vérifiée.

Nous linéarisons l'équation (5.14a) autour de l'état d'équilibre  $x \equiv 0$ . Nous obtenons l'équation caractéristique

$$\Delta_0(\lambda) := \lambda + \delta + \beta(0) - 2\beta(0) \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-(\lambda+\gamma)\tau} f(\tau) d\tau = 0, \quad \lambda \in \mathbb{C}. \tag{5.31}$$

Considérons  $\Delta_0$  comme une fonction de la variable réelle. Puisque

$$\frac{d\Delta_0}{d\lambda} = 1 + 2\beta(0) \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \tau e^{-(\lambda+\gamma)\tau} f(\tau) d\tau > 0,$$

alors  $\Delta_0$  est une fonction croissante. De plus, d'après (5.31) nous avons

$$\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \Delta_0(\lambda) = +\infty,$$

et (5.28) entraîne que

$$\Delta_0(0) = \delta - \left( 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1 \right) \beta(0) < 0.$$

Ainsi  $\Delta_0(\lambda)$  possède une unique racine réelle qui est strictement positive. Donc (5.31) possède au moins une valeur propre à partie réelle strictement positive. L'état d'équilibre  $x \equiv 0$  de (5.14a) est donc instable. Ceci conclut la démonstration.  $\square$

L'inégalité (5.27) donnant la stabilité asymptotique globale de l'état d'équilibre  $E_0$  est vérifiée lorsque par exemple  $\delta$  ou  $\gamma$ , les taux de mortalité, sont élevés ou bien lorsque  $\beta(0)$  est faible. D'un point de vue biologique, ces conditions correspondent à une situation dans laquelle les cellules ne peuvent pas survivre parce que les taux de mortalité sont trop élevés ou bien, simplement, parce que trop peu de cellules sont introduites en phase de prolifération et donc le renouvellement de la population n'est pas assuré.

**Remarque 5.3.2.** *Notons que lorsque*

$$\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau < \frac{1}{2},$$

*l'état d'équilibre  $E_0$  est l'unique état d'équilibre du système (5.14) et est donc globalement asymptotiquement stable. Lorsque*

$$\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau = \frac{1}{2},$$

*alors  $E_0$  est globalement asymptotiquement stable si  $\delta > 0$ . Enfin, lorsque*

$$\left( 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1 \right) \beta(0) = \delta,$$

*il est facile de vérifier que  $\lambda = 0$  est valeur propre de (5.31) et que toutes les autres valeurs propres sont à parties réelles strictement négatives. Nous ne pouvons alors pas conclure sur la stabilité ou l'instabilité de  $E_0$  sans développer une analyse plus complète. Ce travail est loin d'être évident et fera l'objet d'une étude ultérieure.*

### 5.3.2 Stabilité de l'état d'équilibre non-trivial

Nous nous intéressons à présent à l'état d'équilibre non-trivial positif  $E^* = (x^*, y^*)$ , défini par (5.24)–(5.25). Nous supposons donc dans toute cette section que la condition

(5.26) est vérifiée, c'est-à-dire

$$0 < \delta < \left( 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1 \right) \beta(0).$$

Comme  $\delta > 0$  et  $\beta(0) > 0$ , (5.26) entraîne en particulier

$$\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau > \frac{1}{2}. \quad (5.32)$$

D'après le résultat établi au lemme 5.2.2, il est suffisant de s'intéresser à la stabilité de l'état d'équilibre non-trivial positif  $x \equiv x^*$  de (5.14a).

Cet état d'équilibre coexiste en permanence avec l'état d'équilibre trivial  $x \equiv 0$ . C'est pourquoi nous n'étudions pas la stabilité globale de  $x^*$ , mais nous nous intéressons à sa stabilité locale.

Pour cela, nous linéarisons l'équation (5.14a) autour de  $x^*$ . Notons  $\beta^* \in \mathbb{R}$  la quantité

$$\beta^* := \frac{d}{dx} (x\beta(x)) \Big|_{x=x^*} = \beta(x^*) + x^* \beta'(x^*). \quad (5.33)$$

Nous posons  $u(t) = x(t) - x^*$ . La linéarisation de (5.14a) autour de  $x^*$  est donnée par

$$\frac{du}{dt} = -(\delta + \beta^*)u(t) + 2\beta^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) u(t - \tau) d\tau.$$

Nous en déduisons l'équation caractéristique

$$\Delta(\lambda) := \lambda + \delta + \beta^* - 2\beta^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-(\lambda+\gamma)\tau} f(\tau) d\tau = 0. \quad (5.34)$$

Notons ici que l'application  $x \mapsto x\beta(x)$  n'est pas, en général, monotone. Par exemple, si  $\beta$  est donnée par (5.1) avec  $n > 1$ , l'application  $x \mapsto x\beta(x)$  est croissante pour  $x \leq \theta/(n-1)^{1/n}$  et décroissante pour  $x > \theta/(n-1)^{1/n}$ . Dans ce cas,  $\beta^*$  est positif lorsque  $x^*$  est proche de zéro et négatif quand  $x^*$  est suffisamment grand.

Nous établissons des résultats de stabilité asymptotique pour l'état d'équilibre  $E^*$  dans le prochain théorème.

**Théorème 5.3.3.** *Supposons que (5.26) est vérifiée. Si*

$$\beta^* \geq -\frac{\delta}{2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau + 1}, \quad (5.35)$$

*alors  $E^*$  est localement asymptotiquement stable.*

*Démonstration.* Nous montrons d'abord que l'état d'équilibre  $x \equiv x^*$  est localement asymptotiquement stable lorsque  $\beta^* \geq 0$ .

Nous considérons l'application  $\Delta(\lambda)$ , définie par (5.34), comme une fonction de la variable réelle  $\lambda$ . Alors  $\Delta(\lambda)$  est de classe  $C^1$  sur  $\mathbb{R}$  et sa dérivée est donnée par

$$\frac{d\Delta}{d\lambda} = 1 + 2\beta^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} \tau e^{-(\lambda+\gamma)\tau} f(\tau) d\tau > 0.$$

La fonction  $\Delta(\lambda)$  est donc croissante et vérifie

$$\lim_{\lambda \rightarrow -\infty} \Delta(\lambda) = -\infty \quad \text{and} \quad \lim_{\lambda \rightarrow +\infty} \Delta(\lambda) = +\infty.$$

Il existe donc un unique  $\lambda_0 \in \mathbb{R}$  tel que  $\Delta(\lambda_0) = 0$ . De plus, comme

$$\Delta(0) = \delta - \left( 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1 \right) \beta^*,$$

nous déduisons de (5.24), (5.32) et (5.33) que

$$\Delta(0) = - \left( 2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1 \right) x^* \beta'(x^*) > 0.$$

Ainsi  $\lambda_0 < 0$ .

Soit  $\lambda = \mu + i\omega$  une valeur propre de (5.34) telle que  $\mu > \lambda_0$ . En ne considérant que la partie réelle de (5.34), nous obtenons

$$\mu = -(\delta + \beta^*) + 2\beta^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-(\mu+\gamma)\tau} f(\tau) \cos(\omega\tau) d\tau. \quad (5.36)$$

En utilisant (5.34) avec  $\lambda = \lambda_0$  ainsi que (5.36) nous obtenons alors

$$\mu - \lambda_0 = 2\beta^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) [e^{-\mu\tau} \cos(\omega\tau) - e^{-\lambda_0\tau}] d\tau.$$

Or

$$e^{-\mu\tau} \cos(\omega\tau) - e^{-\lambda_0\tau} < 0$$

pour tout  $\tau \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}]$ . Ainsi,  $\mu - \lambda_0 < 0$ , ce qui amène une contradiction. Les valeurs propres de l'équation caractéristique (5.34) sont donc toutes à parties réelles négatives et l'état d'équilibre  $x \equiv x^*$  de (5.14a) est localement asymptotiquement stable.

Nous supposons à présent que  $\beta^* < 0$  et vérifie

$$\beta^* > - \frac{\delta}{2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau + 1}. \quad (5.37)$$

Soit  $\lambda = \mu + i\omega$  une valeur propre de (5.34) telle que  $\mu > 0$ . Comme

$$\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) (e^{-\mu\tau} \cos(\omega\tau) + 1) d\tau \geq 0,$$

nous obtenons

$$2\beta^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-(\mu+\gamma)\tau} f(\tau) \cos(\omega\tau) d\tau \leq -2\beta^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau.$$

D'après (5.36) et (5.37), nous avons alors

$$\mu \leq -(\delta + \beta^*) - 2\beta^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau < 0,$$

ce qui nous donne une contradiction. Nous en déduisons que  $\mu \leq 0$ .

Supposons maintenant que (5.34) possède une valeur propre imaginaire pure  $i\omega$ , avec  $\omega \in \mathbb{R}$ . Alors d'après (5.36) nous avons

$$\int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \cos(\omega\tau) d\tau = \frac{\delta + \beta^*}{2\beta^*}.$$

Or

$$\left| \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \cos(\omega\tau) d\tau \right| \leq \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau$$

et d'après (5.37)

$$\frac{\delta + \beta^*}{2\beta^*} < - \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau.$$

Ainsi (5.34) ne peut pas avoir de valeur propre imaginaire pure. Il s'en suit que toutes les valeurs propres de (5.34) sont à parties réelles négatives et l'état d'équilibre  $x \equiv x^*$  de (5.14a) est localement asymptotiquement stable.

Finalement, supposons que

$$\beta^* = - \frac{\delta}{2 \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau + 1}. \quad (5.38)$$

Soit  $\lambda = \mu + i\omega$  une valeur propre de (5.34), qui sous l'hypothèse (5.38) se réduit à

$$\lambda - 2\beta^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) (1 + e^{-\lambda\tau}) d\tau = 0. \quad (5.39)$$

Par contradiction, nous supposons que  $\mu > 0$ . En ne considérant que la partie réelle de (5.39), nous avons

$$\mu = 2\beta^* \int_{\underline{\tau}}^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) (1 + e^{-\mu\tau} \cos(\omega\tau)) d\tau < 0.$$

Nous obtenons une contradiction, donc  $\mu \leq 0$ . Si nous supposons maintenant que  $\mu = 0$ , alors nous obtenons facilement que

$$\cos(\omega\tau) = -1 \quad \text{pour tout } \tau \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}],$$

ce qui est impossible. Il s'en suit que toutes les valeurs propres de (5.34) sont à parties réelles négatives lorsque (5.38) est satisfaite et l'état d'équilibre  $x \equiv x^*$  est localement asymptotiquement stable.

En utilisant le résultat du lemme 5.2.2, nous concluons que l'état d'équilibre  $E^*$  est localement asymptotiquement stable lorsque (5.35) est vérifiée.  $\square$

La stabilité asymptotique de  $E^*$  est illustrée sur la Fig. 5.1. Les valeurs des paramètres sont données, dans ce cas, par (5.2), excepté  $n = 2.42$ ,  $\underline{\tau} = 0$  et  $\bar{\tau} = 7$  jours. La densité  $f$  est elle définie par

$$f(\tau) = \begin{cases} \frac{1}{\bar{\tau} - \underline{\tau}}, & \text{si } \tau \in [\underline{\tau}, \bar{\tau}], \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases} \quad (5.40)$$

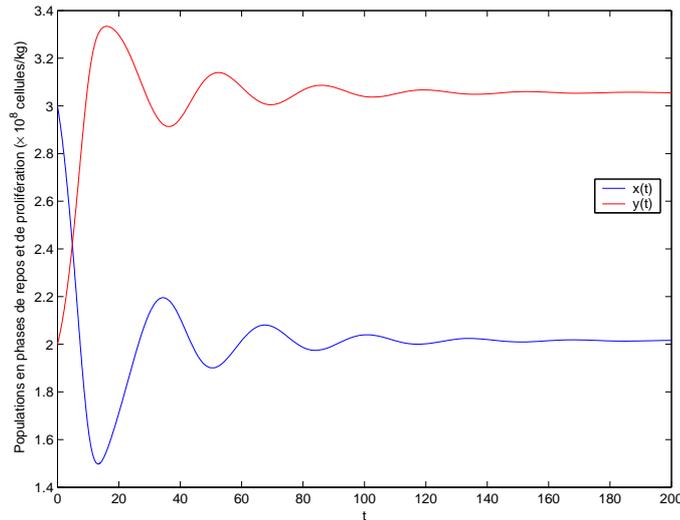


FIG. 5.1 – Les solutions  $x(t)$  (courbe bleue) et  $y(t)$  (courbe rouge) du système (5.14) sont représentées pour des valeurs des paramètres  $\beta_0$ ,  $\delta$  et  $\gamma$  données par (5.2),  $n = 2.42$ ,  $\underline{\tau} = 0$  et  $\bar{\tau} = 7$  jours. Dans ce cas, l'état d'équilibre non-trivial  $E^*$  est localement asymptotiquement stable, même si les solutions oscillent.

Les illustrations présentées à la Fig. 5.1, ainsi que celles présentées aux sections 5.4 et 5.5, ont été réalisées à l'aide du solveur de MATLAB pour les équations différentielles à retard, dde23 [108].

Lorsque la condition (5.35) n'est plus vérifiée, nous avons nécessairement  $\beta^* < 0$ . Dans ce cas, nous ne pouvons obtenir la stabilité de l'état d'équilibre  $E^*$  pour toutes les valeurs de  $\beta^*$ . En fait, nous allons montrer dans la section suivante que  $E^*$  peut-être déstabilisé dans ce cas à travers une bifurcation de Hopf locale.

## 5.4 Bifurcation de Hopf et solutions périodiques

Nous nous intéressons dans cette section au comportement de l'état d'équilibre  $x \equiv x^*$  de (5.14a) lorsque la condition (5.35) n'est plus vérifiée. Nous allons montrer que dans ce cas,  $x^*$  peut devenir instable.

Nous supposons, tout au long de cette section, que

$$\underline{\tau} = 0$$

et que la condition (5.26) est vérifiée, c'est-à-dire

$$0 < \delta < \left( 2 \int_0^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1 \right) \beta(0).$$

D'après le résultat de la proposition 5.2.5, les solutions de (5.14a) sont bornées. En conséquence, l'instabilité de (5.14a) ne peut se traduire que par des solutions oscillantes.

Nous supposons de plus que

$$\beta^* < - \frac{\delta}{2 \int_0^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau + 1} := \tilde{\delta}.$$

Sinon, d'après le résultat obtenu au théorème 5.3.3, l'état d'équilibre non-trivial  $x \equiv x^*$  de (5.14a) est localement asymptotiquement stable.

Si l'instabilité survient pour une valeur particulière  $\beta^* < \tilde{\delta}$ , alors une valeur propre de l'équation caractéristique (5.34) doit croiser l'axe des imaginaires. Nous cherchons donc des valeurs propres imaginaires pures  $i\omega$ ,  $\omega \in \mathbb{R}$ , de (5.34). Si  $i\omega$  est une valeur propre de (5.34), alors  $\omega$  est une solution du système

$$\begin{cases} \delta + \beta^*(1 - 2C(\omega)) = 0, \\ \omega + 2\beta^*S(\omega) = 0, \end{cases} \quad (5.41)$$

où

$$C(\omega) := \int_0^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \cos(\omega\tau) d\tau \quad \text{et} \quad S(\omega) := \int_0^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) \sin(\omega\tau) d\tau.$$

Remarquons que  $\omega = 0$  n'est pas solution de (5.41). Si c'était le cas, nous obtiendrions

$$\delta = \left( 2 \int_0^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau - 1 \right) \beta^* < 0,$$

ce qui aboutit à une contradiction. De plus, si  $\omega$  vérifie (5.41), alors  $-i\omega$  est aussi une valeur propre de (5.34). Nous nous intéressons donc uniquement aux solutions  $\omega$  positives.

**Lemme 5.4.1.** *Supposons que la fonction  $\tau \mapsto e^{-\gamma\tau} f(\tau)$  est décroissante. Alors, pour tout  $\delta$  vérifiant (5.26), le système (5.41) possède au moins une solution  $(\beta_c^*, \omega_c)$ , avec*

$\beta_c^* < \tilde{\delta}$  et  $\omega_c > 0$ . Il s'en suit que l'équation caractéristique (5.34) possède au moins une paire de valeurs propres imaginaires pures  $\pm i\omega_c$  lorsque  $\beta^* = \beta_c^*$ . De plus,  $\pm i\omega_c$  sont des valeurs propres simples de (5.34). Considérant la branche de valeurs propres  $\lambda(-\beta^*)$ , telle que  $\lambda(-\beta_c^*) = i\omega_c$ , nous avons

$$\left. \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\beta^*)} \right|_{\beta^*=\beta_c^*} > 0 \quad \text{si et seulement si} \quad -\delta \left( \frac{S(\omega_c)}{\omega_c} \right)' > C'(\omega_c). \quad (5.42)$$

*Démonstration.* Nous montrons tout d'abord par récurrence que  $S(\omega) > 0$  pour  $\omega > 0$ .

Il est clair que  $S(\omega) > 0$  si  $\omega\bar{\tau} \in (0, \pi]$ . Supposons que  $\omega\bar{\tau} \in (\pi, 2\pi]$ . Alors

$$\begin{aligned} S(\omega) &= \frac{1}{\omega} \int_0^{\omega\bar{\tau}} e^{-\gamma \frac{\tau}{\omega}} f\left(\frac{\tau}{\omega}\right) \sin(\tau) d\tau, \\ &= \frac{1}{\omega} \int_0^{\pi} e^{-\gamma \frac{\tau}{\omega}} f\left(\frac{\tau}{\omega}\right) \sin(\tau) d\tau + \frac{1}{\omega} \int_{\pi}^{\omega\bar{\tau}} e^{-\gamma \frac{\tau}{\omega}} f\left(\frac{\tau}{\omega}\right) \sin(\tau) d\tau. \end{aligned}$$

Comme  $f$  a pour support l'intervalle  $[0, \bar{\tau}]$ , il s'en suit

$$\int_{\omega\bar{\tau}}^{2\pi} e^{-\gamma \frac{\tau}{\omega}} f\left(\frac{\tau}{\omega}\right) \sin(\tau) d\tau = 0.$$

Nous obtenons donc

$$\begin{aligned} S(\omega) &= \frac{1}{\omega} \int_0^{\pi} e^{-\gamma \frac{\tau}{\omega}} f\left(\frac{\tau}{\omega}\right) \sin(\tau) d\tau + \frac{1}{\omega} \int_{\pi}^{2\pi} e^{-\gamma \frac{\tau}{\omega}} f\left(\frac{\tau}{\omega}\right) \sin(\tau) d\tau \\ &= \frac{1}{\omega} \int_0^{\pi} \left( e^{-\gamma \frac{\tau}{\omega}} f\left(\frac{\tau}{\omega}\right) - e^{-\gamma \frac{\tau+\pi}{\omega}} f\left(\frac{\tau+\pi}{\omega}\right) \right) \sin(\tau) d\tau. \end{aligned}$$

La fonction  $\tau \mapsto e^{-\gamma\tau} f(\tau)$  étant décroissante, nous obtenons finalement que  $S(\omega) > 0$ . En utilisant un argument similaire lorsque  $\omega\bar{\tau} \in (k\pi, (k+1)\pi]$ , avec  $k \in \mathbb{N}$ ,  $k \geq 2$ , nous en déduisons que  $S(\omega) > 0$  pour tout  $\omega > 0$ .

Considérons à présent l'équation

$$\kappa(\omega) := \frac{\omega(1 - 2C(\omega))}{2S(\omega)} = \delta, \quad \omega > 0. \quad (5.43)$$

La fonction  $\kappa$  est continue et vérifie

$$\lim_{\omega \rightarrow 0} \kappa(\omega) = \frac{1 - 2C(0)}{2 \int_0^{\bar{\tau}} \tau e^{-\gamma\tau} f(\tau) d\tau} < 0$$

car la condition (5.26) implique que  $1 - 2C(0) < 0$ . De plus, le lemme de Riemann-Lebesgue entraîne

$$\lim_{\omega \rightarrow +\infty} C(\omega) = \lim_{\omega \rightarrow +\infty} S(\omega) = 0.$$

Nous en déduisons

$$\lim_{\omega \rightarrow +\infty} \kappa(\omega) = +\infty.$$

Il existe donc une solution  $\omega_c > 0$  de l'équation (5.43). Comme  $S(\omega_c) > 0$  et  $\kappa(\omega_c) = \delta > 0$ , il s'en suit que  $1 - 2C(\omega_c) > 0$ . Nous posons alors

$$\beta_c^* = -\frac{\delta}{1 - 2C(\omega_c)} < 0. \quad (5.44)$$

Comme  $|C(\omega_c)| < C(0)$ , nous avons

$$\beta_c^* < -\frac{\delta}{2C(0) + 1} = \tilde{\delta}.$$

Il est alors facile de vérifier que  $(\beta_c^*, \omega_c)$  est une solution du problème (5.41). En conséquence,  $\pm i\omega_c$  sont des valeurs propres de l'équation caractéristique (5.34) lorsque  $\beta^* = \beta_c^*$ .

Définissons une branche de valeurs propres  $\lambda(-\beta^*)$  de (5.34) telle que  $\lambda(-\beta_c^*) = i\omega_c$ . Notons que le paramètre  $-\beta^*$  est utilisé à la place de  $\beta^*$  car  $\beta^* < \tilde{\delta} < 0$ .

D'après (5.34), nous avons

$$\left[ 1 + 2\beta^* \int_0^{\bar{\tau}} \tau e^{-(\lambda+\gamma)\tau} f(\tau) d\tau \right] \frac{d\lambda}{d(-\beta^*)} = 1 - 2 \int_0^{\bar{\tau}} e^{-(\lambda+\gamma)\tau} f(\tau) d\tau. \quad (5.45)$$

Si nous supposons par contradiction que  $i\omega_c$  n'est pas une valeur propre simple de (5.34), alors (5.45) nous dit que

$$C(\omega_c) = \frac{1}{2} \quad \text{et} \quad S(\omega_c) = 0.$$

Comme  $S(\omega_c) > 0$ , nous obtenons une contradiction. Ainsi  $i\omega_c$  est une valeur propre simple de (5.34).

De plus, en utilisant (5.45), nous obtenons

$$\left( \frac{d\lambda}{d(-\beta^*)} \right)^{-1} = \frac{1 + 2\beta^* \int_0^{\bar{\tau}} \tau e^{-(\lambda+\gamma)\tau} f(\tau) d\tau}{1 - 2 \int_0^{\bar{\tau}} e^{-(\lambda+\gamma)\tau} f(\tau) d\tau}.$$

Comme  $\lambda$  est une valeur propre de (5.34), nous avons aussi

$$1 - 2 \int_0^{\bar{\tau}} e^{-(\lambda+\gamma)\tau} f(\tau) d\tau = -\frac{\lambda + \delta}{\beta^*}.$$

Nous en déduisons

$$\left( \frac{d\lambda}{d(-\beta^*)} \right)^{-1} = -\beta^* \frac{1 + 2\beta^* \int_0^{\bar{\tau}} \tau e^{-(\lambda+\gamma)\tau} f(\tau) d\tau}{\lambda + \delta}.$$

D'où

$$\begin{aligned}
\operatorname{sign}\left\{\frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\beta^*)}\right\}\Big|_{\beta^*=\beta_c^*} &= \operatorname{sign}\left\{Re\left(\frac{d\lambda}{d(-\beta^*)}\right)^{-1}\right\}\Big|_{\beta^*=\beta_c^*} \\
&= \operatorname{sign}\left\{Re\left(-\beta^*\frac{1+2\beta^*\int_0^{\bar{\tau}}\tau e^{-(\lambda+\gamma)\tau}f(\tau)d\tau}{\lambda+\delta}\right)\right\}\Big|_{\beta^*=\beta_c^*} \\
&= \operatorname{sign}\left\{-\beta_c^*\frac{\delta(1+2\beta_c^*S'(\omega_c))+2\beta_c^*\omega_c C'(\omega_c)}{\delta^2+\omega_c^2}\right\} \\
&= \operatorname{sign}\left\{\delta(1+2\beta_c^*S'(\omega_c))+2\beta_c^*\omega_c C'(\omega_c)\right\}.
\end{aligned}$$

D'après (5.44) et comme  $1-2C(\omega_c) > 0$ , nous obtenons

$$\begin{aligned}
\operatorname{sign}\left\{\frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\beta^*)}\right\}\Big|_{\beta^*=\beta_c^*} &= \operatorname{sign}\left\{1-2C(\omega_c)-2\delta S'(\omega_c)-2\omega_c C'(\omega_c)\right\} \\
&= \operatorname{sign}\left\{2\omega_c\left(-C'(\omega_c)-\delta\left(\frac{S(\omega_c)}{\omega_c}\right)'\right)\right\} \\
&= \operatorname{sign}\left\{-C'(\omega_c)-\delta\left(\frac{S(\omega_c)}{\omega_c}\right)'\right\}.
\end{aligned}$$

Ceci conclut la démonstration.  $\square$

**Remarque 5.4.2.** *Considérons la fonction  $\kappa$  définie par (5.43) et notons  $\alpha$  la quantité*

$$\alpha := \left(2\int_0^{\bar{\tau}} e^{-\gamma\tau}f(\tau)d\tau - 1\right)\beta(0).$$

*Nous définissons les ensembles*

$$\Omega := \{\omega > 0; 0 < \kappa(\omega) < \alpha \text{ et } \kappa'(\omega) = 0\} \quad \text{et} \quad \Lambda := \kappa(\Omega).$$

*On peut remarquer que  $\Lambda$  est un ensemble fini (ou vide). Si  $\delta \in (0, \alpha) \setminus \Lambda$ , alors*

$$\frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\beta^*)}\Big|_{\beta^*=\beta_c^*} \neq 0.$$

*En fait, nous avons*

$$\kappa'(\omega) = -\frac{\omega}{S(\omega)}\left(\kappa(\omega)\left(\frac{S(\omega)}{\omega}\right)'+C'(\omega)\right), \quad \omega > 0.$$

*Comme  $\delta \notin \Lambda$ , nous obtenons  $\kappa'(\omega_c) \neq 0$ . De plus,  $\kappa(\omega_c) = \delta$ . Ainsi*

$$C'(\omega_c) \neq -\delta\left(\frac{S(\omega_c)}{\omega_c}\right)'.$$

*Nous concluons en utilisant (5.42).*

Le lemme 5.4.1 associé à la remarque 5.4.2 nous permet d'établir le théorème suivant concernant l'existence d'une bifurcation de Hopf à  $x \equiv x^*$ . Nous rappelons que le théorème de Hopf a été démontré, pour les équations différentielles à retard, notamment par Hale [57] dans le cas d'une bifurcation locale et par Nussbaum [94] dans le cas d'une bifurcation globale.

**Théorème 5.4.3.** *Supposons que la fonction  $\tau \mapsto e^{-\gamma\tau}f(\tau)$  est décroissante. Alors, pour tout  $\delta \notin \Lambda$  vérifiant (5.26), il existe  $\beta_c^* < \tilde{\delta}$  tel que l'état d'équilibre  $x \equiv x^*$  soit localement asymptotiquement stable lorsque  $\beta_c^* < \beta^* \leq \tilde{\delta}$  et une bifurcation de Hopf survient à  $x \equiv x^*$  lorsque  $\beta^* = \beta_c^*$ .*

*Démonstration.* Premièrement, nous rappelons que  $x \equiv x^*$  est localement asymptotiquement stable lorsque  $\beta^* = \tilde{\delta}$  (cf. théorème 5.3.3).

D'après les propriétés de la fonction  $\kappa$ , l'équation (5.43) possède un nombre fini de solutions (voir lemme 5.4.1). Nous posons

$$\beta_c^* = -\frac{\delta}{1 - 2C(\omega_c^*)},$$

où  $\omega_c^*$  est le plus petit réel strictement positif tel que

$$C(\omega_c^*) = \min\{C(\omega); \omega \text{ solution de (5.43)}\}.$$

Alors  $\beta_c^*$  est la valeur maximale de  $\beta^*$  (définie au lemme 5.4.1) qui permet d'obtenir une solution au système (5.41). D'après les résultats du lemme 5.4.1, l'équation caractéristique (5.34) ne possède aucune valeur propre imaginaire pure tant que  $\beta_c^* < \beta^* \leq \tilde{\delta}$ . En conséquence, le théorème de Rouché [42] donne la stabilité locale asymptotique de l'état d'équilibre  $x \equiv x^*$ .

Lorsque  $\beta^* = \beta_c^*$ , (5.34) possède une paire de valeurs propres imaginaires pures  $\pm i\omega_c$ ,  $\omega_c > 0$  (cf. lemme 5.4.1). De plus, comme  $\delta \notin \Lambda$ , le résultat noté à la remarque 5.4.2 entraîne

$$\left. \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\beta^*)} \right|_{\beta^*=\beta_c^*} \neq 0.$$

Par contradiction, nous supposons que

$$\frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\beta^*)} < 0$$

pour  $\beta^* > \beta_c^*$ ,  $\beta^*$  proche de  $\beta_c^*$ . Il existe alors une valeur propre  $\lambda(-\beta^*)$  telle que  $\operatorname{Re} \lambda(-\beta^*) > 0$ . Ceci contredit le fait que  $x \equiv x^*$  soit localement asymptotiquement stable lorsque  $\beta^* > \beta_c^*$ . Nous obtenons donc

$$\left. \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d(-\beta^*)} \right|_{\beta^*=\beta_c^*} > 0.$$

Nous obtenons ainsi l'existence d'une bifurcation de Hopf à  $x \equiv x^*$  pour  $\beta^* = \beta_c^*$ .  $\square$

Notons ici que l'hypothèse sur la décroissance de la fonction  $\tau \mapsto e^{-\gamma\tau} f(\tau)$  n'est pas nécessaire pour obtenir l'existence d'une bifurcation de Hopf. Elle ne sert qu'à justifier que  $S(\omega) > 0$  pour tout  $\omega > 0$ , et ainsi la fonction  $\kappa$  définie par (5.43) est continue.

Avec les valeurs de  $\delta$ ,  $\gamma$  et  $\beta_0$  données par (5.2), et  $\bar{\tau} = 7$  jours, le système (5.14) possède des solutions périodiques pour  $\beta_c^* = -0.3881$  avec une période approximativement égale à 33 jours. Cette valeur de  $\beta_c^*$  correspond à  $n = 2.53$  (voir Fig. 5.2 et 5.3). La fonction  $f$  est donnée par (5.40).

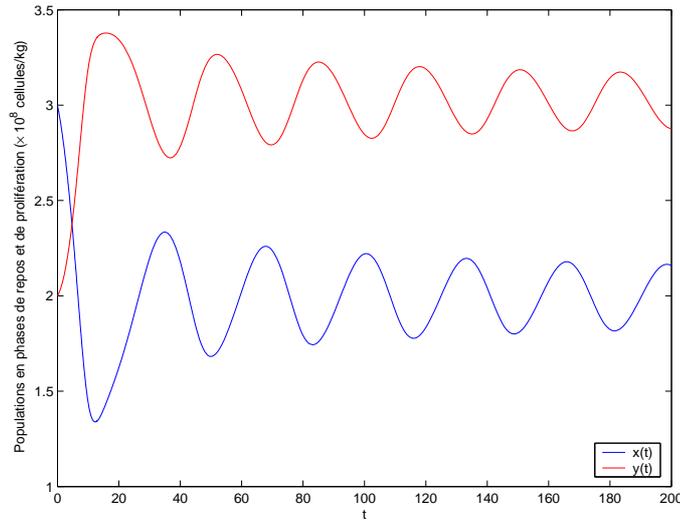


FIG. 5.2 – Les solutions de (5.14),  $x(t)$  (courbe bleue) et  $y(t)$  (courbe rouge), sont représentées lors de la bifurcation de Hopf. Cette situation correspond à  $n = 2.53$  et les autres paramètres donnés par (5.2) et  $\bar{\tau} = 7$  jours. Des solutions périodiques apparaissent avec une période proche de 33 jours.

Dans cette étude de la bifurcation, nous avons choisi le paramètre  $\beta^*$  comme paramètre de bifurcation. La valeur de  $\beta^*$  dépend fortement de la sensibilité  $n$  de la fonction  $\beta(x)$ , car tous les autres paramètres sont fixés par la condition (5.26).

Dans ce modèle, la sensibilité  $n$  joue un rôle crucial dans l'apparition de solutions périodiques. L'influence de ce paramètre sur le système (5.14) a déjà été notée par Pujon-Menjouet et Mackey [99] dans le cas d'un cycle cellulaire constant (ou bien, de façon équivalente, lorsque  $f$  est une mesure de Dirac). La sensibilité  $n$  décrit la façon dont le taux de réintroduction en phase de prolifération réagit aux changements de la population en phase de repos produits par des stimuli extérieurs : libération d'érythropoïétine dans l'organisme par exemple, ou bien l'action d'un facteur de croissance (voir chapitre 1, section 1.4).

Bien sur, l'influence des autres paramètres (tels que les taux de mortalité  $\delta$  et  $\gamma$ , ou les

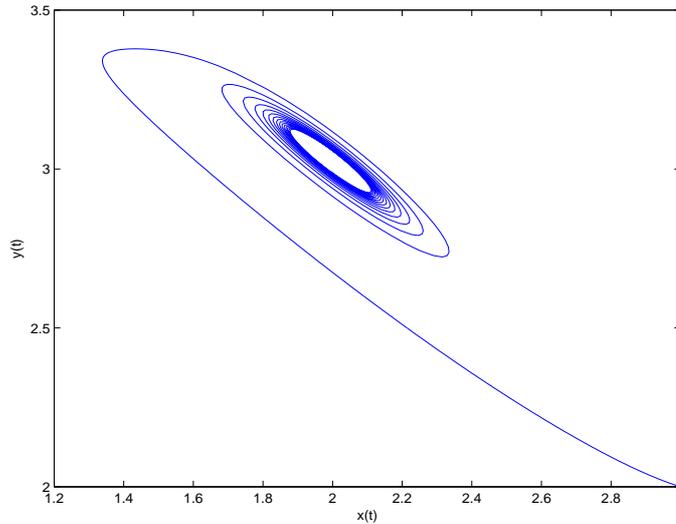


FIG. 5.3 – Pour les valeurs utilisées à la figure 5.2, les solutions sont représentées dans le plan  $(x, y)$  : les trajectoires atteignent un cycle limite, entourant l'état d'équilibre.

retards minimum et maximum  $\underline{\tau}$  et  $\overline{\tau}$ ) sur l'apparition de solutions périodiques pourrait être étudiée. Cependant, comme les maladies hématologiques cycliques (cf. chapitre 1, section 1.5) sont sensées être dues à une déstabilisation du contrôle hormonal [52], le paramètre  $n$  semble, parmi tous les paramètres, être le plus approprié pour identifier les causes menant à des solutions périodiques dans le problème (5.14).

## 5.5 Discussion

Ce chapitre a été l'occasion d'étudier en détails un modèle mathématique prenant la forme d'un système d'équations différentielles à retard décrivant le processus d'hématopoïèse. Le retard, qui représente la durée du cycle cellulaire, est ici distribué et continu, plaçant le cadre d'étude dans un domaine (la théorie des équations différentielles à retard distribué) encore mal connu.

En construisant une fonction de Lyapunov, nous avons obtenu des conditions pour la stabilité globale asymptotique de l'état d'équilibre trivial du modèle. Nous avons ensuite étudié la stabilité locale de l'unique état d'équilibre non-trivial ainsi que la perte de la stabilité à travers une bifurcation de Hopf.

Le résultat principal de ce chapitre a été établi à la section 5.4 : il s'agit du théorème 5.4.3 décrivant l'apparition de solutions périodiques dans le modèle étudié à travers une bifurcation de Hopf. Nous avons obtenu des solutions périodiques avec des périodes proches de 30 jours lors de la bifurcation.

Les solutions périodiques peuvent permettre de faire le lien avec certaines maladies

hématologiques cycliques (Haurie *et al.* [59] et section 1.5), des maladies caractérisées par des oscillations significatives du nombre de cellules en circulation dans le sang, avec des périodes pouvant varier de quelques semaines (19-21 jours dans le cas de la neutropénie cyclique [59]) à quelques mois (30 à 100 jours lors d'une leucémie myéloïde chronique [59]) et des amplitudes variant de valeurs normales à faibles ou normales à élevées, selon le type de cellules [59]. Grâce à leur caractère dynamique, les maladies hématologiques cycliques offrent une opportunité de mieux comprendre certains mécanismes de l'hématopoïèse encore méconnus.

Certaines maladies hématologiques cycliques ne touchent qu'un seul type de cellules ; par exemple, les globules rouges lors d'une anémie hémolytique auto-immune (Bélaïr *et al.* [18]), ou bien les plaquettes lors d'une thrombocytopenie cyclique (Santillan *et al.* [107]). Dans ces cas, les périodes des oscillations observées sont généralement comprises entre deux et quatre fois le temps de production des cellules. Cependant, dans d'autres cas — lors d'une neutropénie cyclique (Haurie *et al.* [59]) par exemple ou d'une leucémie myéloïde chronique (Fortin et Mackey [52]) — des oscillations de tous les types de cellules peuvent être observées. Ces maladies font apparaître des oscillations avec des périodes plutôt longues (d'une semaine à plusieurs mois). Une déstabilisation de la population de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes, à l'origine de toutes les cellules sanguines, semble être à l'origine de ces maladies.

Nous nous intéressons particulièrement à la leucémie myéloïde chronique, ou LMC, un cancer des globules blancs résultant de la transformation maligne d'une unique cellule souche pluripotente (Pujo-Menjouet *et al.* [98]). Comme cela est décrit par Morley *et al.* [93], des oscillations peuvent être observées chez des patients atteints de LMC avec la même période pour les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes. Il s'agit d'une leucémie myéloïde chronique périodique (LMCP). La période des oscillations observées lors d'une LMCP varie entre 30 et 100 jours (Haurie *et al.* [59], Fortin et Mackey [52]), selon les patients. La différence entre ces périodes et la durée moyenne d'un cycle cellulaire pour les cellules souches pluripotentes (entre 1 et 4 jours, observés chez des souris [76]) est encore mal comprise.

Des simulations numériques montrent, dans notre modèle, que les solutions demeurent périodiques après la bifurcation, avec des périodes qui augmentent en même temps que le paramètre de bifurcation (ici, la sensibilité  $n$ ). Sur la Fig. 5.4, nous pouvons observer des solutions qui oscillent autour de l'état d'équilibre non-trivial avec des périodes proches de 45 jours. De plus, les amplitudes des oscillations varient de valeurs faibles à normales. La sensibilité est donnée par  $n = 3$ , ce qui correspond à la valeur en (5.2). C'est aussi la valeur donnée par Mackey [73], pour laquelle un comportement anormal (périodique) de toutes les cellules en circulation dans le sang est généralement observé.

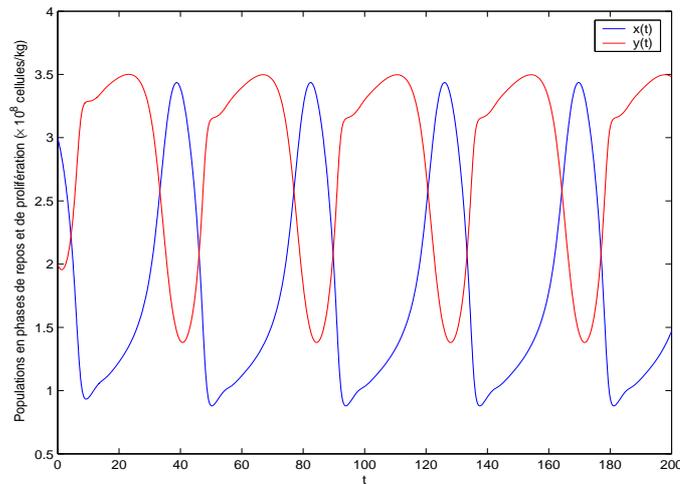


FIG. 5.4 – Les solutions  $x(t)$  (courbe bleue) et  $y(t)$  (courbe rouge) du système (5.14) oscillent avec des périodes proches de 45 jours ; les paramètres ont les mêmes valeurs que dans la Fig. 5.2, avec  $n = 3$ . L'amplitude des oscillations varie de valeurs faibles à normales.

