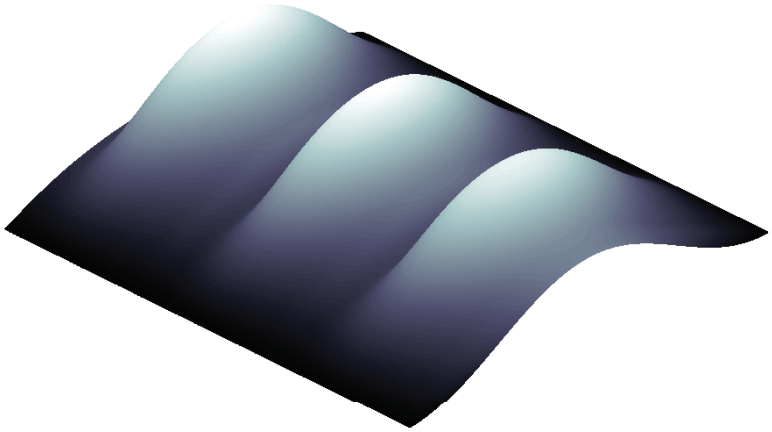
Institut Camille Jordan
UMR 5208 du CNRS

# Contribution à l'analyse mathématique d'équations aux dérivées partielles structurées en âge et en espace modélisant une dynamique de population cellulaire



**Abdennasser Chekroun**

Thèse de doctorat

Université Claude Bernard Lyon 1

# Contribution à l'analyse mathématique d'équations aux dérivées partielles structurées en âge et en espace modélisant une dynamique de population cellulaire

**Résumé :** Cette thèse s'inscrit dans le cadre général de l'étude de la dynamique de populations. Elle porte sur la modélisation et l'analyse mathématique de l'hématopoïèse, le processus de production et de régulation des cellules sanguines. La population de cellules est perçue comme un milieu continu avec une structuration en âge et en espace. Nous avons commencé par analyser des modèles d'équations différentielles et aux différences à retard discret et distribué. Ces modèles à retard permettent de mettre en évidence des comportements particuliers tels que l'existence de solutions périodiques. Ensuite, nous avons pris en compte l'aspect spatial et la diffusion des cellules dans ces modèles, tout en sachant que la structuration en espace, dans le cas de l'hématopoïèse, a été très peu abordée par le passé. Un nouveau modèle a été obtenu du point de vue mathématique. Une étude d'existence d'ondes progressives est effectuée lorsque le domaine est non borné et lorsque le domaine est borné une étude de stabilité des états stationnaires ainsi que de l'existence d'une bifurcation de Hopf est réalisée.

**Mots clés :** Équations aux dérivées partielles structurées en âge et en espace, systèmes différentiels et aux différences, équations de réaction diffusion et aux différences, bifurcation de Hopf, fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii, ondes progressives, sur- et sous-solution, dynamique cellulaire, cellules souches hématopoïétiques.

## *Contribution to the mathematical analysis of age and space structured partial differential equations describing a cell population dynamics model*

**Abstract :** This thesis focuses on the study of population dynamics. It is devoted to the mathematical analysis and modeling of hematopoiesis, which is the process leading to the production and regulation of blood cells. The cell's population is seen as a continuous medium structured in age and space. We analyzed models of differential-difference system with discrete- and distributed -delay. These models can exhibit specific behaviors such as the existence of periodic solutions. Then we consider a space structuration and the diffusion of cells in such models, knowing that the space structure has not been widely studied in the case of hematopoiesis. A new model is obtained from the mathematical point of view. We studied the existence of traveling waves when the domain is unbounded. When the domain is bounded, the stability of stationary solutions and the existence of a Hopf bifurcation are obtained.

**Keywords :** Age- and space-structured partial differential equations, delay differential-difference system, coupled system of delayed reaction-diffusion equations and difference equations, Hopf bifurcation, Lyapunov-Krasovskii functional, traveling wave, upper- and lower solution, cell dynamics, hematopoietic stem cells.



ED 512
INFOMATHS
Ecole doctorale

UNIVERSITÉ DE LYON

Université Claude Bernard Lyon 1
École doctorale **InfoMath**, ED 512
Spécialité : **Mathématiques**
N. d'ordre 2016LYSE1040

# Contribution à l'analyse mathématique d'équations aux dérivées partielles structurées en âge et en espace modélisant une dynamique de population cellulaire

## Thèse de doctorat

Soutenue publiquement le 21 mars 2016 par

**Abdennasser Chekroun**

après avis des rapporteurs :

| | | |
|---|---|---|
| M. François Hamel | Professeur, Université d'Aix-Marseille | Rapporteur |
| M. Silviu-Iulian Niculescu | Directeur de recherche, CNRS, Paris Sud | Rapporteur |
| M. Sjoerd Verduyn Lunel | Professeur, Université de Utrecht | Rapporteur |

devant le Jury composé de :

| | | |
|---|---|---|
| M. Mostafa Adimy | Directeur de recherche, Inria, Lyon 1 | Directeur de thèse |
| M. Joseph Frédéric Bonnans | Directeur de recherche, Inria, Saclay | Membre du Jury |
| M. Vincent Calvez | Chargé de recherche, CNRS, ENS de Lyon | Membre du Jury |
| M. François Hamel | Professeur, Université d'Aix-Marseille | Rapporteur |
| M. Moulay Lhassan Hbid | Professeur, Université de Marrakech | Membre du Jury |
| M. Simon Masnou | Professeur, Université de Lyon 1 | Membre du Jury |
| M. Silviu-Iulian Niculescu | Directeur de recherche, CNRS, Paris Sud | Rapporteur |

# *Remerciements*

Tout d'abord, je remercie dieu de m'avoir donné son amour, la motivation, la volonté et l'énergie pour mener cette thèse, c'est grâce à lui que j'ai pu la réaliser.

Je tiens à remercier énormément mon directeur de thèse Mostafa ADIMY de m'avoir proposé ce sujet auquel je suis beaucoup attaché, mais aussi pour sa gentillesse, sa disponibilité, son écoute et son aide. Je n'oublierai jamais les moments que j'ai passé auprès de lui à Inria et j'ai été très heureux de travailler avec lui.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance aux rapporteurs, les professeurs François Hamel, Silviu-Iulian Niculescu et Sjoerd Verduyn Lunel, ainsi qu'au reste de mon jury Joseph Frédéric Bonnans, Vincent Calvez, Moulay Lhassan Hbid et Simon Masnou, qui ont accepté d'évaluer mon travail. Je leur exprime toute ma gratitude. Je tiens à remercier le professeur Lunel pour nos discussions au sujet de mes travaux pendant notre voyage en Hongrie au retour d'une conférence.

Je tiens aussi à remercier l'institut Camille Jordan pour m'avoir accueilli ainsi que l'équipe Inria Dracula qui a été pendant ces quatre ans comme ma deuxième famille. Ce fut un honneur pour moi de faire ce passage à Lyon dont j'ai pu apprécier la richesse scientifique. Les membres de l'équipe Dracula ont été une source de motivation pour moi. En particulier, je remercie énormément F. Crauste, S. Bernard, O. Gandrillon, T. Lepoutre, Caroline Lothe, P. Michel, L. Pujo-Menjouet, L. Tine et V. Volpert d'avoir toujours pris soins de moi et d'avoir été des exemples pour moi. F. Crauste et T. Lepoutre ont toujours pris du temps pour discuter avec moi presque quotidiennement et ont veillé sur moi moralement et scientifiquement. Je remercie aussi énormément L. Pujo-Menjouet pour sa gentillesse. Il a fait beaucoup de choses pour moi et m'a aidé à progresser. Je n'oublierai pas mon expérience d'enseignement à l'université Lyon 1 à ses côtés qui a aussi énormément compté pour moi. Enfin, je pense aussi à mes collègues doctorants, Loïc, Apollos, Anass, Loïs, Flavien, Simon, Marine, Alan, Bentout, Boukarabila, Aurelien et tous les collègues de l'équipe de Beagle. Je manque de mots pour vous dire à quel point ce fut un plaisir de vous compter à mes côtés, et vous aller beaucoup me manquer.

Mes remerciements vont ensuite à tous mes nombreux collègues en Algérie et plus précisément à Tlemcen et à Sidi bel abes. Je pense aussi à tous ceux qui m'ont enseigné durant mes 5 ans de licence et master. Je remercie en particulier Tarik Mohamed Touaoula pour sa collaboration, ses encouragements et son implication pour m'offrir les meilleures conditions de travail ainsi que Mohamed Helal et Abdelkader Lakmeche pour avoir été à mes côtés et pour leurs nombreux conseils, en Algérie comme à Lyon.

J'ai une pensée particulière pour le professeur Bogdan Kaźmierczak pour sa collabo-

ration et son accueil, à deux reprises, dans son laboratoire à Varsovie. Ces deux séjours scientifiques furent une expérience unique.

J'arrive maintenant à mon beau trésor, mes parents. Je voulais les remercier, d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui et pour les valeurs que vous avez si bien su m'inculquer, la gentillesse, le respect et le dévouement. Je suis si fier d'être votre fils. Vous avez toujours été derrière moi même si c'était de loin à l'étranger. Je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour moi.

Par ailleurs, puisque l'occasion se présente ici, je remercie également les autres membres de ma famille, tout spécialement mon frère, ma sœur, mes cousin(e)s ainsi que tous mes amis, qui m'ont toujours soutenu, même à distance.

To my parents

# Résumé

Cette thèse s'inscrit dans le cadre général de l'étude de la dynamique de populations. Elle porte sur la modélisation et l'analyse mathématique de l'hématopoïèse, le processus de production et de régulation des cellules sanguines. La population de cellules est perçue comme un milieu continu avec une structuration en âge et en espace. Nous avons commencé par analyser des modèles d'équations différentielles et aux différences à retard discret et distribué. Ces modèles à retard permettent de mettre en évidence des comportements particuliers tels que l'existence de solutions périodiques. Ensuite, nous avons pris en compte l'aspect spatial et la diffusion des cellules dans ces modèles, tout en sachant que la structuration en espace, dans le cas de l'hématopoïèse, a été très peu abordée par le passé. Un nouveau modèle a été obtenu du point de vue mathématique. Une étude d'existence d'ondes progressives est effectuée lorsque le domaine est non borné et lorsque le domaine est borné une étude de stabilité des états stationnaires ainsi que de l'existence d'une bifurcation de Hopf est réalisée.

**Mots clés :** Équations aux dérivées partielles structurées en âge et en espace, systèmes différentiels et aux différences, équations de réaction-diffusion et aux différences, bifurcation de Hopf, fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii, ondes progressives, sur- et sous-solution, dynamique cellulaire, hématopoïèse.

# Abstract

This thesis focuses on the study of population dynamics. It is devoted to the mathematical analysis and modeling of hematopoiesis, which is the process leading to the production and regulation of blood cells. The cell's population is seen as a continuous medium structured in age and space. We analyzed models of differential-difference system with discrete- and distributed -delay. These models can exhibit specific behaviors such as the existence of periodic solutions. Then we consider a space structuration and the diffusion of cells in such models, knowing that the space structure has not been widely studied in the case of hematopoiesis. A new model is obtained from the mathematical point of view. We studied the existence of traveling waves when the domain is unbounded. When the domain is bounded, the stability of stationary solutions and the existence of a Hopf bifurcation are obtained.



**Key words :** Age- and space-structured partial differential equations, delay differential-difference system, coupled system of delayed reaction diffusion equations and difference equations, Hopf bifurcation, Lyapunov-Krasovskii functional, traveling wave, upper- and lower solution, cell dynamics, hematopoiesis.

# Table des matières

**1 Introduction générale, motivation biologique et présentation des travaux 1**
1.1 Motivation biologique . . . . . 1
1.2 L'hématopoïèse et ses désordres . . . . . 2
1.2.1 Introduction . . . . . 2
1.2.2 Le cycle cellulaire . . . . . 2
1.2.3 Cellules souches hématopoïétiques . . . . . 4
1.2.4 La différenciation . . . . . 4
1.2.5 L'auto-renouvellement . . . . . 5
1.2.6 L'apoptose et la nécrose . . . . . 5
1.2.7 Moelle osseuse . . . . . 5
1.2.8 Cellule sanguines matures . . . . . 6
1.2.9 Maladies hématologiques . . . . . 7
1.3 Modèles mathématiques existants . . . . . 8
1.3.1 Retard dans les systèmes dynamiques . . . . . 8
1.3.2 Modélisation de l'hématopoïèse . . . . . 9
1.3.3 Modèle de Mackey . . . . . 10
1.4 Présentation des travaux de la thèse . . . . . 14

**2 Modèle de population cellulaire structuré en âge - Équations différentielles et aux différences à retard discret 27**
2.1 Présentation du modèle . . . . . 28
2.2 Système différentiel et aux différences à retard . . . . . 30
2.3 Existence des équilibres et propriétés des solutions . . . . . 33
2.4 Stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial . . . . . 42
2.5 Stabilité asymptotique locale et bifurcation de Hopf . . . . . 46
2.6 Bifurcation de Hopf par rapport à deux paramètres . . . . . 60
2.7 Système différentiel couplé à retard. Cas spécial . . . . . 65
2.8 Discussion . . . . . 68

**3 Modèle de population cellulaire structuré en âge - Équations différentielles et aux différences à retard distribué 71**

3.1 Modèle structuré en âge de la dynamique des CSHs . . . . . 72
3.2 Réduction en un système différentiel et aux différences . . . . . 74
3.3 Stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial . . . . . 76
3.4 Existence de solutions non bornées . . . . . 81
3.5 Discussion . . . . . 84

**4 Modèle de population cellulaire structuré en âge et en espace dans un domaine non borné 87**
4.1 Présentation du modèle . . . . . 88
4.2 Réduction à un système couplé . . . . . 89
4.3 Existence, unicité, positivité et bornitude des solutions . . . . . 91
4.4 Existence d'ondes progressives . . . . . 101
4.5 Stabilité asymptotique des ondes progressives . . . . . 141
4.5.1 Existence d'ondes progressives . . . . . 142
4.5.2 Estimation de la vitesse minimale . . . . . 143
4.5.3 Stabilité asymptotique des ondes progressives . . . . . 151
4.6 Simulations numériques . . . . . 154