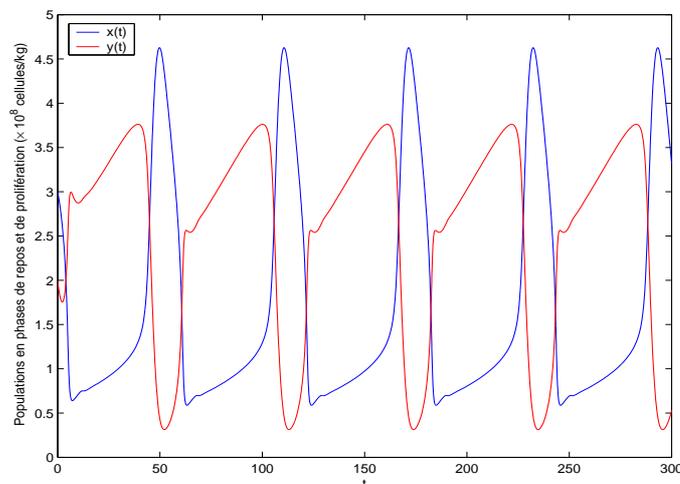


FIG. 5.5 – Les solutions  $x(t)$  (courbe bleue) et  $y(t)$  (courbe rouge) du système (5.14) oscillent avec des périodes proches de 70 jours. Les paramètres ont les mêmes valeurs que dans la Fig. 5.2, avec  $n = 4$ . L'amplitude des oscillations varie de valeurs faibles à élevées.

Lorsque  $n$  continue d'augmenter, on observe des périodes plus longues avec des amplitudes variant de valeurs faibles à élevées (voir Fig. 5.5). Cette situation caractérise la leucémie myéloïde chronique périodique, avec des périodes autour de deux mois (70 jours).

De plus, nous pouvons noter que les oscillations observées aux Fig. 5.4 et 5.5 ressemblent beaucoup à des oscillations de relaxation. Des données expérimentales, obtenues grâce à des patients atteints de LMCP, suggèrent que la forme des oscillations est du type oscillateur de relaxation [52, 59]. Enfin, Fowler et Mackey [53] ont montré qu'un modèle d'hématopoïèse avec un cycle cellulaire constant pouvait faire apparaître des oscillations de relaxation. Il semble donc que non seulement les périodes et les amplitudes des oscillations correspondent à celles observées lors d'une leucémie myéloïde chronique périodique mais aussi la forme des oscillations.

Les simulations numériques montrent que des oscillations avec de longues périodes peuvent être obtenues dans notre modèle même avec des cycles cellulaires courts. Ainsi, nous sommes capables de caractériser certaines maladies hématologiques cycliques, en particulier celles qui entraînent un comportement périodique de toutes les cellules en circulation dans le sang. Il nous reste à démontrer ce résultat théoriquement.



## Chapitre 6

# Formes normales et stabilité des cycles limites dans le cas d'une distribution uniforme du cycle cellulaire

Nous étudions, dans ce chapitre, un cas particulier du modèle présenté au chapitre précédent, décrivant l'évolution d'une population de cellules souches pluripotentes (cf. chapitre 1, section 1.3). Ces cellules, inobservables, sont mal connues mais sont généralement supposées immortelles (des études récentes laissent supposer cependant que cela est faux mais qu'en comparaison de l'espérance de vie humaine elles peuvent être considérées comme immortelles).

Nous nous intéressons uniquement à la population de cellules en phase de repos, et en conséquence le modèle qui nous intéresse se compose d'une équation différentielle à retard. Le retard, qui décrit la durée du cycle cellulaire, sera supposé uniformément distribué sur un intervalle. Nous nous concentrons sur l'effet du retard sur la stabilité du modèle.

Dans la section qui suit, nous présentons l'équation que nous allons étudier et donnons quelques unes de ses propriétés. Dans la section 6.2, nous obtenons des conditions nécessaires pour la stabilité des états d'équilibre — au nombre de deux — de cette équation. Ces résultats sont basés sur l'étude réalisée au chapitre 5. Nous montrons ensuite qu'il existe des valeurs critiques du retard pour lesquelles une bifurcation de Hopf peut survenir à l'état d'équilibre non-trivial, déstabilisant l'équation. Enfin, dans la section 6.3, nous étudions la stabilité des cycles limites engendrés par la bifurcation de Hopf locale. Des résultats numériques sont exposés et commentés à la section 6.4. Nous concluons

par une brève discussion.

## 6.1 Le modèle : description et états d'équilibre

Les cellules souches pluripotentes peuvent se trouver, à tout moment, en phase de repos ( $G_0$ ) ou bien en phase de prolifération. Cependant, comme nous l'avons déjà mentionné (cf. chapitre 1), la plupart de ces cellules se trouve en phase de repos. Nous considérerons donc uniquement l'évolution de cette population dans la phase  $G_0$ .

Nous supposons que les cellules souches pluripotentes se différencient avec un taux constant  $\delta \geq 0$  et sont introduites en phase de prolifération avec un taux  $\beta$  dépendant de la population totale de cellules souches pluripotentes au repos (voir les travaux de Sachs [106]).

En phase de prolifération, ces cellules augmentent leur maturité et se divisent en deux cellules filles, qui entrent immédiatement en phase de repos, complétant le cycle cellulaire. Chaque cellule en phase de prolifération se divise avec un taux  $g(a)$  dépendant de son âge. Contrairement à l'hypothèse faite au chapitre précédent, nous supposons que les cellules en phase de prolifération ne meurent pas, le taux d'apoptose  $\gamma$  est donc nul.

Nous étudions ici un cas particulier du modèle considéré au chapitre précédent. Afin d'obtenir des résultats plus précis concernant l'apparition de solutions oscillantes, nous supposerons que toutes les cellules souches pluripotentes se divisent avec un taux

$$g(a) = \frac{\tau}{\tau - a}, \text{ pour } a \in [0, \tau).$$

Nous rappelons que

$$\int_0^\tau g(a) da = \infty.$$

La fonction  $a \mapsto g(a) \exp(-\int_0^a g(s) ds)$  est ainsi constante et égale à  $1/\tau$ . L'âge des cellules lors de la cytokinèse est alors distribué selon une loi uniforme sur l'intervalle  $[0, \tau]$ , avec  $0 < \tau < +\infty$  fixé.

Nous notons  $x(t)$  la population totale de cellules souches pluripotentes en phase  $G_0$ . Alors  $x(t)$  vérifie l'équation différentielle non-linéaire à retard

$$x'(t) = -(\delta + \beta(x(t)))x(t) + \frac{2}{\tau} \int_0^\tau \beta(x(t-r))x(t-r) dr. \quad (6.1)$$

Cette équation est un cas particulier de l'équation (5.14a).

Le premier terme à droite de l'égalité dans (6.1) décrit la disparition des cellules souches pluripotentes par différenciation ; le second terme décrit l'introduction en phase de prolifération ; le dernier terme représente l'apport de cellules issues de la division à la fin de la phase de prolifération : ces cellules sont en fait des cellules introduites depuis

la phase de repos une génération plus tôt, c'est pourquoi la quantité  $\beta(x(t-r))x(t-r)$  apparaît avec un retard en temps. Le facteur 2 décrit évidemment la division de chaque cellule en deux cellules filles.

Nous supposons que le taux d'introduction en phase de prolifération  $\beta$  est une fonction de Hill monotone décroissante définie par

$$\beta(x) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + x^n} \quad \text{pour } x \geq 0. \quad (6.2)$$

Le coefficient  $\beta_0 > 0$  est le taux maximal d'introduction,  $\theta \geq 0$  représente la population en phase de repos pour laquelle le taux d'échange est maximal, et  $n \geq 0$  décrit la sensibilité du taux d'introduction en réponse à divers stimuli extérieurs (cf. chapitre 2). Cette fonction, classique dans les modèles mathématiques de phénomènes biologiques (épidémiologiques en particulier) a été utilisée pour la première fois, pour des modèles d'hématopoïèse, par Mackey [73] en 1978.

Dans [73] et [76], Mackey a proposé les valeurs suivantes pour les paramètres  $\delta$  et  $\beta_0$  :

$$\delta = 0.05 \text{ j}^{-1} \quad \text{et} \quad \beta_0 = 1.77 \text{ j}^{-1}. \quad (6.3)$$

En général, pour une population de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes le paramètre  $n$ , décrivant la sensibilité du taux de réintroduction, devrait être proche de 1. Dans des situations anormales (pathologiques), Mackey [73, 74] rapporte des valeurs de  $n$  proches de 3.

La valeur de  $\theta$  est habituellement de l'ordre de  $1.62 \times 10^8$  cellules/kg. Cependant, comme nous l'avons noté au chapitre précédent, puisque nous nous intéressons au comportement qualitatif de la population de cellules souches pluripotentes, la valeur exacte de  $\theta$  n'est pas vraiment importante et peut-être normalisée sans perte de généralité. En posant le changement d'échelle

$$x(t) \rightsquigarrow \frac{x(t)}{\theta},$$

l'équation (6.1) se ré-écrit, avec  $\beta$  donnée par (6.2),

$$\frac{dx}{dt}(t) = -\delta x(t) - \beta_0 f(x(t)) + \frac{2\beta_0}{\tau} \int_{-\tau}^0 f(x(t+s)) ds \quad (6.4)$$

avec

$$f(x) = \frac{x}{1+x^n}, \quad x \geq 0. \quad (6.5)$$

Notons cependant que cette forme spéciale de la fonction  $f$  n'est pas utilisée dans la suite, excepté pour les simulations numériques de la section 6.4. Nous supposons seulement que  $f$  est dérivable avec  $f(0) = 0$  et, pour  $x > 0$ ,  $f(x)/x$  est décroissante et vérifie

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} \frac{f(x)}{x} = 0.$$

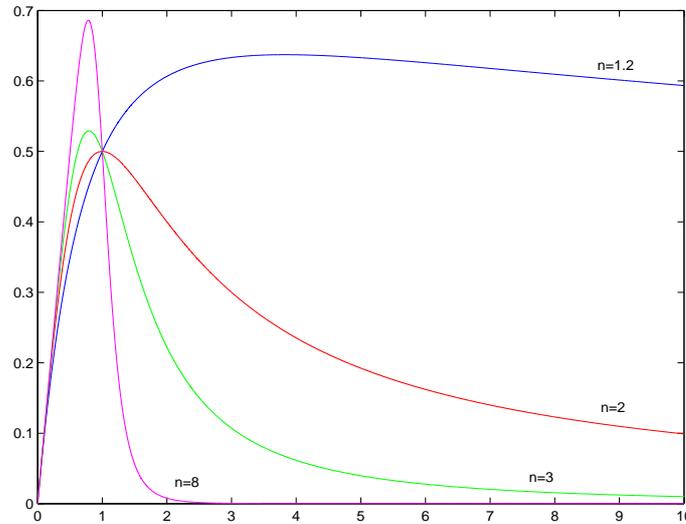


FIG. 6.1 – Graphe de la fonction  $f$  donnée par (6.5) pour différentes valeurs de  $n$ .

Une illustration d'une telle fonction est présentée Fig. 6.1.

Si nous considérons à présent une condition initiale positive (ou nulle)  $\varphi$  définie sur  $[-\tau, 0]$ , l'équation (6.4) possède une unique solution continue et positive notée  $x^\varphi(t)$ , définie pour  $t \geq -\tau$ , vérifiant

$$x^\varphi(s) = \varphi(s) \quad \text{pour } s \in [-\tau, 0].$$

Ce résultat peut être obtenu par exemple en utilisant Hale et Verduyn Lunel [56]. Nous renvoyons aussi aux résultats présentés à l'annexe A.

Nous nous intéressons à présent aux états d'équilibre, ou solutions stationnaires, de l'équation (6.4).

Il est facile de voir que (6.4) possède au plus deux états d'équilibre : un état d'équilibre trivial  $x \equiv 0$  et un état d'équilibre non-trivial positif (strictement)  $x \equiv x^*$ . Le premier existe toujours et correspond à l'extinction de la population.

L'étude de la stabilité de l'état d'équilibre trivial a déjà été réalisée dans le chapitre 5. Nous ne redémontrons donc pas le résultat suivant, basé sur l'étude d'une fonction de Laypunov (voir théorème 5.3.1).

**Théorème 6.1.1.** *L'état d'équilibre trivial  $x \equiv 0$  de (6.4) est globalement asymptotiquement stable si*

$$\beta_0 f'(0) < \delta$$

*et instable si*

$$\delta < \beta_0 f'(0).$$

Concernant le deuxième état d'équilibre de (6.4), nous avons le résultat suivant.

**Proposition 6.1.2.** *L'équation (6.4) possède un état d'équilibre non-trivial strictement positif  $x \equiv x^*$  si et seulement si*

$$0 < \delta < \beta_0 f'(0). \quad (6.6)$$

Dans ce cas,  $x^*$  est unique et donné par

$$\frac{f(x^*)}{x^*} = \frac{\delta}{\beta_0}.$$

*Démonstration.* Soit  $x^*$  un état d'équilibre de (6.4). Alors

$$\frac{dx^*}{dt} = 0,$$

donc  $x^* = 0$  ou  $\beta_0 f(x^*) - \delta x^* = 0$ . Ainsi, (6.4) possède un état d'équilibre non-trivial si et seulement si l'équation

$$\delta x^* = \beta_0 f(x^*)$$

possède une solution non-triviale. La fonction  $f(x)/x$  étant décroissante et strictement positive, (6.4) possède un état d'équilibre non-trivial strictement positif si et seulement si (6.6) est vérifiée.  $\square$

Dans la prochaine section, nous nous intéressons à cet état d'équilibre non-trivial  $x^*$  et nous étudions sa stabilité. En particulier, nous montrons que pour certaines valeurs du retard  $\tau$  il peut être déstabilisé à travers une bifurcation de Hopf.

## 6.2 Stabilité locale et bifurcation de Hopf

Nous nous intéressons à présent à la stabilité de l'état d'équilibre non-trivial  $x \equiv x^*$  de l'équation (6.4). Pour nous assurer de l'existence de  $x \equiv x^*$ , nous supposons que (6.6) est vérifiée; c'est-à-dire que

$$0 < \delta < \beta_0 f'(0).$$

Par linéarisation de (6.4), nous pouvons obtenir des résultats sur sa stabilité locale.

La linéarisation de (6.4) autour de  $x^*$  aboutit à l'équation caractéristique

$$\Delta(\lambda, \tau) := \lambda + \delta + \beta_0 \beta_1 - \frac{2\beta_0 \beta_1}{\tau} \int_{-\tau}^0 e^{\lambda s} ds = 0, \quad (6.7)$$

où

$$\beta_1 := f'(x^*).$$

Rappelons que l'état d'équilibre  $x^*$  est localement asymptotiquement stable si et seulement si toutes les valeurs propres de (6.7) sont à parties réelles négatives.

La fonction  $f$  définie en (6.4) n'est pas nécessairement monotone donc  $\beta_1$  peut être positif ou négatif. Nous nous intéressons en premier au cas  $\beta_1 \geq 0$ .

Considérons  $\Delta(\lambda, \tau)$  comme une fonction de la variable réelle  $\lambda$ . Alors  $\Delta$  est dérivable par rapport à  $\lambda$  et

$$\Delta_\lambda(\lambda, \tau) := \frac{\partial \Delta}{\partial \lambda}(\lambda, \tau) = 1 - \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau} \int_{-\tau}^0 se^{\lambda s} ds.$$

Comme  $\int_{-\tau}^0 se^{\lambda s} ds < 0$ , nous en déduisons que  $\Delta_\lambda(\lambda, \tau) > 0$ . De plus, il est facile de vérifier que

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

Ainsi,  $\Delta(\lambda, \tau)$  possède une unique valeur propre réelle, que nous notons  $\lambda_0$ . D'après (6.7), nous obtenons

$$\Delta(0, \tau) = \delta - \beta_0\beta_1.$$

En écrivant

$$\beta_1 = x^* \left( \frac{f(x)}{x} \right)' \Big|_{x=x^*} + \frac{f(x^*)}{x^*} = x^* \left( \frac{f(x)}{x} \right)' \Big|_{x=x^*} + \frac{\delta}{\beta_0},$$

nous avons

$$\Delta(0, \tau) = -\beta_0 x^* \left( \frac{f(x)}{x} \right)' \Big|_{x=x^*} > 0.$$

Donc  $\lambda_0$  est strictement négatif.

Soit  $\lambda = \nu + i\omega$  une valeur propre de (6.7) telle que  $\nu > \lambda_0$ . En s'intéressant à la partie réelle de (6.7), nous obtenons

$$\nu + \delta + \beta_0\beta_1 - \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau} \int_{-\tau}^0 e^{\nu s} \cos(\omega s) ds = 0.$$

Donc

$$\nu - \lambda_0 = \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau} \int_{-\tau}^0 [e^{\nu s} \cos(\omega s) - e^{\lambda_0 s}] ds < 0,$$

ce qui donne une contradiction. Ainsi, toutes les valeurs propres de (6.7) sont à parties réelles négatives. Il s'en suit que  $x^*$  est localement asymptotiquement stable. Ce résultat est résumé dans la proposition qui suit.

**Proposition 6.2.1.** *Supposons que  $\beta_1 \geq 0$ . Alors l'état d'équilibre non-trivial  $x \equiv x^*$  de (6.4) est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$ .*

Lorsque la fonction  $f$  est donnée par (6.5), alors la condition (6.6) est équivalente à  $0 < \delta < \beta_0$  et  $x^* = (\beta_0/\delta - 1)^{1/n}$ . La condition  $\beta_1 \geq 0$  est alors donnée par

$$n \frac{\beta_0 - \delta}{\beta_0} \leq 1.$$

Supposons à présent que  $\beta_1 < 0$ . Nous allons montrer que  $x^*$  subit une bifurcation de Hopf. Pour cela, nous nous intéressons à l'existence de valeurs propres imaginaires pures de (6.7).

Nous commençons par vérifier que  $x^*$  est localement asymptotiquement stable lorsque  $\tau = 0$ . Dans ce cas l'équation caractéristique (6.7) est donnée par

$$\lambda + \delta - \beta_0\beta_1 = 0,$$

soit

$$\lambda = -\delta + \beta_0\beta_1 < 0.$$

Nous obtenons le lemme suivant.

**Lemme 6.2.2.** *Supposons que  $\beta_1 < 0$ . Alors l'état d'équilibre non-trivial  $x \equiv x^*$  de (6.4) est localement asymptotiquement stable lorsque  $\tau = 0$ .*

Soit  $\lambda = i\omega$ ,  $\omega \in \mathbb{R}$ , une valeur propre imaginaire pure de (6.7). Alors on peut vérifier que

$$\Delta(-i\omega, \tau) = 0,$$

donc nous ne nous recherchons que des solutions  $\omega$  positives. De plus,  $\omega \neq 0$  car

$$\Delta(0, \tau) = \delta - \beta_0\beta_1 > 0.$$

Supposons donc que  $\omega > 0$  et  $\tau > 0$  vérifient  $\Delta(i\omega, \tau) = 0$ . En séparant les parties réelles et imaginaires de l'équation caractéristique, nous obtenons

$$\begin{cases} \delta + \beta_0\beta_1 - \frac{2\beta_0\beta_1}{\omega\tau} \sin(\omega\tau) = 0, \\ \omega + \frac{2\beta_0\beta_1}{\omega\tau} (1 - \cos(\omega\tau)) = 0. \end{cases} \quad (6.8)$$

Posons

$$K(x) = \frac{\sin(x)}{x}, \quad x > 0.$$

Le système (6.8) s'écrit alors

$$\begin{cases} K(\omega\tau) = \frac{\delta + \beta_0\beta_1}{2\beta_0\beta_1}, \\ \frac{\cos(\omega\tau) - 1}{(\omega\tau)^2} = \frac{1}{2\beta_0\beta_1\tau}. \end{cases} \quad (6.9)$$

Remarquons que comme  $\beta_1 < 0$  et  $\delta > 0$ , alors

$$\frac{\delta + \beta_0\beta_1}{2\beta_0\beta_1} < \frac{1}{2}.$$

Notons  $x_1$  l'unique solution de l'équation

$$x_1 = \tan(x_1), \quad x_1 \in \left(\pi, \frac{3\pi}{2}\right).$$

Soit

$$u_0 := \cos(x_1) \in (-1, 0).$$

Alors  $K'(x_1) = 0$  et

$$u_0 = K(x_1) = \min_{x \geq 0} K(x). \quad (6.10)$$

Nous obtenons alors le théorème suivant.

**Théorème 6.2.3.** *Supposons que*

$$\beta_1 < 0 \quad \text{et} \quad \frac{\delta + \beta_0\beta_1}{2\beta_0\beta_1} < u_0. \quad (6.11)$$

*Alors l'état d'équilibre non-trivial  $x \equiv x^*$  de (6.4) est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$ .*

*Démonstration.* Sous l'hypothèse (6.11), il est clair d'après (6.10) que le système (6.9) n'a pas de solutions. L'équation caractéristique (6.7) ne possède donc pas de valeur propre imaginaire pure. En utilisant le théorème de Rouché et le lemme 6.2.2 nous pouvons affirmer que toutes les valeurs propres de (6.7) sont à parties réelles négatives. Cela conclut la démonstration.  $\square$

Lorsque la fonction  $f$  est définie par (6.5), la condition (6.11) est équivalente à

$$1 < n \frac{\beta_0 - \delta}{\beta_0} < \frac{2(1 - u_0)}{1 - 2u_0}.$$

De tous les résultats précédents concernant la stabilité locale de  $x^*$  (proposition 6.2.1 et théorème 6.2.3) que nous venons de démontrer, nous pouvons déduire que l'état d'équilibre non-trivial  $x \equiv x^*$  de (6.4) est localement asymptotiquement stable si

$$0 \leq n \frac{\beta_0 - \delta}{\beta_0} < \frac{2(1 - u_0)}{1 - 2u_0}. \quad (6.12)$$

Nous nous intéressons, à présent, au comportement de  $x^*$  lorsque la condition (6.12) n'est plus vérifiée. Nous allons voir qu'une bifurcation de Hopf qui déstabilise l'état d'équilibre  $x \equiv x^*$  de (6.4) apparaît alors. Le résultat principal est énoncé au théorème 6.2.8.

Le résultat établi au chapitre précédent, théorème 5.4.3, s'applique évidemment dans ce cas (nous pouvons noter par exemple que l'hypothèse de décroissance est vérifiée). Cependant, nous pouvons obtenir des résultats plus précis et donc porteurs de plus d'information.

Le retard  $\tau$  sera utilisé comme paramètre de bifurcation, au contraire de la dérivée de la partie non-linéaire au point d'équilibre comme cela était le cas au chapitre précédent. L'utilisation du retard comme paramètre de bifurcation est plus courante et justifiée par le fait qu'il est souvent perçu comme un facteur de déstabilisation (Bellman et Cooke [19], Fortin et Mackey [53]). N'importe quel paramètre du modèle pourrait néanmoins être utilisé pour l'étude de la bifurcation.

Considérons la suite

$$\{x_k\}_{k \in \mathbb{N}} := \{x \geq 0 ; x = \tan(x)\}, \quad (6.13)$$

avec

$$0 = x_0 < x_1 < \dots < x_k < \dots$$

En fait, il est facile de vérifier que

$$\{x_k\}_{k \in \mathbb{N}} = \{x \geq 0 ; K'(x) = 0\}.$$

De plus, pour tout  $k \in \mathbb{N}^*$ ,

$$x_k \in (k\pi, k\pi + \frac{\pi}{2}).$$

Nous définissons deux suites  $\{u_k\}$  et  $\{v_k\}$ , pour  $k \in \mathbb{N}$ , par

$$u_k := \cos(x_{2k+1}) < 0, \quad v_k := \cos(x_{2k}) > 0.$$

En utilisant la définition de  $x_k$ , nous pouvons voir que

$$u_k = K(x_{2k+1}) \quad \text{et} \quad v_k = K(x_{2k}).$$

La suite  $\{u_k\}_{k \in \mathbb{N}}$  est donc croissante avec  $-1 < u_k < 0$  et la suite  $\{v_k\}_{k \in \mathbb{N}}$  est décroissante avec  $v_0 = 1$  et  $0 < v_k < 1/2$  pour  $k \geq 1$  (voir Fig. 6.2).

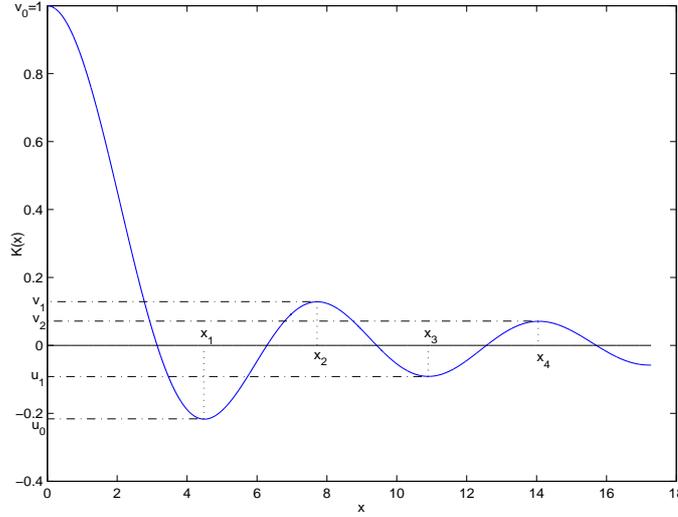
De plus

$$\lim_{k \rightarrow +\infty} u_k = \lim_{k \rightarrow +\infty} v_k = 0.$$

Le lemme qui suit est immédiat.

**Lemme 6.2.4.** *Supposons que*

$$u_0 \leq \frac{\delta + \beta_0 \beta_1}{2\beta_0 \beta_1} \quad \text{et} \quad \delta + \beta_0 \beta_1 \neq 0.$$

FIG. 6.2 – Le graphe de la fonction  $K(x)$ .

(i) Si  $\delta + \beta_0\beta_1 > 0$ , alors il existe  $k \in \mathbb{N}$  tel que

$$u_k \leq \frac{\delta + \beta_0\beta_1}{2\beta_0\beta_1} < u_{k+1}.$$

(ii) Si  $\delta + \beta_0\beta_1 < 0$ , alors il existe  $k \in \mathbb{N}$  tel que

$$v_{k+1} \leq \frac{\delta + \beta_0\beta_1}{2\beta_0\beta_1} < v_k.$$

**Proposition 6.2.5.** (i) Si

$$u_k < \frac{\delta + \beta_0\beta_1}{2\beta_0\beta_1} < u_{k+1}, \quad k \in \mathbb{N},$$

alors le système (6.9) possède exactement  $2(k+1)$  solutions  $(\tau_{1,1}, \omega_{1,1}), \dots, (\tau_{k+1,1}, \omega_{k+1,1})$  et  $(\tau_{1,2}, \omega_{1,2}), \dots, (\tau_{k+1,2}, \omega_{k+1,2})$  avec

$$\begin{cases} \omega_{l,1}\tau_{l,1} \in ((2l-1)\pi, x_{2l-1}) & \text{pour } l = 1, \dots, k+1, \\ \omega_{l,2}\tau_{l,2} \in (x_{2l-1}, 2l\pi), & \text{pour } l = 1, \dots, k+1 \end{cases}$$

et

$$0 < \tau_{1,1} < \dots < \tau_{k+1,1} < \tau_{k+1,2} < \dots < \tau_{1,2}.$$

(ii) Si

$$\frac{\delta + \beta_0\beta_1}{2\beta_0\beta_1} = u_k, \quad k \in \mathbb{N},$$

alors le système (6.9) possède exactement  $2k+1$  solutions  $(\tau_{1,1}, \omega_{1,1}), \dots, (\tau_{k+1,1}, \omega_{k+1,1})$  et  $(\tau_{1,2}, \omega_{1,2}), \dots, (\tau_{k,2}, \omega_{k,2})$  avec

$$\begin{cases} \omega_{l,1}\tau_{l,1} \in ((2l-1)\pi, x_{2l-1}) & \text{pour } l = 1, \dots, k, \\ \omega_{l,2}\tau_{l,2} \in (x_{2l-1}, 2l\pi) & \text{pour } l = 1, \dots, k, \\ \omega_{k+1,1}\tau_{k+1,1} = x_{2k+1} \end{cases}$$

et

$$0 < \tau_{1,1} < \cdots < \tau_{k+1,1} < \tau_{k,2} < \cdots < \tau_{1,2}.$$

(iii) Si

$$v_{k+1} < \frac{\delta + \beta_0 \beta_1}{2\beta_0 \beta_1} < v_k, \quad k \in \mathbb{N}^*,$$

alors le système (6.9) possède exactement  $2k+1$  solutions  $(\tau_{1,1}, \omega_{1,1}), \dots, (\tau_{k+1,1}, \omega_{k+1,1})$  et  $(\tau_{1,2}, \omega_{1,2}), \dots, (\tau_{k,2}, \omega_{k,2})$  avec

$$\begin{cases} \omega_{1,1} \tau_{1,1} \in (\pi/2, \pi), \\ \omega_{l,1} \tau_{l,1} \in (x_{l+1}, (l+2)\pi) & \text{pour } l = 2, \dots, k+1, \\ \omega_{l,2} \tau_{l,2} \in ((l+1)\pi, x_{l+1}) & \text{pour } l = 1, \dots, k \end{cases}$$

et

$$0 < \tau_{1,1} < \cdots < \tau_{k+1,1} < \tau_{k,2} < \cdots < \tau_{1,2}.$$

(iv) Si

$$\frac{\delta + \beta_0 \beta_1}{2\beta_0 \beta_1} = v_k, \quad k \in \mathbb{N}^*,$$

alors le système (6.9) possède exactement  $2k$  solutions  $(\tau_{1,1}, \omega_{1,1}), \dots, (\tau_{k,1}, \omega_{k,1})$  et  $(\tau_{1,2}, \omega_{1,2}), \dots, (\tau_{k,2}, \omega_{k,2})$ , avec

$$\begin{cases} \omega_{1,1} \tau_{1,1} \in (\pi/2, \pi), \\ \omega_{l,1} \tau_{l,1} \in (x_l, (l+1)\pi) & \text{pour } l = 2, \dots, k, \\ \omega_{l,2} \tau_{l,2} \in ((l+1)\pi, x_{l+1}) & \text{pour } l = 1, \dots, k-1, \\ \omega_{k,2} \tau_{k,2} = x_{2k} \end{cases}$$

et

$$0 < \tau_{1,1} < \cdots < \tau_{k,1} < \tau_{k,2} < \cdots < \tau_{1,2}.$$

(v) Si

$$v_1 < \frac{\delta + \beta_0 \beta_1}{2\beta_0 \beta_1} < \frac{1}{2},$$

alors le système (6.9) possède une unique solution  $(\tau_1, \omega_1)$  telle que  $\tau_1 > 0$  et

$$\omega_1 \tau_1 \in \left(\frac{\pi}{2}, \pi\right).$$

*Démonstration.* Nous montrons uniquement (i) lorsque  $k = 0$ . Les autres cas se déduisent de la même façon.

Supposons que

$$u_0 < \frac{\delta + \beta_0 \beta_1}{2\beta_0 \beta_1} < u_1.$$

La fonction  $K$  est strictement négative et décroissante sur  $(\pi, x_1)$  avec  $K(y) \in (u_0, 0)$  (voir Fig. 6.2). L'équation

$$K(y) = \frac{\delta + \beta_0 \beta_1}{2\beta_0 \beta_1}$$

possède donc une unique solution  $y_1$  sur  $(\pi, x_1)$ . Posons

$$\tau_{1,1} = \frac{(y_1)^2}{2\beta_0\beta_1(\cos(y_1) - 1)}$$

et  $\omega_{1,1} = y_1/\tau_{1,1}$ . Alors  $(\tau_{1,1}, \omega_{1,1})$  est l'unique solution du système (6.9) vérifiant  $\omega_{1,1}\tau_{1,1} \in (\pi, x_1)$ .

De plus, la fonction  $K$  étant strictement négative et croissante sur  $(x_1, 2\pi)$  avec  $K(y) \in (u_0, 0)$ , l'équation  $K(y) = (\delta + \beta_0\beta_1)/2\beta_0\beta_1$  possède une unique solution  $y_2$  sur  $(x_1, 2\pi)$ . Posons

$$\tau_{1,2} = \frac{(y_2)^2}{2\beta_0\beta_1(\cos(y_2) - 1)}$$

et  $\omega_{1,2} = y_2/\tau_{1,2}$ . Alors  $(\tau_{1,2}, \omega_{1,2})$  est l'unique solution de (6.9) qui vérifie  $\omega_{1,2}\tau_{1,2} \in (x_1, 2\pi)$ .

Notons aussi que  $K$  est positive sur  $[0, \pi]$  et

$$u_1 = K(x_3) = \min_{x \geq 2\pi} K(x).$$

Le système (6.9) possède donc deux solutions exactement,  $(\tau_{1,1}, \omega_{1,1})$  et  $(\tau_{1,2}, \omega_{1,2})$ .

Enfin, en utilisant le fait que  $\cos(y_1) \leq \cos(y_2)$ , nous obtenons que  $\tau_{1,1} < \tau_{1,2}$ . Ceci conclut la démonstration.  $\square$

Le lemme 6.2.4 et la proposition 6.2.5 donnent des conditions pour l'existence de paires de valeurs propres imaginaires pures de (6.7). Dans la proposition suivante, nous étudions les propriétés de ces valeurs propres.

**Proposition 6.2.6.** *Supposons qu'il existe  $\tau_c > 0$  tel que l'équation caractéristique (6.7) possède une paire de valeurs propres imaginaires pures  $\pm i\omega_c$  pour  $\tau = \tau_c$ , avec  $\omega_c > 0$ . Si*

$$\omega_c\tau_c \neq x_k \quad \text{pour tout } k \in \mathbb{N},$$

*où la suite  $\{x_k\}_{k \in \mathbb{N}}$  est définie par (6.13), alors  $\pm i\omega_c$  sont des valeurs propres simples vérifiant*

$$\begin{cases} \left. \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_c} > 0 & \text{si } \omega_c\tau_c \in (x_{2k}, x_{2k+1}), \\ \left. \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_c} < 0 & \text{si } \omega_c\tau_c \in (x_{2k+1}, x_{2k+2}), \quad k \in \mathbb{N}. \end{cases} \quad (6.14)$$

*Démonstration.* Supposons qu'il existe  $\tau_c > 0$  tel que (6.7) possède une paire de valeurs propres imaginaires pures  $\pm i\omega_c$  lorsque  $\tau = \tau_c$  avec  $\omega_c > 0$ . Alors  $\omega_c\tau_c$  vérifie (6.9).

Supposons que  $\omega_c\tau_c \neq x_k$  pour tout  $k \in \mathbb{N}$ . Montrons alors que  $\pm i\omega_c$  sont des valeurs propres simples de (6.7).

En considérant la dérivée première de la fonction  $\lambda \mapsto \Delta(\lambda, \tau)$ , donnée par

$$\Delta_\lambda(\lambda, \tau) = 1 - \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau} \int_{-\tau}^0 s e^{\lambda s} ds,$$

nous pouvons affirmer que  $\pm i\omega_c$  sont des valeurs propres simples de (6.7) si

$$\operatorname{Re}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) = 1 + \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau_c} \frac{\omega_c \tau_c \sin(\omega_c \tau_c) + \cos(\omega_c \tau_c) - 1}{\omega_c^2} \neq 0 \quad (6.15)$$

ou

$$\operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) = \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau_c} \frac{\omega_c \tau_c \cos(\omega_c \tau_c) - \sin(\omega_c \tau_c)}{\omega_c^2} \neq 0. \quad (6.16)$$

Nous pouvons tout d'abord remarquer, en utilisant (6.9), que

$$\operatorname{Re}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) = 2 + (\delta + \beta_0\beta_1)\tau_c.$$

Ainsi,  $\operatorname{Re}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) = 0$  si et seulement si

$$\tau_c = -\frac{2}{\delta + \beta_0\beta_1}. \quad (6.17)$$

Nous allons montrer que

$$\operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \neq 0.$$

Nous posons

$$q(x) = x \cos(x) - \sin(x) \quad \text{pour } x \geq 0.$$

Nous vérifions rapidement que  $q(x) = 0$  si et seulement s'il existe  $k_0 \in \mathbb{N}$  tel que  $x = x_{k_0}$ .

De plus,

$$q(x) > 0 \quad \text{si et seulement si} \quad x \in (x_{2k+1}, x_{2k+2}), \quad k \in \mathbb{N}.$$

Nous en déduisons

$$\operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) > 0 \quad \text{si} \quad \omega_c \tau_c \in (x_{2k}, x_{2k+1}) \quad (6.18)$$

et

$$\operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) < 0 \quad \text{si} \quad \omega_c \tau_c \in (x_{2k+1}, x_{2k+2}). \quad (6.19)$$

Ainsi  $\pm i\omega_c$  sont des valeurs propres simples de (6.7).

Soit  $\lambda(\tau) = \nu(\tau) + i\omega(\tau)$  une branche de valeurs propres de (6.7) telle que  $\lambda(\tau_c) = \pm i\omega_c$ . En séparant les parties réelles et imaginaires de  $\Delta(\lambda, \tau)$  nous obtenons

$$\begin{cases} \nu(\tau) + \delta + \beta_0\beta_1 - \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau} \int_{-\tau}^0 e^{\nu(\tau)s} \cos(\omega(\tau)s) ds = 0, \\ \omega(\tau) - \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau} \int_{-\tau}^0 e^{\nu(\tau)s} \sin(\omega(\tau)s) ds = 0. \end{cases}$$

Nous notons, dans la suite,  $\nu'(\tau)$  (respectivement  $\omega'(\tau)$ ) la dérivée première de  $\nu(\tau)$  (respectivement  $\omega(\tau)$ ) par rapport à  $\tau$ , au voisinage de  $\tau_c$ . L'existence de  $\nu'(\tau)$  et  $\omega'(\tau)$  au voisinage de  $\tau_c$  provient du théorème des fonctions implicites. Lorsque  $\tau = \tau_c$  nous obtenons

$$\begin{aligned} & \operatorname{Re}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \nu'(\tau_c) \\ &= \operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \omega'(\tau_c) + \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau_c} \left( \cos(x_c) - \frac{\sin(x_c)}{x_c} \right) \end{aligned} \quad (6.20)$$

et

$$\begin{aligned} & \operatorname{Re}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \omega'(\tau_c) \\ &= -\operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \nu'(\tau_c) + \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau_c} \left( \frac{1 - \cos(x_c)}{x_c} - \sin(x_c) \right), \end{aligned} \quad (6.21)$$

où  $x_c = \omega_c \tau_c$ .

Nous considérons deux cas. Supposons tout d'abord que

$$\operatorname{Re}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) = 0.$$

Cette hypothèse est équivalente à (6.17).

D'après (6.21), nous en déduisons que

$$\operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \nu'(\tau_c) = \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau_c} \left( \frac{1 - \cos(x_c)}{x_c} - \sin(x_c) \right)$$

En utilisant (6.9) et (6.17), nous obtenons

$$\operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \nu'(\tau_c) = \frac{\omega_c}{\tau_c} > 0.$$

Comme  $\operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \neq 0$ , nous aboutissons à

$$\nu'(\tau_c) \neq 0,$$

et le signe de  $\nu'(\tau_c)$  est le même que celui de  $\operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c))$ .

Supposons à présent que

$$\operatorname{Re}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \neq 0.$$

D'après (6.20) et (6.21),  $\nu'(\tau_c)$  vérifie alors

$$\begin{aligned} & \left[ \operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c))^2 + \operatorname{Re}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c))^2 \right] \nu'(\tau_c) \\ &= \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau_c} \left[ \left( \frac{1 - \cos(x_c)}{x_c} - \sin(x_c) \right) \operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \right. \\ & \quad \left. + \left( \cos(x_c) - \frac{\sin(x_c)}{x_c} \right) \operatorname{Re}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \right]. \end{aligned}$$

En utilisant (6.15) et (6.16), nous vérifions que

$$\begin{aligned} & \left( \frac{1 - \cos(x_c)}{x_c} - \sin(x_c) \right) \operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) \\ & + \left( \cos(x_c) - \frac{\sin(x_c)}{x_c} \right) \operatorname{Re}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)) = \cos(x_c) - \frac{\sin(x_c)}{x_c}. \end{aligned}$$

D'où

$$|\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)|^2 \nu'(\tau_c) = \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau_c} \frac{x_c \cos(x_c) - \sin(x_c)}{x_c} = \frac{\omega_c}{\tau_c} \operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c)).$$

Il s'en suit que

$$\nu'(\tau_c) \neq 0,$$

et le signe de  $\nu'(\tau_c)$  est le même que celui de  $\operatorname{Im}(\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c))$ .

En conclusion, en utilisant (6.18) et (6.19), nous obtenons que, pour  $\tau = \tau_c$ , l'équation (6.7) possède une paire de valeurs propres imaginaires pures simples  $\pm i\omega_c$  vérifiant (6.14).  $\square$

**Remarque 6.2.7.** *S'il existe  $k \in \mathbb{N}^*$  tel que  $\omega_c \tau_c = x_k$ , alors soit  $\pm i\omega_c$  ne sont pas des valeurs propres simples de (6.7) soit*

$$\left. \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_c} = 0.$$

*En effet, en utilisant des arguments identiques à ceux utilisés dans la démonstration de la proposition 6.2.5, nous obtenons*

$$\omega_c \tau_c \sin(\omega_c \tau_c) - \cos(\omega_c \tau_c) = 0.$$

*Ainsi, si  $\tau_c = -2/(\delta + \beta_0\beta_1)$ , alors  $\pm i\omega_c$  ne sont pas des valeurs propres simples de (6.7) et, si  $\tau_c \neq -2/(\delta + \beta_0\beta_1)$ , alors*

$$\left. \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_c} = 0.$$

Nous établissons, dans le théorème qui suit, l'existence d'une bifurcation de Hopf pour l'état d'équilibre  $x \equiv x^*$  de (6.4).

**Théorème 6.2.8.** *Supposons que*

$$u_0 \leq \frac{\delta + \beta_0\beta_1}{2\beta_0\beta_1} \quad \text{et} \quad \delta + \beta_0\beta_1 \neq 0.$$

*Alors l'état d'équilibre  $x = x^*$  est localement asymptotiquement stable lorsque  $0 \leq \tau < \tau_0$ , où  $\tau_0 := \min\{\tau_c; \omega_c \tau_c \neq x_k, k \in \mathbb{N}\}$ , avec  $(\tau_c, \omega_c)$  solution de (6.9), et instable lorsque  $\tau_0 \leq \tau \leq \tau_1$ , où  $\tau_1$  est la plus grande valeur de  $\tau_c$  telle que  $\omega_c \tau_c \in (x_{2k}, x_{2k+1})$ ,  $k \in \mathbb{N}$ . Lorsque  $\tau = \tau_0$ , une bifurcation de Hopf survient à  $x \equiv x^*$ .*

*Démonstration.* Nous établissons tout d'abord que  $x \equiv x^*$  est localement asymptotiquement stable lorsque  $\tau \in [0, \tau_0)$ .

Remarquons que lorsque  $\tau \in [0, \tau_0)$ , l'équation (6.7) ne possède pas de valeur propre imaginaire pure. Soit  $\tau^* > 0$  fixé, suffisamment petit. Supposons que pour  $\tau \in (0, \tau^*)$

l'équation (6.7) possède une branche de valeurs propres  $\lambda(\tau) = \nu(\tau) + i\omega(\tau)$  telles que  $\nu(\tau) > 0$ . En séparant les parties réelles et imaginaires de l'équation caractéristique, nous obtenons

$$\nu(\tau) = -(\delta + \beta_0\beta_1) + \frac{2\beta_0\beta_1}{\tau} \int_{-\tau}^0 e^{\nu(\tau)r} \cos(\omega(\tau)r) dr$$

et

$$\omega(\tau) = -\frac{2\beta_0\beta_1}{\tau} \int_{-\tau}^0 e^{-\nu(\tau)r} \sin(\omega(\tau)r) dr.$$

Nous en déduisons que pour  $\tau \in (0, \tau^*)$ ,

$$|\nu(\tau)| \leq |\delta + \beta_0\beta_1| - 2\beta_0\beta_1 \quad \text{et} \quad |\omega(\tau)| \leq -2\beta_0\beta_1.$$

D'où,

$$\lim_{\tau \rightarrow 0} \tau\nu(\tau) = 0 \quad \text{et} \quad \lim_{\tau \rightarrow 0} \tau\omega(\tau) = 0.$$

En intégrant par parties, nous obtenons

$$2\nu(\tau) = -(\delta + \beta_0\beta_1) + 2\beta_0\beta_1 e^{-\tau\nu(\tau)} K(\tau\omega(\tau)).$$

Comme  $\nu(\tau) > 0$ , alors pour  $\tau \in (0, \tau^*)$

$$-(\delta + \beta_0\beta_1) + 2\beta_0\beta_1 e^{-\tau\nu(\tau)} K(\tau\omega(\tau)) > 0.$$

Lorsque  $\tau$  tends vers zéro, nous aboutissons à

$$\beta_0\beta_1 - \delta \geq 0.$$

Or  $\beta_0\beta_1 - \delta < 0$ . Nous obtenons une contradiction. Nous en déduisons que, pour  $\tau \in (0, \tau^*)$ ,  $\nu(\tau) < 0$ . En appliquant le théorème de Rouché [42], nous obtenons que toutes les valeurs propres de (6.7) sont à parties réelles négatives lorsque  $\tau \in [0, \tau_0)$ . Ainsi  $x \equiv x^*$  est localement asymptotiquement stable.

En utilisant le lemme 6.2.4 et les propositions 6.2.5 et 6.2.6, nous concluons à l'existence de  $\tau_l$ . Ceci achève la démonstration.  $\square$

Nous illustrons les résultats du théorème 6.2.8 dans le corollaire suivant.

**Corollaire 6.2.9.** *Supposons que les paramètres  $\delta$ ,  $\beta_0$  sont donnés par (6.3) et  $n = 3$ . Alors il existe un unique  $\tau_c > 0$  tel que l'état d'équilibre  $x \equiv x^*$  soit localement asymptotiquement stable lorsque  $\tau < \tau_c$  et devienne instable pour  $\tau \geq \tau_c$ . De plus, lorsque  $\tau = \tau_c$ , une bifurcation de Hopf survient à  $x \equiv x^*$  et l'équation (6.4) possède une solution périodique de période proche de 46 jours (voir Fig. 6.3). La valeur de  $\tau_c$  est alors approximativement égale à 18 jours.*

*Démonstration.* Avec les valeurs de (6.3) et  $n = 3$ , nous obtenons

$$\frac{\delta + \beta_0\beta_1}{2\beta_0\beta_1} \simeq 0.2389 > v_1 \simeq 0.1284.$$

D'après la proposition 6.2.5, le système (6.9) possède une unique solution  $(\tau_c, \omega_c)$  avec  $\tau_c > 0$  et  $\omega_c\tau_c \in (0, \pi)$ . Nous savons d'après le théorème 6.2.8 que l'état d'équilibre non-trivial est localement asymptotiquement stable lorsque  $\tau < \tau_c$ , devient instable lorsque  $\tau \geq \tau_c$ , et une bifurcation de Hopf a lieu quand  $\tau = \tau_c$ . Nous en déduisons que, pour  $\tau = \tau_c$ , l'équation (6.4) possède une solution périodique de période proche de  $2\pi/\omega_c$ . Il est facile de vérifier que

$$\tau_c \simeq 18 \text{ jours} \quad \text{et} \quad \omega_c \simeq 0.138.$$

Les simulations numériques confirment cette analyse (voir Fig. 6.3).  $\square$

### 6.3 Stabilité des cycles limites

Nous étudions à présent la stabilité des cycles limites engendrés par la bifurcation de l'état d'équilibre non-trivial de l'équation (6.4) (cf. théorème 5.4.3). Pour cela, nous suivons l'approche utilisée dans Hassard *et al* [58] et Stepan [110]. Cela nécessite la description d'une variété centre et, en conséquence, l'étude de la forme normale donnée par la restriction du flux à la variété centre. La stabilité du cycle limite sera donnée par le signe du premier coefficient de Lyapunov  $l_1(0)$ .

Concernant les propriétés générales des équations à retard et la théorie des variétés centres pour ces équations, nous renvoyons le lecteur à l'ouvrage de Halanay [55]. Concernant maintenant l'existence des variétés centres et leurs propriétés, nous citons Carr [31], Chafee [32], Chow et Mallet-Paret [35], Faria et Magalhaes [51], Hale [57] et Marsden et McCracken [87]. Un traitement rigoureux des opérateurs utilisés dans cette approche est disponible dans Faria et Magalhaes [51] et Sri Namachchivaya et Van Roessel [109]. Un problème similaire a été étudié par Liao *et al.* [72].

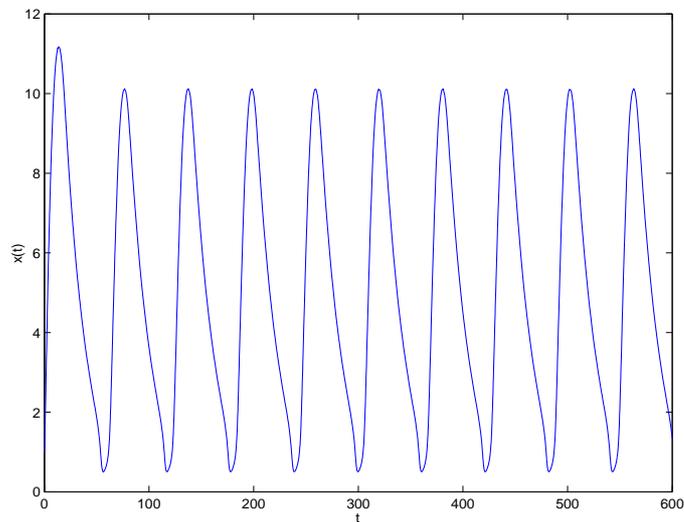
Nous posons, pour  $t \geq 0$ ,

$$y(t) = x(t) - x^*, \quad \mu = \tau - \tau_c$$

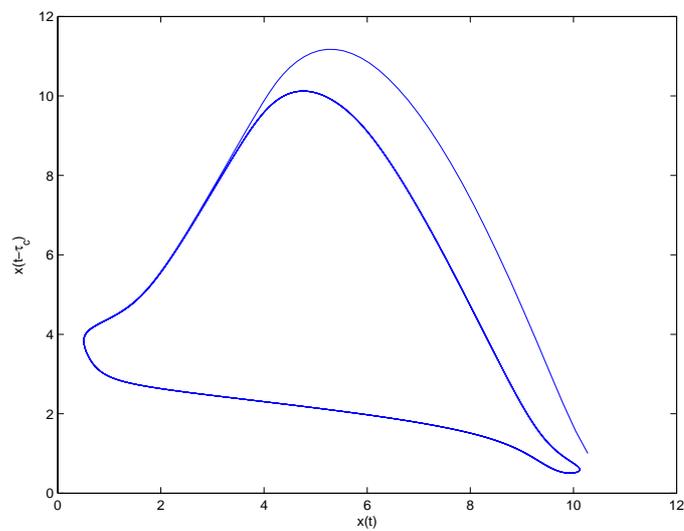
où  $x^*$  est l'état d'équilibre non-trivial de (6.4) qui bifurque en un cycle limite lorsque  $\tau = \tau_c$  (voir théorème 5.4.3). Nous rappelons que l'état d'équilibre  $x^*$  est défini par la proposition 6.1.2.

L'équation (6.4) devient alors

$$y'(t) = -\delta(y(t) + x^*) - \beta_0 f(y(t) + x^*) + \frac{2\beta_0}{\mu + \tau_c} \int_{-\mu - \tau_c}^0 f(y(t+s) + x^*) ds. \quad (6.22)$$



(a)



(b)

FIG. 6.3 – Avec les valeurs données par (6.3) et  $n = 3$ , l'équation (6.4) possède une solution périodique pour  $\tau = 18.2$  jours. Cette solution oscille avec une période proche de 50 jours (a). Le graphe de la solution  $x(t - \tau)$  en fonction de  $x(t)$  fait apparaître un cycle limite autour de l'état d'équilibre (b).

Grâce à cette formulation, nous nous intéressons à présent à l'état d'équilibre trivial  $y \equiv 0$  de (6.22) qui bifurque lorsque  $\mu = 0$ .

Si  $I \subset \mathbb{R}$  est un intervalle, nous notons  $C(I, \mathbb{K}) = \{f : I \rightarrow \mathbb{K}, f \text{ continue}\}$  où  $\mathbb{K} = \mathbb{R}$  ou  $\mathbb{C}$ . Lorsque  $I = [-\mu - \tau_c, 0]$ , nous posons

$$C_\mu := C([-\mu - \tau_c, 0], \mathbb{K}).$$

Pour  $t \geq 0$ , nous considérons la fonction  $y_t : [-\mu - \tau_c, 0] \rightarrow \mathbb{K}$  définie par  $y_t(s) = y(t + s)$ . Nous réécrivons alors l'équation (6.22) comme l'équation différentielle fonctionnelle suivante

$$\frac{d}{dt}y(t) = G_\mu(y_t), \quad t \geq 0, \quad (6.23)$$

où, pour  $\varphi \in C_\mu$  et  $\mathbb{K} = \mathbb{R}$ ,

$$G_\mu(\varphi) = -\delta [\varphi(0) + x^*] - \beta_0 f(\varphi(0) + x^*) + \frac{2\beta_0}{\mu + \tau_c} \int_{-\mu - \tau_c}^0 f(\varphi(s) + x^*) ds.$$

Supposons que  $f$  est de classe  $\mathcal{C}^4$  sur  $[0, +\infty)$  (notons que  $G_\mu$  est alors  $\mathcal{C}^4(C_\mu, \mathbb{R})$ ).

Considérons maintenant l'équation linéarisée de (6.23), correspondant à la dérivée de Fréchet  $D_\varphi G_\mu(0) := L_\mu$ , donnée par

$$\frac{d}{dt}z(t) = L_\mu z_t, \quad t \geq 0. \quad (6.24)$$

En fait,  $L_\mu$  est donnée explicitement par

$$L_\mu \varphi = -c_1 \varphi(0) + c_2(\mu) \int_{-\mu - \tau_c}^0 \varphi(\theta) d\theta, \quad \varphi \in C_\mu, \quad (6.25)$$

où

$$c_1 := \delta + \beta_0 \beta_1, \quad c_2(\mu) := \frac{2\beta_0 \beta_1}{\tau_c + \mu}, \quad \beta_1 := f'(x^*). \quad (6.26)$$

En posant

$$F_\mu := G_\mu - L_\mu,$$

l'équation (6.23) devient

$$\frac{d}{dt}y(t) = L_\mu y_t + F_\mu(y_t), \quad t \geq 0, \quad (6.27)$$

avec  $F_\mu(0) = 0$  et  $D_\varphi F_\mu(0) = 0$ .

Afin de développer une forme normale associée à l'équation (6.24), nous écrivons cette dernière comme une équation différentielle ordinaire abstraite.

Tout d'abord, nous savons, d'après Hale [57], que l'équation linéaire (6.24) engendre un  $C_0$ -semi-groupe  $(T(t))_{t \geq 0}$  sur  $C_\mu$ , de générateur  $A_\mu$  (cf. annexe B) défini par

$$\begin{cases} \mathcal{D}(A_\mu) &= \{ \varphi \in C^1([-\mu - \tau_c, 0], \mathbb{R}); \varphi'(0) = L_\mu \varphi \}, \\ A_\mu \varphi &= \varphi', \quad \varphi \in \mathcal{D}(A_\mu). \end{cases}$$

Afin d'écrire l'équation (6.27) comme une équation différentielle ordinaire nous devons étendre le problème (6.24) à l'espace de Banach  $\tilde{C}_\mu := C_\mu \oplus \langle X_0 \rangle$ , où

$$\langle X_0 \rangle = \{X_0 c; c \in \mathbb{R} \text{ et } (X_0 c)(\theta) = X_0(\theta) c\}$$

et  $X_0$  est la fonction définie sur  $[-\mu - \tau_c, 0]$  par

$$X_0(\theta) = \begin{cases} 0, & \text{si } -\mu - \tau_c \leq \theta < 0, \\ 1, & \text{si } \theta = 0. \end{cases}$$

Adimy a démontré dans [2] que cette extension détermine un opérateur de Hille-Yosida. Ce résultat est rappelé dans le lemme qui suit.

**Lemme 6.3.1.** *L'extension continue  $\tilde{A}_\mu$  de l'opérateur  $A_\mu$  définie sur  $\tilde{C}_\mu$  par*

$$\begin{cases} \mathcal{D}(\tilde{A}_\mu) = C^1([-\mu - \tau_c, 0], \mathbb{R}), \\ \tilde{A}_\mu \varphi = \varphi' + X_0(L_\mu \varphi - \varphi'(0)), \quad \varphi \in \mathcal{D}(\tilde{A}_\mu), \end{cases} \quad (6.28)$$

est un opérateur de Hille-Yosida sur  $\tilde{C}_\mu$  : il existe  $\omega_0 \in \mathbb{R}$  tel que  $(\omega_0, +\infty) \subset \rho(\tilde{A}_\mu)$  et

$$\sup \left\{ (\lambda - \omega_0)^n \|(\lambda I - \tilde{A}_\mu)^{-n}\|, n \in \mathbb{N}, \lambda > \omega_0 \right\} < \infty.$$

Il s'en suit que si  $y$  est solution de (6.27) sur  $[0, T]$ ,  $T > 0$ , avec une condition initiale  $\varphi \in C_\mu$  sur l'intervalle  $[-\mu - \tau_c, 0]$ , alors la fonction  $t \in [0, T] \mapsto y_t \in C_\mu$  vérifie

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} y_t = \tilde{A}_\mu y_t + X_0 F_\mu(y_t), & t \in [0, T], \\ y_0 = \varphi. \end{cases} \quad (6.29)$$

Réciproquement, s'il existe une fonction  $t \in [0, T] \mapsto u(t) \in C_\mu$  telle que

$$\begin{cases} \frac{du}{dt}(t) = \tilde{A}_\mu u(t) + X_0 F_\mu(u(t)), & t \in [0, T], \\ u(0) = \varphi, \end{cases} \quad (6.30)$$

alors  $u(t) = y_t$ ,  $t \in [0, T]$ , où

$$y(t) = \begin{cases} u(t)(0), & \text{si } t \in [0, T], \\ \varphi(t), & \text{si } t \in [-\mu - \tau_c, 0], \end{cases}$$

et  $y$  est solution de (6.27). Cela permet, en particulier, de contrôler les problèmes provenant du fait que  $\tilde{A}_\mu$  ne préserve pas l'espace des fonctions de classe  $\mathcal{C}^1$ .

Grâce aux résultats de Arendt [16] et Da Prato et Sinestrari [40], l'équation ordinaire abstraite (6.30) est bien posée pour des conditions initiales dans  $\mathcal{D}(\tilde{A}_\mu) = C_\mu$ .

Nous pouvons à présent reformuler le problème (6.27) comme l'équation (6.29).

Un autre pas important dans la description d'une variété centre est la définition d'une forme bilinéaire liée à l'équation (6.24).

A partir de maintenant, nous posons  $\mathbb{K} = \mathbb{C}$ . Pour  $\varphi \in C_\mu$  et  $\psi \in C_\mu^* := C([0, \mu + \tau_c], \mathbb{C})$ , nous définissons, d'après [51] ou [57], la dualité formelle suivante

$$\langle \psi, \varphi \rangle = \overline{\psi(0)}\varphi(0) - \int_{-\mu-\tau_c}^0 \left( \int_0^s \overline{\psi(\xi-s)}\varphi(\xi) d\xi \right) d\eta(s) \quad (6.31)$$

où  $d\eta(s) = c_2(\mu)ds - c_1X_0(s)$ . Ainsi (6.31) devient

$$\langle \psi, \varphi \rangle = \overline{\psi(0)}\varphi(0) - c_2(\mu) \int_{-\mu-\tau_c}^0 \left( \int_0^s \overline{\psi(\xi-s)}\varphi(\xi) d\xi \right) ds. \quad (6.32)$$

Nous construisons une extension naturelle de cette dualité à l'espace  $\tilde{C}_\mu^* \times \tilde{C}_\mu$  où

$$\tilde{C}_\mu^* = C_\mu^* \oplus \langle X_0^* \rangle$$

et

$$\langle X_0^* \rangle = \{X_0^*c; c \in \mathbb{C} \text{ et } (X_0^*c)(\theta) = X_0^*(\theta)c\},$$

avec  $X_0^*$  défini sur  $[0, \mu + \tau_c]$  par

$$X_0^*(\theta) = \begin{cases} 0, & \text{si } 0 < \theta \leq \mu + \tau_c, \\ 1, & \text{si } \theta = 0. \end{cases}$$

Nous obtenons, pour  $\psi \in C_\mu^*$ ,  $\varphi \in C_\mu$  et  $a, c \in \mathbb{C}$ ,

$$\langle \psi + X_0^*a, \varphi + X_0c \rangle = \langle \psi, \varphi \rangle + \bar{a}c.$$

Par rapport à cette forme bilinéaire, nous définissons l'opérateur adjoint de  $\tilde{A}_\mu$ , noté  $\tilde{A}_\mu^*$ , et son domaine  $\mathcal{D}(\tilde{A}_\mu^*)$ . Il vérifie, pour  $\varphi \in \mathcal{D}(\tilde{A}_\mu) = C^1([-\mu - \tau_c, 0], \mathbb{C})$  (nous considérons ici l'extension naturelle de  $\tilde{A}_\mu$  à l'espace  $C^1([-\mu - \tau_c, 0], \mathbb{C})$ ) et  $\psi \in \mathcal{D}(\tilde{A}_\mu^*)$ ,

$$\langle \psi, \tilde{A}_\mu\varphi \rangle = \langle \tilde{A}_\mu^*\psi, \varphi \rangle.$$

D'après (6.28) et (6.32), nous avons

$$\langle \psi, \tilde{A}_\mu\varphi \rangle = \overline{\psi(0)}L_\mu\varphi - c_2(\mu) \int_{-\mu-\tau_c}^0 \left( \int_0^s \overline{\psi(\xi-s)}\varphi'(\xi) d\xi \right) ds.$$

En utilisant une intégration par parties et (6.25), nous obtenons

$$\begin{aligned}
\langle \psi, \tilde{A}_\mu \varphi \rangle &= \overline{\psi(0)} \left[ -c_1 \varphi(0) + c_2(\mu) \int_{-\mu-\tau_c}^0 \varphi(\theta) d\theta \right] \\
&\quad - c_2(\mu) \int_{-\mu-\tau_c}^0 \left( \overline{\psi(0)} \varphi(s) - \overline{\psi(-s)} \varphi(0) - \int_0^s \overline{\psi'(\xi-s)} \varphi(\xi) d\xi \right) ds, \\
&= \left[ -c_1 \overline{\psi(0)} + c_2(\mu) \int_0^{\mu+\tau_c} \overline{\psi(\theta)} d\theta \right] \varphi(0) \\
&\quad + c_2(\mu) \int_{-\mu-\tau_c}^0 \left( \int_0^s \overline{\psi'(\xi-s)} \varphi(\xi) d\xi \right) ds, \\
&= \langle \tilde{A}_\mu^* \psi, \varphi \rangle,
\end{aligned}$$

où

$$\begin{cases} \mathcal{D}(\tilde{A}_\mu^*) &= C^1([0, \mu + \tau_c], \mathbb{C}), \\ \tilde{A}_\mu^* \psi &= -\psi' + X_0^* \left[ c_2(\mu) \int_0^{\mu+\tau_c} \psi(s) ds - c_1 \psi(0) + \psi'(0) \right]. \end{cases}$$

Considérons maintenant les valeurs propres imaginaires pures de (6.7) notées  $\pm i\omega_c$ , avec  $\omega_c > 0$ , qui existent lorsque  $\tau = \tau_c$ , c'est-à-dire lorsque la bifurcation survient (voir section 6.2 et, en particulier, le théorème 6.2.8). Par définition de l'équation caractéristique en (6.7) et les notations introduites en (6.26), nous avons

$$\Delta(i\omega_c, \tau_c) = i\omega_c + c_1 - c_2(0) \int_{-\tau_c}^0 e^{i\omega_c s} ds = 0.$$

Il s'en suit

$$c_2(0) \frac{(e^{-i\omega_c \tau_c} - 1)}{\omega_c} i - c_1 = i\omega_c. \quad (6.33)$$

Alors, avec la définition de (6.28), la fonction  $q(s) = e^{i\omega_c s} \in C^1([-\tau_c, 0], \mathbb{C})$  est un vecteur propre de  $\tilde{A}_0$  associé à  $i\omega_c$ .

Ainsi,  $q^*(s) = d e^{i\omega_c s} \in C^1([0, \tau_c], \mathbb{C})$ ,  $d \neq 0$ , est un vecteur propre de  $\tilde{A}_0^*$  associé à  $-i\omega_c$ . De plus, nous pouvons choisir  $d \in \mathbb{C}$  tel que la condition de normalisation  $\langle q^*, q \rangle = 1$  soit vérifiée. Il s'en suit

$$\bar{d} = \left[ 1 + c_2(0) \left( \frac{\tau_c e^{-i\tau_c \omega_c}}{\omega_c} i - \frac{1 - e^{-i\tau_c \omega_c}}{\omega_c^2} \right) \right]^{-1}.$$

Il est facile de vérifier qu'en fait  $\bar{d} = (\Delta_\lambda(i\omega_c, \tau_c))^{-1}$ . Comme  $i\omega_c$  est une racine simple de  $\Delta(\cdot, \tau_c)$ , alors  $\bar{d}$  est bien défini.

D'après (6.32) et (6.33) nous obtenons aussi

$$\langle q^*, \bar{q} \rangle = 0. \quad (6.34)$$

Nous sommes intéressés par la variété centre correspondant à la valeur propre  $\lambda = i\omega_c$  de  $\tilde{A}_0$  et au système (6.29). Une telle variété centre existe (voir [32, 58]) : c'est une variété

localement invariante, localement attractive, contenant l'origine et tangente à l'origine au sous-espace engendré par les vecteurs propres correspondant aux valeurs propres  $\pm i\omega_c$  de  $\tilde{A}_0$ . En fait, pour atteindre notre but, nous n'avons besoin que des informations relatives à la section de la variété centre notée  $\mathcal{C}_0$  correspondant à  $\mu = 0$  (voir [58]).

Soit  $y_t$  une solution de

$$\frac{dy_t}{dt} = \tilde{A}_0 y_t + X_0 F_0(y_t). \quad (6.35)$$

Nous calculons les coordonnées de la section  $\mathcal{C}_0$  de la variété centre correspondant à  $\mu = 0$ . En suivant les notations de [58], nous définissons

$$z(t) = \langle q^*, y_t \rangle, \quad \text{pour } t \geq 0. \quad (6.36)$$

Nous utiliserons  $z$  et  $\bar{z}$  comme coordonnées locales de  $\mathcal{C}_0$  dans les directions  $q^*$  et  $\bar{q}^*$  respectivement. Nous définissons aussi, pour  $t \geq 0$  et  $s \in [-\tau_c, 0]$ ,

$$\begin{aligned} w(t, s) &= y_t(s) - z(t)q(s) - \bar{z}(t)\bar{q}(s), \\ &= y_t(s) - 2\text{Re}[z(t)q(s)]. \end{aligned}$$

Nous avons

$$w(t, s) = W(z(t), \bar{z}(t), s), \quad t \geq 0, \quad s \in [-\tau_c, 0],$$

avec

$$W(z, \bar{z}, s) = w_{20}(s) \frac{z^2}{2} + w_{11}(s) z\bar{z} + w_{02}(s) \frac{\bar{z}^2}{2} + \dots \quad (6.37)$$

Remarquons que, pour une solution réelle  $y$ ,  $w$  est réel donc  $w_{02} = \overline{w_{20}}$ . De plus, (6.34) et (6.36) impliquent que  $\langle q^*, w \rangle = 0$ .

La section  $\mathcal{C}_0$  de la variété centre est localement invariante sous l'équation (6.35) : toute solution qui part de cette section y restera pour tout temps  $t$  dans un intervalle non-trivial ; donc, si  $y_t \in \mathcal{C}_0$  nous avons

$$\frac{d}{dt} z(t) = \langle q^*, \tilde{A}_0 y_t + X_0 F_0(y_t) \rangle$$

et donc, d'après (6.36),

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} z(t) &= i\omega_c z(t) + \bar{d}F_0(W(z(t), \bar{z}(t), \cdot) + 2\text{Re}[z(t)q]), \\ &= i\omega_c z(t) + g(z(t), \bar{z}(t)), \end{aligned} \quad (6.38)$$

avec

$$g(z, \bar{z}) = \bar{d}F_0(W(z, \bar{z}, \cdot) + 2\text{Re}[zq]).$$

A l'aide du développement de Taylor de  $f$  autour de  $x^*$  nous réécrivons  $F_0$  :

$$\begin{aligned} F_0(\varphi) &= c_3 \int_{-\tau_c}^0 \left[ \frac{\beta_2}{2!} \varphi(\theta)^2 + \frac{\beta_3}{3!} \varphi(\theta)^3 + \mathcal{O}(\varphi(\theta)^4) \right] d\theta \\ &\quad - \beta_0 \left[ \frac{\beta_2}{2!} \varphi(0)^2 + \frac{\beta_3}{3!} \varphi(0)^3 + \mathcal{O}(\varphi(0)^4) \right], \end{aligned}$$

où

$$c_3 := \frac{2\beta_0}{\tau_c}, \quad \beta_2 := f''(x^*) \quad \text{et} \quad \beta_3 := f'''(x^*). \quad (6.39)$$

Si nous notons, par commodité,  $w(s) = W(z, \bar{z}, s)$ , nous obtenons alors

$$\begin{aligned} g(z, \bar{z}) = & \bar{d}c_3 \left\{ \frac{\beta_2}{2} \int_{-\tau_c}^0 [w(s) + ze^{i\omega_c s} + \bar{z}e^{-i\omega_c s}]^2 ds \right. \\ & + \frac{\beta_3}{6} \int_{-\tau_c}^0 [w(s) + ze^{i\omega_c s} + \bar{z}e^{-i\omega_c s}]^3 ds \\ & \left. + \int_{-\tau_c}^0 \mathcal{O}([w(s) + ze^{i\omega_c s} + \bar{z}e^{-i\omega_c s}]^4) ds \right\} \\ & - \beta_0 \bar{d} \left( \frac{\beta_2}{2} [w(0) + z + \bar{z}]^2 \right. \\ & \left. + \frac{\beta_3}{6} [w(0) + z + \bar{z}]^3 + \mathcal{O}([w(0) + z + \bar{z}]^4) \right). \end{aligned} \quad (6.40)$$

L'équation (6.38) est appelée la forme normale obtenue par restriction du flux à la variété centre. Notre prochain but est de calculer certains coefficients du développement de Taylor de  $g$  et de les utiliser pour étudier la stabilité du cycle limite, en calculant aussi le coefficient de Lyapunov. Ce dernier est donné par certains coefficients du développement de Taylor de  $g(z, \bar{z})$  donné en (6.40). Cela signifie, en fait, que la stabilité du cycle limite est déterminée par la forme normale obtenue à travers la restriction du flux à la variété centre.

En restreignant le développement de Taylor en (6.40) aux termes d'ordres inférieurs ou égaux à trois, nous obtenons

$$g(z, \bar{z}) = \frac{1}{2}g_{20}z^2 + g_{11}z\bar{z} + \frac{1}{2}g_{02}\bar{z}^2 + \frac{1}{2}g_{21}z^2\bar{z} + \dots \quad (6.41)$$

avec

$$\begin{aligned} g_{20} &= -\bar{d}\beta_2 \left( \beta_0 + \frac{c_3(1 - e^{-2i\omega_c\tau_c})}{2\omega_c} i \right), \\ g_{11} &= \bar{d}\beta_2(c_3\tau_c - \beta_0), \\ g_{02} &= -\bar{d}\beta_2 \left( \beta_0 - \frac{c_3(1 - e^{2i\omega_c\tau_c})}{2\omega_c} i \right), \\ g_{21} &= \bar{d} \left( c_3 \left\{ \beta_2 \int_{-\tau_c}^0 [w_{20}(s)e^{-i\omega_c s} + 2w_{11}(s)e^{i\omega_c s}] ds - \beta_3 \frac{(1 - e^{-i\omega_c\tau_c})}{\omega_c} i \right\} \right. \\ & \quad \left. - \beta_0\beta_2[w_{20}(0) + 2w_{11}(0)] - \beta_0\beta_3 \right). \end{aligned} \quad (6.42)$$

En utilisant la définition de  $c_3$  donnée par (6.39), on peut voir que

$$g_{11} = \bar{d}\beta_0\beta_2.$$

Notons que les coefficients  $g_{ij}$  avec  $i + j > 2$  ne sont pas utiles, sauf  $g_{21}$  (cf. [58]).

Il nous faut encore calculer  $w_{20}(s)$  et  $w_{11}(s)$  pour  $s \in [-\tau_c, 0]$ . Nous déduisons directement de (6.35), (6.36) et (6.38), que

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}w(t, \cdot) &= \frac{d}{dt}y_t - \frac{d}{dt}[z(t)q - \bar{z}(t)\bar{q}], \\ &= \tilde{A}_0 w(t, \cdot) + X_0 F_0(w(t, \cdot) + 2\operatorname{Re}(z(t)q)) - 2\operatorname{Re}(g(z(t), \bar{z}(t))q), \\ &= \tilde{A}_0 w(t, \cdot) + H(z(t), \bar{z}(t), \cdot), \end{aligned} \quad (6.43)$$

où, pour  $s \in [-\tau_c, 0]$ ,

$$H(z, \bar{z}, s) = -2\operatorname{Re}(g(z, \bar{z})q(s)) + X_0(s)F_0(W(z, \bar{z}, \cdot) + 2\operatorname{Re}(zq)). \quad (6.44)$$

Soit  $s \in [-\tau_c, 0)$  donné. D'après (6.44) avec (6.41) nous avons

$$\begin{aligned} H(z, \bar{z}, s) &= -2\operatorname{Re}(g(z, \bar{z})q(s)), \\ &= -g(z, \bar{z})q(s) - \bar{g}(z, \bar{z})\bar{q}(s), \\ &= -\left(g_{20}\frac{z^2}{2} + g_{11}z\bar{z} + g_{02}\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots\right)q(s) \\ &\quad -\left(\bar{g}_{20}\frac{\bar{z}^2}{2} + \bar{g}_{11}z\bar{z} + \bar{g}_{02}\frac{z^2}{2} + \dots\right)\bar{q}(s). \end{aligned} \quad (6.45)$$

En considérant le développement

$$H(z, \bar{z}, s) = H_{20}(s)\frac{z^2}{2} + H_{11}(s)z\bar{z} + H_{02}(s)\frac{\bar{z}^2}{2} + \dots$$

et en comparant les coefficients avec ceux de (6.45) nous obtenons

$$\begin{aligned} H_{20}(s) &= -g_{20}q(s) - \bar{g}_{02}\bar{q}(s), \\ H_{11}(s) &= -g_{11}q(s) - \bar{g}_{11}\bar{q}(s), \\ H_{02}(s) &= \bar{H}_{20}(s). \end{aligned} \quad (6.46)$$

D'après (6.37), (6.41) et (6.43), nous avons

$$\begin{aligned} (\tilde{A}_0 - 2i\omega_c)w_{20}(s) &= -H_{20}(s), \\ \tilde{A}_0 w_{11}(s) &= -H_{11}(s), \\ (\tilde{A}_0 + 2i\omega_c)w_{02}(s) &= -H_{02}(s). \end{aligned} \quad (6.47)$$

En utilisant (6.28) et (6.46), (6.47) devient

$$\begin{aligned} \frac{dw_{20}}{ds}(s) &= 2i\omega_c w_{20}(s) + g_{20}q(s) + \bar{g}_{02}\bar{q}(s), \\ \frac{dw_{11}}{ds}(s) &= g_{11}q(s) + \bar{g}_{11}\bar{q}(s). \end{aligned}$$

La résolution du système ci-dessus nous donne

$$w_{20}(s) = -\frac{g_{20}}{i\omega_c} e^{i\omega_c s} - \frac{\bar{g}_{02}}{3i\omega_c} e^{-i\omega_c s} + E_1 e^{2i\omega_c s}, \quad (6.48)$$

$$w_{11}(s) = \frac{g_{11}}{i\omega_c} e^{i\omega_c s} - \frac{\bar{g}_{11}}{i\omega_c} e^{-i\omega_c s} + E_2, \quad (6.49)$$

où  $E_1$  et  $E_2$  peuvent être déterminés en posant  $s = 0$  dans (6.44). En fait, nous avons

$$H(z, \bar{z}, 0) = -2\operatorname{Re}(g(z, \bar{z})) + F_0(W(z, \bar{z}, \cdot) + 2\operatorname{Re}(zq)).$$

Nous en déduisons donc

$$\begin{aligned} H_{20}(0) &= -g_{20} - \bar{g}_{02} + \beta_2 \left( c_3 \int_{-\tau_c}^0 e^{2i\omega_c s} ds - \beta_0 \right), \\ H_{11}(0) &= -g_{11} - \bar{g}_{11} + \beta_2 \left( c_3 \int_{-\tau_c}^0 ds - \beta_0 \right). \end{aligned}$$

D'après (6.28) et (6.47), nous avons

$$c_2(0) \int_{-\tau_c}^0 w_{20}(s) ds - (c_1 + 2i\omega_c) w_{20}(0) = -H_{20}(0), \quad (6.50)$$

$$c_2(0) \int_{-\tau_c}^0 w_{11}(s) ds - c_1 w_{11}(0) = -H_{11}(0). \quad (6.51)$$

En substituant (6.48) dans (6.50) et en utilisant (6.33) nous obtenons finalement

$$E_1 = -\frac{\beta_2(c_3(1 - e^{-2i\omega_c \tau_c}) - 2i\omega_c \beta_0)}{c_2(0)(1 - e^{-2i\omega_c \tau_c}) - 2c_1 i\omega_c + 4\omega_c^2}. \quad (6.52)$$

De la même façon, en substituant (6.49) dans (6.51) nous obtenons

$$E_2 = -\frac{\beta_2(c_3 \tau_c - \beta_0)}{c_2(0) \tau_c - c_1}. \quad (6.53)$$

D'après les définitions en (6.26) et (6.39), nous pouvons écrire

$$E_2 = \frac{\beta_0 \beta_2}{\delta - \beta_0 \beta_1}.$$

Nous sommes à présent capables de terminer le calcul de  $g_{21}$  dans (6.42) en utilisant les valeurs ci-dessus de  $w_{20}$ ,  $w_{11}$ ,  $E_1$  et  $E_2$ . Nous posons

$$M := \int_{-\tau_c}^0 [w_{20}(s) e^{-i\omega_c s} + 2w_{11}(s) e^{i\omega_c s}] ds.$$

Alors, d'après (6.48) et (6.49), nous obtenons

$$M = \frac{(\bar{g}_{02} + 6g_{11})(1 - e^{-2i\omega_c \tau_c})}{6\omega_c^2} + \frac{\tau_c(g_{20} + 2\bar{g}_{11}) - (E_1 + 2E_2)(1 - e^{-i\omega_c \tau_c})}{\omega_c} i \quad (6.54)$$

où  $E_1$  et  $E_2$  sont donnés respectivement par (6.52) et (6.53).