**5 Modèle de population cellulaire structuré en âge et en espace dans un domaine borné 159**
5.1 Dérivation du modèle . . . . . 159
5.2 Réduction du système . . . . . 161
5.3 Existence, unicité et positivité des solutions . . . . . 162
5.4 Stabilité des équilibres uniformes et bifurcation de Hopf . . . . . 165
5.4.1 Relation avec l'équation non structurée, solutions non bornées et équilibres uniformes . . . . . 167
5.4.2 Attractivité globale de l'équilibre trivial . . . . . 169
5.4.3 Equation caractéristique . . . . . 172
5.4.4 Stabilité locale de l'équilibre uniforme et bifurcation de Hopf . . . . 174
5.4.5 Simulations numériques . . . . . 184
5.5 Persistance uniforme et attractivité globale . . . . . 186

**Perspectives 195**

**Publications 197**

# Table des figures


1.1 Production des cellules sanguines . . . . . 3
1.2 Les phases et les événements majeurs du cycle de division cellulaire . . . . . 3
1.3 Représentation des niveaux de cellules en circulation dans le sang dans le cas de la leucémie myéloide chronique périodique . . . . . 8
1.4 Le cycle cellulaire . . . . . 11
1.5 Représentation d'une fonction de Hill . . . . . 12
1.6 Un schéma représentatif du processus de l'hématopoïèse . . . . . 16
1.7 Une simulation d'une solution périodique . . . . . 21
1.8 Une simulation numérique de $N(t,x)$ et $u(t,x)$ . . . . . 23
1.9 Une simulation numérique de $N(t,x)$ . . . . . 24
1.10 Illustration de solutions périodiques de l'équation de réaction-diffusion à retard 25

2.1 Un schéma représentatif du processus de l'hématopoïèse . . . . . 29
2.2 La région d'existence des équilibres . . . . . 36
2.3 La fonction $K \to \overline{N}(K)$ est représentée . . . . . 36
2.4 La fonction $\tau \to \overline{N}(\tau)$ est représentée . . . . . 37
2.5 L'équilibre $\overline{N}$ dans le plan $(\tau, K)$ . . . . . 37
2.6 La fonction de Hill $N \mapsto \beta(N)$ et la fonction $N \mapsto \beta(N)N$ . . . . . 41
2.7 La stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial . . . . . 44
2.8 Les deux fonctions $\eta_1$ et $\eta_2$ sont représentées . . . . . 56
2.9 Les deux fonctions $Z_0$ et $Z_1$ sont représentées . . . . . 58
2.10 La région de stabilité . . . . . 59
2.11 La stabilité et l'instabilité de l'équilibre positif en variant $\tau$ . . . . . 60
2.12 La stabilité et l'instabilité de l'équilibre positif en variant $K$ . . . . . 60
2.13 Le diagramme de bifurcation de l'équilibre positif en $\tau$ . . . . . 61
2.14 Le diagramme de bifurcation de l'équilibre positif en $K$ . . . . . 62
2.15 Le diagramme de bifurcation de l'équilibre positif en $K$ . . . . . 63
2.16 La région d'étude de la stabilité effectuée en variant seulement $\tau$ . . . . . 63
2.17 La région d'étude de la stabilité de l'équilibre positif effectuée en faisant varier $K$ et $\mu_0$ . . . . . 65

2.18 Le comportement asymptotique des équilibres . . . . . 69

3.1 Stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial . . . . . 85
3.2 Stabilité de l'équilibre positif et l'existence d'une solution périodique . . . . 85

4.1 La région d'existence des équilibres . . . . . 108
4.2 Une représentation de la forme de $\Delta_c(\lambda)$ . . . . . 121
4.3 La représentation de la sous- et sur-solutions . . . . . 123
4.4 La variation de la vitesse minimale $c^\star$ par rapport aux paramètres $d$, $K$ et $\beta_0$ 140
4.5 La variation de la vitesse minimale $c^\star$ par rapport aux paramètres $\delta_0$, $r$, et $\gamma$ 141
4.6 Une représentation de la forme de $\Delta_c(\lambda)$ . . . . . 143
4.7 Simulation numérique du profile de l'onde $\phi$ . . . . . 155
4.8 Simulation numérique de $N(t,x)$ . . . . . 156
4.9 Simulation numérique de $N(t,x)$ . . . . . 157
4.10 Simulation numérique de $N(t,x)$ . . . . . 157
4.11 Simulation numérique de $(N(t,x),u(t,x))$ . . . . . 158

5.1 Les courbes $\eta_1^0,\ \eta_1^1,\ \eta_1^2$ et $\eta_2$ sont représentées en deux exemples . . . . . 184
5.2 Les courbes des fonctions $Z_n^k(\tau)$ sont représentées . . . . . 185
5.3 La stabilité de l'équilibre trivial . . . . . 185
5.4 La stabilité de l'équilibre positif quand $\tau < \tau_1^*$ . . . . . 186
5.5 Les solutions périodiques en $\tau = \tau_1^*$ . . . . . 186
5.6 Les solutions périodiques en $\tau = \tau_2^*$ . . . . . 187
5.7 La stabilité de l'équilibre positif quand $\tau > \tau_4^*$ . . . . . 187
5.8 Représentation des fonctions $N \mapsto (\delta(N) + \beta(N))N$ et $N \mapsto h(N)$ . . . . . 189
5.9 La stabilité de l'équilibre trivial dans le cas de Dirichlet . . . . . 193
5.10 La stabilité de l'état stationnaire $\varphi^*(x)$ dans le cas de Dirichlet . . . . . 194
5.11 La stabilité d'un équilibre uniforme dans le cas Neumann . . . . . 194

# Chapitre 1

# Introduction générale, motivation biologique et présentation des travaux

L'objectif principal de cette thèse est l'analyse mathématique d'un modèle de production et de régulation des cellules sanguines dans la moelle osseuse : l'hématopoïèse. Il s'agit de décrire l'évolution d'une population des cellules hématopoïétiques. La modélisation de ces populations est effectuée grâce à un système d'équations aux dérivées partielles non-linéaires structurées en âge et en espace.

## 1.1 Motivation biologique

De nombreux systèmes biologiques montrent un comportement stable et auto-régulé, qui s'adapte aux perturbations extérieures imprévisibles de l'environnement dans lequel ces systèmes évoluent. L'auto-régulation se fait par l'intermédiaire d'une ou plusieurs boucles de rétroaction. Parmi les processus biologiques les mieux auto-régulés et les plus stables, l'hématopoïèse figure en bonne place. Néanmoins, il arrive que son fonctionnement soit altéré menant à des anomalies sanguines. Ces anomalies du processus de production du sang sont très souvent caractérisées par un défaut du contrôle de la production aboutissant à un comportement pathologique.

Nous présentons, dans les prochaines sections, les connaissances biologiques essentielles à la compréhension de la modélisation de l'hématopoïèse et ses désordres. Nous commençons par présenter les mécanismes importants de l'hématopoïèse. En particulier, nous insistons sur la présentation du cycle cellulaire ainsi que sur l'existence de deux phases distinctes de ce cycle : prolifération et repos. Ces deux phases jouent un rôle important dans l'hémato-

poïèse. Nous nous penchons aussi sur la description de quelques maladies qui perturbent le bon fonctionnement de l'hématopoïèse. Nous présentons ensuite un aperçu historique des différents modèles de l'hématopoïèse qui existent dans la littérature. Enfin, nous ferons une présentation succincte des différents modèles que nous proposons d'analyser dans ce manuscrit.

## 1.2 L'hématopoïèse et ses désordres

### 1.2.1 Introduction

La production des cellules sanguines, nommée hématopoïèse, est un phénomène très complexe qui assure la création et la régulation quotidienne de plusieurs centaines de milliards de cellules sanguines. Elle se développe dans la moelle osseuse, le siège unique de la production hématopoïétique chez un humain adulte.

Le système hématopoïétique est constitué de nombreux types de cellules : cellules souches (immatures), progéniteurs, précurseurs et cellules matures (différenciées), qui se distinguent par leurs fonctions et par leurs capacités à proliférer. Le maintien de ce système repose sur l'existence de cellules souches hématopoïétiques (CSHs) qui ont la capacité de s'auto-renouveler (elles se multiplient à l'identique) et de reconstituer l'ensemble des lignées cellulaires sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes). En effet, en proliférant, les CSHs donnent naissance à un petit nombre de cellules légèrement différenciées : les progéniteurs. Ces derniers peuvent s'engager dans une voie de différenciation propre aux différentes cellules retrouvées dans le sang : globule rouge, globule blanc et plaquettes (voir Figure 1.1).

### 1.2.2 Le cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est l'ensemble des processus conduisant à une duplication de la cellule et de son contenu, notamment de l'ADN, en deux cellules filles. Ce cycle est constitué de deux phases majeures : la phase de prolifération et la phase de repos (voir [32]). Au cours de ces deux phases de la vie d'une cellule, on peut distinguer différentes étapes : les phases $G_0$, $G_1$ (pour Gap ou Growth phase 1), S (DNA synthesis), $G_2$ (pour Gap ou Growth phase 2) puis la phase M (pour mitose ou méiose) qui s'achève par la séparation des chromosomes et la formation de deux cellules filles (voir Figure 1.2). La phase de prolifération est la phase active du cycle cellulaire qui regroupe les étapes successives $G_1$, S, $G_2$ et M et qui se termine par la division (voir [37, 101] pour plus d'informations). La durée de la phase de prolifération est variable selon le type de cellule (voir [30]). Chez la plupart des mammifères et des cellules proliférantes, elle dure entre 10 et 30 heures. Ensuite, les cellules divisées peuvent entrer

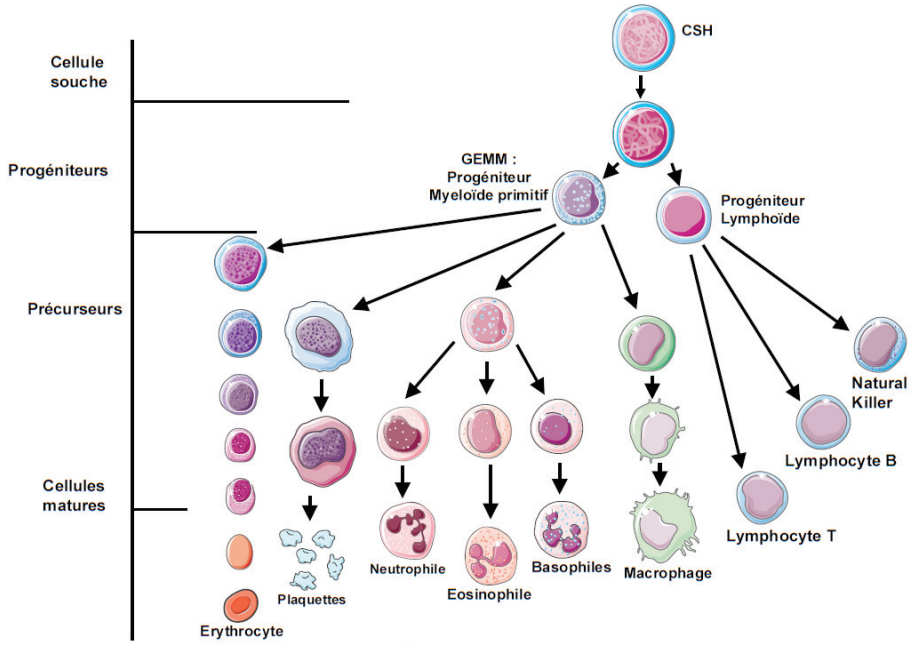



FIGURE 1.1: Production des cellules sanguines « L'hématopoïèse ». Source : Thèse de Vilma Barroca 2009 [20].

en phase $G_0$, c'est la phase de repos (stade de non division ou de quiescence). La grande majorité des CSHs est en phase de repos (voir [129]), mais possède néanmoins un potentiel de prolifération et de différenciation très important.

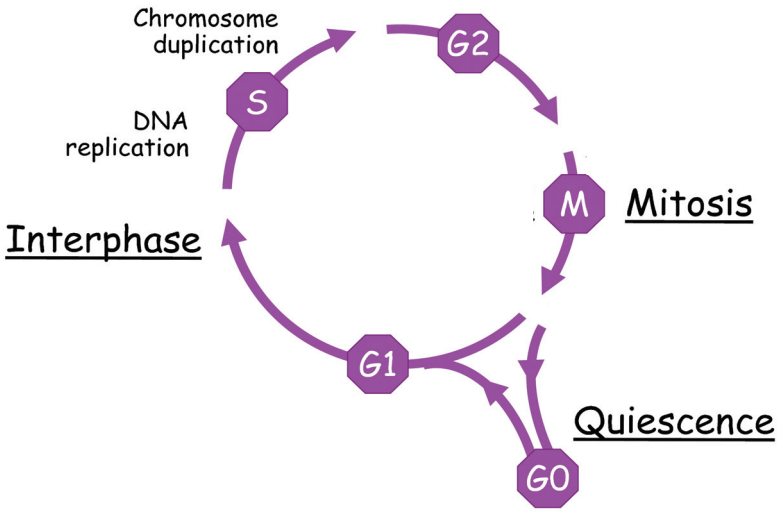



FIGURE 1.2: Les phases et les événements majeurs du cycle de division cellulaire. Source : L. Meijer, Oncologie 2003 [91].

### 1.2.3 Cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques sont les premières cellules souches à avoir été identifiées. Leur découverte dans les années 1960 a marqué le début de la recherche sur les cellules souches. Les cellules souches hématopoïétiques sont aussi appelées cellules souches sanguines. Comme d'autres types de cellules souches, elles peuvent se régénérer, ou faire des copies d'elles-mêmes. Elles produisent également les différents types de cellules spécialisées présentes dans le sang : les globules rouges ainsi que les nombreux types de globules blancs nécessaires pour le fonctionnement du système immunitaire (voir [51]).

Le processus d'évolution et de différenciation (voir Section 1.2.4) des cellules sanguines est le suivant (voir Figure 1.1) : les cellules souches donnent d'abord naissance à des cellules progénitrices (committed stem cells). Par la suite, les progéniteurs perdent progressivement leur capacité d'auto-renouvellement (voir Section 1.2.5) au fur et à mesure de leur avancement dans la différenciation. Ils restent peu nombreux et non identifiables morphologiquement. 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. Pour plus de détails sur la dynamique des cellules souches hématopoïétiques voir [69].

### 1.2.4 La différenciation

Les cellules souches sont à l'origine de tous les types de cellules. Une fois qu'une cellule s'est divisée, ses deux cellules filles prennent diverses voies pour produire différents types de cellules spécialisées. Parfois, ces cellules spécialisées ne vivent pas très longtemps, donc le corps a besoin de les remplacer en permanence, une tâche qui est accomplie grâce à la différenciation des cellules à partir des cellules souches.

La différenciation cellulaire regroupe l'ensemble des processus menant à l'acquisition par une cellule de structures et de fonctions spécialisées. La morphologie d'une cellule peut changer radicalement durant la différenciation, mais le matériel génétique reste le même, à quelques exceptions près. Une cellule capable de se différencier en plusieurs types de cellules est appelée pluripotente. Une cellule capable de se différencier en tous les types cellulaires d'un organisme est dite totipotente. La différenciation fait partie intégrante des « destins » possibles d'une cellule souche. Ainsi, lorsqu'une cellule souche n'est pas quiescente, elle peut s'engager dans la différenciation ou s'auto-renouveler. Pour plus d'information voir [50].

### 1.2.5 L'auto-renouvellement

Plusieurs études montrent que dans de nombreux tissus adultes (comme la moelle osseuse), les cellules souches se divisent de façon non régulière, c'est-à-dire qu'elles peuvent rester quiescentes pendant plusieurs semaines voire des mois. Puis en réponse à un signal physiologique normal ou suite à un stress important, elles sortent de leur quiescence et entrent en cycle pour s'auto-renouveller et se différencier. L'auto-renouvellement est le processus par lequel une cellule souche se divise pour produire au moins une cellule fille qui demeure une cellule souche indifférenciée. Cela implique que les CSHs peuvent effectuer des divisions asymétriques, c'est-à-dire, une cellule fille gardant entier son potentiel de CSH. L'auto-renouvellement permet de maintenir une population de cellules souches tout au long de la vie d'un organisme. Par exemple, quand notre corps a besoin de plus de globules blancs pour combattre une infection, nos cellules souches sanguines s'auto-renouvellent pour fabriquer plus de cellules souches sanguines qui peuvent alors se différencier en globules blancs spécialisés (voir [108]).

### 1.2.6 L'apoptose et la nécrose

L'apoptose est un processus physiologique de mort cellulaire au cours duquel des mécanismes complexes sont activés pour aboutir à la destruction de la cellule. Ce suicide cellulaire est un événement clé en biologie car il permet l'équilibre entre prolifération et mort cellulaire dans les organismes pluricellulaire, contribuant au maintien de leur homéostasie (voir [54]). Ce processus intervient aussi durant l'hématopoïèse et il peut se produire à n'importe quel moment durant la phase de prolifération. Il 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. L'apoptose des globules blancs et des globules rouges dans le système hématopoïétique humain par exemple est énorme : des milliards de neutrophiles (globules blancs) et environ $10^{11}$ érythrocites (globules rouges) meurent de cette façon tous les jours. Il est donc légitime d'en tenir compte dans notre modèle. Plus d'informations concernant l'apoptose sont disponibles dans [21].

D'un autre côté, la nécrose est aussi un processus de mort cellulaire, cependant, elle survient de façon accidentelle et ne présente pas les modifications morphologiques caractéristiques de l'apoptose. Elle s'oppose donc à l'apoptose et caractérise un état pathologique.

### 1.2.7 Moelle osseuse

C'est dans la moelle osseuse que les cellules souches hématopoïétiques vont se maintenir et permettre une hématopoïèse continue. Dès les années 1960, les greffes de la moelle osseuse

ont été réalisées afin de traiter des maladies sanguines comme par exemple les leucémies. Le pourcentage de CSHs récoltées lors de prélèvement de moelle osseuse du donneur est faible mais suffisant pour rétablir une fonction hématopoïétique normale chez le receveur. Dans la moelle osseuse, les CSHs vont former un micro-environnement hématopoïétique assurant l'homéostasie de leur fonction (voir [44]).

La régulation de l'hématopoïèse, comme nous l'avons vu, est très influencée par l'interaction des cellules avec le micro-environnement médullaire. De plus en plus de travaux montrent que l'hématopoïèse maligne dont le développement est intra-médullaire, particulièrement les leucémies, sont influencées par le micro-environnement médullaire. Ce micro-environnement peut ainsi promouvoir ou influencer la leucémogenèse [1], mais également favoriser l'invasion tumorale dans la moelle osseuse (voir [81]).

### 1.2.8 Cellule sanguines matures

Le sang représente environ 1/12 de la masse corporelle d'un adulte, ce qui correspond à 5 - 6 litres de liquide. Il est approximativement constitué à 55 % de plasma et à 45 % de cellules. Comme il a été mentionné aux paragraphes précédents, les cellules sanguines sont fabriquées dans la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques qui, en se divisant et en se différenciant, donnent naissance à l'une des trois catégories de cellules sanguines : globules rouges, globules blancs, plaquettes (voir [116]).

**Les globules rouges (Erythrocytes) :** Les globules rouges sont les cellules sanguines les plus nombreuses, à raison de 4 à 6 millions d'entre elles par $mm^3$. Ils sont aussi appelés « érythrocytes » ou « hématies ». Ce type de cellule assure le transport de l'oxygène vers les tissus et recueille le gaz carbonique ($CO_2$). Le processus de production des globules rouges est appelé érythropoïèse (voir [116]).

**Les globules blancs (Leucocytes) :** Les globules blancs, ou leucocytes, sont chargés de défendre l'organisme contre les invasions d'éléments étrangers. Ils sont beaucoup moins nombreux dans le sang que les globules rouges. La densité des leucocytes dans le sang est de 5 000 à 7 000/$mm^3$ (voir [116]).

**Les plaquettes (Thrombocytes) :** La fonction principale des plaquettes, ou thrombocytes, est de faire cesser l'écoulement du sang par les plaies (hémostase). A cette fin, elles s'agglutinent et libèrent des facteurs favorisant la coagulation du sang. Leur diamètre est d'environ 2-3 $\mu$m, elles sont donc beaucoup plus petites que les érythrocytes. Leur densité dans le sang est de 200 000 à 300 000/$mm^3$ (voir [116]).

1. Leucémogenèse : l'ensemble des mécanismes responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule leucémique.

### 1.2.9 Maladies hématologiques

En raison de la quantité de cellules et du grand nombre de divisions impliqués dans l'hématopoïèse, des problèmes peuvent survenir à différents niveaux cellulaires et parfois entraîner une déstabilisation de l'hématopoïèse. Les maladies du sang, appelées également hémopathies, résultent d'un dysfonctionnement de la production du sang dans la moelle osseuse ou de ses composants circulants. Nous nous intéressons particulièrement à ces maladies et plus précisément aux maladies hématologiques dites cycliques. Elles sont caractérisées par l'apparition d'oscillations périodiques significatives lors de la production des cellules sanguines. Ces maladies permettent éventuellement une compréhension des processus de régulation de l'hématopoïèse. Nous citons dans le paragraphe suivant quelques exemples (voir [37]) :

- La leucémie myéloïde chronique : c'est un cancer du sang et de la moelle. Elle est responsable d'une production excessive de globules blancs, dont certains restent immatures. Cette maladie est associée à une anomalie génétique. Elle est due dans 90 % des cas à la présence du chromosome Philadelphie au niveau de toutes les lignées des cellules sanguines. La leucémie myéloïde chronique peut devenir aiguë. Le caractère aiguë ou chronique de cette maladie dépend de son taux de progression. Cette maladie peut exhiber des oscillations périodiques dans toutes les lignées des cellules sanguines (voir [35]). Les premières observations d'oscillations dans la leucémie myéloïde chronique sont dues à Morley et al [93]. Elles signalent que des oscillations peuvent être observées lors de cette maladie avec la même période pour les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes (voir Figure 1.3). On parle dans ce dernier cas de la leucémie myéloïde chronique périodique.

- La neutropénie cyclique : elle est caractérisée par une fluctuation périodique basse (cycle de 19 à 21 jours [40]) des neutrophiles (globules blancs de la lignée des granulocytes). Ainsi dans le cas de cette maladie, des études récentes [56, 64] ont permis de mettre en évidence des évolutions oscillatoires dans les autres lignées des cellules sanguines avec la même période d'oscillation. Ces oscillations se font généralement de valeurs normales vers des valeurs élevées, en contraste avec ce qui est observé chez les neutrophiles. Certainement, cette maladie hématologique cyclique est la plus étudiée, voir [63] pour une revue complète des travaux effectués.

- L'anémie aplasique : Le mot aplasique signifie en fait « insuffisance du développement ». Cette maladie 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. L'anémie aplasique peut être aussi aiguë ou chronique.

Il s'avère que certaines maladies hématologiques cycliques ne touchent qu'un seul type de cellules sanguines, c'est le cas par exemple de l'anémie hémolytique auto-immune (voir [26]). Cependant, d'autres maladies hématologiques affectent les trois lignées majeures du

sang, à titre d'exemple : la leucémie myéloïde chronique (voir Figure 1.3) et la neutropénie cyclique.

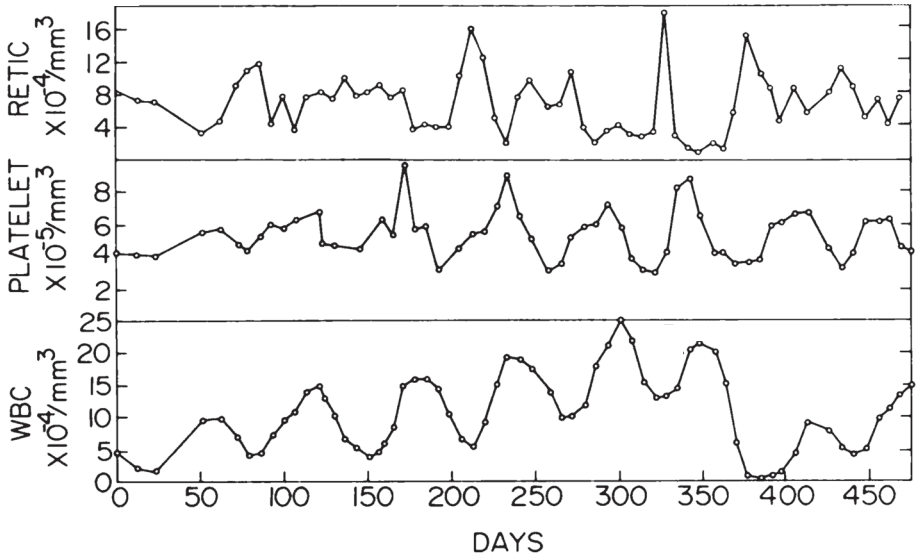



FIGURE 1.3: Représentation des niveaux de cellules en circulation dans le sang dans le cas de la leucémie myéloide chronique périodique. Le premier représente le niveau des globules rouges (Reticulocytes), le deuxième représente le niveau des plaquettes (Platelets) et le troisième représente le niveau des globules blancs (White blood cells). D'après Chikkappa et al [34].

## 1.3 Modèles mathématiques existants

### 1.3.1 Retard dans les systèmes dynamiques

De nombreux systèmes biologiques sont auto-régulés et par conséquent ils présentent, parfois, dans les boucles de rétro-actions des termes non locaux appelés « retards ». Le retard est dû au temps inhérent entre l'émission de signaux de détection et leur contrôle. Parfois, ce retard peut être très grand et ne peut être négligé. En général, ce retard provient des processus de maturation et peut représenter, par exemple, une période d'incubation [36], le temps de gestation [15] ou tout simplement des étapes intermédiaires inconnues dans certaines chaînes de réaction. Dans tous ces cas, le retard est le temps nécessaire pour que ces processus se produisent.

Il est bien connu que la présence du retard dans un système dynamique peut causer son instabilité produisant ainsi des comportements périodiquement oscillatoires. Les équations différentielles à retard ont toujours eu un grand intérêt (voir Hale et Verduyn Lunel [62], Diekmann, Verduyn Lunel et al [42], Smith [112] et Arino, Hbid et al [17]), surtout ces

dernières années, vu leur utilisation fréquente dans beaucoup de domaines d'applications en physique, biologie, physiologie et ingénierie (voir [27, 70, 78, 137]). Une approche classique pour introduire le retard dans des systèmes différentiels consiste à se baser sur des systèmes aux dérivées partielles structurés (voir [39, 66, 92, 99, 118, 127]). La structuration ici peut être l'âge, la taille, la maturité ou toute autre notion qui caractérise la population considérée, telle que la susceptibilité à une maladie, la capacité de transporter de l'oxygène. Les systèmes structurés peuvent être transformés de façon naturelle, en utilisant la méthode des caractéristiques, en des systèmes différentiels à retard (voir [11, 70, 110] et les chapitres de cette thèse).

### 1.3.2 Modélisation de l'hématopoïèse

A notre connaissance, l'étude mathématique de l'hématopoïèse date de la fin des années 1970 et la plupart des travaux dédiés à cette thématique sont cependant récents et datent des années 2000. Nous en présentons ici quelques uns qui nous paraissent incontournables.

A l'origine de la plupart de ces travaux se trouve un modèle introduit par M.C. Mackey de l'université de McGill au Canada en 1978 [76]. Différentes approches ont été envisagées : des approches probabilistes et des approches déterministes. Les premiers modèles axés sur des méthodes probabilistes, modélisaient principalement les transferts de maturité des cellules d'une génération à une autre. L'évolution de la population de cellules n'était cependant pas étudiée dans ces modèles. L'équipe de Mackey s'est ensuite intéressée à l'étude de l'évolution de la population des cellules hématopoïétiques sans distinguer les cellules selon leur niveau de développement. Elle a obtenu des systèmes d'équations différentielles avec un terme à retard représentant la durée du cycle cellulaire. Mackey et son équipe ont mis en évidence l'existence d'oscillations déjà observées lors de maladies hématologiques cycliques [23, 24, 35, 102, 103]. Néanmoins, leurs modèles sont basés sur des hypothèses biologiques très simplifiées et les paramètres utilisés sont loin de la réalité. En particulier, ils ont supposé d'une part que la durée du cycle cellulaire était la même pour toutes les cellules et d'autre que juste après leur division toutes les cellules entrent dans la phase de repos. Ces hypothèses rendent l'étude mathématique plus simple : des expériences ont montré que toutes les cellules ne passaient pas le même temps en cycle cellulaire et qu'une partie seulement d'entre elles entre, après division, dans la phase de repos. En ce qui concerne la durée de la phase de prolifération, une condition raisonnable est de supposer que les cellules se divisent suivant une loi de probabilité. Cette dernière hypothèse a été utilisée par Adimy et Crauste [5], Adimy, Crauste et Ruan [11, 12], et Bernard, Bélair et Mackey [25] pour étudier l'évolution d'une population de cellules souches hématopoïétiques. Ils ont obtenu un système d'équations différentielles à retard distribué.