D'après (6.42), (6.48) et (6.49), nous avons

$$g_{21} = \bar{d} \left( c_3 \beta_2 M - c_3 \beta_3 \frac{(1 - e^{-i\omega_c \tau_c})}{\omega_c} i - \beta_0 \beta_2 \left( E_1 + 2E_2 + \frac{3g_{20} + \bar{g}_{02}}{3\omega_c} i + \frac{2(\bar{g}_{11} - g_{11})}{\omega_c} i \right) - \beta_0 \beta_3 \right),$$

où  $M$  est donné par (6.54).

D'après les calculs et l'analyse qui précèdent, nous pouvons voir que chaque  $g_{ij}$  dans (6.42) est déterminé par les paramètres et le retard dans l'équation (6.4). Ainsi nous pouvons calculer explicitement les quantités suivantes :

$$\begin{aligned} L_1(0) &= \frac{i}{2\omega_c} \left( g_{20}g_{11} - 2|g_{11}|^2 - \frac{1}{3}|g_{02}|^2 \right) + \frac{1}{2}g_{21}, \\ l_1(0) &= \operatorname{Re}(L_1(0)), \\ \mu_2 &= -\frac{l_1(0)}{\operatorname{Re}(\lambda'(\tau_c))}, \\ b_2 &= 2l_1(0), \\ T_2 &= -\frac{\operatorname{Im}(L_1(0)) + \mu_2 \operatorname{Im}\lambda'(\tau_c)}{\omega_c}. \end{aligned} \tag{6.55}$$

Le coefficient  $\lambda'(\tau_c)$  dans (6.55) est donné par (6.20) et (6.21).

En utilisant le théorème de bifurcation de Hopf (cf. annexe B ou bien [58]), nous pouvons énoncer le théorème suivant qui conclut sur la stabilité des cycles limites engendrés lors de la bifurcation de Hopf locale de l'état d'équilibre  $x^*$  :

**Théorème 6.3.2.** *Si  $\mu_2 > 0$  ( $< 0$ ) la bifurcation de Hopf est super-critique (sous-critique) et les solutions périodiques existent pour  $\tau > \tau_c$  ( $\tau < \tau_c$ ); les solutions sont orbitalement stables (instables) si  $b_2 < 0$  ( $> 0$ ); le coefficient  $T_2$  détermine la période des solutions périodiques à la bifurcation : la période des solutions périodiques augmente (diminue) si  $T_2 > 0$  ( $< 0$ ).*

## 6.4 Simulations et résultats numériques

Dans cette section, nous calculons numériquement les formules obtenues à la section précédente afin de déterminer le comportement des solutions périodiques de (6.4).

La fonction  $f$  est donnée par (6.5). De plus, nous choisissons  $\delta$ ,  $\beta_0$  et  $n$  tels que

$$\beta_1 < 0 \quad \text{et} \quad v_1 < \frac{\delta + \beta_0 \beta_1}{2\beta_0 \beta_1},$$

c'est-à-dire

$$n > \frac{2(1 - v_1)}{1 - 2v_1} \frac{\beta_0}{\beta_0 - \delta}.$$

Pour  $\delta$  et  $\beta_0$  donnés par (6.3), cette condition est vérifiée pour  $n \geq 2.42$ .

Sous cette hypothèse, il existe un unique  $\tau_c > 0$  tel que  $x^*$  subisse une bifurcation de Hopf lorsque  $\tau = \tau_c$  (cf. corollaire 6.2.9). Lorsque  $\tau = \tau_c$ , l'équation caractéristique (6.7) possède une paire de valeurs propres imaginaires pures  $\pm i\omega_c$  avec  $\omega_c\tau_c \in (\pi/2, \pi) \subset (x_0, x_1)$ . Ainsi, d'après la proposition 6.2.6,  $\text{Re}(\lambda'(\tau_c)) > 0$  et, d'après (6.55), le signe du coefficient de Lyapunov  $l_1(0)$  décide du signe de  $\mu_2$  et  $b_2$ .

En utilisant Maple 9, nous pouvons calculer les coefficients donnés par (6.55), listés dans le tableau qui suit, pour  $n \in \{3, 4, 5, 6, 7, 8\}$  :

$n$	$x^*$	$\tau_c$	$\omega_c$	$l_1(0)$	$T_2$
3	3.2523	18.1270	0.1380	-0.0026	0.1540
4	2.4218	10.9688	0.2091	-0.0375	0.8083
5	2.0291	7.8748	0.2785	-0.1504	2.2097
6	1.8034	6.1447	0.3472	-0.3975	4.5441
7	1.6577	5.0385	0.4155	-0.8399	7.9335
8	1.5562	4.2702	0.4836	-1.5412	12.4589

Même si nous ne donnons pas les valeurs de  $l_1(0)$  et  $T_2$  pour tout  $n \geq 2.42$ , nous pouvons remarquer que les observations indiquent que  $l_1(0)$  est strictement négatif et  $T_2$  strictement positif pour  $n \geq 2.42$ . Ainsi, l'unique bifurcation de Hopf de l'équation (6.4) semble être super-critique et les solutions orbitalement stables, avec des périodes croissantes.

En utilisant le solveur dde23 [108] de MATLAB, nous déterminons numériquement les solutions de l'équation (6.4) pour les valeurs de  $n$  mentionnées ci-dessus. Les figures 6.4 et 6.5 permettent d'observer les solutions de (6.4) tracées en fonction du temps  $t$  ainsi que dans l'espace des phases.

## 6.5 Discussion

Nous avons considéré dans ce chapitre un modèle de production des cellules sanguines qui est un cas particulier du modèle étudié en détails au chapitre précédent. La simplification principale concerne la division cellulaire : toutes les cellules sont supposées se diviser uniformément sur un intervalle.

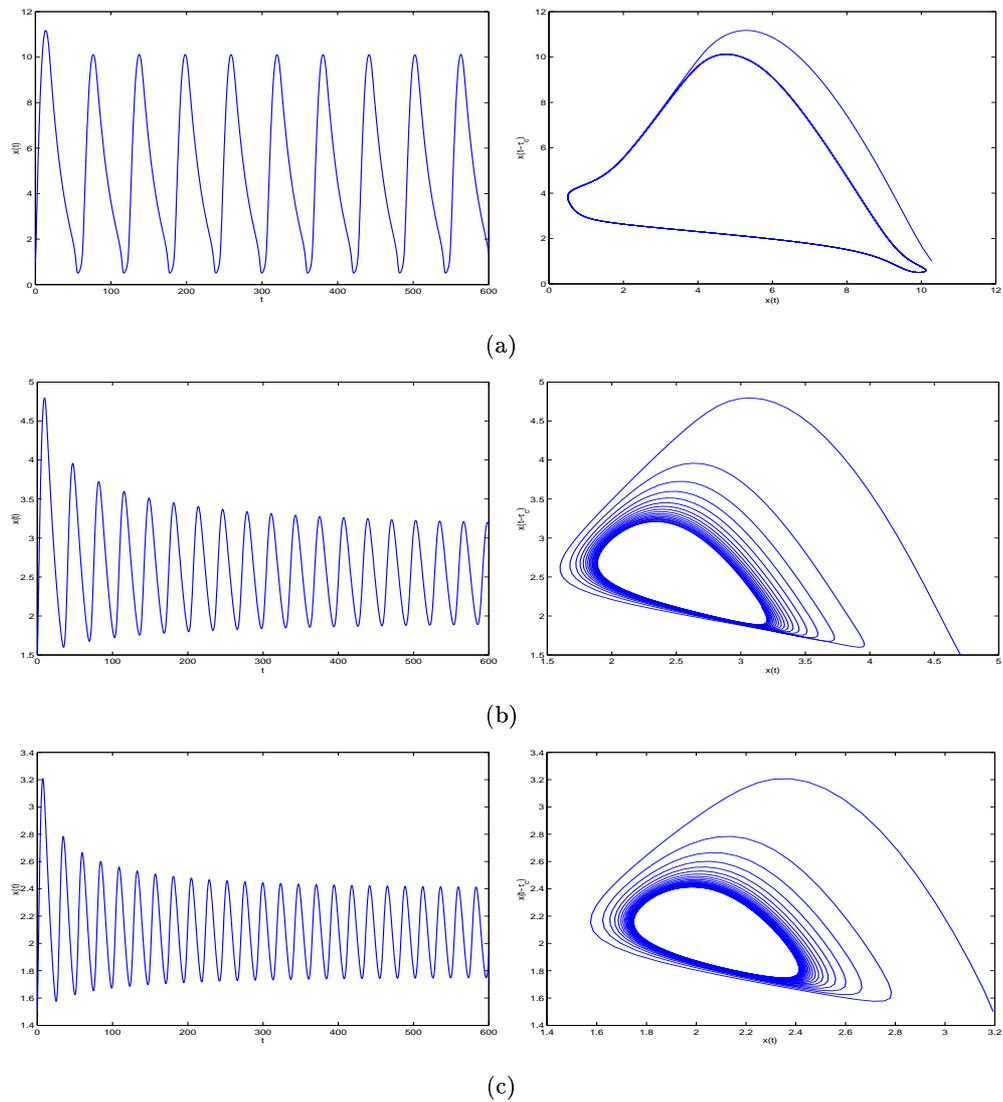


FIG. 6.4 – Les solutions de l'équation (6.4) sont représentées pour différentes valeurs du paramètre  $n$  en fonction du temps  $t$  et dans l'espace des phases. (a)  $n = 3$ , les périodes des oscillations sont proches de 46 jours. (b)  $n = 4$ , les périodes des oscillations sont proches de 30 jours. (c)  $n = 5$ , les périodes des oscillations sont proches de 23 jours.

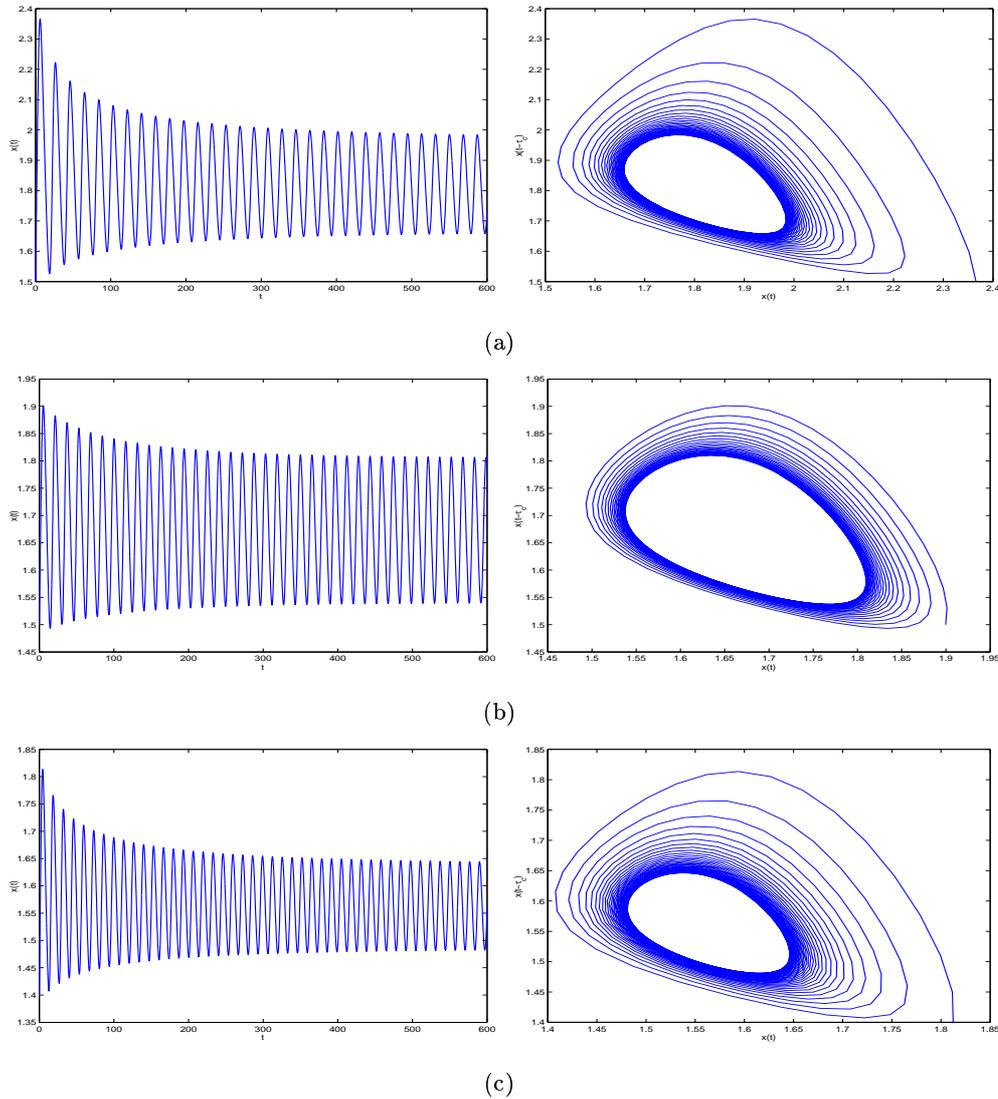


FIG. 6.5 – Les solutions de l'équation (6.4) sont représentées pour différentes valeurs du paramètre  $n$  en fonction du temps  $t$  et dans l'espace des phases. (a)  $n = 6$ , les périodes des oscillations sont proches de 18 jours. (b)  $n = 7$ , les périodes des oscillations sont proches de 15 jours. (c)  $n = 8$ , les périodes des oscillations sont proches de 13 jours.

Une partie des résultats obtenus au chapitre 5 a été à nouveau démontrée car, sous l'hypothèse sus-citée, ces résultats ont pu être améliorés. C'est le cas, notamment, du résultat établissant l'existence d'une ou de plusieurs bifurcations de Hopf locales.

Nous avons ensuite étudié la stabilité des cycles limites obtenus lors de bifurcations, par la description d'une variété centre et l'analyse d'une forme normale qui lui est associée. Nous avons observé que, dans le cas semblant le plus correspondre aux données expérimentales disponibles, toutes les bifurcations sont super-critiques et les solutions périodiques existent suite à la bifurcation.

Notons aussi que plus la sensibilité  $n$  est élevée, plus la population est déstabilisée rapidement (la valeur critique  $\tau_c$  diminue). En revanche, la période des oscillations lors de la bifurcation diminue lorsque la sensibilité augmente. Une augmentation de la sensibilité correspond donc à une déstabilisation plus rapide du processus d'hématopoïèse, mais avec des solutions oscillantes de périodes plus courtes. Ces périodes ne sont malgré tout que celles observées lors de la bifurcation et, numériquement, nous pouvons vérifier (voir chapitre 5, section 5.5) que les périodes des oscillations augmentent après la bifurcation.

Pour des valeurs de  $n$  inférieures à 3, la valeur critique du cycle cellulaire se situe aux alentours de 20 jours. C'est une durée élevée, qui ne correspond pas aux observations. Cela signifie que lorsque la sensibilité est faible le processus est stable et une augmentation de la sensibilité le déstabilise.

Comme nous avons pu le noter à la fin du précédent chapitre, un grand nombre de maladies hématologiques font apparaître des oscillations autour de l'état d'équilibre : il s'agit de maladies hématologiques dites cycliques (voir section 1.5 par exemple). Ces oscillations entraînent une instabilité dans la population de cellules souches hématopoïétiques.

Parmi toutes les maladies hématologiques cycliques, notre intérêt s'est porté sur la leucémie myéloïde chronique (cf. 1.5.3, chapitre 1). Il s'agit d'une des maladies hématologiques les plus répandues (voir Fortin et Mackey [52]) et elle peut être caractérisée par des oscillations avec des périodes allant de 30 à 100 jours de toutes les cellules en circulation dans le sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Cette instabilité, liée à la translocation d'un chromosome, semble être située au niveau des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes.

Les périodes des solutions lors des bifurcations, pour le modèle étudié dans ce chapitre, sont de l'ordre de 30 à 50 jours lorsque le paramètre  $n$  n'est pas trop grand, comme décrit à la section 6.4. Cette situation correspond assez bien à ce qui est habituellement observé lors d'une leucémie myéloïde chronique.

Il a déjà été noté, par Pujo-Menjouet et Mackey [99], que la sensibilité du taux de réintroduction en phase de prolifération  $n$  joue un rôle crucial dans l'apparition des

solutions périodiques dans un modèle où la durée du cycle cellulaire est constante. La sensibilité décrit la façon dont le taux de réintroduction réagit aux changements de la phase de repos produits par des stimuli extérieurs : une libération d'érythropoïétine, par exemple, ou bien l'action d'un autre facteur de croissance. Les maladies hématologiques cycliques semblent être dues à une déstabilisation du contrôle hormonal (voir [52]), le paramètre  $n$  semble approprié pour l'identification des causes menant à l'observation de solutions périodiques. Ce résultat nous encourage à compléter le modèle étudié ici en ajoutant l'influence des facteurs de croissance, sur le taux de réintroduction, mais aussi sur les taux de mortalité et de différenciation. Cette étude a débuté et est actuellement en cours d'élaboration. Nous présentons les premiers résultats dans la prochaine partie.

## Troisième partie

# Analyse de modèles d'hématopoïèse régulée par des facteurs de croissance, avec cycle cellulaire constant



## Chapitre 7

# Régulation de l'hématopoïèse par les facteurs de croissance

Dans les chapitres précédents, nous avons mis en évidence l'apparition de solutions périodiques dans des modèles d'hématopoïèse et souligné le fait que ces solutions peuvent décrire certaines maladies hématologiques. Les résultats que nous avons obtenus sont assez satisfaisants mais les contrôles exercés par des éléments extérieurs sur la différenciation et la maturation des cellules souches hématopoïétiques n'apparaissent pas explicitement : nous avons toujours supposé, par exemple, que l'introduction des cellules en phase de prolifération dépendait d'un contrôle exercé par la population sur elle-même. A travers ce chapitre, nous souhaitons incorporer l'action des facteurs de croissance dans la régulation de l'hématopoïèse et essayer d'obtenir des résultats similaires à ceux obtenus dans les deux derniers chapitres.

Nous avons présenté, au paragraphe 1.4 du chapitre introductif, les facteurs de croissance et leurs rôles dans l'hématopoïèse. Nous en rappelons les grandes lignes.

Les facteurs de croissance sont des glycoprotéines qui se fixent sur les cellules souches hématopoïétiques et peuvent activer ou inhiber l'hématopoïèse. Ils agissent à toutes les étapes de la production des cellules sanguines : lors de la différenciation cellulaire, de l'introduction en phase de prolifération, lors de contrôles tels que l'apoptose, etc. Chaque facteur de croissance a de plus un rôle particulier, et chaque lignée de cellules sanguines est produite grâce à des facteurs spécifiques.

Un des facteurs de croissance les mieux connus est l'érythropoïétine, aussi nommé EPO. L'érythropoïétine agit sur la lignée érythroïde afin d'amener à maturation les globules rouges. Son action se concentre sur le taux d'apoptose et l'entrée des cellules en phase de prolifération. L'érythropoïétine est produite principalement par les reins, qui la libèrent dans la circulation sanguine lors d'une hypoxie tissulaire. L'EPO va ensuite

se fixer aux cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse, par l'intermédiaire du stroma, et stimule l'érythropoïèse (la fabrication des globules rouges, cf. Fig. 1.3). La production de globules rouges est ainsi intensifiée et les tissus à nouveau alimentés en oxygène. On observe alors une diminution de la concentration d'EPO dans le sang : les globules rouges exercent un contrôle sur la libération d'érythropoïétine, en faisant diminuer la production d'EPO. Dans des conditions particulières, telles qu'une hémorragie ou une ascension en haute montagne, où les besoins en oxygène sont plus importants, l'érythropoïèse est ainsi accélérée.

En 1995 et 1998, Bélair *et al.* [18] et Mahaffy *et al.* [84] ont proposé un modèle mathématique pour l'érythropoïèse. Il s'agit d'un système structuré en âge et maturité, couplé à une équation différentielle ordinaire, qui se réduit à un système de deux équations différentielles à retard. Les différentes analyses effectuées ont montré que les modèles décrivaient correctement une érythropoïèse normale mais avaient des difficultés à reproduire des comportements pathologiques observés durant des maladies hématologiques cycliques (l'anémie hémolytique auto-immune en particulier). Soulignons cependant que ces difficultés sont principalement dues au manque de données expérimentales.

Nous proposons ici deux modèles de régulation de l'hématopoïèse par les facteurs de croissance. Nous limitons notre cadre d'étude à des cycles cellulaires de durée constante.

Le premier modèle que nous étudions s'attache à décrire l'érythropoïèse. Il est formé de deux équations décrivant, l'une, l'évolution de la population de cellules souches hématopoïétiques (il s'agit d'une version simplifiée des équations que nous avons précédemment étudiées), et l'autre, la production de l'érythropoïétine. Nous montrons que l'état d'équilibre qui décrit le maintien de la population peut être déstabilisé à travers une bifurcation de Hopf locale. Nous obtenons alors des solutions périodiques, mais les périodes ne correspondent pas à celles observées lors de maladies hématologiques cycliques. En revanche, ce modèle permet de mettre en évidence le feedback existant entre les cellules du sang et la concentration d'érythropoïétine.

Nous améliorons ensuite ce modèle, afin d'aboutir à une meilleure description des phénomènes observés lors de maladies hématologiques cycliques. Nous tenons compte de la présence de deux populations de cellules souches hématopoïétiques : les cellules proliférantes et les cellules au repos. Nous ajoutons aussi une équation décrivant la production des cellules sanguines, car ce sont elles qui agissent sur la concentration en facteurs de croissance.

Nous sommes alors amenés à étudier un système de trois équations différentielles, avec un retard correspondant à la durée du cycle cellulaire. Nous obtenons l'existence d'une bifurcation de Hopf par l'étude d'une équation caractéristique ayant la forme d'un polynôme exponentiel de degré trois dont les coefficients dépendent du retard.

Les résultats numériques soulignent l'existence de solutions périodiques avec de longues oscillations, décrivant la déstabilisation du processus de régulation de l'hématopoïèse.

## 7.1 Un premier modèle de régulation de l'hématopoïèse

Nous nous intéressons ici à un nouveau modèle d'érythropoïèse basé sur des modèles existants d'hématopoïèse (cf. Mackey [73, 74]) et sur le modèle d'érythropoïèse étudié par Bélair *et al.* [18]. Nous nous plaçons dans le cadre d'un cycle cellulaire constant.

Nous notons  $N(t)$  la densité totale de cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules disparaissent avec un taux  $\delta \geq 0$  (mortalité naturelle, apoptose ou bien différenciation cellulaire).

Soit  $E(t)$  la concentration d'érythropoïétine (en mL/mU) dans le sang au temps  $t$ . La production de l'érythropoïétine est contrôlée par un feedback négatif, produit par la population de cellules souches hématopoïétiques  $N(t)$ . Nous notons  $f$  ce feedback. Il s'agit d'une fonction positive et décroissante, du type fonction de Hill, ou fonction d'efficacité,

$$f(N) = \frac{a}{1 + KN^r}, \quad (7.1)$$

souvent utilisée en cinétique des enzymes (voir [18]). Les paramètres  $a > 0$ ,  $K > 0$  et  $r > 0$  sont déduits des données expérimentales [18, 84].

Nous considérons le système

$$\frac{dN}{dt}(t) = -\delta N(t) + g(N(t-\tau), E(t-\tau))N(t-\tau), \quad (7.2)$$

$$\frac{dE}{dt}(t) = -kE(t) + f(N(t)), \quad (7.3)$$

où  $\tau \geq 0$  représente la durée moyenne d'un cycle cellulaire et  $k > 0$  est le taux de dégradation de l'érythropoïétine dans le sang. Le terme  $g(N, E)$  régule la production des cellules souches hématopoïétiques (produites par divisions) par une action de l'érythropoïétine. Elle est supposée croissante par rapport à la concentration d'érythropoïétine, car l'érythropoïétine agit en tant que facteur de croissance sur les cellules souches et stimule la production, et décroissante par rapport à la population  $N$ . Ce contrôle est induit par la concentration en érythropoïétine et la population de cellules souches hématopoïétiques un temps  $\tau$  plus tôt, c'est-à-dire lorsque les cellules sont entrées en cycle cellulaire.

La fonction  $g(N, E)$  est de plus supposée positive, non constante et différentiable, telle que

$$\lim_{N \rightarrow +\infty} g(N, E) = 0, \quad \text{pour tout } E \geq 0.$$

Nous nous intéressons à la stabilité asymptotique des états d'équilibre du système (7.2)–(7.3). Nous dirons que  $(\bar{N}, \bar{E})$  est un *état d'équilibre* du système (7.2)–(7.3) si  $(\bar{N}, \bar{E})$  vérifie

$$\frac{d\bar{N}}{dt} = \frac{d\bar{E}}{dt} = 0,$$

c'est-à-dire

$$\delta\bar{N} = g(\bar{N}, \bar{E})\bar{N}, \quad (7.4)$$

$$k\bar{E} = f(\bar{N}). \quad (7.5)$$

En utilisant (7.5), l'équation (7.4) devient

$$\delta\bar{N} = g\left(\bar{N}, \frac{1}{k}f(\bar{N})\right)\bar{N}.$$

Nous en déduisons que soit  $\bar{N} = 0$  soit  $\bar{N}$  est solution de

$$g\left(\bar{N}, \frac{1}{k}f(\bar{N})\right) = \delta. \quad (7.6)$$

La fonction  $f$  étant décroissante, la fonction  $\bar{N} \mapsto g\left(\bar{N}, \frac{1}{k}f(\bar{N})\right)$  est décroissante pour  $\bar{N} \geq 0$ . De plus

$$g\left(0, \frac{1}{k}f(0)\right) > 0 \quad \text{et} \quad \lim_{\bar{N} \rightarrow +\infty} g\left(\bar{N}, \frac{1}{k}f(\bar{N})\right) = 0. \quad (7.7)$$

En utilisant (7.5), (7.6) et (7.7), nous pouvons conclure à l'existence d'au plus deux états d'équilibre pour le système (7.2)–(7.3).

**Proposition 7.1.1.** *Si*

$$0 < \delta < g\left(0, \frac{1}{k}f(0)\right), \quad (7.8)$$

le système (7.2)–(7.3) possède deux états d'équilibre distincts,  $(0, f(0)/k)$  et  $(N^*, E^*)$ , où  $N^* > 0$  est l'unique solution de l'équation

$$g\left(N^*, \frac{1}{k}f(N^*)\right) = \delta,$$

et

$$E^* = \frac{1}{k}f(N^*).$$

Si non, le système (7.2)–(7.3) ne possède qu'un seul état d'équilibre,  $(0, f(0)/k)$ .

L'état d'équilibre  $(0, f(0)/k)$  de (7.2)–(7.3) correspond à un cas biologique critique : l'extinction de la population et la saturation de la concentration d'érythropoïétine, empêchant la production de cellules sanguines. Nous nous concentrons, dans la section suivante, sur la stabilité des états d'équilibre définis à la proposition 7.1.1.

## 7.2 Stabilité locale asymptotique et bifurcation de Hopf

Soit  $(\bar{N}, \bar{E})$  un des deux états d'équilibre du système (7.2)–(7.3), définis à la proposition 7.1.1. Afin d'étudier la stabilité locale de  $(\bar{N}, \bar{E})$ , nous linéarisons le système (7.2)–(7.3). Nous posons  $x(t) = N(t) - \bar{N}$  et  $y(t) = E(t) - \bar{E}$ , pour  $t \geq 0$ . Pour ne pas alourdir les notations, nous continuerons cependant d'utiliser les variables  $N$  et  $E$  à la place de  $x$  et  $y$ . Le système linéarisé est

$$\frac{dN}{dt}(t) = -\delta N(t) + AN(t - \tau) + BE(t - \tau), \quad (7.9)$$

$$\frac{dE}{dt}(t) = -kE(t) + f'(\bar{N})N(t), \quad (7.10)$$

où  $A$  et  $B$  sont donnés par

$$A = g(\bar{N}, \bar{E}) + \bar{N} \frac{\partial g}{\partial N}(\bar{N}, \bar{E}) \quad \text{et} \quad B = \bar{N} \frac{\partial g}{\partial E}(\bar{N}, \bar{E}).$$

Remarquons que  $B \geq 0$ . Nous écrivons le système (7.9)–(7.10) sous la forme matricielle

$$\begin{pmatrix} \frac{dN}{dt}(t) \\ \frac{dE}{dt}(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\delta & 0 \\ f'(\bar{N}) & -k \end{pmatrix} \begin{pmatrix} N(t) \\ E(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} A & B \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} N(t - \tau) \\ E(t - \tau) \end{pmatrix}.$$

L'équation caractéristique est alors donnée par

$$(\lambda + k)(\lambda + \delta - Ae^{-\lambda\tau}) - Bf'(\bar{N})e^{-\lambda\tau} = 0. \quad (7.11)$$

Rappelons que l'état d'équilibre  $(\bar{N}, \bar{E})$  est localement asymptotiquement stable si et seulement si toutes les valeurs propres de (7.11) sont à parties réelles strictement négatives.

Nous considérons tout d'abord le cas  $\tau = 0$ . Lorsque  $\tau = 0$ , l'équation (7.11) s'écrit

$$\lambda^2 + (k + \delta - A)\lambda + k(\delta - A) - Bf'(\bar{N}) = 0. \quad (7.12)$$

En appliquant le critère de Routh-Hurwitz, nous obtenons le lemme qui suit.

**Lemme 7.2.1.** *Les valeurs propres de (7.12) sont à parties réelles strictement négatives si et seulement si*

$$k + \delta > A \quad \text{et} \quad k\delta > Ak + Bf'(\bar{N}).$$

Nous supposons dans la suite que  $k + \delta > A$  et  $k\delta > Ak + Bf'(\bar{N})$ . Ainsi l'état d'équilibre est localement asymptotiquement stable lorsque  $\tau = 0$ . De cette façon, si  $(\bar{N}, \bar{E})$  devient instable pour une certaine valeur de  $\tau$ , l'équation (7.11) doit posséder une valeur propre imaginaire pure (voir le théorème de Rouché ([42], p.248)).

Supposons que (7.11) possède une valeur propre imaginaire pure  $i\omega$ , avec  $\omega \in \mathbb{R}$ . En séparant les parties réelles et imaginaires de (7.11), nous obtenons

$$-\omega^2 + k\delta = (Ak + Bf'(\bar{N})) \cos(\omega\tau) + A\omega \sin(\omega\tau), \quad (7.13)$$

$$(k + \delta)\omega = A\omega \cos(\omega\tau) - (Ak + Bf'(\bar{N})) \sin(\omega\tau). \quad (7.14)$$

Remarquons que si  $i\omega$  est une valeur propre de (7.11), alors  $-i\omega$  l'est aussi. De plus, comme  $k\delta > Ak + Bf'(\bar{N})$ ,  $\omega = 0$  ne peut pas être solution de (7.13)–(7.14). Nous cherchons donc  $\omega > 0$ .

En ajoutant les carrés des équations (7.13) et (7.14), nous obtenons

$$\omega^4 + \left[ (k + \delta)^2 - A^2 - 2k\delta \right] \omega^2 + (k\delta)^2 - (Ak + Bf'(\bar{N}))^2 = 0. \quad (7.15)$$

Nous posons

$$p = k^2 + \delta^2 - A^2, \quad q = (k\delta)^2 - (Ak + Bf'(\bar{N}))^2 \quad \text{et} \quad \xi = \omega^2.$$

L'équation (7.15) devient

$$h(\xi) := \xi^2 + p\xi + q = 0. \quad (7.16)$$

**Lemme 7.2.2.** (i) Si  $q < 0$  ou  $q = 0$  et  $p < 0$ , l'équation (7.16) possède exactement une racine positive.

(ii) Si  $q > 0$ ,  $p < 0$  et  $p^2 > 4q$ , l'équation (7.16) possède deux racines positives.

(iii) Si  $q > 0$ ,  $p < 0$  et  $p^2 = 4q$ , l'équation (7.16) possède une unique racine qui est positive.

(iv) Dans les autres cas (i.e. si  $q \geq 0$  et  $p \geq 0$ , ou  $q \geq 0$ ,  $p < 0$  et  $p^2 < 4q$ ), l'équation (7.16) n'a aucune racine ou aucune racine positive.

Supposons que l'une des conditions (i), (ii) ou (iii) du lemme 7.2.2 est vérifiée. Soit  $\xi_l$  ( $l = 1, 2$  lorsque (ii) est vérifiée et  $l = 1$  lorsque (i) ou (iii) sont vérifiées) les racines positives de (7.16). Nous posons  $\omega_l = \sqrt{\xi_l} > 0$ . Alors les  $\omega_l$  sont les seules solutions positives de (7.15). En utilisant les équations (7.13) et (7.14), nous obtenons, pour  $l = 1, 2$ ,

$$\cos(\phi(\omega_l) - \omega_l\tau) = \frac{-\omega_l^2 + k\delta}{\sqrt{(Ak + Bf'(\bar{N}))^2 + (A\omega_l)^2}},$$

et

$$\sin(\phi(\omega_l) - \omega_l\tau) = \frac{(k + \delta)\omega_l}{\sqrt{(Ak + Bf'(\bar{N}))^2 + (A\omega_l)^2}},$$

avec

$$\phi(\omega_l) = \arcsin \left( \frac{A\omega_l}{\sqrt{(Ak + Bf'(\bar{N}))^2 + (A\omega_l)^2}} \right).$$

En utilisant (7.15), on vérifie rapidement que

$$\left| \frac{-\omega_l^2 + k\delta}{\sqrt{(Ak + Bf'(\bar{N}))^2 + (A\omega_l)^2}} \right| \leq 1 \quad \text{et} \quad \left| \frac{(k + \delta)\omega_l}{\sqrt{(Ak + Bf'(\bar{N}))^2 + (A\omega_l)^2}} \right| \leq 1.$$

Nous définissons les suites  $\{\tau_{1,j}^l\}$  et  $\{\tau_{2,j}^l\}$ , positives, pour  $j \in \mathbb{N} \setminus \{0\}$  et  $l = 1, 2$ , par

$$\tau_{1,j}^l = \frac{1}{\omega_l} \left[ \phi(\omega_l) - \arcsin \left( \frac{(k + \delta)\omega_l}{\sqrt{(Ak + Bf'(\bar{N}))^2 + (A\omega_l)^2}} \right) + 2j\pi \right],$$

et

$$\tau_{2,j}^l = \frac{1}{\omega_l} \left[ \phi(\omega_l) + \arcsin \left( \frac{(k + \delta)\omega_l}{\sqrt{(Ak + Bf'(\bar{N}))^2 + (A\omega_l)^2}} \right) + (2j - 1)\pi \right].$$

Soit

$$\tau_0 = \tau_{j_0}^{l_0} := \min_{l=1,2; j \in \mathbb{N} \setminus \{0\}} \{\tau_{1,j}^l, \tau_{2,j}^l\} \quad \text{et} \quad \omega_0 = \omega_{l_0}. \quad (7.17)$$

**Lemme 7.2.3.** *Pour  $\tau = \tau_0$ ,  $\pm i\omega_0$  est une paire de valeurs propres imaginaires pures simples de (7.11). De plus,*

$$\left. \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_0} > 0 \quad \text{si et seulement si} \quad h'(\omega_0^2) > 0.$$

*Démonstration.* Considérons la branche de valeurs propres  $\lambda(\tau) = \nu(\tau) + i\omega(\tau)$ , telle que

$$\nu(\tau_0) = 0 \quad \text{et} \quad \omega(\tau_0) = \omega_0.$$

D'après (7.11), nous avons

$$\left[ 2\lambda + k + \delta + \left( \tau[A(\lambda + k) + Bf'(\bar{N})] - A \right) e^{-\lambda\tau} \right] \frac{d\lambda}{d\tau} = -\lambda[A(\lambda + k) + Bf'(\bar{N})]e^{-\lambda\tau}. \quad (7.18)$$

Si nous supposons, par contradiction, que  $\lambda(\tau_0)$  n'est pas une valeur propre simple de (7.11), nous obtenons

$$-i\omega_0[A(i\omega_0 + k) + Bf'(\bar{N})]e^{-i\omega_0\tau_0} = 0.$$

En séparant les parties réelles et imaginaires, nous aboutissons à

$$\begin{aligned} A\omega_0^2 \cos(\omega_0\tau_0) - \omega_0(Ak + Bf'(\bar{N})) \sin(\omega_0\tau_0) &= 0, \\ \omega_0(Ak + Bf'(\bar{N})) \cos(\omega_0\tau_0) + A\omega_0^2 \sin(\omega_0\tau_0) &= 0. \end{aligned} \quad (7.19)$$

Comme  $\omega_0 > 0$ , en utilisant (7.13) et (7.14), (7.19) devient

$$\begin{aligned} k + \delta &= 0, \\ \omega_0^2 &= k\delta. \end{aligned}$$

Comme  $k \geq 0$  et  $\delta \geq 0$  alors  $k = \delta = 0$ . D'où  $\omega_0 = 0$ , ce qui nous donne une contradiction. Nous en déduisons que  $i\omega_0$  est toujours une valeur propre simple de (7.11).

D'après (7.18), nous avons

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\lambda}{d\tau}\right)^{-1} &= \frac{2\lambda + k + \delta + \left(\tau[A(\lambda + k) + Bf'(\bar{N})] - A\right)e^{-\lambda\tau}}{-\lambda[A(\lambda + k) + Bf'(\bar{N})]e^{-\lambda\tau}}, \\ &= \frac{A - e^{\lambda\tau}(2\lambda + k + \delta)}{\lambda(A(\lambda + k) + Bf'(\bar{N}))} - \frac{\tau}{\lambda}. \end{aligned}$$

De plus, l'équation (7.11) entraîne

$$e^{\lambda\tau} = \frac{A(\lambda + k) + Bf'(\bar{N})}{(\lambda + k)(\lambda + \delta)}.$$

Donc

$$\begin{aligned} \text{sign} \left\{ \frac{d\text{Re}(\lambda)}{d\tau} \right\} \Big|_{\tau=\tau_0} &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left( \frac{d\lambda}{d\tau} \right)^{-1} \right\} \Big|_{\tau=\tau_0}, \\ &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left( \frac{A - e^{\lambda\tau}(2\lambda + k + \delta)}{\lambda(A(\lambda + k) + Bf'(\bar{N}))} \right) \right\} \Big|_{\tau=\tau_0}, \\ &= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left( \frac{A - e^{i\omega_0\tau_0}(2i\omega_0 + k + \delta)}{i\omega_0(A(i\omega_0 + k) + Bf'(N^*))} \right) \right\}, \\ &= \text{sign} \left\{ \frac{-A^2}{A^2\omega_0^2 + (Ak + Bf'(\bar{N}))^2} + \frac{(k + \delta)^2 + 2(\omega_0^2 - k\delta)}{(k + \delta)^2\omega_0^2 + (\omega_0^2 - k\delta)^2} \right\}. \end{aligned}$$

En utilisant (7.15), nous obtenons

$$(k + \delta)^2\omega_0^2 + (\omega_0^2 - k\delta)^2 = A^2\omega_0^2 + (Ak + Bf'(\bar{N}))^2.$$

Ainsi

$$\begin{aligned} \text{sign} \left\{ \frac{d\text{Re}(\lambda)}{d\tau} \right\} \Big|_{\tau=\tau_0} &= \text{sign} \left\{ \frac{2(\omega_0^2 - k\delta) + (k + \delta)^2 - A^2}{A^2\omega_0^2 + (Ak + Bf'(\bar{N}))^2} \right\}, \\ &= \text{sign} \{2\omega_0^2 + p\}, \\ &= \text{sign} \{h'(\omega_0^2)\}. \end{aligned}$$

Ceci conclut la démonstration. □

Ce résultat, ajouté à ceux des lemmes 7.2.1 et 7.2.2, nous permet d'obtenir le théorème suivant.