Depuis le milieu des année 90, Mackey et ses collaborateurs se sont intéressés à la modélisation de l'hématopoïèse à l'aide de systèmes d'équations aux dérivées partielles [4,

67, 79, 80]. Dans la majorité des cas, il s'agit de modèles structurés en âge et maturité (niveau de développement des cellules). Ces approches permettent de prendre en compte les différents stades de développement des cellules (cellules souches primitives, progéniteurs, précurseurs et cellules matures principalement). Comme cela a été souligné ci-dessus, dans tous les travaux effectués à ce jour, il a été supposé que les cellules filles obtenues par division entrent directement dans la phase de repos. Cette hypothèse permet de réduire, par intégration suivant les courbes caractéristiques, le système structuré en âge en un système à retard (voir [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 23, 24, 82]). En fait, les cellules après division ne rentrent pas toujours immédiatement dans la phase de repos. Elles peuvent retourner à la phase de prolifération pour se diviser une deuxième fois (voir [30, 45, 117, 121, 129]). Nous avons tenu compte de cette hypothèse en supposant qu'une partie des cellules divisées entrent dans la phase de repos et l'autre partie retourne dans la phase de prolifération (voir [2, 3]).

Dans le paragraphe suivant, nous faisons une présentation détaillée du modèle de Mackey [76], ainsi que les principaux paramètres considéré. Nous citons aussi la thèse de Fabien Crauste [37] et la thèse de Laurent Pujo-Menjouet [101] pour plus d'informations.

### 1.3.3 Modèle de Mackey

Les différentes cellules sanguines ont une durée de vie variant d'un jour à plusieurs semaines. Pour cela l'hématopoïèse doit fournir un renouvellement continu des cellules. Ce dernier est contrôlé par un ensemble de processus dont le fonctionnement est très complexe et pas entièrement clair. La modélisation mathématique peut s'avérer être une bonne approche pour la compréhension des mécanismes intervenant dans la régulation des cellules sanguines.

Dans ce paragraphe, nous présentons un modèle mathématique de l'évolution des cellules souches hématopoïétiques introduit par Mackey [76] en 1978. Mackey a proposé un système de deux équations différentielles à retard discret. Il a considéré deux phases du cycle cellulaire : les cellules sont soit en phase de prolifération (phases $G_1$, S, $G_2$, M) soit en phase de repos (phase $G_0$). Un schéma représentatif du cycle cellulaire est donné dans la figure 1.4.

Nous allons maintenant présenter le modèle différentiel à retard de Mackey en passant d'abord par un système structuré. Nous notons par $n(t, a)$ (respectivement, $p(t, a)$) la densité de population des CSHs en phase de repos (respectivement, de prolifération) à l'instant $t \geq 0$ et d'âge $a \geq 0$ (respectivement, $0 \leq a \leq \tau$). L'âge représente ici le temps passé par une cellule dans une des deux phases, repos ou prolifération. Les cellules en phase de repos peuvent quitter ce compartiment à n'importe quel âge soit par mortalité avec un taux $\delta \geq 0$, qui tient aussi compte de la différenciation, soit en entrant en prolifération avec un

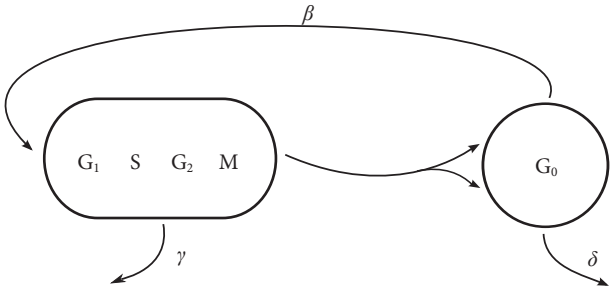



FIGURE 1.4: Le cycle cellulaire : phase de repos $G_0$ et phase de prolifération $G_1$, S, $G_2$ et M.

taux $\beta \geq 0$. Une cellule au repos peut y rester toute sa vie, par conséquent l'âge dans ce compartiment varie entre 0 et $+\infty$. Dans la phase de prolifération, les cellules ne peuvent rester qu'un temps fini. On note $\tau \geq 0$ la durée moyenne de la phase de prolifération. Dans ce compartiment, les cellules sont éliminées par apoptose avec un taux $\gamma \geq 0$. A la fin de la phase de prolifération, à l'âge $a = \tau$, toutes les cellules se divisent et chacune donne deux cellules filles. Dans [76] et à notre connaissance dans tous les travaux effectués à ce jour, les auteurs supposent que les cellules filles après division entrent directement dans la phase de repos.

Dans [76], Mackey suppose que le taux de réintroduction $\beta := \beta(N(t))$ dépend de la densité de population totale des cellules dans la phase de repos

$$N(t) = \int_0^{+\infty} n(t,a)\mathrm{d}a, \quad t \geq 0.$$

Il posa les bases de la modélisation mathématique de l'hématopoïèse. Il décrivit en particulier pourquoi le taux de réintroduction en phase de prolifération est une fonction décroissante de la population totale en phase de repos et vérifie

$$\beta(0) > 0 \qquad \text{et} \qquad \lim_{N \to +\infty} \beta(N) = 0.$$

Un choix classique pour $\beta$ est une fonction de Hill (voir aussi [77, 102, 103]) donnée par

$$\beta(N) = \frac{\beta_0 \theta^\alpha}{\theta^\alpha + N^\alpha}, \quad \alpha > 1. \tag{1.1}$$

Le paramètre $\beta_0 = \beta(0)$ représente le taux de réintroduction maximal, $\theta$ est la densité de population pour laquelle le taux d'échange avec la phase de repos est la moitié du maximum. Le paramètre $\alpha$ décrit la sensibilité du taux de réintroduction aux différents stimuli déclenchant l'introduction en phase de prolifération : facteurs de croissance, hormones, etc. Nous donnons une représentation de cette fonction dans la figure 1.5. De plus, nous résumons tous les paramètres impliqués dans le modèle de Mackey dans la table 1.1.

L'évolution de la population des CSHs (les densités de cellules $n(t,a)$ et $p(t,a)$) est

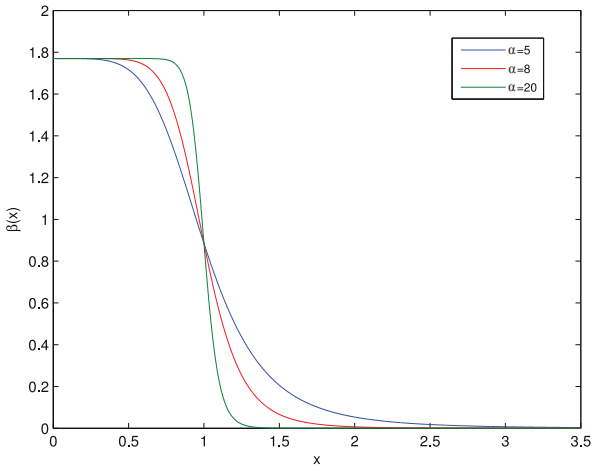



FIGURE 1.5: Représentation d'une fonction de Hill pour différentes valeurs de $\alpha$ avec $\beta_0 = 1.77$ jour$^{-1}$ et $\theta = 1$ cellules.kg$^{-1}$.

| | Paramètres |
|---|---|
| $\delta$ : | Le taux de mortalité des cellules au repos (jour$^{-1}$) |
| $\gamma$ : | Le taux d'apoptose (jour$^{-1}$) |
| $\beta_0$ : | Le taux de réintroduction maximal (jour$^{-1}$) |
| $\theta$ : | $\theta$ tel que $\beta(\theta) = \beta_0/2$ (cellules.kg$^{-1}$) |
| $\alpha$ : | La sensibilité d'introduction (jour$^{-1}$) |
| $\tau$ : | La durée de la phase de prolifération (jour) |

TABLE 1.1 – Résumé des paramètres impliqués dans le modèle de Mackey [76].

décrite par le système d'équations aux dérivées partielles structuré en âge

$$\begin{cases} \dfrac{\partial}{\partial t}n(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a}n(t,a) = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right)n(t,a), & a > 0, \ \ t > 0, \\ \dfrac{\partial}{\partial t}p(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a}p(t,a) = -\gamma p(t,a), & 0 < a < \tau, \ \ t > 0, \\ n(t,0) = 2p(t,\tau), & t > 0, \\ p(t,0) = \displaystyle\int_0^{+\infty} \beta(N(t))n(t,a)\mathrm{d}a, & t > 0. \end{cases} \tag{1.2}$$

Dans le système (1.2), la première condition au bord décrit le fait que toutes les cellules de la phase de prolifération entrent immédiatement après leurs division dans la phase de repos. La deuxième condition au bord exprime le flux des cellules au repos qui entrent dans la phase de prolifération.

Le système (1.2) est complété par les conditions initiales suivantes

$$\begin{cases} n(0,a) = n_0(a) \in L^1((0,+\infty),\mathbb{R}^+), \\ p(0,a) = p_0(a) \in L^1((0,\tau),\mathbb{R}^+), \end{cases}$$

ainsi que la condition naturelle

$$\lim_{a\to+\infty} n(t,a) = 0, \quad t \geq 0.$$

En utilisant la méthode des caractéristiques, on peut résoudre la deuxième équation du système (1.2) et on obtient

$$p(t,\tau) = \begin{cases} e^{-\gamma t}p(0,\tau-t) = e^{-\gamma t}p_0(\tau-t), & 0 \leq t \leq \tau, \\ e^{-\gamma\tau}p(t-\tau,0), & t > \tau. \end{cases} \tag{1.3}$$

On note par $P(t)$ le nombre total de cellules dans la phase de prolifération à l'instant $t \geq 0$

$$P(t) = \int_0^{\tau} p(t,a)\mathrm{d}a.$$

En intégrant le système (1.2) par rapport à l'âge et en utilisant les conditions de bord ainsi que l'expression (1.3), on obtient, pour $t > \tau$, le système suivant

$$\begin{cases} N'(t) = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right)N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(N(t-\tau))N(t-\tau), \\ P'(t) = -\gamma P(t) + \beta\left(N(t)\right)N(t) - e^{-\gamma\tau}\beta(N(t-\tau))N(t-\tau), \end{cases} \tag{1.4}$$

avec des conditions initiales définies pour $t \in [0, \tau]$.

Dans [76], Mackey a souligné l'influence de certains paramètres, tels que le taux d'apoptose, le taux d'introduction et la durée du cycle cellulaire jouant un rôle important dans le comportement du système. En particulier, son modèle permet d'appréhender d'une meilleure façon les causes menant à la déstabilisation de la population de cellules. Depuis lors, le modèle de Mackey a été amélioré par de nombreux auteurs. Il a été analysé par Pujo-Menjouet et Mackey [103] et Pujo-Menjouet et al [102], afin de mettre en évidence certains facteurs à l'origine d'oscillations dans la production des cellules sanguines. Dans ces travaux, les auteurs ont prouvé l'existence de longues oscillations avec de longues périodes. Cela correspond à ce qu'on observe chez des patients atteints de la leucémie myéloïde chronique avec la même période pour les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. De nombreux autres auteurs (voir [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 23, 24, 82]) ont analysé différentes versions du modèle de Mackey. Ils ont étudié l'effet des perturbations des paramètres du système sur le comportement de la population de cellules. Dans toutes ces études, les auteurs ont supposé que juste après leur division, toutes les cellules entrent immédiatement dans la phase de repos. Cette hypothèse restrictive permet d'obtenir un système différentiel à retard.

Afin d'obtenir un modèle plus réaliste, nous avons pris en compte dans cette thèse le fait qu'une fraction seulement des cellules filles entre dans la phase de repos et l'autre fraction retourne dans la phase de prolifération pour se diviser (voir [30, 45, 117, 121, 129]).

## 1.4 Présentation des travaux de la thèse

Dans cette thèse, nous proposons un nouveau modèle de la dynamique des cellules souches hématopoïétiques (CSHs). Les cellules sont soit dans la phase de prolifération soit dans la phase de repos. Ce modèle est plus général que celui proposé dans [76] : nous ne supposons pas qu'après chaque division, nécessairement, les deux cellules filles entrent dans la phase de repos (cette hypothèse est la plus répandue dans les anciens travaux). Nous supposons que seulement une fraction des cellules filles entre dans la phase de repos (prolifération à long terme) et que l'autre fraction retourne, immédiatement, dans la phase de prolifération pour se diviser à nouveau (prolifération à court terme) (voir [30, 45, 117, 121, 129] pour des explications biologiques). Autrement dit, les cellules actives dans le cycle cellulaire induisent ainsi une production rapide des cellules (voir [117]). Cette hypothèse est une des améliorations principales considérées dans cette thèse. Elle conduit à une modification importante du modèle de Mackey qui ne peut plus être réduit à un système différentiel à retard classique. Nous allons voir comment cette hypothèse permet d'obtenir un système différentiel et aux différences à retard dont l'analyse s'avère plus compliquée qu'un système à retard classique. D'un autre côté, comme cela a été mentionné dans le paragraphe

1.2.7, le milieu médullaire joue un rôle très important dans la dynamique des CSHs et il est notamment impliqué, lors d'une leucémie par exemple, dans l'augmentation de l'invasion tumorale. Si la prolifération maligne des CSHs est suffisamment rapide, alors la maladie peut envahir toute la moelle osseuse. Nous avons pris en compte, dans les modèles qu'on propose, l'aspect spatial. Cela permet d'étudier des questions de propagation en utilisant les ondes progressives (voir [47, 68, 94, 122]). La question d'existence d'ondes progressives dans notre modèle fait l'objet d'un chapitre de cette thèse (voir Chapitre 4).