**Théorème 7.2.4.** *Supposons que  $k + \delta > A$  et  $k\delta > Ak + Bf'(\bar{N})$ .*

*Si la condition (iv) du lemme 7.2.2 est vérifiée, l'état d'équilibre  $(\bar{N}, \bar{E})$  est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$ .*

Si l'une des conditions (i) ou (ii) du lemme 7.2.2 est vérifiée, alors il existe une valeur critique  $\tau_0 > 0$ , définie par (7.17), telle que l'état d'équilibre  $(\bar{N}, \bar{E})$  est localement asymptotiquement stable lorsque  $\tau \in [0, \tau_0)$ , devient instable lorsque  $\tau \geq \tau_0$ , et une bifurcation de Hopf survient à  $(\bar{N}, \bar{E})$  lorsque  $\tau = \tau_0$ .

*Démonstration.* D'après le lemme 7.2.1, toutes les valeurs propres de (7.11) sont à parties réelles strictement négatives lorsque  $\tau = 0$ . Si la condition (iv) du lemme 7.2.2 est vérifiée, alors (7.11) ne possède aucune valeur propre imaginaire pure. En conséquence, comme toutes les valeurs propres de (7.11) sont à parties réelles négatives lorsque  $\tau = 0$ , le théorème de Rouché ([42], p.248) entraîne que toutes les valeurs propres de (7.11) sont à parties réelles négatives pour tout  $\tau \geq 0$ .

Supposons à présent que l'une ou l'autre des conditions (i) ou (ii) du lemme 7.2.2 est vérifiée. D'après le théorème de Rouché ([42], p.248), toutes les valeurs propres de (7.11) sont à parties réelles strictement négatives tant que  $\tau < \tau_0$ , où  $\tau_0$  est défini par (7.17). Ainsi,  $(\bar{N}, \bar{E})$  est localement asymptotiquement stable lorsque  $\tau \in [0, \tau_0)$ . Lorsque  $\tau = \tau_0$ , le lemme 7.2.3 entraîne que (7.11) possède une paire de valeurs propres imaginaires pures simples  $\pm i\omega_0$ . De plus, d'après (i) et (ii) (au lemme 7.2.2), nous avons  $h'(\omega_0^2) \neq 0$ . Par contradiction, supposons que

$$\frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau}(\tau) < 0,$$

pour  $\tau < \tau_0$  et  $\tau$  proche de  $\tau_0$ . Alors (7.11) possède une valeur propre  $\lambda(\tau) = \nu(\tau) + i\omega(\tau)$  telle que  $\nu(\tau) > 0$ . Ceci contredit le fait que les valeurs propres de (7.11) sont à parties réelles strictement négatives lorsque  $\tau < \tau_0$ . Nous obtenons donc

$$\left. \frac{d\operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau_0} > 0.$$

Cela entraîne l'existence d'une bifurcation de Hopf locale à  $(\bar{N}, \bar{E})$  lorsque  $\tau = \tau_0$ , et la démonstration est terminée.  $\square$

**Remarque 7.2.5.** Lorsque la condition (iii) du lemme 7.2.2 est vérifiée,  $(\bar{N}, \bar{E})$  est localement asymptotiquement stable tant que  $\tau \in [0, \tau_0)$ . Cependant, lorsque  $\tau = \tau_0$ , nous ne pouvons conclure à la stabilité ou l'instabilité de l'état d'équilibre. Dans ce cas,  $h'(\omega_0^2) = 0$  donc, d'après le lemme 7.2.3,  $(d\operatorname{Re}(\lambda)/d\tau)(\tau = \tau_0) = 0$ .

Avec des valeurs des paramètres vérifiant (7.8), nous obtenons, à la figure 7.1, qu'une bifurcation de Hopf survient à  $(N^*, E^*)$  lorsque  $\tau = 3.9$  jours, avec une période autour de 15 jours. Les solutions sont dessinées dans le plan  $(N, E)$  à la figure 7.2 : elles atteignent un cycle limite.

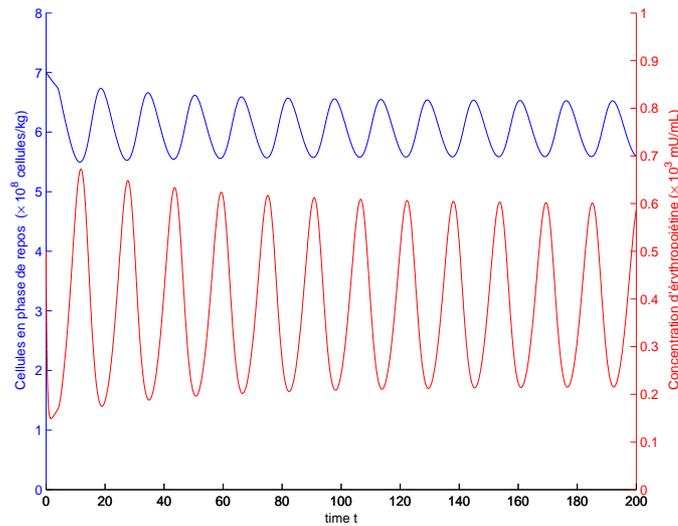


FIG. 7.1 – Les solutions  $N(t)$  (courbe bleue) et  $E(t)$  (courbe rouge) du système (7.2)–(7.3) sont tracées pour  $\tau = 3.9$  jours : une bifurcation de Hopf survient à  $(N^*, E^*)$  et des solutions périodiques, avec des périodes proches de 15 jours, apparaissent. Les valeurs des paramètres sont  $\delta = 0.05$ ,  $\beta_0 = 6.5$ ,  $\theta = 1.62 \times 10^8$ ,  $n = 3$  (voir [73, 98, 99]),  $k = 0.28$ ,  $a = 6570$ ,  $K = 0.0382$  et  $r = 6.96$  (voir [18]).

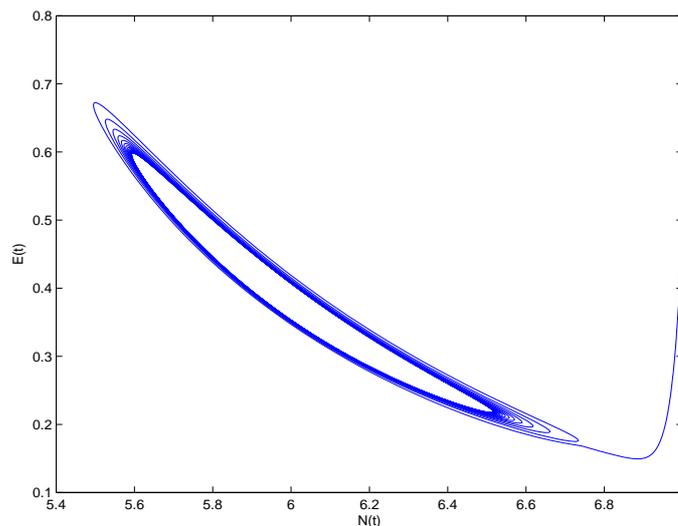


FIG. 7.2 – Pour les valeurs des paramètres identiques à celles de la figure 7.1, les solutions sont tracées dans le plan  $(N, E)$  : elles atteignent un cycle limite.

La fonction  $g$  utilisée dans les simulations numériques est une fonction d'efficacité,

$$g(N, E) = \beta_0 \frac{\theta^n E}{\theta^n + N^n},$$

avec  $\beta_0 > 0$ ,  $\theta \geq 0$  et  $n > 0$  donnés par les expériences (voir [73, 98, 99]). La fonction  $f$  est définie par (7.1).

**Corollaire 7.2.6.** *L'état d'équilibre  $(0, f(0)/k)$  du système (7.2)–(7.3) est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$  lorsque*

$$g\left(0, \frac{1}{k}f(0)\right) < \delta. \quad (7.20)$$

*et instable pour tout  $\tau \geq 0$  lorsque*

$$\delta \leq g\left(0, \frac{1}{k}f(0)\right).$$

*Démonstration.* Supposons tout d'abord que (7.20) est vérifiée. Alors, d'après la proposition 7.1.1,  $(0, f(0)/k)$  est l'unique état d'équilibre du système (7.2)–(7.3). Nous avons alors  $A = g(0, f(0)/k)$  et  $B = 0$ , et l'hypothèse (7.20) est équivalente à  $\delta > A$ .

Alors  $k + \delta > A$  et  $k\delta > Ak = Ak + Bf'(0)$ . De plus,  $q > 0$  et  $p > 0$ . Ainsi la condition (iv) du lemme 7.2.2 est satisfaite. D'après le théorème 7.2.4, nous obtenons la stabilité locale asymptotique de  $(0, f(0)/k)$  pour toutes les valeurs de  $\tau \geq 0$ .

Supposons à présent que  $\delta \leq g(0, f(0)/k)$ . Toujours d'après la proposition 7.1.1,  $(0, f(0)/k)$  est l'unique état d'équilibre du système (7.2)–(7.3), et nous obtenons  $A = g(0, f(0)/k)$  et  $B = 0$ . Nous avons donc  $A \geq \delta$ .

L'équation caractéristique (7.11) s'écrit

$$(\lambda + k)(\lambda + \delta - Ae^{-\lambda\tau}) = 0.$$

D'où  $\lambda = -k < 0$  ou  $\lambda + \delta = Ae^{-\lambda\tau}$ . Nous nous intéressons aux racines de cette dernière équation. En posant  $\mu = \lambda\tau$ , elle se réécrit

$$(\mu + \delta\tau)e^\mu - A\tau = 0.$$

D'après le théorème B.2.3, annexe B,  $\operatorname{Re}(\mu) < 0$  si et seulement si

$$\delta\tau > -1, \quad \delta\tau - A\tau > 0 \quad \text{et} \quad -A\tau < \zeta \sin(\zeta) - \delta\tau \cos(\zeta),$$

où  $\zeta \in (0, \pi)$  est solution de  $\zeta = -\delta\tau \tan(\zeta)$  (et  $\zeta = \pi/2$  si  $\delta\tau = 0$ ). Comme  $A \geq \delta$ ,  $\delta\tau - A\tau \leq 0$  pour tout  $\tau \geq 0$ . Nous en déduisons que  $\operatorname{Re}(\mu) \geq 0$  pour tout  $\tau \geq 0$  et l'état d'équilibre  $(0, f(0)/k)$  est instable pour tout  $\tau \geq 0$ .  $\square$

Nous avons obtenu l'existence de solutions périodiques qui déstabilisent un état d'équilibre non-trivial pour un nouveau modèle d'érythropoïèse, mettant en avant l'existence de solutions oscillantes. Ces oscillations nous laissent envisager la description de maladies hématologiques cycliques liées aux globules rouges (l'anémie hémolytique auto-immune par exemple). Cependant, avec le peu de données expérimentales que nous avons pu utiliser pour déterminer les paramètres du modèle (7.2)–(7.3), nous n'arrivons pas à simuler des solutions qui correspondraient à ce qui est observé lors d'une anémie hémolytique auto-immune.

Dans la section suivante, nous établissons un nouveau modèle, plus général cette fois, décrivant la régulation de l'hématopoïèse sous l'action de facteurs de croissance. Bien que cette hypothèse s'avère limitative, nous supposons toujours que le cycle cellulaire est constant. En revanche, nous ajoutons au modèle la population de cellules en circulation dans le sang, car c'est cette population qui agit sur la production de facteurs de croissance, et non pas directement la population de cellules souches hématopoïétiques. Nous faisons aussi la distinction, au sein des cellules souches hématopoïétiques, entre les cellules proliférantes et les cellules au repos. Les résultats que nous obtenons améliorent ceux obtenus ci-dessus.

### 7.3 Un deuxième modèle de régulation de l'hématopoïèse

Nous considérons une population de cellules souches hématopoïétiques divisée en deux groupes : les cellules proliférantes et les cellules au repos, ou cellules quiescentes. L'existence d'une phase de repos dans le cycle cellulaire est en partie due aux travaux de Burns et Tannock [30]. Les cellules quiescentes représentent la majorité des cellules souches hématopoïétiques (environ 90%). Les cellules proliférantes sont condamnées à se diviser, lors de la mitose, après avoir, notamment, synthétisé de l'ADN. Après s'être divisées, les cellules en phase de prolifération entrent en phase de repos.

Nous notons  $Q(t)$  et  $P(t)$  les populations de cellules quiescentes et proliférantes au temps  $t$ . Dans la phase de repos, les cellules meurent, avec un taux  $\delta$ , ou se différencient en cellules matures qui entrent dans la circulation, avec un taux  $g(Q)/Q$ . La fonction  $g$  est supposée croissante avec  $g(0) = 0$ , car aucune cellule ne peut devenir mature s'il n'y a pas de cellule souche hématopoïétique, et de classe  $\mathcal{C}^1$ . Nous supposons de plus que la fonction  $Q \mapsto g(Q)/Q$  est croissante pour  $Q \geq 0$ , ce qui est équivalent à

$$0 \leq g'(0) \leq \frac{g(Q)}{Q} \leq g'(Q) \quad \text{pour } Q > 0. \quad (7.21)$$

Cela implique, en particulier, que  $g$  est croissante et  $\lim_{Q \rightarrow +\infty} g(Q) = +\infty$ .

Les cellules au repos sont aussi introduites en phase de prolifération à n'importe

quel moment de leur vie, pour assurer le renouvellement des générations, avec un taux  $\beta$ . Ce dernier est habituellement supposé dépendant de la population totale de cellules quiescentes [73, 106]. Cependant, la production des cellules sanguines matures (celles qui circulent dans le sang) est aussi déterminée par l'action de facteurs de croissance agissant sur la population de cellules souches hématopoïétiques : les facteurs de croissance déclenchent la différenciation et la maturation des cellules hématopoïétiques à travers la population de cellules souches. Ainsi, nous faisons aussi dépendre  $\beta$  de la concentration en facteurs de croissance. Nous supposons que  $\beta$  est de classe  $\mathcal{C}^1$ . Dans le cas particulier de l'érythropoïèse,  $\beta$  est une fonction croissante de la concentration d'érythropoïétine, car l'érythropoïétine augmente la production de globules rouges. Nous supposons donc que  $\beta$  est une fonction croissante de la concentration en facteur de croissance, avec  $\beta(Q, 0) = 0$ , et décroissante par rapport à la population de cellules au repos (voir [73]).

Dans la phase de prolifération, les cellules peuvent être éliminées par apoptose avec un taux  $\gamma$ , constant et positif.

Les équations modélisant la différenciation des cellules souches hématopoïétiques dans la moëlle osseuse sont alors

$$\begin{aligned} \frac{dQ}{dt}(t) &= -\delta Q(t) - g(Q(t)) - \beta(Q(t), E(t))Q(t) \\ &\quad + 2e^{-\gamma\tau}\beta(Q(t-\tau), E(t-\tau))Q(t-\tau), \end{aligned} \quad (7.22)$$

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt}(t) &= -\gamma P(t) + \beta(Q(t), E(t))Q(t) \\ &\quad - e^{-\gamma\tau}\beta(Q(t-\tau), E(t-\tau))Q(t-\tau), \end{aligned} \quad (7.23)$$

où  $E(t)$  est la concentration en facteur de croissance au temps  $t$ . Le paramètre  $\tau > 0$  décrit la durée moyenne du cycle cellulaire. Le dernier terme dans l'équation (7.22) représente l'apport cellulaire provenant de la division des cellules proliférantes. Il s'agit en fait de cellules au repos introduites en phase de prolifération une génération plus tôt. Le facteur 2 décrit la division de chaque cellule proliférante en deux cellules filles.

A la fin de leur développement, les précurseurs donnent naissance aux cellules matures, qui entrent dans la circulation sanguine. Nous notons  $M(t)$  la population de cellules du sang en circulation. Ces cellules proviennent uniquement de cellules en phase de repos. Elles sont dégradées, dans le flot sanguin, avec un taux  $\mu \geq 0$ . En moyenne, les globules rouges vivent 120 jours, les plaquettes une semaine et les globules blancs quelques heures seulement. Ces cellules sont produites en continu, ce qui contribue à la complexité de l'hématopoïèse. La population de cellules matures vérifie l'équation différentielle

$$\frac{dM}{dt}(t) = -\mu M(t) + g(Q(t)).$$

La concentration en facteurs de croissance est gouvernée par une équation différentielle avec un feedback négatif explicite. Ce feedback décrit le contrôle exercé par la moëlle

osseuse sur la production de facteurs de croissance. Il agit par le biais des cellules circulant dans le sang : plus il y a de cellules en circulation, moins la libération des facteurs de croissance est importante. Nous notons  $f$  ce feedback. Il dépend de la population de cellules en circulation  $M$ , et il est positif et croissant. Alors

$$\frac{dE}{dt}(t) = -kE(t) + f(M(t)),$$

où  $k \geq 0$  est le taux de dégradation du facteur de croissance. En fait, l'action des cellules matures sur la production de facteurs de croissance n'est pas immédiate : elle est légèrement retardée, mais ce délai est négligeable devant la durée du cycle cellulaire, c'est pourquoi nous ne le mentionnons pas.

Remarquons que le système (7.22)–(7.23) n'est pas couplé : la population de cellules proliférantes n'est pas nécessaire pour décrire le processus d'hématopoïèse car la production de cellules matures ne dépend que des cellules souches au repos. Nous nous concentrons donc sur les équations

$$\begin{cases} \frac{dQ}{dt}(t) = -[\delta - \beta(Q(t), E(t))]Q(t) - g(Q(t)) \\ \quad + 2e^{-\gamma\tau}\beta(Q(t-\tau), E(t-\tau))Q(t-\tau), \\ \frac{dM}{dt}(t) = -\mu M(t) + g(Q(t)), \\ \frac{dE}{dt}(t) = -kE(t) + f(M(t)). \end{cases} \quad (7.24)$$

Notons tout d'abord que les solutions  $Q(t)$ ,  $M(t)$  et  $E(t)$  du système (7.24) sont positives.

Supposons par contradiction qu'il existe  $t_0 > 0$  et  $\varepsilon > 0$  tels que  $Q(t) > 0$  pour  $t < t_0$ ,  $Q(t_0) = 0$  et  $Q(t) < 0$  pour  $t \in (t_0, t_0 + \varepsilon)$ . Alors, comme  $g(0) = 0$ ,

$$\frac{dQ}{dt}(t_0) = 2e^{-\gamma\tau}\beta(Q(t_0 - \tau), E(t_0 - \tau))Q(t_0 - \tau) > 0.$$

Ceci entraîne une contradiction. Nous en déduisons que  $Q(t)$  est positive. Les fonctions  $g$  et  $f$  étant positives, nous obtenons, de façon similaire, que  $M(t)$  et  $E(t)$  sont positives.

Ensuite, nous pouvons aussi noter que les solutions de (7.24) sont bornées lorsque  $\delta + g'(0) > 0$ .

Nous nous intéressons en premier à la solution  $E(t)$ . En utilisant une formule classique de variation de la constante, nous obtenons, pour  $t \geq 0$ ,

$$E(t) = e^{-kt}E(0) + e^{-kt} \int_0^t e^{ks} f(M(s)) ds.$$

La fonction  $f$  étant décroissante et bornée, nous en déduisons

$$E(t) \leq e^{-kt}E(0) + \frac{f(0)}{k}(1 - e^{-kt}).$$

Ainsi, si  $E(0) \leq f(0)/k$ , alors  $E(t) \leq f(0)/k$  et, si  $f(0)/k < E(0)$ , alors  $E(t) \leq E(0)$ . Par conséquent,  $E(t)$  est bornée.

Nous nous intéressons à présent à la solution  $Q(t)$ . Si  $Q$  est bornée, l'application  $t \mapsto g(Q(t))$  est bornée et nous obtenons donc que  $M(t)$  est aussi bornée, par des arguments similaires à ceux utilisés pour le cas ci-dessus.

Soit  $C > 0$  une borne de  $E$  et supposons que  $\lim_{Q \rightarrow \infty} \beta(Q, E) = 0$ , pour tout  $E \geq 0$ , et que  $\delta + g'(0) > 0$ . Si  $2e^{-\gamma\tau}\beta(0, C) \geq \delta + g'(0)$ , alors, comme l'application  $Q \mapsto \beta(Q, E)$  est décroissante et tend vers zéro à l'infini, il existe  $Q_0 \geq 0$  tel que  $2e^{-\gamma\tau}\beta(Q_0, C) = \delta + g'(0)$  et  $2e^{-\gamma\tau}\beta(Q, C) < \delta + g'(0)$  pour  $Q > Q_0$ . Si  $2e^{-\gamma\tau}\beta(0, C) > \delta + g'(0)$  alors ce résultat est vrai pour  $Q_0 = 0$ .

Nous posons alors

$$Q_1 := 2e^{-\gamma\tau} \frac{\beta(0, C)Q_0}{\delta + g'(0)}.$$

Soit  $Q \geq Q_1$  fixé, et soit  $0 \leq y \leq Q$ . Si  $y \leq Q_0$ , alors

$$2e^{-\gamma\tau}\beta(y, C)y \leq 2e^{-\gamma\tau}\beta(0, C)Q_0 = (\delta + g'(0))Q_1 \leq (\delta + g'(0))Q.$$

D'un autre coté, si  $y > Q_0$ ,

$$2e^{-\gamma\tau}\beta(y, C)y < (\delta + g'(0))y < (\delta + g'(0))Q.$$

Ainsi

$$2e^{-\gamma\tau} \max_{0 \leq y \leq Q} \beta(y, C)y \leq (\delta + g'(0))Q, \quad \text{pour } Q \geq Q_1.$$

Supposons à présent, par contradiction, que  $\limsup Q(t) = +\infty$ . Alors il existe  $t_0 > \tau$  tel que

$$Q(t) \leq Q(t_0), \quad \text{for } t \in [t_0 - \tau, t_0], \quad \text{et} \quad Q(t_0) > Q_1.$$

La fonction  $E \mapsto \beta(Q, E)$  étant croissante, nous obtenons, d'après (7.21),

$$Q'(t_0) \leq g'(0)Q(t_0) - g(Q(t_0)) - \beta(Q(t_0), E(t_0))Q(t_0) < 0.$$

Ceci contredit notre hypothèse, donc  $Q$  est bornée.

Ces résultats sont énoncés dans la proposition suivante.

**Proposition 7.3.1.** *Supposons que  $\lim_{Q \rightarrow \infty} \beta(Q, E) = 0$ , pour tout  $E \geq 0$ , et que  $\delta + g'(0) > 0$ . Alors les solutions du système (7.24) sont bornées.*

Une solution  $(\bar{Q}, \bar{M}, \bar{E})$  du système (7.24) est un état d'équilibre si

$$\frac{d\bar{Q}}{dt} = \frac{d\bar{M}}{dt} = \frac{d\bar{E}}{dt} = 0,$$

c'est-à-dire

$$\begin{cases} \delta\bar{Q} + g(\bar{Q}) &= (2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta(\bar{Q}, \bar{E})\bar{Q}, \\ \mu\bar{M} &= g(\bar{Q}), \\ k\bar{E} &= f(\bar{M}). \end{cases} \quad (7.25)$$

Remarquons que cela n'aurait pas de sens de supposer que les taux  $\mu$  et  $k$  peuvent être nuls, parce que la population ne peut pas croître indéfiniment et les facteurs de croissance sont nécessairement dégradés dans la circulation sanguine. Nous supposons donc que  $\mu > 0$  et  $k > 0$ .

Comme  $g(0) = 0$ , on peut remarquer immédiatement que  $(0, 0, f(0)/k)$  est toujours un état d'équilibre de (7.24), que nous appellerons *état d'équilibre trivial* dans la suite. Il correspond à l'extinction de la population cellulaire avec une saturation du facteur de croissance.

A partir de maintenant et dans la suite de ce chapitre, nous supposons que

$$\lim_{Q \rightarrow +\infty} \beta\left(Q, \frac{1}{k}f\left(\frac{1}{\mu}g(Q)\right)\right) = 0.$$

Comme  $\lim_{Q \rightarrow +\infty} g(Q) = +\infty$  et  $\lim_{M \rightarrow +\infty} f(M) = 0$ , cette propriété est vérifiée si  $\beta(Q, 0) = 0$ , pour tout  $Q \geq 0$ , ou si  $\lim_{Q \rightarrow +\infty} \beta(Q, E) = 0$ , pour tout  $E \geq 0$ .

Supposons que (7.24) possède un état d'équilibre non-trivial positif  $(Q^*, M^*, E^*)$ , c'est-à-dire  $Q^* > 0$ ,  $M^* > 0$  et  $E^* > 0$  vérifient (7.25). Alors

$$(2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta(Q^*, E^*) = \delta + \frac{g(Q^*)}{Q^*}, \quad M^* = \frac{1}{\mu}g(Q^*) \quad \text{et} \quad E^* = \frac{1}{k}f(M^*). \quad (7.26)$$

Il faut nécessairement que

$$2e^{-\gamma\tau} - 1 > 0,$$

ce qui est équivalent à

$$\tau < \frac{\ln(2)}{\gamma}. \quad (7.27)$$

Nous supposons que la condition (7.27) est vérifiée. Comme  $Q^* > 0$  et

$$E^* = \frac{1}{k}f(M^*) = \frac{1}{k}f\left(\frac{1}{\mu}g(Q^*)\right),$$

nous devons avoir

$$(2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta\left(Q^*, \frac{1}{k}f\left(\frac{1}{\mu}g(Q^*)\right)\right) = \delta + \frac{g(Q^*)}{Q^*}. \quad (7.28)$$

Nous définissons

$$\tilde{\beta}(Q) := \beta\left(Q, \frac{1}{k}f\left(\frac{1}{\mu}g(Q)\right)\right). \quad (7.29)$$

Comme  $f$  est décroissante,  $g$  croissante et  $\beta(Q, E)$  est décroissante par rapport à  $Q$  et croissante par rapport à  $E$ , nous obtenons

$$\tilde{\beta}'(Q) = \frac{\partial \beta}{\partial Q} \left( Q, \frac{1}{k} f \left( \frac{G}{\mu} Q \right) \right) + \frac{g'(Q)}{k\mu} f' \left( \frac{1}{\mu} g(Q) \right) \frac{\partial \beta}{\partial E} \left( Q, \frac{1}{k} f \left( \frac{1}{\mu} g(Q) \right) \right) < 0.$$

Ainsi  $\tilde{\beta}$  est décroissante, et

$$\tilde{\beta}(0) = \beta \left( 0, \frac{1}{k} f(0) \right) \quad \text{et} \quad \lim_{Q \rightarrow +\infty} \tilde{\beta}(Q) = 0.$$

Enfin, d'après (7.21), la fonction  $Q \mapsto \delta + g(Q)/Q$  est croissante. L'équation (7.28) possède donc une solution strictement positive, unique, si et seulement si

$$\delta + g'(0) < (2e^{-\gamma\tau} - 1) \beta \left( 0, \frac{1}{k} f(0) \right). \quad (7.30)$$

Nous résumons ces résultats dans la proposition qui suit.

**Proposition 7.3.2.** *Supposons que  $\mu > 0$  et  $k > 0$ .*

(i) *Si*

$$\delta + g'(0) > (2e^{-\gamma\tau} - 1) \beta \left( 0, \frac{1}{k} f(0) \right), \quad (7.31)$$

*alors le système (7.24) possède un unique état d'équilibre  $(0, 0, f(0)/k)$ .*

(ii) *Si la condition (7.30) est vérifiée, alors le système (7.24) possède deux états d'équilibre : un état d'équilibre trivial  $(0, 0, f(0)/k)$  et un état d'équilibre non-trivial positif  $(Q^*, M^*, E^*)$ , où  $Q^*$  est l'unique solution positive de (7.28),  $M^* = g(Q^*)/\mu$  et  $E^* = f(M^*)/k$ .*

La proposition ci-dessus indique que le système (7.24) subit une bifurcation transcritique lorsque  $\delta + g'(0) = (2e^{-\gamma\tau} - 1) \beta(0, f(0)/k)$ . L'état d'équilibre trivial  $(0, 0, f(0)/k)$  correspondant, d'un point de vue biologique, à l'extinction de la population avec une saturation en facteurs de croissance, ce n'est pas l'état d'équilibre le plus intéressant. Il décrit une situation pathologique qui peut conduire à la mort sans traitement du patient. Nous ne nous intéressons donc qu'à la stabilité locale de l'autre état d'équilibre,  $(Q^*, M^*, E^*)$ . Il est facile de vérifier que la condition (7.30), qui assure l'existence de ce second état d'équilibre, est équivalente à

$$\delta + g'(0) < \beta \left( 0, \frac{f(0)}{k} \right) \quad \text{et} \quad 0 \leq \tau < \tau_{max} := \frac{1}{\gamma} \ln \left( \frac{2\beta \left( 0, \frac{f(0)}{k} \right)}{\delta + g'(0) + \beta \left( 0, \frac{f(0)}{k} \right)} \right). \quad (7.32)$$

On peut remarquer qu'en utilisant le théorème des fonctions implicites il est facile de montrer que les états d'équilibre  $Q^*$ ,  $M^*$  et  $E^*$  sont de classe  $\mathcal{C}^1$  par rapport à la durée du cycle cellulaire  $\tau$ . De plus,  $Q^*$  et  $M^*$  sont des fonctions décroissantes de  $\tau$  et  $E^*$  est une fonction croissante de  $\tau$ , avec  $\lim_{\tau \rightarrow \tau_{max}} (Q^*(\tau), M^*(\tau), E^*(\tau)) = (0, 0, f(0)/k)$ .

## 7.4 Analyse de la stabilité locale et bifurcation de Hopf

Nous nous intéressons à l'étude de la stabilité de l'état d'équilibre  $(Q^*, M^*, E^*)$ , unique solution de (7.26). Nous assumons donc, à travers cette section, que  $\mu > 0$ ,  $k > 0$  et que la condition (7.32) est vérifiée.

Nous nous concentrons sur la stabilité locale de  $(Q^*, M^*, E^*)$ . Le retard étant souvent perçu comme un facteur de déstabilisation (voir Metz et Dickmann [88], Fortin et Mackey [52]), nous effectuons notre analyse par rapport à ce paramètre,  $\tau$ , qui décrit la longueur du cycle cellulaire. Nous rappelons que  $Q^*$ ,  $M^*$  et  $E^*$  vérifient (7.26).

Nous linéarisons le système (7.24) autour de  $(Q^*, M^*, E^*)$ . Nous posons pour cela

$$q(t) = Q(t) - Q^*, \quad m(t) = M(t) - M^* \quad \text{et} \quad e(t) = E(t) - E^*.$$

Le système linéarisé est

$$\begin{cases} \frac{dq}{dt}(t) = -Aq(t) + Bq(t - \tau) - Ce(t) + De(t - \tau), \\ \frac{dm}{dt}(t) = -\mu m(t) + Gq(t), \\ \frac{de}{dt}(t) = -ke(t) - Hm(t), \end{cases} \quad (7.33)$$

où les coefficients réels  $A, B, C, D, G$  et  $H$  sont définis par

$$\begin{aligned} A &= \delta + g'(Q^*) + \beta(Q^*, E^*) + \beta'_1(Q^*, E^*)Q^*, \\ B &= 2e^{-\gamma\tau} [\beta(Q^*, E^*) + \beta'_1(Q^*, E^*)Q^*], \\ C &= \beta'_2(Q^*, E^*)Q^* > 0, \\ D &= 2e^{-\gamma\tau} \beta'_2(Q^*, E^*)Q^* > 0, \\ G &= g'(Q^*) > 0, \\ H &= -f'(M^*) > 0. \end{aligned} \quad (7.34)$$

Notons que ces coefficients dépendent, explicitement ou pas, du paramètre  $\tau$ , à travers les solutions stationnaires  $Q^*$ ,  $M^*$  et  $E^*$ . Nous ne mentionnons cependant pas cette dépendance lorsque nous écrivons les coefficients. De plus, d'après les hypothèses sur  $\beta$ ,  $g$  et  $f$ , les coefficients  $C$ ,  $D$ ,  $G$  et  $H$  sont strictement positifs.

Dans les définitions ci-dessus, nous avons utilisé les notations

$$\beta'_1(Q, E) := \frac{\partial \beta}{\partial Q}(Q, E) \quad \text{et} \quad \beta'_2(Q, E) := \frac{\partial \beta}{\partial E}(Q, E).$$

Remarquons enfin que

$$A - B = g'(Q^*) - \frac{g(Q^*)}{Q^*} - (2e^{-\gamma\tau} - 1) \beta'_1(Q^*, E^*)Q^* \geq 0$$

et

$$D - C = (2e^{-\gamma\tau} - 1) \beta'_2(Q^*, E^*)Q^* > 0.$$

Le système (7.33) s'écrit

$$\frac{dX}{dt}(t) = \mathcal{A}_1 X(t) + \mathcal{A}_2 X(t - \tau),$$

avec

$$X(t) = \begin{pmatrix} q(t) \\ m(t) \\ e(t) \end{pmatrix}, \quad \mathcal{A}_1 = \begin{pmatrix} -A & 0 & -C \\ G & -\mu & 0 \\ 0 & -H & -k \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad \mathcal{A}_2 = \begin{pmatrix} B & 0 & D \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

L'équation caractéristique de (7.33) est ainsi donnée par

$$\det(\lambda I - \mathcal{A}_1 - \mathcal{A}_2 e^{-\lambda\tau}) = 0,$$

c'est-à-dire

$$(\lambda + \mu)(\lambda + k) (\lambda + A - B e^{-\lambda\tau}) - GH (C - D e^{-\lambda\tau}) = 0. \quad (7.35)$$

Nous rappelons le résultat suivant : la solution triviale du système (7.33) est asymptotiquement stable si toutes les valeurs propres de (6.7) sont à parties réelles négatives, et la stabilité n'est perdue que si des valeurs propres traversent l'axe des imaginaires de la gauche vers la droite, ou de la droite vers la gauche, c'est-à-dire si des valeurs propres imaginaires pures apparaissent.

**Remarque 7.4.1.** *Si nous linéarisons le système (7.24) autour de son état d'équilibre trivial  $(0, 0, f(0)/k)$ , nous obtenons*

$$\begin{aligned} A &= \delta + g'(0) + \beta(0, f(0)/k) > 0, & D &= 0, \\ B &= 2e^{-\gamma\tau} \beta(0, f(0)/k) > 0, & G &= g'(0) > 0, \\ C &= 0, & H &= -f'(0) > 0. \end{aligned}$$

L'équation caractéristique (6.7) du système linéarisé autour de l'état d'équilibre trivial devient donc

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

Il s'en suit que  $\lambda = -\mu < 0$ ,  $\lambda = -k < 0$  ou

$$\lambda + A - B e^{-\lambda\tau} = 0. \quad (7.36)$$

En étudiant le signe des parties réelles des valeurs propres de (7.36), nous obtenons la proposition suivante, qui traite de la stabilité locale asymptotique de l'état d'équilibre trivial du système (7.24).

**Proposition 7.4.2.** *Supposons que  $\mu > 0$  et  $k > 0$ . Si la condition (7.31) est vérifiée, alors l'état d'équilibre trivial du système (7.24) est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$ , et si la condition (7.30) est vérifiée, alors il est instable pour tout  $\tau \geq 0$ .*

*Démonstration.* Remarquons tout d'abord que, lorsque  $\tau = 0$ ,  $\lambda = B - A$  donc  $\lambda > 0$  si (7.30) est vérifiée et  $\lambda < 0$  si (7.31) est vérifiée.

Soit  $\tau > 0$  fixé. En posant  $\nu = \lambda\tau$ , l'équation caractéristique (7.36) est équivalente à

$$(\nu + A\tau)e^\nu - B\tau = 0.$$

D'après [61], nous savons que  $\operatorname{Re}(\nu) < 0$  si et seulement si

$$A\tau > -1, \quad A\tau - B\tau > 0, \quad \text{et} \quad B\tau < \zeta \sin(\zeta) - A\tau \cos(\zeta),$$

où  $\zeta$  est l'unique solution de l'équation

$$\zeta = -A\tau \tan(\zeta), \quad \zeta \in (0, \pi).$$

Comme  $A > 0$  et  $\tau > 0$ , la condition  $A\tau > -1$  est satisfaite.

Si nous supposons que la condition (7.31) est vérifiée, alors  $A > B$  donc  $A\tau - B\tau > 0$ . Par contradiction, supposons que  $B\tau > \zeta \sin(\zeta) - A\tau \cos(\zeta)$ . Alors, d'après la définition de  $\zeta$ ,

$$B\tau > -\frac{A\tau}{\cos(\zeta)}.$$

Comme  $A > B > 0$ , il s'en suit que

$$1 > -\frac{1}{\cos(\zeta)}.$$

Par conséquent,  $\cos(\zeta) > 0$  et  $\zeta \in (0, \pi/2)$ . Nous en déduisons que  $\tan(\zeta) > 0$  donc

$$-A\tau \tan(\zeta) < 0 < \zeta.$$

Ceci aboutit à une contradiction. Donc  $B\tau < \zeta \sin(\zeta) - A\tau \cos(\zeta)$ , et toutes les valeurs propres de (7.36) sont à parties réelles négatives. L'état d'équilibre trivial est alors localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau > 0$ .

Supposons à présent que la condition (7.30) est vérifiée. Alors  $A < B$  et  $A\tau - B\tau < 0$ . Ainsi, pour tout  $\tau > 0$ , l'équation (7.36) possède des valeurs propres à parties réelles positives et l'état d'équilibre trivial est instable.  $\square$

Les résultats ci-dessus indiquent que l'état d'équilibre trivial du système (7.24) est localement asymptotiquement stable lorsque c'est le seul état d'équilibre et instable dès que le second état d'équilibre, non-trivial, apparaît. Lorsque la bifurcation trans-critique

survient, c'est-à-dire lorsque les deux états d'équilibre coïncident, l'état d'équilibre trivial est stable.

Nous revenons à présent à l'étude de la stabilité locale asymptotique de l'état d'équilibre non-trivial  $(Q^*, M^*, E^*)$  du système (7.24).