Nous considérons les mêmes paramètres présentés précédemment dans le modèle de Mackey (voir Table 1.1). En plus de $\beta$, nous supposons que le taux $\delta$ dépend de la population totale des cellules dans la phase de repos. La phase de prolifération est la partie active du développement des cellules. Dès que les cellules entrent dans cette phase, elles effectuent une série de processus conduisant à la division par mitose avant d'atteindre l'âge maximum $a = \tau$. La durée du cycle cellulaire est donc distribuée suivant une fonction de densité. Si les cellules ne meurent pas par apoptose durant la phase de prolifération, elles se divisent avec un taux $d_\tau(a)$ qui dépend de leurs âges $0 < a < \tau$. La fonction $d_\tau$ est supposée $L^1_{\text{loc}}([0,\tau),\mathbb{R}^+)$ telle que

$$\int_0^\tau d_\tau(a)\mathrm{d}a = +\infty.$$

Cette dernière condition décrit le fait que les cellules se divisent avant d'atteindre l'âge maximal $\tau$. Il est à signaler ici qu'on ne considérera le cas $d_\tau$ distribué suivant une fonction de densité que dans le chapitre 3. Dans le reste de la thèse, on considère le cas $d_\tau = \delta_\tau$, la distribution de Dirac concentrée en $\tau$,

$$d_\tau(a) = \begin{cases} +\infty, & a = \tau, \\ \\ 0, & a \neq \tau. \end{cases}$$

Dans ce cas, la formule $\displaystyle\int_0^\tau d_\tau(a)\mathrm{d}a = +\infty$ n'est pas satisfaite. Néanmoins, nous utiliserons l'expression

$$\int_0^\tau d_\tau(a)p(t,x,a)\mathrm{d}a = p(t,x,\tau).$$

On suppose que juste après la division, une fraction $(1-K)$ avec $K \in [0,1]$, des cellules filles entre dans la phase de repos (prolifération à long terme) et que l'autre fraction $K$ des cellules filles revient immédiatement dans la phase de prolifération pour se diviser encore (prolifération à court terme). Par conséquent, la partie des cellules filles d'âge $a \in (0,\tau)$ qui entre dans la phase de repos est $2(1-K)d_\tau(a)$ et la partie qui retourne dans la phase de prolifération est $2Kd_\tau(a)$ (voir Figure 1.6).

Notons par $n(t,x,a)$ et $p(t,x,a)$ les densités des cellules aux repos et en prolifération

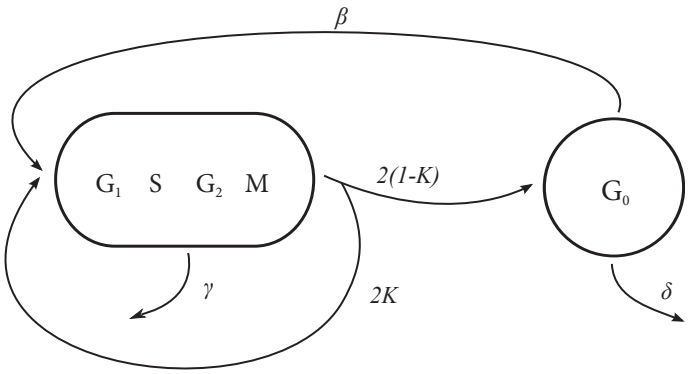



FIGURE 1.6: Un schéma représentatif du processus de l'hématopoïèse. On fait la différence entre les cellules qui, après division, passent immédiatement dans la phase de repos (avec un taux $1-K$) et celles qui reviennent à la phase de prolifération (avec un taux $K$).

et soient $d_1,\ d_2$ leurs taux de diffusion respectifs. La variable $t \geq 0$ représente le temps, $a \geq 0$ l'âge des cellules dans chaque compartiment et $x \in \Omega$ la variable d'espace avec $\Omega$ un domaine borné ou non borné de $\mathbb{R}^n$. Nous obtenons, ainsi, un système de deux équations aux dérivées partielles structurées en âge et en espace

$$\begin{cases} \dfrac{\partial n}{\partial t} + \dfrac{\partial n}{\partial a} = d_1 \Delta n - (\delta(N(t,x)) + \beta(N(t,x)))n, & a > 0, \\ \dfrac{\partial p}{\partial t} + \dfrac{\partial p}{\partial a} = d_2 \Delta p - (\gamma + d_\tau(a))p, & 0 < a < \tau, \end{cases} \tag{1.5}$$

où $\Delta$ est le Laplacien sur $\mathbb{R}^n$. Ce système est complété par des conditions aux bords, pour $t > 0,\ \ x \in \Omega$,

$$\begin{cases} n(t,x,0) &= 2(1-K)\displaystyle\int_0^\tau d_\tau(a) p(t,x,a) \mathrm{d}a, \\ p(t,x,0) &= \beta(N(t,x))N(t,x) + 2K \displaystyle\int_0^\tau d_\tau(a) p(t,x,a) \mathrm{d}a, \\ n(t,x,+\infty) &= 0, \end{cases} \tag{1.6}$$

et des conditions initiales

$$\begin{cases} n(0,x,a) &= n_0(x,a), \quad a > 0, \ \ x \in \Omega, \\ p(0,x,a) &= p_0(x,a), \quad 0 < a < \tau, \ \ x \in \Omega. \end{cases}$$

Ainsi que des conditions aux bords en espace de type Dirichlet ou de Neumann dans le cas

où le domaine $\Omega$ est borné

$$\mathcal{B}n = 0,\ t > 0,\ x \in \partial\Omega,\ a \geq 0 \quad \text{et} \quad \mathcal{B}p = 0,\ t > 0,\ x \in \partial\Omega,\ 0 \leq a \leq \tau,$$

avec $\mathcal{B}u = u$ ou $\mathcal{B}u = \partial u/\partial\nu$ où $\partial/\partial\nu$ est la dérivée dans la direction de la normale à $\partial\Omega$.

Les deux conditions aux bords dans (1.6), pour $a = 0$, décrivent le flux de cellules qui entrent dans chaque phase : les cellules en phase de repos nouvellement introduites dans la phase de prolifération avec un taux $\beta$, les cellules divisées qui retournent à nouveau dans la phase de prolifération avec un taux $Kd_\tau$ et l'autre partie des cellules divisées qui rentrent dans la phase de repos avec un taux $(1-K)d_\tau$. Dans le cas $d_\tau = \delta_\tau$, les conditions aux bords de (1.6) deviennent, pour $t > 0,\ \ x \in \Omega$,

$$\begin{cases} n(t,x,0) &= 2(1-K)p(t,x,\tau), \\ p(t,x,0) &= \beta(N(t,x))N(t,x) + 2Kp(t,x,\tau). \end{cases}$$

Le système structuré (1.5) que nous proposons rentre dans le cadre de la modélisation de la dynamique des CSHs, néanmoins l'utilisation de ce type de modèle peut être étendu à de nombreux autres cas de modèles de populations structurées pas forcément cellulaire. L'approche par des modèles structurés en âge est utilisée tout au long de cette thèse même dans le cas spatial. Par intégration du système structuré en âge (1.5) suivant les caractéristiques, il est possible de le réduire à un système de la forme

$$\begin{cases} \dfrac{\partial}{\partial t}N(t,x) &= d_1\Delta N(t,x) + f\left(N(t,x), (u*\Gamma_2)(t,x)\right), & t > 0,\ x \in \Omega, \\ u(t,x) &= g\left(N(t,x), (u*\Gamma_2)(t,x)\right), & t > 0,\ x \in \Omega, \\ N(0,x) &= N_0(x), & x \in \Omega, \\ u(\theta,x) &= u_0(\theta,x), & -\tau \leq \theta \leq 0,\ x \in \Omega, \end{cases} \tag{1.7}$$

avec $u(t,x) = p(t,x,0)$ la densité des nouvelles cellules entrant dans la phase de prolifération et

$$(u*\Gamma_2)(t,x) := \int_0^\tau \int_\Omega h(s)\Gamma_2(s,x,y)u(t-s,y)\mathrm{d}y\mathrm{d}s,$$

$\Gamma_2$ le noyau de Green associé à l'opérateur $d_2\Delta$, et des conditions aux bords de type Neumann ou Dirichlet dans le cas du domaine borné.

Ce système est un couplage entre une équation de réaction-diffusion et une équation aux différences. A notre connaissance, un tel système n'a jamais été étudié dans la littérature. Dans le cas où la structuration en espace n'est pas considérée, le système ci-dessus devient un système différentiel et aux différences à retard de la forme (le retard peut être discret ou distribué)

$$\begin{cases} N'(t) &= f\left(N(t), u_t\right), \\ u(t) &= g\left(N(t), u_t\right), \end{cases}$$

avec une condition initiale $N(0) = N_0 \in \mathbb{R}$ et $u_0 = \phi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R})$. La fonction $u_t \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ est définie pour $t \geq 0$ par $u_t(\theta) = u(t + \theta)$ pour $\theta \in [-\tau, 0]$.

La réduction des systèmes structurés en âge à des systèmes couplés, équation de réaction-diffusion et équation aux différences permet d'adapter la théorie générale des équations de réaction-diffusion à retard [130] pour étudier le comportement asymptotique des solutions. Les systèmes biologiques présentant à la fois un retard en temps et un terme de diffusion spatiale ont été largement étudiés dans la littérature (voir le papier de Gourley et Wu [53]). Il est bien connu, comme pour les équations différentielles ordinaires, que l'analyse de la stabilité des équations de type réaction-diffusion (à retard ou pas) peut s'obtenir en analysant le signe de la partie réelle des racines de l'équation caractéristique (voir par exemple [130]). De plus, la bifurcation de Hopf et l'existence de solutions périodiques homogènes et non homogènes en espace peuvent être étudiées. On cherche aussi souvent à analyser des phénomènes de propagation et d'invasion grâce à l'étude d'ondes progressifs. En ce qui concerne les équations de réaction-diffusion à retard, les résultats les plus classiques, pour l'étude d'ondes progressifs, sont ceux de [18, 29, 46, 47, 49, 52, 58, 68, 94, 105, 122]. Pour des extensions, notamment aux cas des équations avec retard, on peut citer [16, 28, 71, 72, 73, 74, 86, 87, 107, 113, 114, 124, 125, 126, 130, 132, 133]. Les équations différentielles et aux différences représentent une classe plus générale que les systèmes différentiels à retard. Dans le cas sans structuration en espace, on les retrouve beaucoup dans des modèles provenant de la physique et de l'automatique. Le lecteur pourra consulter par exemple les travaux [48, 96, 97, 98, 109]. Ces équations peuvent être considérées comme des équations différentielles de types neutres (voir [60, 84]), qui ont été largement étudiées dans la littérature (voir Hale et Verduyn Lunel [62]).

Le travail réalisé dans cette thèse porte sur l'étude du système (1.7) dans le cadre de la modélisation de la dynamique des CSHs. Nous avons traité les cas du retard discret, retard distribué, modèle sans espace et avec espace et aussi le cas du domaine non borné et du domaine borné avec des conditions aux bords de Dirichlet et Neumann. Nous avons étudié la stabilité des équilibres et établi des propriétés qualitatives telles que l'existence de solutions bornées et non bornées. Nous avons aussi établi l'existence d'une bifurcation de Hopf dans le cas où le retard est discret. Cette dernière correspond à l'existence de solutions

périodiques. Nous avons étudié l'existence d'ondes progressives quand le domaine est non borné. C'est une famille de solutions particulières qui correspond à la propagation d'un profil suivant une direction donnée. De plus, nous avons établi quelques propriétés qualitatives de ces ondes. Dans le cas où le domaine est borné, la stabilité des équilibres uniformes ainsi que l'existence d'une bifurcation de Hopf locale sont obtenues. Cette dernière correspond à l'existence de solutions périodiques homogènes en espace.

Dans ce qui suit, nous présenterons succinctement les modèles étudiés dans cette thèse. Dans le chapitre 2, nous considérons le système (1.5) sans structuration en espace ($d_1 = d_2 = 0$). Nous supposons que la fonction $\delta$ est constante et que toutes les cellules mettent le même temps pour se diviser. Cela revient à prendre $d_\tau = \delta_\tau$ (retard discret). On obtient alors le système suivant

$$\begin{cases} \dfrac{\partial}{\partial t}n(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a}n(t,a) = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right)n(t,a), & a > 0, \;\; t > 0, \\ \dfrac{\partial}{\partial t}p(t,a) + \dfrac{\partial}{\partial a}p(t,a) = -\gamma p(t,a), & 0 < a < \tau, \;\; t > 0, \\ n(t,0) = 2(1-K)p(t,\tau), & t > 0, \\ p(t,0) = \beta(N(t))N(t) + 2Kp(t,\tau), & t > 0, \end{cases}$$

où $n(t,a)$ est la densité des cellules au repos et $p(t,a)$ celle des cellules en prolifération. L'âge $a$ représente ici le temps passé par une cellule dans le compartiment où elle se trouve. Le système est complété par les conditions initiales suivantes

$$n(0,a) = n_0(a), \quad a > 0 \;\text{ et }\; p(0,a) = p_0(a), \quad 0 < a < \tau,$$

où $n_0$, $p_0$ sont des fonctions positives intégrables.

En utilisant la méthode des caractéristiques, ce système se réduit à un système couplé d'équations différentielles et d'une équation aux différences à retard. On obtient alors, pour $t \geq 0$

$$\begin{cases} N'(t) = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right)N(t) + 2(1-K)e^{-\gamma\tau}u(t-\tau), \\ P'(t) = -\gamma P(t) + \beta\left(N(t)\right)N(t) - (1-2K)e^{-\gamma\tau}u(t-\tau), \\ u(t) = \beta(N(t))N(t) + 2Ke^{-\gamma\tau}u(t-\tau), \end{cases} \tag{1.8}$$

avec

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

la population totale des cellules dans la phase de repos,

$$u(t) = p(t, 0),$$

la densité des nouvelles cellules entrant dans la phase de prolifération et

$$P(t) = \int_0^\tau p(t, a)\mathrm{d}a,$$

la population totale des cellules en prolifération. Les conditions initiales du système précédent deviennent

$$N(0) = N_0 := \int_0^{+\infty} n_0(a)\mathrm{d}a \quad \text{et} \quad P(0) = P_0 := \int_0^\tau p_0(a)\mathrm{d}a \quad \text{et}$$

$$u(t) = \phi(t), \quad \text{pour } -\tau \leq t \leq 0.$$

On peut faire remarquer au passage que quand $K = 0$, le système (1.8) devient le système de Mackey (1.4).