L'équation (7.35) se met sous la forme

$$P(\lambda, \tau) + Q(\lambda, \tau)e^{-\lambda\tau} = 0, \quad (7.37)$$

avec

$$\begin{aligned} P(\lambda, \tau) &= \lambda^3 + a_1(\tau)\lambda^2 + a_2(\tau)\lambda + a_3(\tau), \\ Q(\lambda, \tau) &= a_4(\tau)\lambda^2 + a_5(\tau)\lambda + a_6(\tau), \end{aligned}$$

où

$$\begin{aligned} a_1(\tau) &= \mu + k + A, & a_4(\tau) &= -B, \\ a_2(\tau) &= \mu k + A(\mu + k), & a_5(\tau) &= -B(\mu + k), \\ a_3(\tau) &= \mu k A - GHC, & a_6(\tau) &= -B\mu k + GH D. \end{aligned}$$

Nous pouvons vérifier que pour tout  $\tau \in [0, \tau_{max})$

$$a_1(\tau) + a_4(\tau) = \mu + k + A - B > 0,$$

$$a_2(\tau) + a_5(\tau) = \mu k + (A - B)(\mu + k) > 0,$$

et

$$a_3(\tau) + a_6(\tau) = \mu k(A - B) + GH(D - C) > 0.$$

Dans la suite, nous retiendrons que

$$a_i(\tau) + a_{i+3}(\tau) > 0 \quad \text{pour } i = 1, 2, 3. \quad (7.38)$$

Nous examinons tout d'abord le cas  $\tau = 0$ . Ce cas est important car il peut être nécessaire que l'état d'équilibre non-trivial de (7.24) soit stable lorsque  $\tau = 0$  pour obtenir la stabilité locale pour toutes les valeurs du retard, ou bien pour déterminer une valeur critique qui pourrait déstabiliser l'état d'équilibre (voir théorème 7.4.7).

Lorsque  $\tau = 0$ , l'équation caractéristique (7.37) s'écrit

$$\lambda^3 + [a_1(0) + a_4(0)]\lambda^2 + [a_2(0) + a_5(0)]\lambda + a_3(0) + a_6(0) = 0. \quad (7.39)$$

D'après le critère de Routh-Hurwitz, les valeurs propres de (7.39) sont toutes à parties réelles strictement négatives si et seulement si

$$a_1(0) + a_4(0) > 0,$$

$$a_3(0) + a_6(0) > 0,$$

et

$$[a_1(0) + a_4(0)][a_2(0) + a_5(0)] > a_3(0) + a_6(0). \quad (7.40)$$

D'après (7.38), les valeurs propres de (7.39) sont donc à parties réelles strictement négatives si et seulement si (7.40) est vérifiée.

**Proposition 7.4.3.** *Lorsque  $\tau = 0$ , l'état d'équilibre non-trivial  $(Q^*, M^*, E^*)$  de (7.24) est localement asymptotiquement stable si et seulement si*

$$(\mu + k)[\mu k + (A - B)(\mu + k + A - B)] > GH(D - C), \quad (7.41)$$

où les coefficients  $A, B, C, D, G$  et  $H$  sont donnés par (7.34).

Dans la suite, nous cherchons à déterminer des conditions pour l'existence de valeurs propres imaginaires pures  $\lambda = i\omega$ ,  $\omega \in \mathbb{R}$ , de (7.37). L'équation (7.37) a la forme d'un polynôme exponentiel de degré trois en  $\lambda$ . En 2001, Ruan et Wei [103] ont déterminé des conditions suffisantes pour l'existence de racines pour une telle équation, mais seulement dans le cas où les coefficients des polynômes  $P$  et  $Q$  ne dépendent pas du paramètre  $\tau$ , c'est-à-dire lorsque l'équation (7.37) s'écrit  $P(\lambda) + Q(\lambda)e^{-\lambda\tau} = 0$ . Comme tous les coefficients de  $P$  et  $Q$  dépendent de  $\tau$ , nous ne pouvons appliquer directement leurs résultats pour conclure. En 2002, Beretta et Kuang [20] ont établi un critère géométrique pour l'existence de valeurs propres imaginaires pures d'une équation caractéristique dont les coefficients dépendent du retard. Nous allons appliquer leurs résultats à (7.37) afin d'obtenir des résultats de stabilité pour (7.33). Dans la suite, nous utilisons les mêmes notations que Beretta et Kuang [20] pour ne pas compliquer la lecture.

Nous devons tout d'abord vérifier les propriétés suivantes, pour tout  $\tau \in [0, \tau_{max})$  :

- (i)  $P(0, \tau) + Q(0, \tau) \neq 0$ ;
- (ii)  $P(i\omega, \tau) + Q(i\omega, \tau) \neq 0$ ;
- (iii)  $\limsup \left\{ \left| \frac{Q(\lambda, \tau)}{P(\lambda, \tau)} \right| ; |\lambda| \rightarrow \infty, \operatorname{Re} \lambda \geq 0 \right\} < 1$ ;
- (iv)  $F(\omega, \tau) := |P(i\omega, \tau)|^2 - |Q(i\omega, \tau)|^2$  possède un nombre fini de racines.

Les propriétés (i), (ii) et (iii) sont facilement vérifiées. Soit  $\tau \in [0, \tau_{max})$ . En utilisant (7.38), un calcul simple nous permet d'obtenir

$$P(0, \tau) + Q(0, \tau) = a_3(\tau) + a_6(\tau) > 0.$$

De plus,

$$P(i\omega, \tau) + Q(i\omega, \tau) = [-(a_1(\tau) + a_4(\tau))\omega^2 + a_3(\tau) + a_6(\tau)] + i[-\omega^3 + (a_2(\tau) + a_5(\tau))\omega],$$

donc (ii) est vraie. Enfin,

$$\left| \frac{Q(\lambda, \tau)}{P(\lambda, \tau)} \right|_{|\lambda| \rightarrow \infty} \sim \left| \frac{a_4(\tau)}{\lambda} \right|,$$

et (iii) est aussi vérifiée.

Définissons maintenant  $F$  comme en (iv). Comme

$$|P(i\omega, \tau)|^2 = \omega^6 + [a_1^2(\tau) - 2a_2(\tau)] \omega^4 + [a_2^2(\tau) - 2a_1(\tau)a_3(\tau)] \omega^2 + a_3^2(\tau)$$

et

$$|Q(i\omega, \tau)|^2 = a_4^2(\tau)\omega^4 + [a_5^2(\tau) - 2a_4(\tau)a_6(\tau)] \omega^2 + a_6^2(\tau),$$

alors

$$F(\omega, \tau) = \omega^6 + b_1(\tau)\omega^4 + b_2(\tau)\omega^2 + b_3(\tau),$$

avec

$$b_1(\tau) = a_1^2(\tau) - 2a_2(\tau) - a_4^2(\tau),$$

$$b_2(\tau) = a_2^2(\tau) + 2a_4(\tau)a_6(\tau) - 2a_1(\tau)a_3(\tau) - a_5^2(\tau),$$

$$b_3(\tau) = a_3^2(\tau) - a_6^2(\tau).$$

On peut voir que

$$b_1(\tau) = \mu^2 + k^2 + A^2 - B^2,$$

et

$$b_2(\tau) = \mu^2 k^2 + (A^2 - B^2)(\mu^2 + k^2) + 2GH[C(\mu + k + A) - BD],$$

$$b_3(\tau) = \mu^2 k^2 (A^2 - B^2) + G^2 H^2 (C^2 - D^2) + 2\mu k GH (BD - AC),$$

où les coefficients  $A, B, C, D, G$  et  $H$  sont définis par (7.34). La propriété (iv) est ainsi satisfaite.

Supposons à présent que  $\lambda = i\omega$ ,  $\omega \in \mathbb{R}$ , est une valeur propre imaginaire pure de (7.37). En séparant les parties réelles et imaginaires, nous obtenons que  $(\omega, \tau)$  vérifie

$$-a_1(\tau)\omega^2 + a_3(\tau) = -[a_4(\tau)\omega^2 + a_6(\tau)] \cos(\omega\tau) - a_5(\tau)\omega \sin(\omega\tau), \quad (7.42)$$

$$-\omega^3 + a_2(\tau)\omega = -a_5(\tau)\omega \cos(\omega\tau) + [a_4(\tau)\omega^2 + a_6(\tau)] \sin(\omega\tau). \quad (7.43)$$

Si  $(\omega, \tau)$  est solution de (7.42)–(7.43), alors  $(-\omega, \tau)$  l'est aussi. Ainsi, si  $i\omega$  est une valeur propre de (7.37), son conjugué l'est aussi. Nous ne nous intéressons donc qu'aux valeurs propres imaginaires pures de (7.37) ayant une partie imaginaire positive.

Le système (7.42)–(7.43) entraîne

$$\cos(\omega\tau) = \frac{(a_5 - a_1 a_4)\omega^4 + (a_1 a_6 + a_3 a_4 - a_2 a_5)\omega^2 - a_3 a_6}{a_4^2 \omega^4 + (a_5^2 - 2a_4 a_6)\omega^2 + a_6^2}, \quad (7.44)$$

$$\sin(\omega\tau) = \frac{a_4 \omega^5 + (a_1 a_5 - a_2 a_4 - a_6)\omega^3 + (a_2 a_6 - a_3 a_5)\omega}{a_4^2 \omega^4 + (a_5^2 - 2a_4 a_6)\omega^2 + a_6^2}, \quad (7.45)$$

où nous omettons délibérément de mentionner la dépendance des  $a_i$  en  $\tau$ .

Une condition nécessaire pour que ce système possède des solutions est que la somme des carrés des termes de droite soit égale à un. En remarquant que le système (7.44)–(7.45) s'écrit

$$\cos(\omega\tau) = \operatorname{Im} \left( \frac{P(i\omega, \tau)}{Q(i\omega, \tau)} \right) \quad \text{et} \quad \sin(\omega\tau) = -\operatorname{Re} \left( \frac{P(i\omega, \tau)}{Q(i\omega, \tau)} \right),$$

cette condition devient

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

C'est-à-dire

$$F(\omega, \tau) = 0.$$

Le polynôme  $F$  s'écrit

$$F(\omega, \tau) = h(\omega^2, \tau),$$

où  $h$  est un polynôme de degré trois défini par

$$h(z, \tau) := z^3 + b_1(\tau)z^2 + b_2(\tau)z + b_3(\tau). \quad (7.46)$$

Nous posons

$$\Delta(\tau) = b_1^2(\tau) - 3b_2(\tau), \quad (7.47)$$

et, lorsque  $\Delta(\tau) \geq 0$ ,

$$z_0(\tau) = \frac{-b_1(\tau) + \sqrt{\Delta(\tau)}}{3}. \quad (7.48)$$

Nous énonçons alors le lemme suivant, dû à Ruan et Wei [103].

**Lemme 7.4.4.** *Soit  $\tau \in [0, \tau_{max})$  et  $\Delta(\tau)$  et  $z_0(\tau)$  définis par (7.47) et (7.48) respectivement. Alors  $h(\cdot, \tau)$ , défini par (7.46), possède des racines strictement positives si et seulement si*

$$b_3(\tau) < 0 \quad \text{ou} \quad b_3(\tau) \geq 0, \Delta(\tau) \geq 0, z_0(\tau) > 0 \quad \text{et} \quad h(z_0(\tau), \tau) < 0. \quad (7.49)$$

*Démonstration.* Les détails de cette démonstration sont présentés par Ruan et Wei [103], Lemme 2.1. □

Les conditions  $\Delta(\tau) \geq 0$ ,  $z_0(\tau) > 0$  et  $h(z_0(\tau), \tau) < 0$  ne sont pas facilement utilisables. Dans le lemme qui suit, nous les exprimons en fonction des coefficients  $b_i$ ,  $i = 1, 2, 3$ , de  $h$ .

**Lemme 7.4.5.** Soit  $\tau \geq 0$  tel que  $b_3(\tau) \geq 0$ . Alors  $\Delta(\tau) \geq 0$ ,  $z_0(\tau) > 0$  et  $h(z_0(\tau), \tau) < 0$  si et seulement si

- (i)  $b_2(\tau) < 0$  ou  $b_1(\tau) < 0 \leq b_2(\tau) < \frac{b_1^2(\tau)}{3}$ , et  
(ii)  $2\Delta(\tau)z_0(\tau) + b_1(\tau)b_2(\tau) - 9b_3(\tau) > 0$ .

*Démonstration.* Soit  $\tau$  fixé tel que  $b_3(\tau) \geq 0$ . Dans la suite, nous ne mentionnerons plus la dépendance en  $\tau$  des coefficients  $b_i$ .

Nous avons

$$\Delta \geq 0 \quad \text{si et seulement si} \quad b_1^2 \geq 3b_2.$$

Si  $b_2 < 0$ , ce résultat est évidemment vrai. Sinon, il faut  $b_1^2 \geq 3b_2$ . Dans ce cas là, si  $b_1 < 0$ , alors  $z_0 > 0$  et, si  $b_1 \geq 0$ , alors  $z_0 > 0$  si et seulement si  $b_2 < 0$ . Donc  $z_0 > 0$  si et seulement si

$$b_2 < 0 \quad \text{ou} \quad b_1 < 0 \leq b_2 < \frac{b_1^2}{3}. \quad (7.50)$$

Sous l'hypothèse (7.50),  $h'$ , donné par

$$h'(z) = 3z^2 + 2b_1z + b_2,$$

possède deux racines,

$$z_- = -\frac{1}{3}(b_1 + \delta) \quad \text{et} \quad z_+ = -\frac{1}{3}(b_1 - \delta),$$

avec  $z_- < z_+$  et  $d = \sqrt{b_1^2 - 3b_2}$  (en fait  $z_+ = z_0 > 0$ ). Un calcul simple nous donne

$$h(z_+) = \frac{2}{27}(b_1^3 - d^3) - \frac{b_1b_2}{3} + b_3.$$

En remarquant que

$$b_1^3 - d^3 = (b_1 - d)(2b_1^2 - 3b_2 + b_1d) = -3z_+(b_1^2 + b_1d + d^2),$$

nous obtenons

$$h(z_+) < 0 \quad \Leftrightarrow \quad \frac{2}{3}z_+(b_1^2 + b_1d + d^2) + b_1b_2 - 3b_3 > 0.$$

De plus,

$$b_1^2 + b_1d + d^2 = d^2 + b_1(b_1 + d) = d^2 - 3b_1z_-.$$

Donc

$$h(z_+) < 0 \quad \Leftrightarrow \quad \frac{2}{3}d^2z_+ - 2b_1z_+z_- + b_1b_2 - 3b_3 > 0.$$

Comme  $z_+z_- = b_2/3$ , nous obtenons finalement

$$h(z_+) < 0 \quad \Leftrightarrow \quad 2d^2z_+ + b_1b_2 - 9b_3 > 0.$$

Ceci conclut la démonstration. □

D'après le lemme précédent, la condition (7.49) est équivalente à

$$b_3(\tau) < 0 \quad \text{ou} \quad b_3(\tau) \geq 0 \text{ et (i)-(ii) sont vérifiées.} \quad (7.51)$$

Montrons sur un exemple que la condition (7.51) est vérifiée.

On peut vérifier que  $b_3$  est donné par

$$b_3(\tau) = \mu^2 k^2 (A - B)(A + B) + G^2 H^2 (C - D)(C + D) + 2\mu k G H (B(D - C) + C(B - A)),$$

où  $A, B, C, D, G$  et  $H$  sont définis par (7.34). Alors, comme  $C - D < 0$  et  $B - A \leq 0$ , nous vérifions facilement que  $b_3(\tau) < 0$  si  $A + B \leq 0$  et  $B < 0$ . De plus, par définition de  $B$ ,  $B < 0$  si  $A + B \leq 0$ . Ainsi, une condition suffisante pour obtenir  $b_3(\tau) < 0$  est  $A + B \leq 0$ .

Supposons que  $g$  est une fonction linéaire, donnée par  $g(Q) = GQ$ , avec  $G > 0$ , et que  $\beta(Q, E) = \beta_1(Q)\beta_2(E)$ , avec  $\beta_1(Q) = 1/(1 + Q^n)$ ,  $n > 0$ , et  $\beta_2$  croissante vérifiant  $\beta_2(0) = 0$ . Alors, pour  $\tau = 0$ ,

$$A + B = [4\beta_1(Q^*) + 3\beta_1'(Q^*)Q^*]\beta_2(E^*).$$

Comme  $E^* > 0$ ,  $\beta_2(E^*) > 0$  et  $A + B \leq 0$  si et seulement si

$$4\beta_1(Q^*) + 3\beta_1'(Q^*)Q^* = \frac{4 + (4 - 3n)(Q^*)^n}{(1 + (Q^*)^n)^2} \leq 0,$$

c'est-à-dire

$$n > \frac{4}{3} \quad \text{et} \quad Q^* \geq \left(\frac{4}{3n - 4}\right)^{1/n}.$$

Soient  $\delta$  et  $G$  tels que

$$\delta + G < \tilde{\beta}(1) = \frac{1}{2}\beta_2\left(\frac{1}{k}f\left(\frac{G}{\mu}\right)\right),$$

où  $\tilde{\beta}$  est définie par (7.29), et soit  $\bar{n} > 4/3$  l'unique solution de

$$\frac{3\bar{n}}{3\bar{n} - 4} + \ln\left(\frac{4}{3\bar{n} - 4}\right) = 0.$$

Alors, pour  $n > \bar{n} \approx 6.12$ ,

$$\tilde{\beta}\left(\left(\frac{4}{3n - 4}\right)^{1/n}\right) > \tilde{\beta}(1) > \delta + G,$$

donc  $Q^* \geq (4/(3n - 4))^{1/n}$  et  $A + B \leq 0$ .

Par conséquent,  $b_3(0) < 0$  et, en utilisant la continuité de  $b_3$  par rapport à  $\tau$ , nous en déduisons qu'il existe  $\bar{\tau} > 0$  tel que (7.51) soit vérifiée pour  $\tau \in [0, \bar{\tau})$ .

Lorsque le taux de réintroduction  $\beta$  dépend seulement de la concentration en facteurs de croissance  $E$ , la condition (7.51) est aussi vérifiée pour  $\tau$  proche de zéro. Ce résultat est obtenu numériquement à la section 7.5.

Nous posons  $I := [0, \bar{\tau})$ , un intervalle dans lequel la condition (7.51) est vérifiée, avec  $0 < \bar{\tau} \leq \tau_{max}$ . D'après les remarques précédentes, nous pouvons trouver des fonctions  $\beta$ ,  $g$  et  $f$ , ainsi que des paramètres pour lesquels  $\bar{\tau}$  existe. Pour  $\tau \in I$ , il existe au moins  $\omega = \omega(\tau) > 0$  tel que  $F(\omega(\tau), \tau) = 0$ .

Soit alors  $\theta(\tau) \in [0, 2\pi]$  défini, pour  $\tau \in I$ , par

$$\begin{aligned}\cos(\theta(\tau)) &= \frac{(a_5 - a_1 a_4) \omega^4 + (a_1 a_6 + a_3 a_4 - a_2 a_5) \omega^2 - a_3 a_6}{a_4^2 \omega^4 + (a_5^2 - 2a_4 a_6) \omega^2 + a_6^2}, \\ \sin(\theta(\tau)) &= \frac{a_4 \omega^5 + (a_1 a_5 - a_2 a_4 - a_6) \omega^3 + (a_2 a_6 - a_3 a_5) \omega}{a_4^2 \omega^4 + (a_5^2 - 2a_4 a_6) \omega^2 + a_6^2},\end{aligned}$$

où  $\omega = \omega(\tau)$ . Comme  $F(\omega(\tau), \tau) = 0$  pour  $\tau \in I$ , alors  $\theta$  est bien défini et de façon unique pour tout  $\tau \in I$ .

Ainsi,  $i\omega^*$ , avec  $\omega^* = \omega(\tau^*) > 0$ , est une valeur propre imaginaire pure de (7.37) si et seulement si  $\tau^*$  est une racine de la fonction  $S_n$ , définie par

$$S_n(\tau) = \tau - \frac{\theta(\tau) + 2n\pi}{\omega(\tau)}, \quad \tau \in I, \quad \text{avec } n \in \mathbb{N}. \quad (7.52)$$

Le théorème suivant est dû à Beretta et Kuang [20].

**Théorème 7.4.6.** *Supposons que la fonction  $S_n(\tau)$  possède une racine positive  $\tau^* \in I$  pour un certain  $n \in \mathbb{N}$ . Alors (7.37) possède une paire de valeurs propres imaginaires pures simples,  $\pm i\omega(\tau^*)$ , lorsque  $\tau = \tau^*$  et*

$$\text{sign} \left\{ \left. \frac{dRe(\lambda)}{d\tau} \right|_{\lambda=i\omega(\tau^*)} \right\} = \text{sign} \left\{ \frac{\partial F}{\partial \omega}(\omega(\tau^*), \tau^*) \right\} \text{sign} \left\{ \left. \frac{dS_n(\tau)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau^*} \right\}. \quad (7.53)$$

Comme

$$\frac{\partial F}{\partial \omega}(\omega, \tau) = 2\omega \frac{\partial h}{\partial z}(\omega^2, \tau),$$

le condition (7.53) est équivalente à

$$\text{sign} \left\{ \left. \frac{dRe(\lambda)}{d\tau} \right|_{\lambda=i\omega(\tau^*)} \right\} = \text{sign} \left\{ \frac{\partial h}{\partial z}(\omega^2(\tau^*), \tau^*) \right\} \text{sign} \left\{ \left. \frac{dS_n(\tau)}{d\tau} \right|_{\tau=\tau^*} \right\}. \quad (7.54)$$

Il est facile de voir que  $S_n(0) < 0$ . De plus, pour tout  $\tau \in I$ ,  $S_n(\tau) > S_{n+1}(\tau)$ , avec  $n \in \mathbb{N}$ . Ainsi, si  $S_0$  n'a pas de racine dans  $I$ , les fonctions  $S_n$  n'ont pas de racines dans  $I$  et, si la fonction  $S_n(\tau)$  possède des racines positives  $\tau \in I$  pour un certain  $n \in \mathbb{N}$ , il existe au moins une racine vérifiant

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

En utilisant la proposition 7.4.3, nous pouvons conclure à l'existence d'une bifurcation de Hopf dans le théorème suivant.

**Théorème 7.4.7.** *Supposons que  $\mu, k > 0$ , la condition (7.30) est vérifiée et (7.41) est vraie.*

- (i) *Si la fonction  $S_0(\tau)$  ne possède aucune racine positive dans  $I$ , alors l'état d'équilibre  $(Q^*, M^*, E^*)$  du problème (7.24) est localement asymptotiquement stable pour tout  $\tau \geq 0$ .*
- (ii) *Si la fonction  $S_0(\tau)$  possède au moins une racine positive dans  $I$  alors il existe  $\tau^* \in I$  tel que l'état d'équilibre  $(Q^*, M^*, E^*)$  de (7.24) soit localement asymptotiquement stable lorsque  $0 \leq \tau < \tau^*$  et devienne instable pour  $\tau \geq \tau^*$ , avec une bifurcation de Hopf survenant pour  $\tau = \tau^*$ , si et seulement si*

$$\frac{\partial h}{\partial z}(\omega^2(\tau^*), \tau^*) > 0.$$

Dans la section suivante, nous illustrons les résultats établis au théorème 7.4.7. En particulier, nous montrons que notre modèle peut faire apparaître des oscillations avec de très longues périodes (comparées à la durée du cycle cellulaire), qui peuvent être liées aux observations effectuées sur des patients atteints de maladies hématologiques cycliques.

## 7.5 Illustrations numériques : solutions oscillantes avec de longues périodes

Nous supposons à présent que l'introduction des cellules souches hématopoïétiques en phase de prolifération n'est commandée que par la concentration en facteurs de croissance  $E(t)$ , c'est-à-dire que  $\beta = \beta(E(t))$ . Cette hypothèse a été formulée par Bélair *et al.* [18] dans le cas de l'érythropoïèse. Elle décrit, par exemple, le fait que la population de cellules souches ne réagit qu'à des stimuli extérieurs et ne peut pas être sensible à sa propre taille. Nous choisissons une fonction  $\beta$  donnée par

$$\beta(E) = \beta_0 \frac{E}{1 + E}, \quad \beta_0 > 0.$$

Les fonctions  $g$  et  $f$  sont définies par

$$g(Q) = GQ, \quad \text{avec } G > 0,$$

et

$$f(M) = \frac{a}{1 + KM^r}, \quad a, K > 0, r > 1.$$

Cette dernière fonction est une fonction d'efficacité, souvent utilisée en cinétique des enzymes. Elle a été utilisée par Bélair *et al.* [18] pour décrire le feedback du sang sur les facteurs de croissance.

Avec ce choix de fonctions  $\beta$ ,  $g$  et  $f$ , notre modèle est défini par 10 paramètres, la durée du cycle cellulaire  $\tau$  comprise. La plupart de ces valeurs sont disponibles dans la littérature. C'est le cas des taux de mortalité dans la moelle osseuse,  $\delta$  et  $\gamma$ , et du taux de différenciation des cellules souches hématopoïétiques  $G$ , donnés par Mackey [73, 76] ou Pujon-Menjouet et Mackey [99], et des coefficients de la fonction  $f$  et du taux de dégradation  $k$ , donnés par Bélair *et al.* [18] et Mahaffy *et al.* [84]. Les autres valeurs ne sont cependant pas faciles à déterminer.

Des résultats expérimentaux indiquent que  $\mu$  et  $G$  prennent des valeurs proches, car les cellules sanguines sont produites presque aussi vite qu'elles disparaissent. Nous choisissons alors

$$\mu = 0.02 \text{ j}^{-1} \quad \text{et} \quad G = 0.04 \text{ j}^{-1}. \tag{7.55}$$

Le coefficient  $\beta_0$  représente le taux maximum d'introduction en phase de prolifération mais aussi la valeur de  $\beta'(0)$ . Il dépend fortement de la nature du facteur de croissance. En utilisant des données sur l'érythropoïèse, nous choisissons

$$\beta_0 = 0.5. \tag{7.56}$$

Cette valeur est inférieure à celle proposée par Mackey [73], mais elle semble suffisante pour un modèle d'érythropoïèse.

Les autres paramètres sont donnés par (voir [18, 73])

$$\delta = 0.01 \text{ j}^{-1}, \quad \gamma = 0.2 \text{ j}^{-1}, \quad k = 2.8 \text{ j}^{-1}, \quad a = 6570, \quad K = 0.0382 \quad \text{et} \quad r = 7. \tag{7.57}$$

Nous pouvons, avec le choix ci-dessus pour les fonctions  $\beta$ ,  $g$  et  $f$ , calculer explicitement les états d'équilibre du système (7.24),  $Q^*$ ,  $M^*$  et  $E^*$ . La condition (7.32) s'écrit

$$(\delta + G)(a + k) < \beta_0 a \quad \text{et} \quad 0 \leq \tau \leq \frac{1}{\gamma} \ln \left( \frac{2\beta_0 a}{(\delta + G)(a + k) + \beta_0 a} \right) := \tau_{max}.$$

Nous posons

$$\alpha(\tau) = 2e^{-\gamma\tau} - 1, \quad \text{pour } \tau \in [0, \tau_{max}).$$

La fonction  $\alpha$  est décroissante et positive sur l'intervalle  $[0, \tau_{max})$  et vérifie

$$\frac{(\delta + G)(a + k)}{a\beta_0} < \alpha(\tau) \leq 1, \quad \text{pour } \tau \in [0, \tau_{max}).$$

Les états d'équilibre de (7.24) sont alors définis par

$$\begin{aligned} Q^* &= \frac{\mu}{G} \frac{1}{K^{1/r}} \left( \frac{a\beta_0\alpha(\tau) - (\delta + G)(a + k)}{k(\delta + G)} \right)^{1/r}, \\ M^* &= \frac{G}{\mu} Q^*, \\ E^* &= \frac{\delta + G}{\beta_0\alpha(\tau) - (\delta + G)}. \end{aligned}$$

Pour  $\tau \in [0, \tau_{max})$ ,  $Q^*$  et  $M^*$  sont décroissants, avec

$$0 < Q^* \leq \frac{\mu}{G} \frac{1}{K^{1/r}} \left( \frac{a\beta_0 - (\delta + G)(a + k)}{k(\delta + G)} \right)^{1/r}$$

et

$$0 < M^* \leq \frac{1}{K^{1/r}} \left( \frac{a\beta_0 - (\delta + G)(a + k)}{k(\delta + G)} \right)^{1/r},$$

et  $E^*$  est croissant, avec

$$\frac{\delta + G}{\beta_0 - (\delta + G)} \leq E^* < \frac{a}{k}.$$

Pour les paramètres donnés en (7.55), (7.56) et (7.57), nous traçons les états d'équilibre sur l'intervalle  $[0, \tau_{max})$  à la figure 7.3. Notons que dans ce cas  $\tau_{max} \approx 2.99$ .

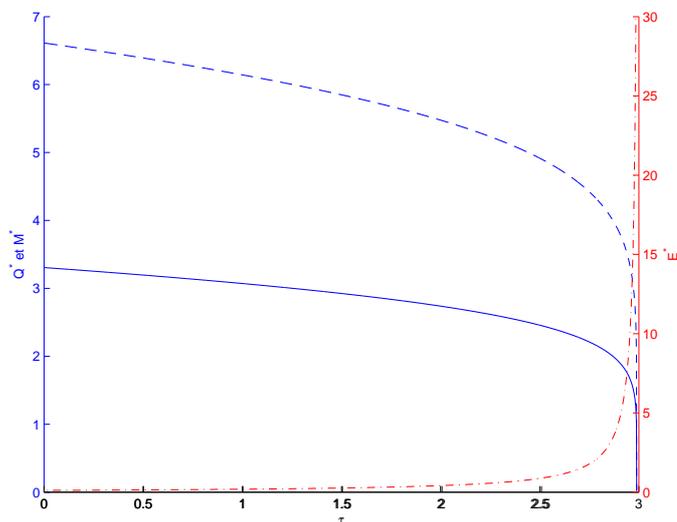


FIG. 7.3 – Les états d'équilibre  $Q^*$  (en bleu, la courbe continue),  $M^*$  (en bleu et pointillés), et  $E^*$  (en rouge) du système (7.24) sont tracés sur l'intervalle  $[0, \tau_{max})$ , avec  $\tau_{max} = 2.99$ , pour les valeurs des paramètres mentionnées en (7.55), (7.56) et (7.57). Remarque : lorsque  $\tau = \tau_{max}$ ,  $E^* \approx 2346$  mais nous avons arrêté l'échelle à 30 en ordonnées pour mieux voir le comportement de  $E^*$  sur tout l'intervalle.

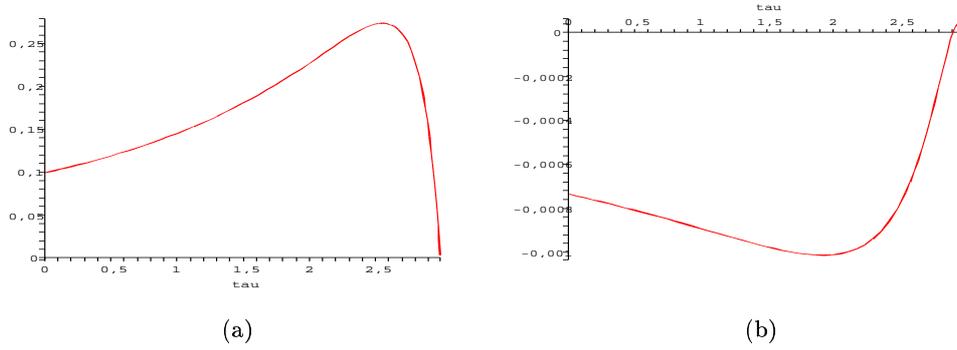


FIG. 7.4 – Les coefficients  $b_2(\tau)$  (a) et  $b_3(\tau)$  (b) sont représentés pour  $\tau \in [0, \tau_{max})$ , avec  $\tau_{max} = 2.99$ .

Les coefficients  $A$ ,  $B$ ,  $C$  et  $D$ , définis par (7.34), deviennent

$$\begin{aligned} A &= \delta + G + \beta(E^*) > 0, & C &= \beta'(E^*)Q^* > 0, \\ B &= 2e^{-\gamma\tau}\beta(E^*) > 0, & D &= 2e^{-\gamma\tau}\beta'(E^*)Q^* > 0, \end{aligned}$$

et sont strictement positifs. Le coefficient  $G$  est constant et  $H$  est toujours défini par  $H = -f'(M^*) > 0$ . Remarquons aussi que  $E^*$  vérifie alors

$$(2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta(E^*) = \delta + G.$$

Ainsi

$$A = B = (\delta + G) \frac{\alpha(\tau) + 1}{\alpha(\tau)}.$$

Nous en déduisons notamment que

$$\begin{aligned} b_1(\tau) &= \mu^2 + k^2 > 0, \\ b_2(\tau) &= \mu^2 k^2 + 2GH [C(\mu + k + A) - AD], \\ b_3(\tau) &= GH(D - C) (2\mu k A - GH(C + D)). \end{aligned}$$

Remarquons que  $b_1$  est à présent indépendant de  $\tau$ . De plus, comme  $b_1 > 0$ , le polynôme  $h$ , défini par (7.46), possède des racines strictement positives si et seulement si (cf. lemmes 7.4.4 et 7.4.5)  $b_3(\tau) < 0$  ou  $b_3(\tau) \geq 0$ ,  $b_2(\tau) < 0$  et

$$2\Delta(\tau)z_0(\tau) + b_1(\tau)b_2(\tau) - 9b_3(\tau) > 0.$$

En utilisant Maple 9, nous calculons les coefficients  $b_2$  et  $b_3$  pour les valeurs indiquées en (7.55), (7.56) et (7.57). Les résultats sont présentés à la figure 7.4. Comme  $b_3$  est négatif sur l'intervalle  $[0, 2.92)$  et  $b_2$  est toujours positif, le polynôme  $h$  possède des racines

positives si et seulement si  $\tau \in I := [0, 2.92)$ . Dans ce cas-là,  $h$  possède exactement une unique racine positive, pour  $\tau^* \in [0, 2.92)$ , notée  $z^*$ , qui vérifie, comme  $h(0, \tau) < 0$ ,

$$\frac{\partial h}{\partial z}(z^*, \tau^*) > 0.$$

La fonction  $S_0$  est dessinée pour  $\tau \in I = [0, 2.92)$  à la figure 7.5. Deux valeurs critiques de  $\tau$  apparaissent pour lesquelles des changements de stabilité surviennent. En particulier, d'après le théorème 7.4.7, une bifurcation de Hopf survient lorsque  $\tau$  est à peu près égal à 1.4. Des solutions périodiques apparaissent alors.

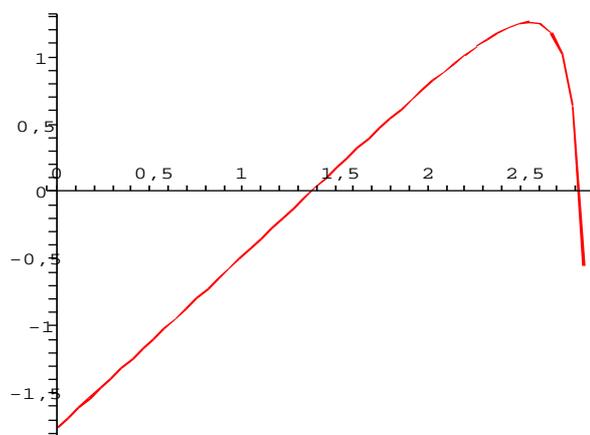


FIG. 7.5 – Graphe de la fonction  $S_0(\tau)$ , et les paramètres donnés en (7.55), (7.56) et (7.57), et  $\tau_{max} \approx 2.99$ . Deux valeurs critiques de  $\tau$ , pour lesquelles des changements de stabilité ont lieu, apparaissent.

Sur la figure 7.6, on peut observer que  $S_1$  n'a aucune racine positive sur  $I$ . Il n'existe donc que deux valeurs critiques pour lesquelles des changements de stabilité ont lieu,  $\tau = 1.4$  et  $\tau = 2.82$ .

En utilisant dde23 [108], un solveur d'équations différentielles à retard de MATLAB, nous pouvons tracer les solutions de (7.24) pour les valeurs mentionnées ci-dessus. Les illustrations sont obtenues aux figures 7.7 à 7.10.

Avant la bifurcation de Hopf, les solutions sont stables et convergent vers l'état d'équilibre non-trivial, bien qu'elles oscillent (voir figure 7.7). Lorsque la bifurcation survient, des solutions périodiques apparaissent, avec des périodes de l'ordre de 100 jours (cf. figure 7.8). Ce sont de très longues périodes comparées à la durée du cycle cellulaire  $\tau$ , égale à 1.4 jours.

Lorsque  $\tau$  augmente, après la bifurcation, les périodes des oscillations (et les amplitudes) augmentent aussi et juste avant le changement de stabilité, pour  $\tau = 2.82$ , les

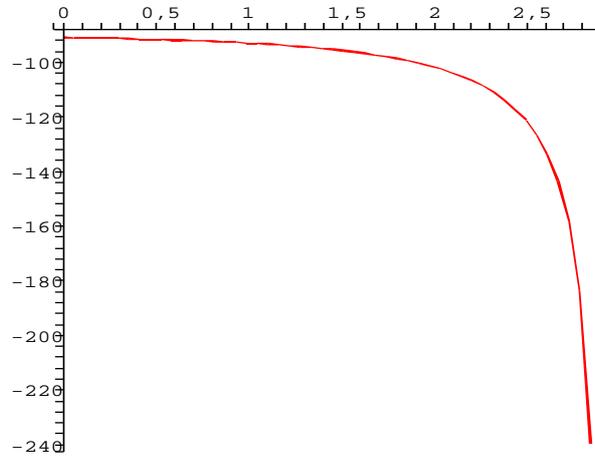


FIG. 7.6 – Graphe de la fonction  $S_1(\tau)$  pour les mêmes valeurs qu'à la figure 7.5. La fonction n'a pas de racine positive.

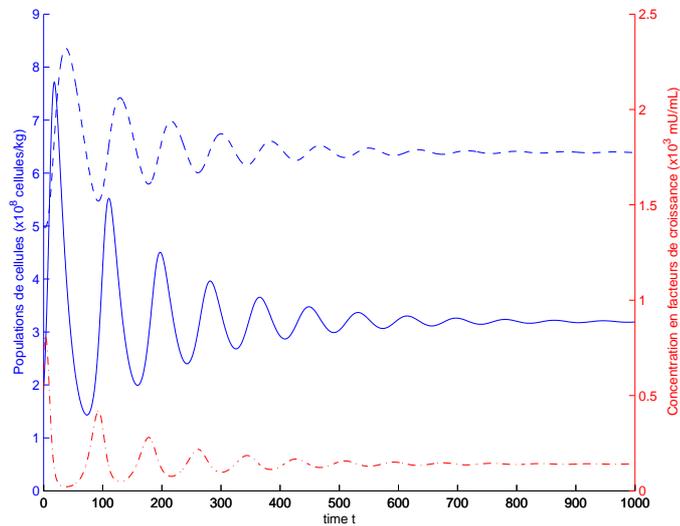


FIG. 7.7 – Les solutions  $Q(t)$  (en bleu, la courbe pleine),  $M(t)$  (en bleu et pointillés) et  $E(t)$  (en rouge) de (7.24) sont asymptotiquement stables et convergent vers l'état d'équilibre. On peut observer des oscillations amorties. Les valeurs des paramètres sont identiques à celles de la figure 7.5, avec  $\tau = 0.5$ .

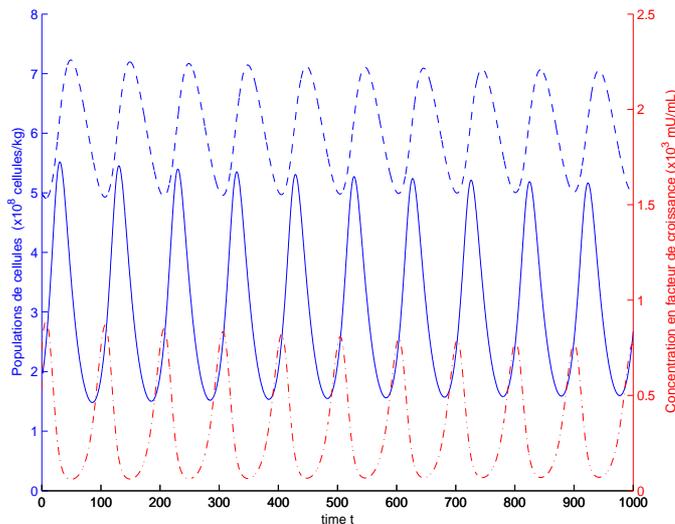


FIG. 7.8 – Lorsque  $\tau = 1.4$ , une bifurcation de Hopf survient et des solutions périodiques, avec des périodes de l'ordre de 100 jours apparaissent. La période est identique pour les solutions  $Q(t)$  (en bleue, la courbe pleine),  $M(t)$  (en bleue et pointillés) et  $E(t)$  (en rouge) de (7.24). Les paramètres sont identiques à ceux de la figure 7.5.

périodes sont de l'ordre de 220 jours (cf. figure 7.9). Puis, l'état d'équilibre redevient asymptotiquement stable et les solutions convergent vers lui, mais en mettant plus de temps (voir Figure 7.10).

## 7.6 Maladies hématologiques périodiques

Les résultats obtenus à la section précédente indiquent la possibilité d'obtenir, pour un modèle d'hématopoïèse régulé par des facteurs de croissance, des solutions périodiques avec de très longues périodes (de l'ordre de plusieurs mois). Ces résultats peuvent être confrontés à ceux de Pujol-Menjouet *et al.* [98, 99], obtenus en 2004 et 2005, qui soulignent l'existence de solutions oscillantes avec de longues périodes pour un modèle d'hématopoïèse semblable à celui que nous avons étudié mais dans lequel l'influence des facteurs de croissance n'a pas été incorporée. Dans ces cas-là, les longues périodes sont obtenues avec des paramètres qui ne sont pas, d'un point de vue biologique, raisonnables. Bien que l'on puisse mettre en doute les valeurs des paramètres que nous avons utilisées dans nos simulations, elles semblent plus adaptées que celles utilisées dans [98, 99].

Bien que notre modèle soit donc un peu trop simple (en particulier, le cycle cellulaire est supposé constant et aucune distinction de maturité n'est considérée au sein de la population de cellules souches hématopoïétiques), il nous conforte dans l'idée que les facteurs de croissance jouent un rôle important dans l'apparition de solutions périodiques,

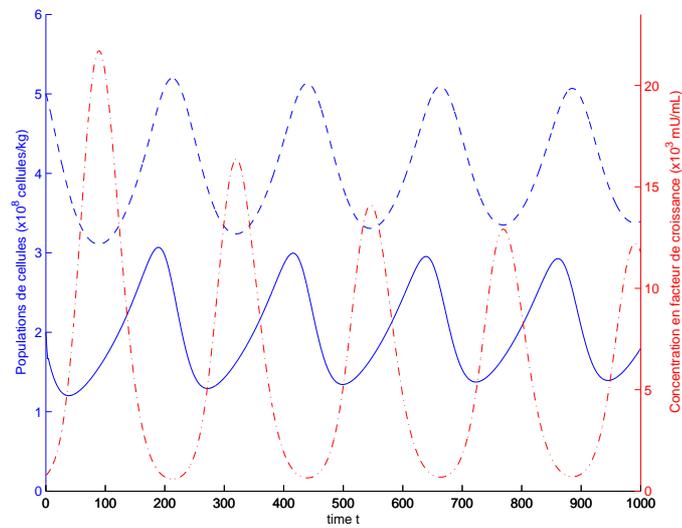


FIG. 7.9 – Pour  $\tau = 2.8$ , des oscillations avec de très longues périodes apparaissent (de l'ordre de 220 jours). Les solutions  $Q(t)$  (en bleue, la courbe pleine),  $M(t)$  (en bleue et pointillés) et  $E(t)$  (en rouge) de (7.24) sont instables. Les paramètres sont identiques à ceux de la figure 7.5.

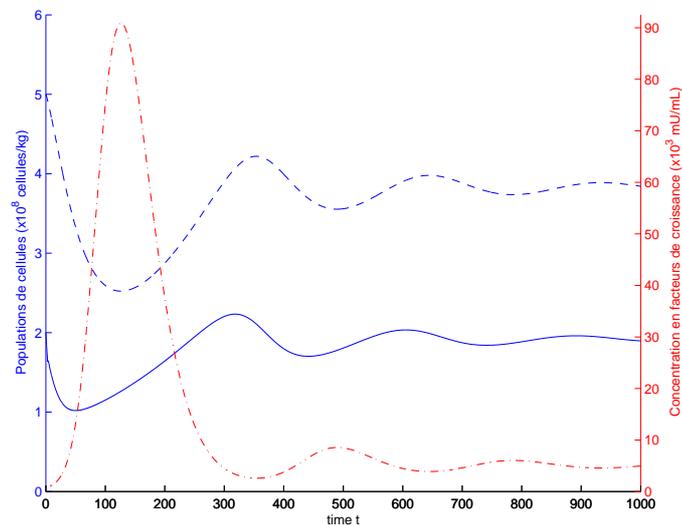


FIG. 7.10 – Lorsque  $\tau = 2.9$ , l'état d'équilibre est à nouveau asymptotiquement stable et les solutions  $Q(t)$  (en bleue, la courbe pleine),  $M(t)$  (en bleue et pointillés) et  $E(t)$  (en rouge) de (7.24) convergent vers lui. Les paramètres sont identiques à ceux de la figure 7.5.

et donc dans celle de maladies hématologiques cycliques.

Notons qu'en supposant que le cycle cellulaire est constant, les valeurs du paramètre  $\tau$  pour lesquelles un état d'équilibre non-trivial existe sont limitées, et ne peuvent être trop grandes. Ce problème n'est pas apparu avec un modèle de cycle cellulaire distribué (cf. chapitre 5) et il s'avère gênant car une perturbation du cycle cellulaire, pouvant l'allonger, n'est pas à exclure lorsque l'on cherche les causes probables de certaines maladies sanguines.

Nous envisageons à présent d'améliorer le modèle présenté en 7.3 pour tenir compte des différents niveaux de développements des cellules souches hématopoïétiques, des influences spécifiques des facteurs de croissance sur les différentes lignées de cellules sanguines, et aussi de la durée non constante du cycle cellulaire.

## Quatrième partie

# Conclusions et perspectives



Notre objectif, en abordant l'étude de modèles mathématiques décrivant le processus de production des cellules sanguines, était de deux natures. D'un point de vue mathématique, il s'agissait de contribuer à l'étude des modèles structurés en âge et maturité ainsi qu'à la théorie des équations différentielles avec retard distribué continu. D'un point de vue biologique, il s'agissait, premièrement, de tenter de souligner l'influence de certains facteurs ou paramètres liés à la population de cellules étudiée — tels que le niveau de développement (maturité), la durée du cycle cellulaire, les taux de mortalité, de différenciation, d'introduction en phase de prolifération — sur la production des cellules du sang, et, deuxièmement, d'essayer d'apporter un début d'explications aux maladies survenant lors de l'hématopoïèse, en particulier les maladies dites hématologiques cycliques.

L'étude que nous avons réalisée s'est évidemment appuyée sur des travaux existants, publiés principalement depuis le début des années 1990 jusqu'à maintenant par l'équipe de M. C. Mackey, de l'université de McGill (Canada). Deux approches ont été privilégiées : une à l'aide de modèles structurés en âge et en maturité, afin de mettre en évidence l'importance des différents niveaux de maturité des cellules souches hématopoïétiques sur le développement de la population dans sa totalité, et l'autre à l'aide de modèles plus généraux basés sur une description des phénomènes à l'échelle de la population totale, permettant une meilleure appréhension des causes déclenchant certaines maladies.

L'analyse des modèles structurés en âge et maturité, présentée dans la première partie de cette thèse, a contribué à l'étude des équations aux dérivées partielles hyperboliques dégénérées avec retard (distribué continu ou dépendant de la maturité). Nous avons établi un résultat d'unicité particulier, lié à la nature dégénérée des équations et à la présence du retard, qui souligne l'influence des cellules de plus faibles maturités (proches de zéro) sur la population totale. Ce résultat, couplé à l'étude d'une équation différentielle à retard associée au modèle que nous avons étudié, a mis en évidence l'influence des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes — les cellules souches les moins matures — sur l'évolution de la population totale, et donc sur la production des cellules sanguines. Le résultat principal que nous retiendrons, établi dans le cas d'un modèle où la durée du cycle cellulaire est supposée dépendre de façon aléatoire de l'âge des cellules ainsi que lorsque cette dernière dépend du niveau de maturité des cellules, indique que la stabilité de la population de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes est nécessaire à la stabilité du processus de production des cellules du sang. Par voie de conséquence, la déstabilisation de la population de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes peut conduire à la déstabilisation du processus d'hématopoïèse, ce qui se traduit généralement par l'apparition d'une maladie (c'est le cas, par exemple, pour la leucémie myéloïde chronique).

L'étude de modèles décrivant l'évolution de la population totale de cellules héma-

topoïétiques, réalisée dans la deuxième partie de cette thèse, a eu deux conséquences notables. La première, compléter la théorie des équations différentielles à retard distribué continu. Nous avons en effet réalisé une étude de la stabilité complète d'un système d'équations différentielles à retard et obtenu l'existence d'une bifurcation de Hopf, prouvant l'existence de solutions périodiques. Pour un modèle plus simple, mais faisant tout de même apparaître un retard distribué, nous avons réussi à étudier la stabilité des cycles limites obtenus lors de la bifurcation. Pour cela, nous avons dû décrire une variété centre et étudier la forme normale qui lui était associée.

La deuxième conséquence est liée aux connaissances biologiques. L'étude des modèles présentés dans la deuxième partie de la thèse a permis d'affirmer que la leucémie myéloïde chronique est une maladie hématologique cyclique. En utilisant des paramètres proches de ceux observés lors d'expériences, nous avons obtenu des oscillations correspondant assez bien à celles observées chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, tant en ce qui concerne les périodes et amplitudes que la forme des oscillations.

Les résultats obtenus ont aussi souligné l'importance d'améliorer nos modèles afin de mieux décrire les phénomènes liés à l'hématopoïèse. En particulier, il est important d'incorporer, à présent, le rôle des facteurs de croissance dans les systèmes étudiés. Chaque facteur de croissance agit à différents niveaux du cycle cellulaire et de façon différente d'un autre, selon qu'il agit sur la lignée des globules rouges, des globules blancs ou des plaquettes. Les facteurs de croissance ont un effet principalement sur les taux de différenciation et de mortalité (d'apoptose notamment) et sur l'introduction en cycle cellulaire. Or, nous avons observé à travers notre étude que ce sont ces paramètres qui la plupart du temps sont à l'origine de la stabilité ou de la déstabilisation de la population de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes.

Une première tentative à ce sujet a été réalisée dans la troisième partie de cette thèse. Nous avons étudié deux modèles simplifiés d'hématopoïèse (en considérant un cycle cellulaire constant) que nous avons complétés par l'action de facteurs de croissance. Bien que nous ayons supposé que les facteurs de croissance n'agissaient que sur le taux de réintroduction en phase de prolifération et que nous n'ayons pas fait de distinction entre les différents niveaux de développement des cellules souches hématopoïétiques, les résultats que nous avons obtenus démontrent l'apparition de solutions périodiques avec des périodes pouvant être très longues, comme ce qui a été observé avec de nombreuses maladies hématologiques cycliques. Cette approche demande cependant à être développée et améliorée afin de décrire au mieux le développement de chaque lignée hématopoïétique (en tenant compte, en particulier, des rôles précis des différents facteurs de croissance dans l'hématopoïèse).

Un autre axe à développer concerne certainement l'estimation des paramètres, qui

permet d'ajuster le modèle aux données. Le problème posé par l'absence de données expérimentales abondantes, dans le cas normal de l'hématopoïèse mais aussi dans des cas pathologiques, est délicat à surmonter. L'estimation de paramètres fondamentaux du modèle pourrait cependant aider biologistes et mathématiciens à mieux comprendre les phénomènes intrinsèques de l'hématopoïèse et permettrait une amélioration des modèles. La majorité des données pouvant être obtenues concerne les progéniteurs. L'estimation des paramètres pourrait donc être envisagée par la résolution de problèmes inverses, en utilisant les techniques de contrôle optimal. En appliquant notre modèle à la leucémie myéloïde chronique périodique, nous pourrions par exemple déterminer la durée des cycles cellulaires (en utilisant la période des oscillations), presque impossibles à déterminer pour les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes et multipotentes car ces cellules sont inobservables. Une première réflexion souligne cependant plusieurs difficultés, dont le fait que la gravité de la maladie dépend de l'index de Sokal (qui tient compte de l'âge du patient, de la taille de la rate, du nombre de plaquettes, de globules blancs, du sexe, etc.) et n'est donc pas la même pour tous les patients.

Concernant le cas particulier de la leucémie myéloïde chronique, des résultats récents ont démontré qu'une stratégie thérapeutique d'inhibition enzymatique cellulaire ciblée représentait une voie prometteuse pour son traitement [71, 86]. Ce phénomène d'inhibition peut s'exprimer, mathématiquement, en terme de contrôle, l'action du médicament, représentée par une fonction d'efficacité, venant inhiber la croissance des cellules cancéreuse. La difficulté, dans nos modèles, proviendrait de la présence de termes non-locaux liés au processus de renouvellement cellulaire.

Enfin, en ce qui concerne l'approche numérique des équations que nous avons étudiées, signalons deux démarches différentes. La résolution des équations différentielles à retard, apparaissant dans les cas où nous n'avons pas fait de distinction entre les différents niveaux de maturité des cellules, a été obtenue en adaptant des méthodes de Runge-Kutta, issues de la résolution d'équations différentielles ordinaires, et des méthodes d'interpolation. Nous avons utilisé le logiciel gratuit XPPAUT, permettant la résolution d'équations assez simples, ainsi que le solveur dde23 de MATLAB [108], plus performant, qui nous a permis d'obtenir des résultats plus précis, notamment lors de l'étude des solutions oscillantes.

La résolution numérique des équations aux dérivées partielles hyperboliques nécessite des outils un peu plus lourds : méthode des différences finies ou des éléments finis, méthode des caractéristiques, ou bien (de préférence) une méthode de volumes finis avec décentrage, plus adaptée aux équations hyperboliques. Cette étude est actuellement mise en œuvre, mais l'absence de résultats théoriques concernant l'existence d'états d'équilibres la limite encore quelque peu. Seuls des résultats obtenus sur des modèles beaucoup

plus simples (avec des taux de mortalité constants par exemple, négligeant ainsi le niveau de développement des cellules) pourraient pour le moment valider les résultats.

## Cinquième partie

### Annexes



## Annexe A

# Equations à retard et fonctions de Lyapunov

Nous rappelons ici quelques résultats fondamentaux sur les équations différentielles à retard ainsi que sur les fonctions de Lyapunov appliquées aux équations à retard. Les démonstrations ne seront pas données, mais le lecteur pourra consulter les ouvrages de Hale [57] et Hale et Verduyn Lunel [56] à ce sujet.

### A.1 Equations différentielles à retard

En général, action et réaction ont lieu en même temps dans les modèles mathématiques :  $dx/dt$  et  $x$  agissent au même instant  $t$ . La première équation décrivant un tel phénomène traite de dynamique des populations ; il s'agit de l'équation de Malthus

$$\frac{dx}{dt}(t) = (d - m)x(t), \quad (\text{A.1})$$

où  $x(t)$  désigne le nombre d'individus d'une population donnée à l'instant  $t$ ,  $d$  le taux de natalité de cette population et  $m$  son taux de mortalité. L'équation (A.1) est sensée décrire l'évolution de la population. La résolution de cette équation est directe :

$$x(t) = e^{(d-m)t}x(0), \quad t \geq 0.$$

Si le taux de natalité  $d$  est supérieur au taux de mortalité  $m$ , la population croît, sinon elle s'éteint, quelle que soit la population initiale.

Évidemment, cette modélisation n'est pas suffisante, le résultat trop simpliste. En 1973, Cooke et Yorke proposent une amélioration du modèle de Malthus :

$$\frac{dx}{dt}(t) = dx(t - r) - mx(t), \quad (\text{A.2})$$

où  $r > 0$  est, par exemple, le temps de gestation de la population étudiée. L'équation (A.2) est une équation à retard, le retard est  $r$ .

La résolution de telles équations est moins aisée que celle des équations différentielles ordinaires.

Premièrement, la donnée d'une condition initiale en  $t = 0$  n'est pas suffisante pour résoudre (A.2) par exemple. Pour déterminer  $\frac{dx}{dt}(0)$  il faut connaître  $x(0)$  et  $x(-r)$ . La condition initiale d'une équation à retard est donc une fonction définie sur  $[-r, 0]$ .

Ensuite, on résout d'abord l'équation sur un intervalle  $[0, r]$ . Ainsi l'équation est une équation différentielle ordinaire avec un second membre *a priori* non nul. En itérant cette méthode (appelée *méthode de résolution par pas*), on peut résoudre l'équation à retard pour  $t \geq 0$ .

Les premières équations à retard ont été introduites par V. Volterra en 1928 dans son étude de modèles « proie-prédateur » :

$$\begin{aligned}\frac{dP_1}{dt}(t) &= -(d_1 - m_1 P_2(t))P_1(t), \\ \frac{dP_2}{dt}(t) &= \left( -d_2 + m_2 P_1(t) + \int_{-r}^0 k(s)P_1(s+t)ds \right) P_2(t),\end{aligned}$$

où  $P_1$  désigne la population de proies et  $P_2$  celle de prédateurs. La mortalité naturelle des proies est supposée nulle.

D'autres domaines ont depuis utilisé les équations à retard; citons la théorie du contrôle, l'étude des réseaux de neurones, l'économie, la circulation routière, l'épidémiologie, les modèles de populations cellulaires (structurés en taille ou en maturité), etc.

Nous présentons brièvement, sans donner tous les détails, quelques propriétés des équations différentielles à retard linéaires dans la prochaine section. Quelques résultats sur la théorie générale des équations fonctionnelles à retard sont mentionnés dans la section A.1.2.

### A.1.1 Equations différentielles linéaires à retard

Considérons l'équation différentielle à retard

$$\frac{dx}{dt}(t) = ax(t) + bx(t-r), \quad t \geq 0, \quad (\text{A.3})$$

où  $a$  et  $b$  sont deux nombres réels et  $r > 0$ .

Comme nous l'avons déjà noté, une condition initiale de (A.3) est une fonction  $\phi$  définie sur un intervalle de longueur  $r$ . Nous considérons l'espace des fonctions continues sur  $[-r, 0]$  à valeurs dans  $\mathbb{R}$ , noté  $C$  :

$$C := \mathcal{C}^0([-r, 0], \mathbb{R}).$$

L'ensemble  $C$  est muni de la norme du maximum notée  $\|\cdot\|$ .

Si  $x^\phi$  est une solution de (A.3) vérifiant  $x(t) = \phi(t)$  pour  $t \in [-r, 0]$ , alors nous posons

$$x_t^\phi(\theta) = x^\phi(t + \theta), \quad \theta \in [-r, 0]. \quad (\text{A.4})$$

Si  $x$  est une fonction continue de  $[-r, T)$ ,  $T > 0$ , dans  $\mathbb{R}$ , alors pour tout  $t \in [0, T)$   $x_t \in C$ .

La forme générale d'une équation différentielle linéaire à retard est

$$\frac{dx}{dt}(t) = L(t, x_t), \quad t \geq 0, \quad (\text{A.5})$$

avec  $x_0 = \phi \in C$ , où  $L : [0, +\infty) \times C \rightarrow \mathbb{R}$  est une application linéaire. Lorsque  $L$  ne dépend pas du temps  $t$ , l'équation (A.5) est dite *autonome*.

L'équation (A.3) s'écrit sous la forme (A.5) avec

$$L(\phi) = a\phi(0) + b\phi(-r), \quad \phi \in C.$$

Le résultat suivant décrit les propriétés d'existence et d'unicité des solutions de (A.5).

**Théorème A.1.1. [57]** *Si  $\phi \in C$ , il existe une unique fonction  $x^\phi$  définie sur  $[-r, +\infty)$  qui coïncide avec  $\phi$  sur  $[-r, 0]$  et qui vérifie (A.5) pour  $t \geq 0$ . Pour  $t = 0$ , la dérivée dans (A.5) représente évidemment la dérivée à droite. De plus,  $x^\phi(t)$  est de classe  $C^1$  pour  $t > 0$  et possède une dérivée continue en  $t = 0$  si et seulement si  $\phi$  est dérivable en 0 et*

$$\frac{d\phi}{dt}(0) = L(0, \phi).$$

*Enfin,  $x^\phi$  devient de plus en plus régulière lorsque  $t$  augmente.*

**Exemple A.1.2.** *Considérons un cas particulier de l'équation (A.3), où  $a = 0$ ,  $b = -\pi/2$  et  $r = 1$ ; nous obtenons*

$$\frac{dx}{dt}(t) = -\frac{\pi}{2}x(t-1).$$

*Les applications*

$$t \mapsto \cos\left(\frac{\pi}{2}\left(t + \frac{1}{2}\right)\right) \quad \text{et} \quad t \mapsto \sin\left(\frac{\pi}{2}\left(t + \frac{1}{2}\right)\right)$$

*sont deux solutions de cette équation.*

## A.1.2 Equations différentielles à retard : théorie générale

Nous considérons à présent l'équation générale

$$\frac{dx}{dt}(t) = f(t, x_t), \quad t \geq 0, \quad (\text{A.6})$$

avec  $x_t$  défini en (A.4) et  $f : I \times C \rightarrow \mathbb{R}$ ,  $I = [0, b)$ ,  $[0, b]$  ou  $[0, +\infty)$ .

**Théorème A.1.3. (Existence locale)** Soit  $f : I \times C \rightarrow \mathbb{R}$  continue (avec  $b > 0$  si  $I$  est un intervalle). Alors pour toute fonction  $\phi \in C$  il existe  $T \in I \setminus \{0\}$  tel que l'équation (A.6) admette une solution sur  $[-r, T]$  qui coïncide avec  $\phi$  sur  $[-r, 0]$ .

*Démonstration.* Elle est basée sur l'utilisation du théorème de point fixe de Schauder. Le lecteur intéressé peut consulter J. Hale [57].  $\square$

L'existence de solutions maximales de (A.6) et de solutions globales est donnée par le théorème suivant. Nous renvoyons le lecteur à [57] pour une démonstration.

**Théorème A.1.4. (Solutions globales)** Supposons que  $f : [0, +\infty) \times C \rightarrow \mathbb{R}$  est continue et bornante. Si  $x^\phi$  est une solution maximale de (A.6) alors  $x^\phi$  est définie sur  $[-r, T)$  avec

$$T = +\infty \quad \text{ou} \quad \limsup_{t \rightarrow T^-} x^\phi(t) = +\infty.$$

L'existence de solutions globales de l'équation (A.6) étant établie, nous nous intéressons à présent à l'unicité de telles solutions.

**Théorème A.1.5. (Unicité)** Supposons que  $f : I \times C \rightarrow \mathbb{R}$  est continue, localement lipschitzienne en  $\phi$  et uniformément lipschitzienne en  $t$ . Alors l'équation (A.6) possède une unique solution  $x^\phi$  pour toute fonction  $\phi \in C$ . De plus, l'application  $\phi \in C \mapsto x_t^\phi \in C$  est localement lipschitzienne.

### A.1.3 Linéarisation autour d'une solution particulière

Considérons l'équation (A.6), et supposons que l'application  $\varphi \mapsto f(t, \varphi)$  est de classe  $C^1$  pour tout  $t \geq 0$ . Soit  $x^*$  une solution particulière de (A.6).

Soit  $Df(t, \varphi)$  l'opérateur défini, pour tout  $\psi \in C$ , par

$$Df(t, \varphi)\psi := \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(t, \varphi + h\psi) - f(t, \varphi)}{h}.$$

Pour tout  $t \geq 0$  et tout  $\varphi \in C$ , l'opérateur  $Df(t, \varphi) : C \rightarrow \mathbb{R}$  est linéaire continu.

**Définition A.1.6 (Equation linéarisée).** On appelle équation linéarisée associée à l'équation (A.6) autour de la solution particulière  $x^*$  l'équation

$$\frac{dx}{dt}(t) = Df(t, x_t^*)x_t \triangleq L(t)x_t.$$

**Exemple A.1.7.** Considérons l'équation différentielle à retard non-linéaire

$$\frac{dx}{dt}(t) = -a(t)x(t-1)(1-x^2(t)). \quad (\text{A.7})$$

Cette équation possède trois solutions particulières dites stationnaires :  $x^* \equiv 0$ ,  $x^* \equiv 1$  et  $x^* \equiv -1$ .

Pour  $\varphi, \psi \in C$  et  $t \geq 0$ , nous obtenons

$$Df(t, \varphi)\psi = -a(t) [\psi(-1) - 2\varphi(-1)\varphi(0)\psi(0) - \psi(-1)\varphi(0)^2].$$

Ainsi, l'équation (A.7) linéarisée autour de  $x^* \equiv 0$  est

$$\frac{dx}{dt}(t) = -a(t)x(t-1),$$

et l'équation (A.7) linéarisée autour de  $x^* \equiv 1$  ou  $-1$  est

$$\frac{dx}{dt}(t) = 2a(t)x(t).$$

## A.2 Fonctions de Lyapunov et équations à retard

Soit  $f : [0, +\infty) \times C \rightarrow \mathbb{R}^n$  une fonction continue telle que  $f(t, 0) = 0$  pour tout  $t \geq 0$ . Considérons l'équation différentielle à retard non-autonome (A.6),

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

de donnée initiale  $x_0 = \phi \in C$ . La fonction  $f$  est supposée suffisamment continue pour que la solution  $x^\phi(t)$  soit continue par rapport à  $t$  et à la condition initiale  $\phi$  sur le domaine de définition de  $f$ .

**Définition A.2.1 (Stabilité).** *Supposons que  $f(t, 0) = 0$  pour tout  $t \geq 0$ . La solution  $x = 0$  de (A.6) est dite stable si pour tout  $\varepsilon > 0$  il existe  $\delta > 0$  tel que*

$$\|\phi\| < \delta \quad \Rightarrow \quad \|x_t^\phi\| < \varepsilon \quad \text{pour } t \geq 0.$$

*La solution  $x = 0$  de (A.6) est dite asymptotiquement stable si elle est stable et s'il existe  $b > 0$  tel que*

$$\|\phi\| < b \quad \Rightarrow \quad \lim_{t \rightarrow +\infty} x^\phi(t) = 0.$$

**Définition A.2.2 (Solutions bornées).** *Une solution  $x^\phi$  de (A.6) est bornée s'il existe  $\beta = \beta(\phi)$  tel que*

$$|x^\phi(t)| < \beta(\phi) \quad \text{pour } t \geq -r.$$

*Les solutions de (A.6) sont uniformément bornées s'il existe  $\beta$  indépendant de  $\phi$  tel que*

$$|x^\phi(t)| < \beta \quad \text{pour } t \geq -r.$$

Nous énonçons à présent des conditions suffisantes pour la stabilité de la solution  $x = 0$  de (A.6). Ces conditions généralisent la seconde méthode de Lyapunov pour les équations différentielles ordinaires [57].

Soit  $J : [0, +\infty) \times C \rightarrow \mathbb{R}$  une fonction continue et  $x^\phi$  la solution de (A.6) pour la condition initiale  $\phi \in C$ . Nous posons

$$\dot{J}(t, \phi) := \limsup_{h \rightarrow 0^+} \frac{J(t+h, x_{t+h}^\phi) - J(t, \phi)}{h}.$$

Le théorème suivant donne alors des conditions suffisantes pour la stabilité asymptotique de la solution  $x = 0$  de (A.6).

**Théorème A.2.3.** *Supposons que la fonction  $f$  est bornante. Soient  $u, v, w$  trois fonctions définies sur  $\mathbb{R}^+$  à valeurs dans  $\mathbb{R}^+$ , continues et croissantes, vérifiant  $u(0) = v(0) = 0$  et  $u(s), v(s) > 0$  pour  $s > 0$ . S'il existe une fonction  $J : [0, +\infty) \times C \rightarrow \mathbb{R}$  continue telle que*

$$\begin{aligned} u(|\phi(0)|) &\leq J(\phi) \leq v(\|\phi\|), \\ \dot{J}(\phi) &\leq -w(|\phi(0)|), \end{aligned}$$

alors la solution  $x = 0$  de (A.6) est stable. Si de plus  $w(s) > 0$  pour  $s > 0$ , alors la solution  $x = 0$  de (A.6) est asymptotiquement stable. Enfin, si  $\lim_{s \rightarrow \infty} u(s) = +\infty$ , les solutions de (A.6) sont uniformément bornées.

*Démonstration.* Pour une démonstration complète, nous dirigeons le lecteur vers l'ouvrage de J. Hale [57], chapitre 5, théorème 2.1.  $\square$

**Remarque A.2.4.** *Lorsque l'équation (A.6) est autonome, c'est-à-dire lorsque  $f$  ne dépend pas du temps  $t$ ,  $f = f(\phi)$ , la dérivée de  $J$  le long des solutions de (A.6) est définie par*

$$\dot{J}(\phi) := \limsup_{t \rightarrow 0^+} \frac{J(x_t^\phi) - J(\phi)}{t}, \quad \phi \in C.$$

**Exemple A.2.5.** *Considérons l'équation différentielle à retard linéaire*

$$\frac{dx}{dt}(t) = -ax(t) - bx(t-r), \quad r > 0, \quad (\text{A.8})$$

où  $a > 0$  et  $b \in \mathbb{R}$ . Cette équation s'écrit sous la forme (A.6) avec

$$f(\phi) = -a\phi(0) - b\phi(-r), \quad \phi \in C.$$

Posons

$$J(\phi) = \frac{1}{2}\phi^2(0) + \frac{a}{2} \int_{-r}^0 \phi^2(s) ds.$$

Alors

$$\begin{aligned} \dot{J}(\phi) &= \frac{d\phi}{dt}(0)\phi(0) + \frac{a}{2}\phi^2(0) - \frac{a}{2}\phi^2(-r), \\ &= -\frac{a}{2}\phi^2(0) - b\phi(0)\phi(-r) - \frac{a}{2}\phi^2(-r), \\ &= -\frac{a}{2} \left( \left( \phi(-r) + \frac{b}{a}\phi(0) \right)^2 + \frac{a^2 - b^2}{a^2}\phi^2(0) \right). \end{aligned}$$

Comme  $a > 0$ , nous obtenons

$$\dot{J}(\phi) \leq -\frac{a^2 - b^2}{2a}\phi^2(0) := -w(\phi(0)).$$

Il est clair que si  $a > |b|$  la solution  $x = 0$  de (A.8) est asymptotiquement stable.

Posons

$$u(s) = \frac{s^2}{2}, \quad s \geq 0.$$

Alors, comme  $J(\phi) \geq u(|\phi(0)|)$  et  $\lim_{s \rightarrow \infty} u(s) = \infty$ , les solutions de (A.8) sont uniformément bornées.

**Exemple A.2.6.** Considérons l'équation différentielle à retard linéaire non-autonome

$$\frac{dx}{dt}(t) = -a(t)x(t) - b(t)x(t-r), \quad r > 0, \quad (\text{A.9})$$

où  $a$  et  $b$  sont deux fonctions continues et bornées sur  $[0, +\infty)$  et il existe  $\alpha > 0$  tel que

$$0 < \alpha \leq a(t), \quad \text{pour } t \geq 0.$$

Posons

$$J(\phi) = \frac{1}{2}\phi^2(0) + \alpha \int_{-r}^0 \phi^2(s)ds.$$

Alors

$$\begin{aligned} \dot{J}(\phi) &= \frac{d\phi}{dt}(0)\phi(0) + \alpha\phi^2(0) - \alpha\phi^2(-r), \\ &= -(a(t) - \alpha)\phi^2(0) - b(t)\phi(0)\phi(-r) - \alpha\phi^2(-r), \\ &= -\alpha \left( \phi(-r) + \frac{b(t)}{2\alpha}\phi(0) \right)^2 + \frac{b^2(t) - 4\alpha(a(t) - \alpha)}{4\alpha}\phi^2(0). \end{aligned}$$

Donc

$$\dot{J}(\phi) \leq -\frac{4\alpha(a(t) - \alpha) - b^2(t)}{4\alpha}\phi^2(0) := -w(\phi(0)).$$

Ainsi, si

$$4\alpha(a(t) - \alpha) > b^2(t), \quad \text{pour tout } t \geq 0,$$

la solution  $x = 0$  de (A.9) est asymptotiquement stable. Comme dans l'exemple A.2.5, les solutions de (A.9) sont uniformément bornées.

On peut remarquer que (A.8) est un cas particulier de (A.9) et, en prenant  $\alpha = a/2$  lorsque les fonctions  $a$  et  $b$  sont constantes, on retrouve la condition de stabilité donnée dans l'exemple A.2.5.



## Annexe B

# Semi-groupes fortement continus, applications aux équations à retard

Nous présentons succinctement à travers ce chapitre les propriétés des semi-groupes linéaires fortement continus utiles dans l'étude des équations différentielles à retard.

Le lecteur intéressé par les démonstrations ou plus d'informations sur les semi-groupes fortement continus pourra consulter les travaux de Adimy [1], Engel et Nagel [50] et Pazy [95].

Concernant l'études d'équations différentielles à retard par la théorie des semi-groupes, nous dirigeons le lecteur vers Hale [57], Hale et Verduyn Lunel [56], ainsi que vers l'ouvrage de Bellman et Cooke [19] pour l'étude générale des équations à retard.

Soit  $(X, \|\cdot\|)$  un espace de Banach. On note  $Id_X$  l'application identité de  $X$ .

### B.1 Semi-groupes fortement continus

**Définition B.1.1 (Semi-groupe linéaire fortement continu).** *Un semi-groupe d'opérateurs linéaires fortement continu sur  $X$ , ou  $C_0$ -semi-groupe, est une famille d'opérateurs linéaires  $(T(t))_{t \geq 0}$  vérifiant*

- (i)  $T(0) = Id_X$ ,
- (ii)  $T(t+s) = T(t)T(s)$  pour  $t, s \geq 0$ , et
- (iii) l'application  $t \mapsto T(t)x$  est continue sur  $[0, +\infty)$  pour tout  $x \in X$ .

**Exemple B.1.2.** *Considérons le problème de Cauchy ordinaire*

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt}(t) = Ax(t), \\ x(0) = x_0, \end{cases}$$

avec  $A \in \mathcal{M}_n(\mathbb{R})$  et  $x_0 \in \mathbb{R}$ . On pose

$$T(t)x_0 = e^{At}x_0, \quad \text{pour } t \geq 0, x_0 \in \mathbb{R}.$$

Alors  $T(0)x_0 = x_0$ ,  $T(t+s)x_0 = e^{A(t+s)}x_0 = e^{At}e^{As}x_0 = T(t)T(s)x_0$ , et l'application  $t \mapsto e^{At}x_0$  est continue. Donc  $(T(t))_{t \geq 0}$  forme un  $C_0$ -semi-groupe sur  $\mathbb{R}$ .

**Exemple B.1.3.** Soit  $X$  l'espace des fonctions continues sur l'intervalle  $[0, 1]$  à valeurs dans  $\mathbb{R}$  muni de la norme du maximum. Alors la famille  $(T(t))_{t \geq 0}$  définie par

$$(T(t)\phi)x = \phi(xe^{-t}), \quad t \geq 0, \phi \in X, x \in [0, 1],$$

est un  $C_0$ -semi-groupe sur  $X$ .

En effet,

$$(T(0)\phi)x = \phi(x), \quad \text{pour tout } x \in [0, 1],$$

et

$$(T(t)T(s)\phi)x = \phi(xe^{-t}e^{-s}) = (T(t+s)\phi)x.$$

Enfin, l'application  $t \mapsto \phi(\cdot e^{-t})$  est continue pour tout  $\phi \in X$ .

A chaque semi-groupe fortement continu est associé un opérateur appelé générateur infinitésimal.

**Définition B.1.4 (Générateur infinitésimal d'un  $C_0$ -semi-groupe).** On appelle générateur infinitésimal d'un semi-groupe fortement continu  $(T(t))_{t \geq 0}$  sur  $X$  l'opérateur  $A$  défini sur le domaine

$$D(A) = \left\{ x \in X; \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{T(t)x - x}{t} \text{ existe} \right\}$$

par

$$Ax = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{T(t)x - x}{t}, \quad x \in X.$$

**Exemple B.1.5.** Considérons le  $C_0$ -semi-groupe  $T(t)$  défini à l'exemple B.1.2 par

$$T(t)x_0 = e^{At}x_0, \quad \text{pour } t \geq 0, x_0 \in \mathbb{R}.$$

Alors le générateur infinitésimal de ce semi-groupe est la matrice  $A$ . En effet,

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{T(t)x_0 - x_0}{t} = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{e^{At}x_0 - x_0}{t} = \frac{d}{dt}(e^{At})|_{t=0}x_0 = Ax_0.$$

**Exemple B.1.6.** *Considérons le  $C_0$ -semi-groupe  $T(t)$  défini à l'exemple B.1.3 par*

$$(T(t)\phi)x = \phi(xe^{-t}), \quad t \geq 0, \phi \in C[0, 1], x \in [0, 1].$$

Alors

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{T(t)\phi - \phi}{t}(x) = \lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{\phi(xe^{-t}) - \phi(x)}{t} = -\phi'(x).$$

Le générateur infinitésimal  $A$  de  $T(t)$  est donc défini par

$$\begin{aligned} D(A) &= \{\phi \in C[0, 1]; \phi'(x) \text{ existe et est continue pour } x \in [0, 1]\} = C^1[0, 1], \\ A\phi &= -\phi'. \end{aligned}$$

Dans le théorème qui suit, nous énonçons quelques unes des propriétés des semi-groupes fortement continus et de leur générateur infinitésimal.

**Théorème B.1.7.** *Soit  $(T(t))_{t \geq 0}$  un  $C_0$ -semi-groupe sur  $X$  et  $(A, D(A))$  son générateur infinitésimal. Alors nous avons les propriétés suivantes :*

a) *Le  $C_0$ -semi-groupe  $(T(t))_{t \geq 0}$  est exponentiellement borné, c'est-à-dire qu'il existe  $M \geq 0$  et  $\omega \in \mathbb{R}$  tels que*

$$\|T(t)\|_{\mathcal{L}(X)} \leq Me^{\omega t}, \quad \forall t \geq 0.$$

*L'ensemble des nombres  $\omega$  admissibles possède une borne inférieure notée  $\omega_0$ . Le nombre  $\omega_0$  représente le taux de croissance exponentielle du semi-groupe; il est donné par*

$$\omega_0 = \inf_{t > 0} \frac{\|T(t)\|_{\mathcal{L}(X)}}{t} = \lim_{t \rightarrow +\infty} \frac{\|T(t)\|_{\mathcal{L}(X)}}{t}.$$

b) *L'application  $t \mapsto T(t)x$  est différentiable sur  $[0, +\infty)$  si et seulement si  $x \in D(A)$ .*

c) *Si  $x \in D(A)$  et  $t \geq 0$ , alors  $T(t)x \in D(A)$  et*

$$\frac{d}{dt}T(t)x = AT(t)x = T(t)Ax.$$

d) *Pour tout  $x \in X$  et  $t \geq 0$ ,*

$$\int_0^t T(s)x ds \in D(A) \quad \text{et} \quad T(t)x - x = A \left( \int_0^t T(s)x ds \right).$$

*De plus, si  $x \in D(A)$ ,*

$$T(t)x - x = \int_0^t T(s)Ax ds.$$

e) *L'espace  $D(A)$  est dense dans  $X$  et  $A$  est un opérateur linéaire fermé.*

Nous venons de voir qu'à tout  $C_0$ -semi-groupe peut être associé un générateur infinitésimal. Nous avons aussi énoncé quelques propriétés importantes des  $C_0$ -semi-groupes. Nous allons maintenant nous intéresser à la caractérisation du générateur d'un  $C_0$ -semi-groupe.