Nous avons étudié le système (1.8) en commençant par prouver l'existence, l'unicité et la positivité des solutions. Par la suite, nous avons obtenu des conditions d'existence des équilibres trivial et positif. Ce sont les solutions stationnaires en temps de ce système. Nous avons obtenu quelques propriétés du système telles que l'existence de solutions bornées et non bornées. Ensuite, nous avons étudié la stabilité des équilibres de ce système. En utilisant l'approche par la fonction de Lyapunov, nous avons démontré la stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial lorsque il est le seul équilibre. De plus, quand l'équilibre positif existe, nous avons démontré que l'état trivial devient instable. Nous avons ensuite étudié la stabilité de l'équilibre positif par linéarisation du système au voisinage de cet équilibre positif. En fait, on transforme le système (1.8) en un système différentiel de type neutre [62]. Il existe une théorie de stabilité par linéarisation pour ce type de système. Le système obtenu est de la forme

$$\begin{cases} \dfrac{d}{dt}G(N(t), u_t) = F(N(t), u_t), \quad t > 0, \\ \\ N(0) = N_0 \quad \text{et} \quad u_0 = \phi. \end{cases}$$

Nous avons linéarisé ce système et obtenu une équation caractéristique. En utilisant cette équation caractéristique, nous avons déduit la région de stabilité locale de l'équilibre positif. Nous avons prouvé, ainsi, que l'équilibre positif peut être déstabilisé par une bifurcation de Hopf. Cela signifie l'existence de solutions périodiques (voir Figure 1.7). Une étude numérique de ce modèle, nous a permis d'identifier le rôle de chaque paramètre et son influence sur l'amplitude et la période de ces oscillations.

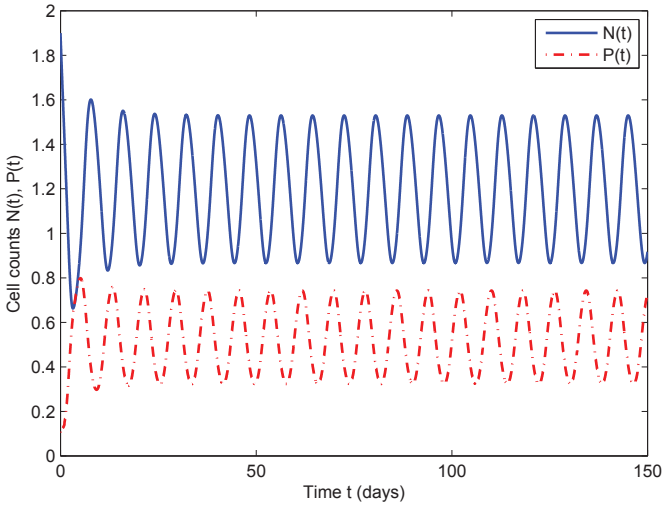



FIGURE 1.7: Une simulation d'une solution périodique du système (1.8).

Dans le chapitre 3, nous avons pris en compte le fait que les cellules ne mettent pas toutes le même temps pour se diviser (retard distribué). Comme précédemment, nous avons supposé que, juste après leur division une fraction $(2(1-K)d_\tau(a))$ des cellules filles entre dans la phase de repos (prolifération à long terme) et l'autre fraction $(2Kd_\tau(a))$ des cellules filles retourne immédiatement dans la phase de prolifération pour se diviser encore (prolifération à court terme). Nous avons obtenu le système

$$\begin{cases} \dfrac{\partial n(t,a)}{\partial t} + \dfrac{\partial n(t,a)}{\partial a} = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right) n(t,a), & a > 0, \\ \dfrac{\partial p(t,a)}{\partial t} + \dfrac{\partial p(t,a)}{\partial a} = -(\gamma + d_\tau(a))p(t,a), & 0 < a < \tau, \\ n(t,0) = 2(1-K)\displaystyle\int_0^\tau d_\tau(a)p(t,a)\mathrm{d}a, \\ p(t,0) = \displaystyle\int_0^{+\infty} \beta(N(t))n(t,a)\mathrm{d}a + 2K\int_0^\tau d_\tau(a)p(t,a)\mathrm{d}a. \end{cases}$$

Les deux conditions aux bords, pour $a = 0$, décrivent le flux des cellules entre les deux phases. Les conditions initiales sont données par

$$n(0,a) = n_0(a), \quad a > 0, \quad \text{et} \quad p(0,a) = p_0(a), \quad 0 < a < \tau.$$

où $n_0$, $p_0$ sont des fonctions positives intégrables. On pose

$$D_\tau(a) := d_\tau(a)\Pi_\tau(a), \quad 0 < a < \tau,$$

avec

$$\Pi_\tau(a) := \exp\left(-\int_0^a d_\tau(s)\mathrm{d}s\right), \ \ 0 < a < \tau.$$

La méthode des caractéristiques nous a permis de réduire le système à un système différentiel et aux différences à retard distribué

$$\begin{cases} N'(t) = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right)N(t) + 2(1-K)\displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a)\mathrm{d}a, \\ P'(t) = -\gamma P(t) + \beta\left(N(t)\right)N(t) - (1-2K)\displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a)\mathrm{d}a, \\ u(t) = \beta(N(t))N(t) + 2K\displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a)\mathrm{d}a, \end{cases}$$

avec $u(t) = p(t,0)$ et les conditions initiales suivantes

$$N(0) = N_0, \quad P(0) = P_0 \quad \text{et} \quad u(t) = \phi(t) \ \text{ pour } \ -\tau \leq t \leq 0.$$

En construisant une fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii, nous avons donné une condition nécessaire et suffisante pour la stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial. Ce dernier décrit la population cellulaire en voie de disparition. On définit

$$\nu_\gamma(\tau) = \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)\mathrm{d}a,$$

On suppose que

$$2K\nu_\gamma(\tau) < 1.$$

Le résultat de stabilité se démontre en utilisant la fonctionnelle de Lyapunov suivante

$$\begin{aligned} V : \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+) &\to \mathbb{R}^+, \\ (N_0, \phi) &\mapsto V(N_0, \phi), \end{aligned}$$

définie par

$$V(N_0, \phi) = N_0 + \frac{2(1-K)}{1-2K\nu_\gamma(\tau)} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \int_{-a}^0 \phi(\theta)\mathrm{d}\theta\mathrm{d}a.$$

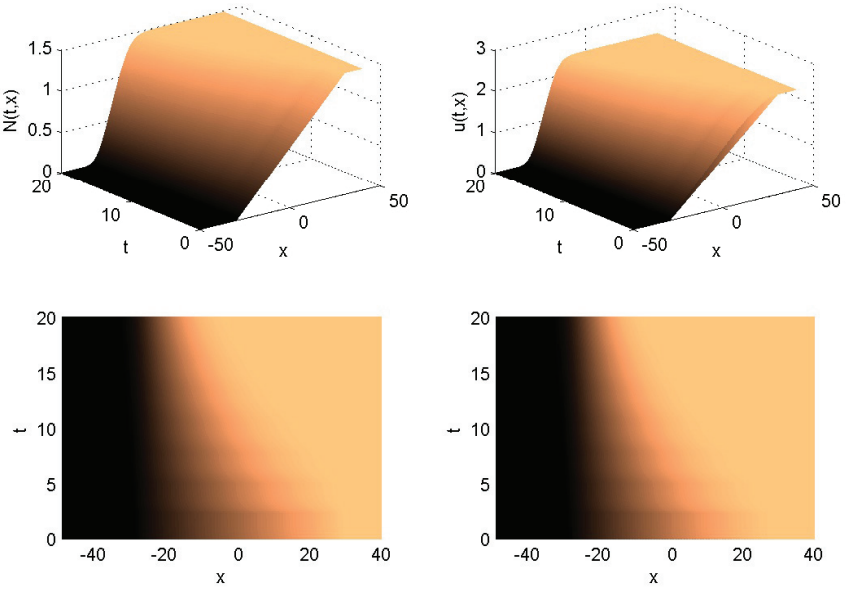



FIGURE 1.8: Une simulation numérique de $N(t,x)$ et $u(t,x)$. On remarque que la solution se comporte asymptotiquement comme une onde progressive.

Nous avons donné aussi des conditions suffisantes pour l'existence de solutions non bornées. Cela correspond à une prolifération excessive de la population de cellules.

Dans le chapitre 4, nous avons étudié le système suivant, pour $t > 0$ et $x \in \mathbb{R}$,

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N(t,x)}{dt} = d_1 \dfrac{\partial^2 N(t,x)}{\partial x^2} - (\delta(N(t,x)) + \beta(N(t,x)))N(t,x) \\ \qquad\qquad +2(1-K)e^{-\gamma\tau} \displaystyle\int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma_2(\tau, x-y)u(t-\tau,y)dy, \\ u(t,x) = \beta(N(t,x))N(t,x) + 2Ke^{-\gamma\tau} \displaystyle\int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma_2(\tau, x-y)u(t-\tau,y)dy, \qquad (1.9) \\ N(0,x) = N_0(x), \qquad x \in \mathbb{R}, \\ u(\theta,x) = u_0(\theta,x), \qquad -\tau \le \theta \le 0,\ x \in \mathbb{R}. \end{cases}$$

Dans un premier temps, nous avons étudié l'existence, l'unicité et la positivité des solutions. Ensuite, nous avons étudié l'existence d'ondes progressives de type front (traveling waves fronts). Il s'agit d'une famille de solutions particulières du système, correspondant à la propagation d'un profil suivant une direction particulière avec une vitesse constante (voir Figure 1.8). Plus précisément, nous avons établi l'existence de solutions de la forme

$$(N(t,x),u(t,x)) = (\phi(x+ct),\psi(x+ct)), \quad \phi,\psi \in C^2(\mathbb{R},\mathbb{R}),$$

où $c > 0$ est une constante qui correspond à la vitesse de l'onde (voir [94, 122, 130]). Nous avons donné des conditions d'existence de ces ondes progressives, ainsi que certaines de leurs propriétés qualitatives. En particulier, nous avons démontré que ces ondes relient le point d'équilibre trivial au point d'équilibre positif uniforme (dans les figures 1.8 et 1.9, nous observons que la solution du système (1.9) prend la forme d'une onde progressive monotone). De plus, nous avons établi l'existence d'une vitesse minimale. Enfin, nous avons étudié dans des cas particuliers, le comportement de ces ondes par rapport à plusieurs paramètres tels que les coefficients de diffusion, le retard, etc.

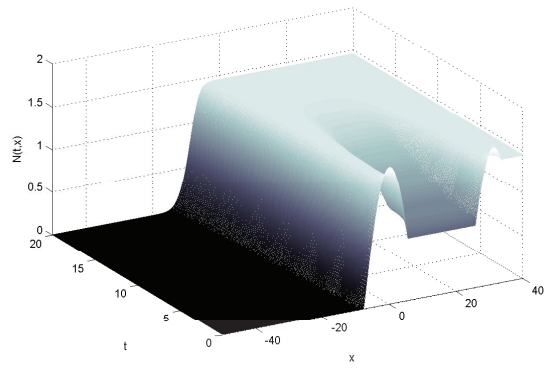



FIGURE 1.9: Une simulation numérique de $N(t,x)$ pour $K = 0$.

Dans le chapitre 5, nous avons considéré le système (1.5) avec un domaine $\Omega$ borné et la condition $K = 0$ (toutes les cellules divisées entrent dans la phase de repos). Le système est réduit à un système de réaction-diffusion avec retard

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N(t,x)}{dt} = d_1\Delta N(t,x) - (\delta(N(t,x)) + \beta(N(t,x)))N(t,x) \qquad t>0,\ x\in\Omega, \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\displaystyle\int_\Omega \Gamma_2(\tau,x,y)\beta(N(t-\tau,y))N(t-\tau,y)dy, \\ \mathcal{B}N(t,x) = 0, \qquad\qquad t>0,\ x\in\partial\Omega, \\ N(\theta,x) = \phi(\theta,x), \qquad\qquad \theta\in[-\tau,0],\ x\in\Omega. \end{cases} \tag{1.10}$$

La fonction $\Gamma_2$ représente le noyau de Green associé à l'équation de la chaleur

$$\begin{cases} \dfrac{\partial w}{\partial t}(t,x) = d_2 \Delta w(t,x), & t > 0,\ x \in \Omega, \\ \mathcal{B}w = 0, & x \in \partial\Omega, \\ w(0,x) = w_0(x), & x \in \Omega. \end{cases}$$

Nous avons commencé par étudier l'existence, l'unicité et la positivité des solutions. Par la suite, nous avons étudié le comportement asymptotique des solutions. Dans un premier temps, nous avons considéré le système (1.10) dans un domaine unidimensionnel avec des conditions aux bords de Neumann et nous avons supposé que le taux de différenciation est constant, noté $\delta$. Dans ce cas, nous avons établi une condition suffisante pour que l'état stationnaire trivial soit globalement attractif. De plus, nous avons démontré que l'état stationnaire positif uniforme en espace peut se déstabiliser par une bifurcation de Hopf. Cela, correspond à l'existence de solutions périodiques (voir Figure 1.10). Par la suite, nous avons étudié le système (1.10) dans le cas général. Une condition suffisante est donnée pour que l'état stationnaire trivial soit globalement attractif. Nous avons proposé aussi, sous certaines conditions, des résultats d'attractivité globale de l'état stationnaire positif uniforme en espace dans le cas de Neumann et de l'état stationnaire positif non uniforme en espace dans le cas de Dirichlet.