**Définition B.1.8.** *Soit  $A : D(A) \subset X \rightarrow X$  un opérateur linéaire fermé dans  $X$ . On appelle ensemble résolvant de  $A$  l'ensemble*

$$\rho(A) = \{\lambda \in \mathbb{C}; (\lambda Id_X - A) \text{ est bijectif de } D(A) \text{ dans } X\}.$$

*Le spectre de  $A$  est défini par*

$$\sigma(A) = \mathbb{C} \setminus \rho(A).$$

*On appelle résolvante de  $A$  l'opérateur  $R$  défini par*

$$R(\lambda, A) := (\lambda Id_X - A)^{-1}, \quad \text{pour } \lambda \in \rho(A).$$

La caractérisation d'un générateur de  $C_0$ -semi-groupe est donnée dans le théorème suivant; il s'agit du théorème de Hille-Yosida. Une démonstration de ce résultat peut être trouvée dans [1, 50, 95].

**Théorème B.1.9. (Hille-Yosida)** *Soit  $(X, \|\cdot\|)$  un espace de Banach. Une condition nécessaire et suffisante pour qu'un opérateur linéaire fermé  $A : D(A) \subset X \rightarrow X$  à domaine dense dans  $X$  soit le générateur infinitésimal d'un  $C_0$ -semi-groupe sur  $X$  est qu'il existe  $M \geq 0$  et  $\omega \in \mathbb{R}$  tels que*

- (i)  $(\omega, +\infty) \subset \rho(A)$ ;
- (ii) pour tout  $\lambda > \omega$ ,

$$\|R(\lambda, A)^n\|_{\mathcal{L}(X)} \leq \frac{M}{(\lambda - \omega)^n}, \quad \forall n \in \mathbb{N}^*.$$

Un corollaire immédiat de ce théorème concerne la caractérisation du générateur d'un  $C_0$ -semi-groupe de contractions. On dit que  $(T(t))_{t \geq 0}$  est un  $C_0$ -semi-groupe de contractions sur  $X$  si

$$\|T(t)\|_{\mathcal{L}(X)} \leq 1, \quad \forall t \geq 0.$$

**Corollaire B.1.10.** *Une condition nécessaire et suffisante pour qu'un opérateur linéaire fermé  $A : D(A) \subset X \rightarrow X$  à domaine dense dans  $X$  soit le générateur infinitésimal d'un  $C_0$ -semi-groupe de contractions sur  $X$  est*

- (i)  $(0, +\infty) \subset \rho(A)$ ;

(ii) pour tout  $\lambda > 0$ ,

$$\|R(\lambda, A)\|_{\mathcal{L}(X)} \leq \frac{1}{\lambda}.$$

Le théorème suivant établit le lien entre un  $C_0$ -semi-groupe et la résolvante de son générateur.

**Théorème B.1.11.** *Soit  $(T(t))_{t \geq 0}$  un  $C_0$ -semi-groupe sur  $X$  de générateur infinitésimal  $A$  et de taux de croissance exponentiel  $\omega_0$ . Alors, pour tout  $x \in X$  et tout  $\lambda$  tel que  $\operatorname{Re}(\lambda) > \omega_0$ , nous avons*

$$R(\lambda, A)x = \int_0^{+\infty} e^{-\lambda t} T(t)x \, dt.$$

## B.2 Applications des semi-groupes fortement continus aux équations à retard

La théorie des semi-groupes, dont les principaux résultats concernant les semi-groupes linéaires fortement continus ont été présentés ci-dessus, est d'un intérêt particulier pour l'étude des équations linéaires à retard (cf. annexe A).

Nous considérons l'équation à retard linéaire autonome

$$\frac{dx}{dt}(t) = Lx_t, \quad t \geq 0, \tag{B.1}$$

où  $L$  est une forme linéaire sur  $C$ , l'espace des fonctions continues sur  $[-r, 0]$  à valeurs dans  $\mathbb{R}$ ,  $r > 0$ , et

$$x_t(\theta) = x(t + \theta) \quad \text{pour } \theta \in [-r, 0], t \geq 0.$$

Rappelons que  $x_t \in C$  si  $x$  est continue.

Nous notons  $x^\phi$  l'unique solution de (B.1) vérifiant  $x_0 = \phi$ .

**Proposition B.2.1.** *La famille d'opérateurs  $(T(t))_{t \geq 0}$  définis par*

$$T(t)\phi = x_t^\phi, \quad \text{pour } t \geq 0, \phi \in C,$$

*est un semi-groupe linéaire fortement continu sur  $C$  de générateur infinitésimal l'opérateur  $A$  donné par*

$$\begin{aligned} D(A) &= \{ \phi \in \mathcal{C}^1[-r, 0]; \phi'(0) = L\phi \}, \\ A\phi &= \phi'. \end{aligned}$$

*Démonstration.* L'unicité des solutions de (B.1) permet d'obtenir que  $(T(t))_{t \geq 0}$  définit un semi-groupe linéaire fortement continu sur  $C$ .

Soient  $\phi \in C$  et  $\theta \in [-r, 0]$  tels que

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{x_t^\phi(\theta) - \phi(\theta)}{t} \text{ existe.} \quad (\text{B.2})$$

Nous avons

$$\frac{x_t^\phi(\theta) - \phi(\theta)}{t} = \begin{cases} \frac{\phi(t + \theta) - \phi(\theta)}{t}, & \text{si } t + \theta \leq 0, \\ \frac{x^\phi(t + \theta) - \phi(\theta)}{t}, & \text{si } t + \theta > 0. \end{cases}$$

Si  $\theta \neq 0$ , il existe  $t_0 > 0$  tel que pour tout  $t \in (0, t_0)$ ,  $t + \theta < 0$ . Ainsi, pour assurer que (B.2) soit vraie, il faut que  $\phi \in C^1[-r, 0)$ . Nous avons dans ce cas là,

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{x_t^\phi(\theta) - \phi(\theta)}{t} = \phi'(\theta).$$

De plus, si  $\theta = 0$ ,

$$\lim_{t \rightarrow 0^+} \frac{x_t^\phi(0) - \phi(0)}{t} = (x^\phi)'_d(0).$$

Or,  $(x^\phi)'_d(0) = Lx_0^\phi = L\phi$ . Pour satisfaire (B.2) nous devons avoir  $\phi'(0) = (x^\phi)'_d(0)$ . Nous obtenons  $D(A)$  et  $A$ . Ceci conclut la démonstration.  $\square$

Nous pouvons noter, en particulier, que le taux de croissance exponentielle du semi-groupe associé à l'équation (B.1), défini au théorème B.1.7 a), est majoré par  $\|L\|$ , et l'opérateur  $T(t) : C \rightarrow C$  est compact pour tout  $t \geq r$ .

Nous définissons une application  $\Delta$  en posant, pour  $\lambda \in \mathbb{C}$ ,

$$\Delta(\lambda)v = \lambda v - L(e^{\lambda \cdot} v), \quad v \in \mathbb{C}.$$

Alors le spectre de l'opérateur  $A$ , défini à la proposition B.2.1, est donné par

$$\sigma(A) = \{\lambda \in \mathbb{C}; \det(\Delta(\lambda)) = 0\}.$$

L'équation  $\Delta(\lambda)v = 0$  est l'équation caractéristique associée à l'équation linéaire (B.1).

Nous rappelons qu'une équation linéaire est asymptotiquement stable si et seulement si toutes ses valeurs propres sont à parties réelles négatives. Ainsi, l'équation (B.1) est asymptotiquement stable si et seulement si  $\text{Re}(\lambda) < 0$  pour tout  $\lambda \in \sigma(A)$ .

Nous avons les propriétés suivantes.

**Proposition B.2.2.** *Il existe  $a \in \mathbb{R}$  tel que  $\text{Re}(\lambda) < a$  pour tout  $\lambda \in \sigma(A)$ . De plus, si  $b_1, b_2 \in \mathbb{R}$  sont tels que  $b_1 < b_2$ , alors il n'y a qu'un nombre fini de valeurs propres  $\lambda$  vérifiant  $b_1 < \text{Re}(\lambda) < b_2$ . Enfin, chaque valeur propre est de multiplicité finie.*

On peut observer facilement que les équations caractéristiques des équations à retard linéaires sont généralement transcendantes, contrairement à celles des équations différentielles ordinaires. Déterminer le signe des parties réelles des valeurs propres s'avère alors souvent difficile. Le théorème qui suit permet de conclure pour certains cas (voir Bellman et Cooke [19] pour une démonstration). Il s'agit d'un résultat dû à Hayes [61].

**Théorème B.2.3.** Soient  $\alpha, \beta \in \mathbb{R}$  et  $S = \{z \in \mathbb{C}; (z + \alpha)e^z + \beta = 0\}$ . Alors, pour tout  $z \in S$ ,

$$\operatorname{Re}(z) < 0 \quad \text{si et seulement si} \quad \begin{cases} \alpha > -1, \\ \alpha + \beta > 0, \\ \beta < \zeta \sin(\zeta) - \alpha \cos(\zeta), \end{cases}$$

où  $\zeta$  est l'unique solution de l'équation

$$\begin{cases} \zeta = -\alpha \tan(\zeta), & 0 < \zeta < \pi, & \text{si } \alpha \neq 0, \\ \zeta = \frac{\pi}{2}, & & \text{si } \alpha = 0. \end{cases}$$

**Exemple B.2.4.** Considérons l'équation linéaire à retard autonome

$$\frac{dx}{dt}(t) = -ax(t-1), \tag{B.3}$$

qui est un cas particulier de l'équation (A.7) linéarisée autour de  $x^* \equiv 0$ . En cherchant des solutions de (B.3) sous la forme  $x(t) = e^{\lambda t}v$ , nous obtenons

$$\Delta(\lambda) = \lambda + ae^{-\lambda},$$

donc

$$\Delta(\lambda) = 0 \quad \text{si et seulement si} \quad \lambda e^\lambda + a = 0.$$

Posons

$$\alpha = 0, \quad \beta = a.$$

Alors l'équation (B.3) est asymptotiquement stable si et seulement si

$$0 < a < \frac{\pi}{2}.$$

En particulier, la solution stationnaire  $x^* \equiv 0$  de (A.7), dans le cas particulier où  $a(t) \equiv a$ , est localement asymptotiquement stable si et seulement si  $0 < a < \pi/2$ .

**Exemple B.2.5.** Considérons l'équation linéaire à retard autonome

$$\frac{dx}{dt}(t) = -ax(t) - bx(t-1),$$

cas particulier de l'équation (A.8) avec  $r = 1$ . L'équation caractéristique de cette équation est donnée par

$$\Delta(\lambda) = \lambda + a + be^{-\lambda},$$

donc

$$\Delta(\lambda) = 0 \quad \text{si et seulement si} \quad (\lambda + a)e^\lambda + b = 0.$$

En posant  $\alpha = a$  et  $\beta = b$ , nous pouvons conclure en utilisant le théorème précédent.

Si nous supposons que  $a > 0$ , comme dans l'exemple A.2.5, alors nous pouvons vérifier que la condition  $a > |b|$  qui donne la stabilité asymptotique dans l'exemple A.2.5, est un cas particulier des conditions du théorème B.2.3.

En effet, nous avons  $\alpha > 0 > -1$  et  $\alpha + \beta = a + b > 0$ . De plus, si nous supposons que  $\beta \geq \zeta \sin(\zeta) - \alpha \cos(\zeta)$ , alors, comme  $\zeta = -\alpha \tan(\zeta)$ ,

$$\beta \geq -\frac{\alpha}{\cos(\zeta)}.$$

Or  $\alpha > \beta$  et  $\alpha > 0$ . Donc

$$1 \geq -\frac{1}{\cos(\zeta)}.$$

Nécessairement,  $\cos(\zeta) > 0$  et  $\zeta \in (0, \pi/2)$ .

Or, dans ce cas-là,  $\tan(\zeta) > 0$  et  $-\alpha \tan(\zeta) < 0 < \zeta$ . Nous aboutissons à une contradiction. Nous en déduisons que

$$\beta < \zeta \sin(\zeta) - \alpha \cos(\zeta).$$

Ainsi le résultat de l'exemple A.2.5 n'est qu'une conséquence du théorème B.2.3.

Lorsqu'il existe une valeur propre  $\lambda$  de l'équation caractéristique  $\Delta(\lambda) = 0$  à partie réelle nulle, la stabilité de l'équation linéaire (B.1) peut être perdue. Cette perte de stabilité peut par exemple correspondre à l'apparition de solutions périodiques. Un des moyens les plus simples d'obtenir des solutions périodiques avec une équation à retard autonome est la bifurcation de Hopf [51, 55, 57]. Nous ne discutons ici que de la bifurcation de Hopf locale.

Considérons une famille d'équations différentielles à retard

$$\frac{dx}{dt} = F(\alpha, x_t), \tag{B.4}$$

où  $F(\alpha, \varphi)$  possède des dérivées d'ordre un et deux continues en  $\alpha \in \mathbb{R}$  et  $\varphi \in C$ , et  $F(\alpha, 0) = 0$  pour tout  $\alpha \in \mathbb{R}$ . Nous posons

$$L(\alpha)\psi = \frac{\partial F}{\partial \varphi}(\alpha, 0)\psi. \tag{B.5}$$

Nous faisons les hypothèses suivantes :

(H<sub>1</sub>) L'équation linéaire (B.5), lorsque  $\alpha = 0$ , possède une paire de valeurs propres simples  $\lambda_0 = \pm i\omega_0$  et toutes les autres valeurs propres de  $L(0)$  sont différentes de  $m\lambda_0$  pour tout  $m \in \mathbb{Z}$ .

(H<sub>2</sub>)  $\operatorname{Re}(\lambda'(0)) \neq 0$ ,

où  $\lambda(\alpha)$  est une valeur propre simple de  $L(\alpha)$  pour  $|\alpha| < \alpha_0$ ,  $\alpha_0 > 0$  ( $\alpha_0$  existe car  $L(\alpha)$  est de classe  $\mathcal{C}^1$  en  $\alpha$ ).

Le théorème suivant, dit Théorème de bifurcation de Hopf, établit l'existence de solutions périodiques pour l'équation (B.4).

**Théorème B.2.6.** *Supposons que  $F(\alpha, \varphi)$  possède des dérivées continues en  $\alpha \in \mathbb{R}$  et  $\varphi \in C$ ,  $F(\alpha, 0) = 0$  pour tout  $\alpha \in \mathbb{R}$ , et les hypothèses (H<sub>1</sub>) et (H<sub>2</sub>) sont vérifiées. Alors il existe  $t_0 > 0$ ,  $\alpha_0 > 0$ , des fonctions  $\alpha(t) \in \mathbb{R}$ ,  $\omega(t) \in \mathbb{R}$ , toutes les fonctions étant de classe  $\mathcal{C}^1$  pour  $|t| < t_0$ , telles que l'équation (B.4) possède une solution  $\omega(t)$ -périodique, notée  $x^*(t)$ , de classe  $\mathcal{C}^1$  pour  $|t| < t_0$ , pour  $|\alpha(t)| < \alpha_0$ . En particulier, lorsque  $\alpha = 0$ , l'équation (B.4) possède une solution périodique de période proche de  $2\pi/\omega_0$ .*

*Démonstration.* Nous renvoyons à J. Hale [57], chapitre 11. □

L'hypothèse (H<sub>2</sub>) est appelée « hypothèse de transversalité ». Elle signifie que lorsqu'une valeur propre à partie réelle nulle apparaît, la branche de valeurs propres traverse l'axe des imaginaires purs.

Sous l'hypothèse de transversalité et l'hypothèse (H<sub>1</sub>) l'équation autonome (B.4) possède donc une solution périodique lorsque  $\alpha = 0$  et les solutions périodiques perdurent au moins pour des valeurs de  $\alpha > 0$  proches de zéro.

Lorsque les solutions périodiques apparaissent suite à la bifurcation de Hopf, on parle de bifurcation *sur-critique* ou *super-critique*. Lorsque les solutions périodiques apparaissent avant la bifurcation de Hopf, on parle de bifurcation *sous-critique*.

**Exemple B.2.7.** *Considérons l'équation donnée à l'exemple B.2.4,*

$$\frac{dx}{dt}(t) = -ax(t-1).$$

*Cette équation s'écrit sous la forme (B.4) avec*

$$F(\alpha, \varphi) = L(\alpha)\varphi = -\alpha\varphi(-1).$$

*Nous avons vu à l'exemple B.2.4 que cette équation est asymptotiquement stable lorsque  $0 < a < \pi/2$ . Nous allons montrer que lorsque  $a = \pi/2$  une bifurcation de Hopf survient et des solutions périodiques apparaissent.*

L'équation caractéristique associée à l'équation ci-dessus est

$$\lambda e^\lambda + a = 0. \quad (\text{B.6})$$

Supposons que  $\lambda = i\omega$  soit une valeur propre de l'équation ci-dessus. Alors

$$\omega \sin(\omega) = a \quad \text{et} \quad \omega \cos(\omega) = 0.$$

Remarquons que  $-\omega$  est aussi solution et que  $\omega = 0$  n'est pas solution. Il s'en suit que

$$\omega = \frac{\pi}{2} + k\pi, \quad k \in \mathbb{Z}.$$

Nous en déduisons que, pour  $a = \pi/2$ ,

$$\omega = \pm \frac{\pi}{2}.$$

Ainsi l'équation (B.6) ne possède qu'une paire de valeurs propres imaginaires pures conjuguées,  $\lambda = \pm i\pi/2$ , lorsque  $a = \pi/2$ .

Considérons une branche de valeurs propres  $\lambda(a)$ , solutions de  $\lambda e^\lambda + a = 0$ , vérifiant

$$\lambda\left(\frac{\pi}{2}\right) = i\frac{\pi}{2}.$$

En dérivant l'équation caractéristique (B.6), nous obtenons

$$(\lambda + 1)e^\lambda \frac{d\lambda}{da} = 1.$$

Nous en déduisons premièrement que toutes les valeurs propres sont simples, et en particulier  $\pm i\pi/2$ . Deuxièmement, en notant que  $e^{-\lambda} = -\lambda/a$ , nous obtenons

$$\frac{d\lambda}{da} = -\frac{\lambda}{a(1 + \lambda)}.$$

Il est alors facile de vérifier que

$$\operatorname{Re}\left(\frac{d\lambda}{da}\right)\left(a = \frac{\pi}{2}\right) < 0$$

et la condition  $(\mathbf{H}_2)$  est vérifiée.

En utilisant le théorème de bifurcation de Hopf, nous obtenons l'existence d'une solution périodique, de période proche de  $2\pi/\omega_0 = 4$ , pour l'équation

$$\frac{dx}{dt}(t) = -\frac{\pi}{2}x(t-1).$$

# Bibliographie

- [1] Adimy M., *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, n° d'ordre 84, Université de Pau et des Pays de l'Adour, Pau (1991).
- [2] Adimy M., *Integrated semigroups and delay differential equations*, J. Math. Anal. Appl. **177** (1), 125–134 (1993).
- [3] Adimy M. et Crauste F., *Global stability of a partial differential equation with distributed delay due to cellular replication*, Nonlinear Anal. **54**, 1469–1491 (2003).
- [4] Adimy M. et Crauste F., *Un modèle non-linéaire de prolifération cellulaire : extinction des cellules et invariance*, C. R. Mathématiques **336**, 559–564 (2003).
- [5] Adimy M. et Crauste F., *Stability and instability induced by time delay in an erythropoiesis model*, Monografias del Seminario Matematico Garcia de Galdeano **31**, 3–12 (2004).
- [6] Adimy M. et Crauste F., *Existence, positivity and stability for a nonlinear model of cellular proliferation*, Nonlinear Analysis : Real World Applications **6** (2), 337–366 (2005).
- [7] Adimy M., Crauste F., Halanay A., Neamțu M. et Oprea D., *Stability of limit cycles in a pluripotent stem cell dynamics model* (2005), accepté dans Chaos, Solitons and Fractals.
- [8] Adimy M., Crauste F. et Pujon-Menjouet L., *On the stability of a maturity structured model of cellular proliferation*, Discret. Cont. Dyn. Sys. Ser. A **12** (3), 501–522 (2005).
- [9] Adimy M., Crauste F. et Ruan S., *A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia*, SIAM J. Appl. Math. **65** (4), 1328–1352 (2005).
- [10] Adimy M., Crauste F. et Ruan S., *Stability and Hopf bifurcation in a mathematical model of pluripotent stem cell dynamics*, Nonlinear Analysis : Real World Applications **6** (4), 651–670 (2005).

- [11] Adimy M. et Pujo-Menjouet L., *A singular transport model describing cellular division*, C.R. Acad. Sci. I-Math **332** (12), 1071–1076 (2001).
- [12] Adimy M. et Pujo-Menjouet L., *Asymptotic behaviour of a singular transport equation modelling cell division*, Dis. Cont. Dyn. Sys. Ser. B **3**, 439–456 (2003).
- [13] Adimy M. et Pujo-Menjouet L., *A mathematical model describing cellular division with a proliferating phase duration depending on the maturity of cells*, Electron. J. Differ. Equ. **2003** (107), 1–14 (2003).
- [14] Anderson R.F.V., *Geometric and probabilistic stability criteria for delay systems*, Math. Biosci. **105**, 81–96 (1991).
- [15] Anderson R.F.V., *Intrinsic parameters and stability of differential-delay equations*, J. Math. Anal. Appl. **163**, 184–199 (1992).
- [16] Arendt W., *Resolvent positive operators*, Proc. London Math. Soc. (3) **54** (2), 321–349 (1987).
- [17] Beaudry D., *Introduction à l'apoptose*, Site Web, <http://pages.infinet.net/apoptose/>.
- [18] Bélair J., Mackey M.C. et Mahaffy J.M., *Age-structured and two-delay models for erythropoiesis*, Math. Biosci. **128**, 317–346 (1995).
- [19] Bellman R. et Cooke K.L., *Differential-difference equations*, New York : Academic-Press (1963).
- [20] Beretta E. et Kuang Y., *Geometric stability switch criteria in delay differential systems with delay dependent parameters*, SIAM J. Math. Anal. **33** (5), 1144–1165 (2002).
- [21] Bernard S., Belair J. et Mackey M.C., *Sufficient conditions for stability of linear differential equations with distributed delay*, Dis. Cont. Dyn. Sys. Ser. B **1**, 233–256 (2001).
- [22] Bernard S., Belair J. et Mackey M.C., *Oscillations in cyclical neutropenia : New evidence based on mathematical modeling*, J. Theor. Biol. **223**, 283–298 (2003).
- [23] Boese F.G., *The stability chart for the linearized Cushing equation with a discrete delay and Gamma-distributed delays*, J. Math. Anal. Appl. **140**, 510–536 (1989).
- [24] Boulanouar M., *Une étude mathématique d'un modèle de Rotenberg*, J. Math. Pures Appl. (9) **79** (10), 1029–1055 (2000).
- [25] Boulanouar M., *A mathematical study in the theory of dynamic population*, J. Math. Anal. Appl. **255**, 230–259 (2001).
- [26] Boulanouar M., *A mathematical study for a rotenberg model*, J. Math. Anal. Appl. **265**, 371–394 (2002).

- [27] Boulanouar M., *Un semi-groupe régularisé pour un modèle de Lebowitz-Rubinow*, C. R. Mathematiques **334** (10), 865–868 (2002).
- [28] Boulanouar M. et Emamirad H., *The asymptotic behavior of a transport equation in cell population dynamics with a null maturation velocity*, J. Math. Anal. Appl. **243** (1), 47–63 (2000).
- [29] Bradford G., Williams B., Rossi R. et Bertoncello I., *Quiescence, cycling, and turnover in the primitive haematopoietic stem cell compartment*, Exp. Hematol. **25**, 445–453 (1997).
- [30] Burns F.J. et Tannock I.F., *On the existence of a  $G_0$  phase in the cell cycle*, Cell Tissue Kinet. **19**, 321–334 (1970).
- [31] Carr J., *Applications of Center Manifold Theory*, Berlin : Springer (1981).
- [32] Chafee N., *A bifurcation problem for a functional differential equation of finitely retarded type*, J. Math. Anal. Appl. **35**, 312–348 (1971).
- [33] Chern J.L. et Huang S.Z., *Global stability in delay equations models of haematopoiesis*, Proc. Natl. Sci. Counc. ROC(A) **24** (4), 293–300 (2000).
- [34] Chikkappa G., Burlington H., Borner G., Chanana A.D., Cronkite E.P., Ohl S., Pavelec M. et Robertso J.S., *Periodic oscillation of blood leukocytes, platelets, and reticulocytes in a patient with chronic myelocytic leukemia*, Blood **47**, 1023 (1976).
- [35] Chow S.N. et Mallet-Paret J., *Integral averaging and Hopf bifurcation*, J. Differ. Eq. **26** (1), 112–159 (1977).
- [36] Clairambault J., Laroche B., Mischler S. et Perthame B., *A mathematical model of the cell cycle and its control*, Rapport de recherche 4892, INRIA (2003).
- [37] Cooke K.L. et Grossman Z., *Discrete delay, distributed delay and stability switches*, J. Math. Anal. Appl. **86**, 592–627 (1982).
- [38] Crabb R., Losson J. et Mackey M.C., *Dependence on initial conditions in non local PDE's and hereditary dynamical systems*, dans *Proc. Inter. Conf. Nonlin. Anal., Vol. 4, Tampa Bay, de Gruyter, Berlin*, 3125–3136 (1996).
- [39] Crabb R., Mackey M.C. et Rey A., *Propagating fronts, chaos and multistability in a cell replication model*, Chaos **6**, 477–492 (1996).
- [40] Da Prato G. et Sinestrari E., *Differential operators with nondense domain*, Ann. Scuola Norm. Sup. Pisa Cl. Sci. (4) **14** (2), 285–344 (1987).
- [41] Dale D. et Hammond W., *Cyclic neutropenia : A clinical review*, Blood Rev. **2**, 178 (1988).
- [42] Dieudonné J., *Foundations of Modern Analysis*, New-York : Academic Press (1960).

- [43] Dufresne J. et Laberge H., *L'encyclopédie de l'Agora*, <http://agora.qc.ca/encyclopedie.nsf>.
- [44] Dyson J., Villella-Bressan R. et Webb G.F., *A singular transport equation modelling a proliferating maturity structured cell population*, Can. Appl. Math. Quart. **4**, 65–95 (1996).
- [45] Dyson J., Villella-Bressan R. et Webb G.F., *Hypercyclicity of solutions of a transport equation with delays*, Nonlinear Anal. Theory Meth. Appl. **29** (12), 1343–1351 (1997).
- [46] Dyson J., Villella-Bressan R. et Webb G.F., *An age and maturity structured model of cell population dynamics*, dans M. Horn, G. Simonnett et G. Webb, réds., *Mathematical Models in Medical and Health Science*, 66–116, Vanderbilt University Press, Nashville, TN (1998).
- [47] Dyson J., Villella-Bressan R. et Webb G.F., *A nonlinear age and maturity structured model of population dynamics. I : Basic theory.*, J. Math. Anal. Appl. **242** (1), 93–104 (2000).
- [48] Dyson J., Villella-Bressan R. et Webb G.F., *A nonlinear age and maturity structured model of population dynamics. II : Chaos.*, J. Math. Anal. Appl. **242** (2), 255–270 (2000).
- [49] Dyson J., Villella-Bressan R. et Webb G.F., *A semilinear transport equation with delays*, International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences **32**, 2011–2026 (2003).
- [50] Engel K.J. et Nagel R., *One-parameter semigroups for linear evolution equations*, *Graduate Texts in Mathematics*, tome 194, New York : Springer-Verlag (2000).
- [51] Faria T. et Magalhaes L., *Normal Forms for Retarded Functional Differential Equations and Applications to Bogdanov-Takens singularity*, J. Differ. Eq. **122** (2), 201–224 (1995).
- [52] Fortin P. et Mackey M.C., *Periodic chronic myelogenous leukemia : Spectral analysis of blood cell counts and etiological implications*, Brit. J. Haematol. **104**, 336–345 (1999).
- [53] Fowler A.C. et Mackey M.C., *Relaxation oscillations in a class of delay differential equations*, SIAM J. Appl. Math. **63**, 299–323 (2002).
- [54] Guerry D., Dale D., Omine M., Perry S. et Wolff S., *Periodic hematopoiesis in human cyclic neutropenia*, J. Clin. Invest. **52**, 3220 (1973).
- [55] Halanay A., *Differential Equations ; Stability, Oscillations, Time Lags*, New York : Academic Press (1966).

- [56] Hale J. et Verduyn Lunel S.M., *Introduction to functional differential equations, Applied Mathematical Sciences*, tome 99, New York : Springer-Verlag (1993).
- [57] Hale J.K., *Theory of functional differential equations*, New-York : Springer-Verlag (1977).
- [58] Hassard B.D., Kazarinoff N.D. et Wan Y.H., *Theory and Applications of Hopf Bifurcation, London Mathem. Soc. Lecture Note Series*, tome 41, Cambridge University Press (1981).
- [59] Haurie C., Dale D.C. et Mackey M.C., *Cyclical neutropenia and other hematological disorders : A review of mechanisms and mathematical models*, Blood **92 (8)**, 2629–2640 (1998).
- [60] Haurie C., Dale D.C. et Mackey M.C., *Occurrence of periodic oscillations in the differential blood counts of congenital, idiopathic and cyclical neutropenic patients before and during treatment with G-CSF*, Exper. Hematol. **27**, 401–409 (1999).
- [61] Hayes N.D., *Roots of the transcendental equation associated with a certain differential difference equation*, J. London Math. Soc. **25**, 226–232 (1950).
- [62] Jacob F., *Le monde des cellules souches*, C. R. Biologies **315**, 999–1002 (2002).
- [63] John P.C.L., *The cell cycle*, London : Cambridge University Press (1981).
- [64] Kato N., *Positive global solutions for a general model of size-dependent population dynamics*, Abstr. Appl. Anal. **5 (3)**, 191–206 (2000).
- [65] Kato N., *A general model of size-dependent population dynamics with nonlinear growth rate*, J. Math. Anal. Appl. **297 (1)**, 234–256 (2004).
- [66] Kato N. et Sato K., *Continuous dependence on aging and birth functions for size-structured population models of general type*, Mem. Fac. Sci. Eng. Shimane Univ. Ser. B Math. Sci. **32**, 49–56 (1999).
- [67] Kato N. et Sato K., *Continuous dependence results for a general model of size-dependent population dynamics*, J. Math. Anal. Appl. **272 (1)**, 200–222 (2002).
- [68] Kato N. et Torikata H., *Local existence for a general model of size-dependent population dynamics*, Abstr. Appl. Anal. **2 (3-4)**, 207–226 (1997).
- [69] Kuang Y., *Nonoccurrence of stability switching in systems of differential equations with distributed delays*, Quart. Appl. Math. **LII (3)**, 569–578 (1994).
- [70] Kubiacyk I. et Saker S.H., *Oscillation and stability in nonlinear delay differential equations of population dynamics*, Mathematical and Computer Modelling **35**, 295–301 (2002).

- [71] Legros L., Bourcier C., Jacquel A., Mahon F.X., Cassuto J.P., Auberger P. et Pages G., *Imatinib mesylate (STI571) decreases the vascular endothelial growth factor plasma concentration in patients with chronic myeloid leukemia*, *Blood* **104**, 495–501 (2004).
- [72] Liao X., Wong K. et Wu Z., *Stability of bifurcating periodic solutions for van der Pol equation with continuous distributed delay*, *Appl. Math. and Computation* **146**, 313–334 (2003).
- [73] Mackey M.C., *Unified hypothesis of the origin of aplastic anaemia and periodic hematopoiesis*, *Blood* **51**, 941–956 (1978).
- [74] Mackey M.C., *Dynamic hematological disorders of stem cell origin*, dans J. Vassileva-Popova et E. Jensen, réds., *Biophysical and biochemical information transfer in recognition*, 941–956, New-York : Plenum Press (1979).
- [75] Mackey M.C., *Mathematical models of hematopoietic cell replication and control*, 149–178, *The Art of Mathematical Modelling : Case Studies in Ecology, Physiology and Biofluids* (H.G. Othmer, F.R. Adler, M.A. Lewis, and J.C. Dallon eds.), Prentice Hall (1997).
- [76] Mackey M.C., *Cell kinetic status of haematopoietic stem cells*, *Cell Prolif.* **34**, 71–83 (2001).
- [77] Mackey M.C. et Glass L., *Oscillations and chaos in physiological control systems*, *Science* **197**, 287–289 (1977).
- [78] Mackey M.C. et Glass L., *From clocks to chaos. The rhythms of life.*, Princeton : Princeton University Press (1988), 248 .
- [79] Mackey M.C. et Rey A., *Multistability and boundary layer development in a transport equation with retarded arguments*, *Can. Appl. Math. Quart.* **1**, 1–21 (1993).
- [80] Mackey M.C. et Rey A., *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).
- [81] Mackey M.C. et Rey A., *Transitions and kinematics of reaction-convection fronts in a cell population model*, *Physica D* **80**, 120–139 (1995).
- [82] Mackey M.C. et Rudnicki R., *Global stability in a delayed partial differential equation describing cellular replication*, *J. Math. Biol.* **33**, 89–109 (1994).
- [83] Mackey M.C. et Rudnicki R., *A new criterion for the global stability of simultaneous cell replication and maturation processes*, *J. Math. Biol.* **38**, 195–219 (1999).
- [84] Mahaffy J.M., Bélair J. et Mackey M.C., *Hematopoietic model with moving boundary condition and state dependent delay*, *J. Theor. Biol.* **190**, 135–146 (1998).

- [85] Mahaffy J.M., Polk S.W. et Roeder R.K.W., *An age-structured model for erythropoiesis following a phlebotomy*, Technical Report CRM-2598, Centre recherches mathématiques, Université de Montréal (1999).
- [86] Mahon F.X., Belloc F., Lagarde V., Chollet C., Moreau-Gaudry F., Reiffers J., Goldman J.M. et Melo J.V., *MDR1 gene overexpression confers resistance to imatinib mesylate in leukemia cell line models*, *Blood* **101**, 2368–2373 (2003).
- [87] Marsden J.E. et McCracken M., *The Hopf Bifurcation and its Applications*, New York : Springer (1976).
- [88] Metz J. et Diekmann O., *The dynamics of physiologically structured populations, Lecture Notes in Biomathematics*, tome 68, Berlin : Springer-Verlag (1986).
- [89] Michel P., Mischler S. et Perthame B., *General entropy equations for structured population models and scattering*, *C. R. Mathématiques* **338**, 697–702 (2004).
- [90] Mischler S. et Perthame B., *Stability in a nonlinear population maturation model*, *Math. Models Meth. Appl. Sci.* **12 (12)**, 1751–1772 (2002).
- [91] Mitchison J.M., *The biology of the cell cycle*, London : Cambridge University Press (1971).
- [92] Morley A., *Cyclic hemopoiesis and feedback control*, *Blood cells* **5**, 283 (1979).
- [93] Morley A.A., Baikie A. et Galton D., *Cyclic leukocytosis as evidence for retention of normal homeostatic control in chronic granulocytic leukaemia*, *Lancet.* **2**, 1320–1322 (1967).
- [94] Nussbaum R.D., *A Hopf global bifurcation theorem for retarded functional differential equations*, *Trans. Amer. Math. Soc.* **238**, 139–164 (1978).
- [95] Pazy A., *Semigroups of linear operators and applications to partial differential equations, Applied Mathematical Sciences*, tome 44, New York : Springer-Verlag (1983).
- [96] Pines J., *Cyclins and cyclin dependent kinase : a biochemical view*, *Biochem. J.* **308**, 679–711 (1995).
- [97] Pujo-Menjouet L., *Contribution à l'étude d'une équation de transport à retards décrivant une dynamique de population cellulaire*, Thèse de doctorat, Université de Pau et des Pays de l'Adour (2001).
- [98] Pujo-Menjouet L., Bernard S. et Mackey M.C., *Long period oscillations in a  $G_0$  model of hematopoietic stem cells*, *SIAM J. Appl. Dyn. Systems* **4 (2)**, 312–332 (2005).
- [99] Pujo-Menjouet L. et Mackey M.C., *Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia*, *C. R. Biologies* **327**, 235–244 (2004).

- [100] Pujo-Menjouet L. et Rudnicki R., *Global stability of cellular populations with unequal division*, Can. Appl. Math. Quart. **8** (2), 185–202 (2000).
- [101] Rey A. et Mackey M.C., *Bifurcation and traveling waves in a delayed partial differential equation*, Chaos **2** (2), 231–244 (1992).
- [102] Rotenberg M., *Transport theory for growing cell population*, J. Theor. Biol. **103**, 181–199 (1983).
- [103] Ruan S. et Wei J., *On the zeros of a third degree exponential polynomial with applications to a delayed model for the control of testosterone secretion*, IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine and Biology **18**, 41–52 (2001).
- [104] Rubinow S.I., *A maturity time representation for cell populations*, Biophys. J. **8**, 1055–1073 (1968).
- [105] Rubinow S.I. et Lebowitz J.L., *A mathematical model of neutrophil production and control in normal man*, J. Math. Biol. **1**, 187–225 (1975).
- [106] Sachs L., *The molecular control of hemopoiesis and leukemia*, C. R. Acad. Sci. Paris **316**, 882–891 (1993).
- [107] Santillan M., Bélair J., Mahaffy J.M. et Mackey M.C., *Regulation of platelet production : The normal response to perturbation and cyclical platelet disease*, J. Theor. Biol. **206**, 585–603 (2000).
- [108] Champine L.F. et Thompson S., *Solving DDEs in MATLAB*, Appl. Numer. Math. **37**, 441–458 (2001), <http://www.radford.edu/~thompson/webddes/>.
- [109] Sri Namachchivaya N. et Van Roessel H.J., *A centre-manifold analysis of variable speed machines*, Dynamical Systems; an International Journal **18** (3), 245–270 (2003).
- [110] Stepan G., *Retarded dynamical systems : stability and characteristic functions*, Pitman Research Notes in Math. Ser., Longman : Harlow (1989).
- [111] Till J.E. et McCulloch E.A., *A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells*, Radiat. Res. **14**, 213–222 (1961).
- [112] Travis C. et Webb G.F., *Existence and stability for partial functional differential equations*, Trans. Am. Math. Soc. **200**, 395–418 (1974).
- [113] Webb G.F., *Theory of nonlinear age-dependent population dynamics*, *Monographs and Textbooks in Pure and Applied Mathematics*, tome 89, New York : Marcel Dekker Inc. (1985).
- [114] Webb G.F., *Periodic and chaotic behavior in structured models of cell population dynamics*, dans *Recent developments in evolution equations (Glasgow, 1994)*, *Pitman Res. Notes Math. Ser.*, tome 324, 40–49, Harlow : Longman Sci. Tech. (1995).

- [115] Weng P.X., *Global attractivity of periodic solution in a model of hematopoiesis*, Computers and mathematics with applications **44**, 1019–1030 (2002).
- [116] Zaghrou A., Amar A. et El-Sheikh M.M.A., *Oscillations and global attractivity in delay differential equations of population dynamics*, Appl. Math. Computation **77**, 195–204 (1996).