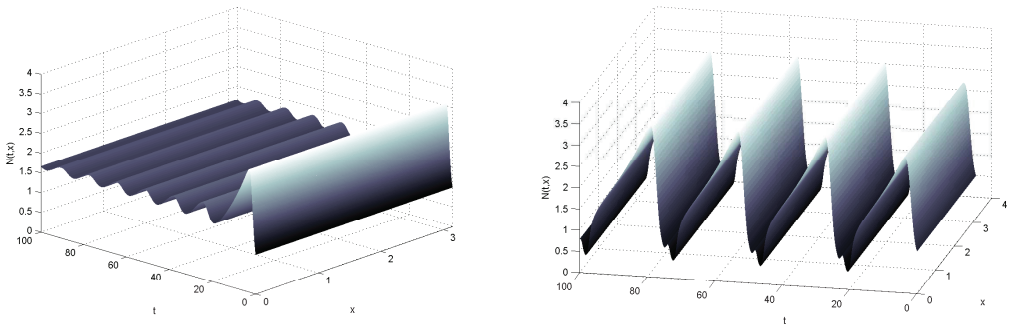



FIGURE 1.10: Illustration de solutions périodiques de l'équation de réaction-diffusion à retard.

# Chapitre 2

# Modèle de population cellulaire structuré en âge - Équations différentielles et aux différences à retard discret

Dans ce chapitre, nous nous intéressons à l'analyse d'un système de deux équations aux dérivées partielles non-linéaires structurées en âge décrivant la dynamique des cellules souches hématopoïétiques (CSHs). Comme nous l'avons précisé précédemment, les cellules sont soit en phase de repos, soit en prolifération. On suppose qu'après chaque division une partie seulement des cellules filles entre dans la phase de repos (prolifération lente) et que l'autre partie retourne immédiatement dans la phase de prolifération (prolifération rapide) pour se diviser à nouveau. Nous supposons dans ce chapitre que la durée de la phase de prolifération est la même pour toutes les cellules.

En intégrant ce système par rapport à l'âge et en utilisant la méthode des caractéristiques, nous le réduisons à un système couplé d'une équation différentielle et d'une équation aux différences à retard discret. Nous analysons ce système différentiel et aux différences à retard et nous démontrons que son comportement asymptotique est lié à la fois aux termes de proliférations rapide et lente. Ce modèle nous permet d'expliquer comment une production importante de cellules est maintenue et aussi comment une prolifération incontrôlée des CSHs peut conduire à une instabilité du système.

Ce chapitre est organisé comme suit. Le paragraphe 2.1 est consacré à la présentation du modèle mathématique. Dans le paragraphe 2.2, en utilisant la méthode des caractéristiques, on réduit ce système à un système d'une équation différentielle et une équation aux différences à retard. On obtient des résultats d'existence, d'unicité et de positivité des

solutions. Dans le paragraphe 2.3, on étudie l'existence des équilibres (un trivial et un positif), c'est-à-dire les solutions stationnaires en temps. Par la suite, quelques propriétés du système sont étudiées telles que l'existence de solutions bornées et l'existence de solutions non bornées. Le paragraphe 2.4 est consacré à l'étude de la stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial en utilisant une fonction de type Lyapunov. On démontre que zéro est globalement asymptotiquement stable lorsque qu'il est le seul équilibre. Dans le paragraphe 2.5, on linéarise le système au voisinage de l'équilibre positif et on en déduit l'équation caractéristique dont les coefficients dépendent du retard. On s'intéresse alors à la stabilité locale de cet équilibre et on prouve qu'il peut être déstabilisé par une bifurcation de Hopf. Cela conduit à l'existence de solutions périodiques. Ensuite, on prend quelques exemples pour une illustration numérique du comportement asymptotique des solutions. Cela permet d'identifier le rôle de chaque paramètre et son influence sur la stabilité du système. Dans le paragraphe 2.6, et pour compléter l'étude de la stabilité de l'équilibre positif sur tout le domaine de son existence, on a effectué l'étude de la bifurcation de Hopf par rapport à deux paramètres $(\tau, K)$. Enfin, le dernier paragraphe est consacré à l'étude d'un cas spécial de notre modèle.

## 2.1 Présentation du modèle

Nous notons par $n(t,a)$ (respectivement, $p(t,a)$), la densité de populations des CSHs en phase de repos (respectivement, prolifération) à l'instant $t \geq 0$ et d'âge $a \geq 0$ (respectivement, $0 \leq a \leq \tau$). L'âge représente ici le temps passé par une cellule dans une des deux phases, repos ou prolifération. Les cellules en phase de repos peuvent quitter ce compartiment à n'importe quel âge $a$ soit par mortalité avec un taux $\delta \geq 0$, qui tient aussi compte de la différenciation, soit en entrant en prolifération avec un taux $\beta \geq 0$. Une cellule au repos peut y rester toute sa vie, par conséquent l'âge dans ce compartiment varie de 0 à $+\infty$. Dans la phase de prolifération, les cellules ne peuvent rester qu'un temps fini. On note $\tau \geq 0$ la durée de la phase de prolifération. Dans ce compartiment, les cellules sont éliminées par apoptose (mortalité programmée) avec un taux $\gamma \geq 0$. A la fin de la phase de prolifération, à l'âge $a = \tau$, toutes les cellules se divisent et chacune donne deux cellules filles. Une partie ($K \in [0,1]$) des cellules filles revient, immédiatement dans la phase de prolifération pour effectuer un nouveau cycle cellulaire, tandis que l'autre partie $(1-K)$ entre directement dans la phase de repos (voir Figure 2.1).

L'évolution de la population des CSHs (les densités de cellules $n(t,a)$ et $p(t,a)$) est décrite par le système d'équations aux dérivées partielles structuré en âge

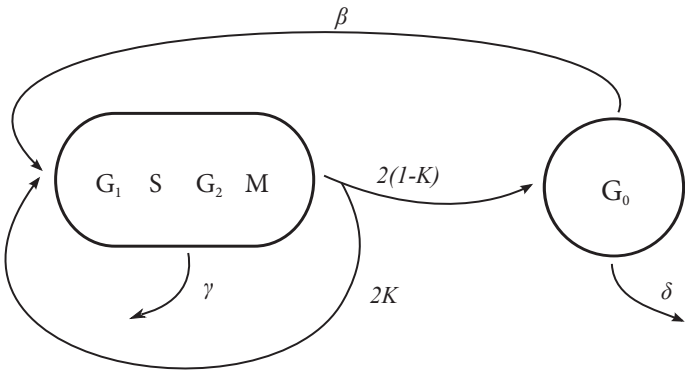



FIGURE 2.1: Un schéma représentatif du processus de l'hématopoïèse. On fait la différence entre les cellules qui après division passent immédiatement dans la phase de repos (avec un taux $1-K$) et celles qui reviennent à la phase de prolifération (avec un taux $K$).

$$\begin{cases} \dfrac{\partial}{\partial t}n(t,a)+\dfrac{\partial}{\partial a}n(t,a)=-\left(\delta+\beta\left(N(t)\right)\right)n(t,a), & a>0,\ \ t>0,\\ \dfrac{\partial}{\partial t}p(t,a)+\dfrac{\partial}{\partial a}p(t,a)=-\gamma p(t,a), & 0<a<\tau,\ \ t>0,\\ n(t,0)=2(1-K)p(t,\tau), & t>0,\\ p(t,0)=\beta(N(t))N(t)+2Kp(t,\tau), & t>0. \end{cases} \tag{2.1}$$

On suppose que le taux de réintroduction $\beta := \beta(N(t))$ dépend de la population totale des cellules au repos (voir [76]),

$$N(t)=\int_0^{+\infty} n(t,a)\mathrm{d}a, \quad t\geq 0.$$

De plus, la fonction $\beta$ est supposée continue, continuement différentiable et strictement décroissante avec

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

Un exemple de telle fonction est la fonction de Hill donnée par l'expression (1.1) (voir [76, 102, 103]).

Dans le système (2.1), la première condition au bord décrit le flux des cellules qui entrent juste après leur division dans la phase de repos. La deuxième condition au bord exprime le flux des cellules qui viennent de la phase de repos et des cellules filles qui rentrent dans la phase de prolifération après la division de leur mère.

Le modèle est complété par des conditions initiales

$$\begin{cases} n(0,a) = n_0(a) \in L^1((0,+\infty),\mathbb{R}^+), \\ p(0,a) = p_0(a) \in L^1((0,\tau),\mathbb{R}^+), \end{cases}$$

et la condition naturelle suivante

$$\lim_{a\to+\infty} n(t,a) = 0, \quad t \geq 0.$$

## 2.2 Réduction du système structuré en un système différentiel et aux différences à retard

Le système (2.1) peut être réduit à un système différentiel et aux différences à retard. La méthode des caractéristiques, nous permet d'écrire

$$p(t,a) = \begin{cases} e^{-\gamma t}p(0,a-t) = e^{-\gamma t}p_0(a-t), & 0 \leq t \leq a, \\ \\ e^{-\gamma a}p(t-a,0), & t > a. \end{cases} \tag{2.2}$$

D'autre part, en intégrant le système (2.1) par rapport à l'âge, on obtient pour $t > 0$,

$$\begin{cases} N'(t) &= -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right)N(t) + \begin{cases} 2(1-K)e^{-\gamma\tau}u(t-\tau), & t > \tau, \\ 2(1-K)e^{-\gamma t}p_0(\tau-t), & t \leq \tau, \end{cases} \\ \\ P'(t) &= -\gamma P(t) + \beta\left(N(t)\right)N(t) - \begin{cases} (1-2K)e^{-\gamma\tau}u(t-\tau), & t > \tau, \\ (1-2K)e^{-\gamma t}p_0(\tau-t), & t \leq \tau, \end{cases} \\ \\ u(t) &= \beta(N(t))N(t) + \begin{cases} 2Ke^{-\gamma\tau}u(t-\tau), & t > \tau, \\ 2Ke^{-\gamma t}p_0(\tau-t), & t \leq \tau, \end{cases} \end{cases} \tag{2.3}$$

avec $u(t) = p(t,0)$ la densité des nouvelles cellules entrant dans la phase de prolifération et

$$P(t) = \int_0^\tau p(t,a)\mathrm{d}a,$$

la population totale des cellules en prolifération. Les nouvelles conditions initiales du système (2.3) sont

$$N(0) = N_0 := \int_0^{+\infty} n_0(a)\mathrm{d}a \quad \text{et} \quad P(0) = P_0 := \int_0^\tau p_0(a)\mathrm{d}a.$$

Notons que la fonction $u(t) = p(t, 0)$ est définie pour $t \geq 0$. Pour écrire le système (2.3) sous une forme convenable, on pose

$$u(t) = \phi(t) := e^{-\gamma t} p_0(-t), \quad \text{pour } -\tau \leq t \leq 0. \tag{2.4}$$

Par conséquent, (2.3) peut s'écrire, pour $t \geq 0$

$$\begin{cases} N'(t) &= -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right) N(t) + 2(1-K)e^{-\gamma\tau} u(t-\tau), \\ P'(t) &= -\gamma P(t) + \beta\left(N(t)\right) N(t) - (1-2K)e^{-\gamma\tau} u(t-\tau), \\ u(t) &= \beta(N(t))N(t) + 2Ke^{-\gamma\tau} u(t-\tau), \end{cases} \tag{2.5}$$

avec les conditions initiales

$$N(0) = N_0,\ P(0) = P_0 \ \text{ et } \ u(t) = \phi(t) \text{ pour } t \in [-\tau, 0].$$

En utilisant (2.2) et (2.4), on obtient

$$P(t) = \int_0^\tau e^{-\gamma a} u(t-a) \mathrm{d}a.$$

Ainsi, le comportement asymptotique de $P$ se déduit directement à partir du comportement asymptotique de $u$. D'un autre côté, la première et la troisième équation de (2.5) ne dépendent pas de $P$. Par conséquent, nous nous concentrons sur l'étude du système en $N$ et $u$

$$\begin{cases} N'(t) &= -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right) N(t) + 2(1-K)e^{-\gamma\tau} u(t-\tau), \quad t > 0, \\ u(t) &= \beta(N(t))N(t) + 2Ke^{-\gamma\tau} u(t-\tau), \qquad\qquad\qquad\quad t > 0, \end{cases} \tag{2.6}$$

avec les conditions initiales

$$N(0) = N_0, \ \text{ et } \ u(t) = \phi(t) \text{ pour } t \in [-\tau, 0]. \tag{2.7}$$

Pour des raisons de simplification, on suppose que la condition initiale $p_0$ du système structuré en âge (2.1) est continue sur $[0, \tau]$. Ainsi, les conditions initiales (2.7) du système (2.6) sont telles que $\phi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R})$.

Par la méthode des pas, on peut résoudre le système (2.6) dans chaque intervalle $[k\tau, (k+1)\tau]$, pour $k = 0, 1, 2 \ldots$. Donc, on peut vérifier l'existence et l'unicité d'une fonction continue par morceau $(N, u)$, solution de (2.6). De plus, on a l'équivalence suivante : $N$ a une dérivée continue pour tout $t > 0$ et $u$ est continue pour tout $t \geq -\tau$ si et seulement si

la condition initiale $(N_0, \phi) \in \mathbb{R} \times C([-\tau, 0], \mathbb{R})$ satisfait la condition de compatibilité

$$\phi(0) = \beta(N_0)N_0 + 2Ke^{-\gamma\tau}\phi(-\tau). \tag{2.8}$$

**Proposition 1.** *Soit $(N, u)$ la fonction continue par morceau définie ci-dessus. Alors, $N$ a une dérivée continue pour tout $t > 0$ et $u$ est continue pour tout $t \geq -\tau$ si et seulement si la condition* (2.8) *est satisfaite.*

*Démonstration.* Il est clair que la continuité de $u$ en $t = 0$ veut dire que la condition (2.8) est vérifiée. Inversement, supposons que (2.8) est satisfaite. Alors,

$$u(t) = \begin{cases} \beta(N(t))N(t) + 2Ke^{-\gamma\tau}\phi(t-\tau), & t \in (0, \tau], \\ \\ \phi(t), & -\tau \leq t \leq 0, \end{cases} \tag{2.9}$$

est continue en $t = 0$. Etant donné que la fonction $t \mapsto 2(1 - K)\phi(t - \tau)$ est continue en $t = \tau$, la fonction $N$ est dérivable de dérivée continue en $t = \tau$. La continuité de $u$ en $t = 0$ implique la continuité de $u$ pour tout $t \geq -\tau$. Finalement, on obtient la dérivabilité de $N$ pour tout $t > 0$. □

La proposition suivante montre que la solution du système (2.6) ne peut pas devenir négative pour des conditions initiales positives.

**Proposition 2.** *Toute solution $(N, u)$ du système* (2.6) *avec une condition initiale $(N_0, \phi) \in \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ est telle que $N \geq 0$ et $u \geq 0$.*

*Démonstration.* Soit $(N(t), u(t))$ une solution de (2.6). Nous allons d'abord prouver que $(N(t), u(t))$ est positive sur l'intervalle $[0, \tau]$. Ensuite, nous allons faire un raisonnement par pas sur chaque intervalle $[k\tau, (k + 1)\tau]$, pour $k = 1, 2 \ldots$. En effet, on suppose par contradiction qu'il existe $s \in [0, \tau]$ et $\epsilon > 0$ tels que $N(t) > 0$ pour $t < s$, $N(s) = 0$ et $N(t) < 0$ pour $t \in (s, s + \epsilon)$. Puisque $s - \tau \in [-\tau, 0]$, on a $u(s - \tau) = \phi(s - \tau) > 0$ et

$$\begin{cases} N'(s) &= 2(1 - K)e^{-\gamma\tau}\phi(s - \tau), \\ \\ u(s) &= 2Ke^{-\gamma\tau}\phi(s - \tau). \end{cases}$$

Cela conduit à $N'(s) > 0$ et $u(s) > 0$. Ainsi, nous obtenons une contradiction. Donc, les deux fonctions $N$ et $u$ sont positives sur $[0, \tau]$. En répétant le même argument, on démontre que $N$ et $u$ sont des fonctions positives sur $[0, +\infty)$. □

On suppose dans toute la suite de ce chapitre que $(N_0, \phi) \in \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$, que

les paramètres $\delta,\ \beta_0,\ \gamma,\ \tau$ avec $\beta_0 := \beta(0)$ sont positifs ou nuls et que $0 \leq K \leq 1$.

De nombreux auteurs (voir [24, 26, 32, 35]), ont souligné l'influence de la durée du cycle cellulaire (le retard $\tau$) sur l'apparition des oscillations périodiques qui caractérisent de nombreuses maladies hématologiques. La prolifération rapide, représentée par le paramètre $K$, joue également un rôle important dans le processus de l'hématopoïèse (voir [117, 121, 129]). C'est la raison pour laquelle nous considérons le comportement asymptotique des états stationnaires en faisant varier les deux paramètres $\tau$ et $K$ (voir Figures 2.2 et 2.3). Dans le paragraphe suivant, nous étudions l'existence des équilibres du système (2.6) et nous donnons quelques propriétés liées à la bornitude et la non-bornitude des solutions.

## 2.3 Existence des équilibres et propriétés des solutions

En premier lieu, nous étudions l'existence des équilibres du système (2.6). Soit $(\overline{N}, \overline{u})$ un équilibre de (2.6). Il satisfait

$$\begin{cases} \left(\delta + \beta(\overline{N})\right) \overline{N} &= 2(1-K)e^{-\gamma\tau}\overline{u}, \\ \\ \left(1 - 2Ke^{-\gamma\tau}\right) \overline{u} &= \beta(\overline{N})\overline{N}. \end{cases} \tag{2.10}$$

En ce qui concerne l'équilibre $\overline{P}$ associé à la phase de prolifération, il est donné en fonction de $\overline{u}$ par

$$\overline{P} = \begin{cases} \tau\overline{u}, & \text{si } \gamma = 0, \\ \\ \dfrac{1}{\gamma}\left(1 - e^{-\gamma\tau}\right)\overline{u}, & \text{si } \gamma > 0. \end{cases}$$

Notons que $(0,0)$ est toujours un équilibre (l'équilibre trivial). Il décrit l'extinction de la population de cellules.

Puisque la fonction $\beta$ est strictement décroissante sur $[0, +\infty)$ et satisfait $\lim\limits_{N \to +\infty} \beta(N) = 0$, l'équilibre non trivial $(\overline{N}, \overline{u})$ de (2.10), avec $\overline{N} \neq 0$, $\overline{u} \neq 0$, est donné par la formule

$$(\overline{N}, \overline{u}) = \left(\beta^{-1}\left(\delta\left(\frac{1 - 2Ke^{-\gamma\tau}}{2e^{-\gamma\tau} - 1}\right)\right), \frac{\delta}{2e^{-\gamma\tau} - 1}\beta^{-1}\left(\delta\left(\frac{1 - 2Ke^{-\gamma\tau}}{2e^{-\gamma\tau} - 1}\right)\right)\right). \tag{2.11}$$

Posons $\mu = \beta_0/\delta$. Pour déterminer la zone d'existence de l'équilibre positif dans le plan

$(\tau, K)$, on définit, pour $\gamma > 0$, les seuils suivants

$$\tau_\mu = \begin{cases} \dfrac{1}{\gamma} \ln\left(\dfrac{2\mu}{1+\mu}\right), & \mu > 1, \\ 0, & 0 \leq \mu \leq 1, \end{cases} \qquad \tau_\infty = \frac{1}{\gamma} \ln(2),$$

et, pour $\gamma = 0$,

$$\tau_\mu = \begin{cases} +\infty, & \mu > 1, \\ 0, & 0 \leq \mu \leq 1, \end{cases} \qquad \tau_\infty = +\infty.$$

En particulier, pour $\mu = 0$ qui correspond au cas $\beta_0 = 0$ et $\delta > 0$, on a $\tau_0 = 0$. La notation $\mu = \infty$ correspond au cas $\delta = 0$ et $\beta_0 > 0$.
Le cas particulier $\delta = \beta_0 = 0$ peut être traité directement et il n'est donc pas considéré dans ce travail.

On considère la fonction $K_\mu \colon [0, +\infty) \to [0, 1]$ définie par :

$$K_\mu(\tau) = \begin{cases} 0, & \tau < \tau_\mu, \\ (1+\mu)\, K_0(\tau) - \mu, & \tau \geq \tau_\mu, \end{cases}$$

et en particulier les fonctions suivantes, pour $\mu = 0$ et $\mu = \infty$,

$$\begin{aligned} K_0 \colon [0, +\infty) &\to [0, 1], \\ \tau &\mapsto K_0(\tau) = \begin{cases} \dfrac{1}{2} e^{\gamma\tau}, & \tau < \tau_\infty, \\ 1, & \tau \geq \tau_\infty, \end{cases} \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} K_\infty \colon [0, +\infty) &\to [0, 1], \\ \tau &\mapsto K_\infty(\tau) = \begin{cases} 0, & \tau < \tau_\infty, \\ 1, & \tau \geq \tau_\infty. \end{cases} \end{aligned}$$

Les deux fonctions $K_\mu(\tau)$ et $K_0(\tau)$ sont représentées dans la figure 2.2, pour les cas $\mu > 1$ et $0 < \mu < 1$.

La proposition suivante donne les conditions d'existence de l'équilibre positif.

**Proposition 3.** *Supposons que*

$$\begin{cases} K_\mu(\tau) < K < K_0(\tau), \\ \\ \tau_\mu \leq \tau < \tau_\infty, \end{cases} \quad ou \quad \begin{cases} 0 \leq K < K_0(\tau), \\ \\ 0 \leq \tau < \tau_\mu. \end{cases} \tag{2.12}$$

*Alors, le système* (2.6) *admet deux états d'équilibres distincts :* $(0,0)$ *et* $(\overline{N}, \overline{u})$*, où* $(\overline{N}, \overline{u})$ *est donné explicitement par (2.11).*
*Si la condition* (2.12) *n'est pas vérifiée, alors* $(0,0)$ *est le seul équilibre du système* (2.6)*.*

*Démonstration.* Il est clair que $(0,0)$ est toujours un équilibre. D'un autre côté, la deuxième équation de (2.10) nous donne :

$$\overline{u} = \frac{K_0(\tau)}{K_0(\tau) - K}\beta(\overline{N})\overline{N}, \quad \text{pour} \quad 0 \leq K < K_0(\tau).$$

On remplace $\overline{u}$ dans la première équation de (2.10) par l'expression ci-dessus et on obtient

$$\left(\left(\frac{1 - K_0(\tau)}{K_0(\tau) - K}\right)\beta(\overline{N}) - \delta\right)\overline{N} = 0, \quad \text{pour} \quad 0 \leq K < K_0(\tau).$$

$\beta$ est une fonction décroissante et satisfait $\lim\limits_{N \to +\infty} \beta(N) = 0$. Alors, l'existence de l'équilibre positif est équivalente à

$$0 \leq K < K_0(\tau) \quad \text{et} \quad K > (\mu + 1)K_0(\tau) - \mu.$$

Par conséquent, l'existence et l'unicité de l'équilibre positif sont équivalentes à (2.12). □

**Remarque 1.**

1. *Si* $\gamma = 0$ *alors la condition* (2.12) *est indépendante de* $\tau$ *et devient*

$$\begin{cases} \frac{1}{2}(1 - \mu) < K < \frac{1}{2}, \\ \\ 0 \leq \mu \leq 1, \end{cases} \quad ou \quad \begin{cases} 0 \leq K < \frac{1}{2}, \\ \\ \mu > 1. \end{cases}$$

2. *Soient* $\delta > 0$*,* $\beta_0 > 0$*,* $\gamma \geq 0$ *et* $0 \leq \tau < \tau_\infty$*. Alors,* $\lim\limits_{K \to K_0(\tau)} \overline{N} = \lim\limits_{K \to K_0(\tau)} \overline{u} = +\infty$*. En effet, si* $K \geq K_0(\tau)$ *alors le système* (2.6) *admet un "équilibre infini".*
3. *Si* $\delta = 0$ *alors l'équilibre trivial est le seul équilibre fini. De plus, pour* $0 \leq \tau < \tau_\infty$*, le système* (2.6) *admet un "équilibre infini".*
4. *L'équilibre positif* $\overline{N}$ *est décroissant par rapport à* $\delta$*,* $\gamma$*,* $\tau$ *et croissant en* $\beta_0$*,* $\mu$*,* $K$*.*

Nous déterminons maintenant les conditions pour lesquelles les solutions de (2.6) sont bornées. Dans un premier temps, nous considérons le cas $\delta > 0$. Le cas particulier $\delta = 0$

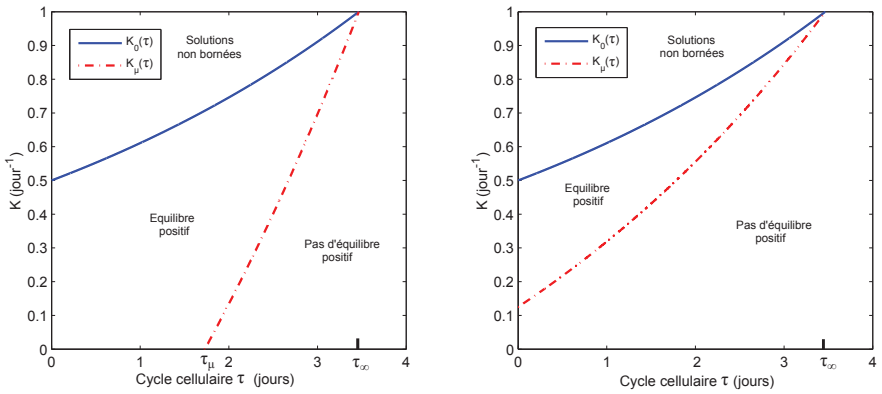



FIGURE 2.2: $K_0(\tau)$ et $K_\mu(\tau)$ sont représentées dans le plan $(\tau, K)$. La valeur du paramètre fixe est $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$. A gauche : $\mu = 2.96 > 1$. A droite : $0 < \mu = 0.75 < 1$. La zone d'existence de l'équilibre positif est celle qui est limitée par la courbe en pointillés $K_\mu(\tau)$ et la courbe en trait continue $K_0(\tau)$. En dehors de cette région, l'équilibre positif n'existe pas. La zone où les solutions sont non-bornées se situe au dessus de la courbe $K_0(\tau)$. L'intersection de $K_\mu(\tau)$ avec l'axe des $\tau$ pour $\mu > 1$ est $\tau_\mu = \frac{1}{\gamma} \ln\left(\frac{2\mu}{\mu+1}\right)$ et avec l'axe des $K$ pour $0 < \mu < 1$ est $K_\mu(0) = \frac{1}{2}(1-\mu)$. La proposition 4 prouve que, dans la zone limitée par la courbe en pointillés $K_\mu(\tau)$ et l'axe de $\tau$, les solutions sont bornées. La zone où les solutions sont non bornées se situe au dessus de la courbe $K_0(\tau)$.

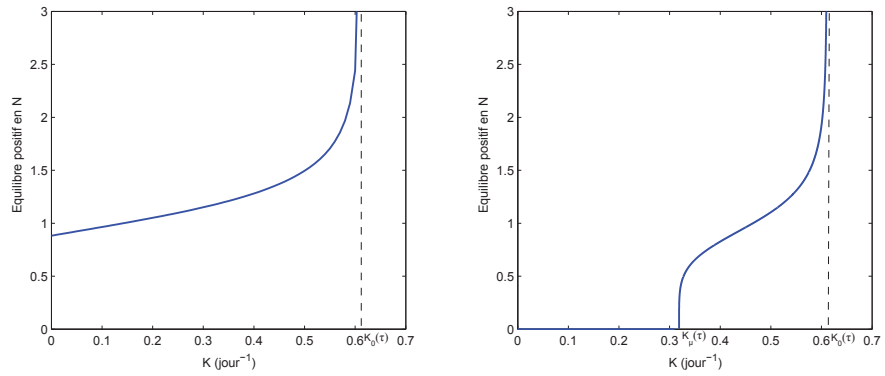



FIGURE 2.3: La fonction $K \to \overline{N}(K)$ est représentée pour montrer la variation de l'équilibre $\overline{N}$ en fonction du paramètre $K$. Les paramètres fixes sont $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $\theta = 1$ cellules.kg$^{-1}$, $\alpha = 5$ et $\tau = 1$ jour. A gauche : $\mu = 2.40$ et à droite $\mu = 0.75$.

sera traité par la suite.

**Proposition 4.** *1. Supposons que $\delta > 0$, $\tau \geq \tau_\mu$ et $0 \leq K \leq K_\mu(\tau)$. Alors, toute solution du système (2.6) est bornée.*

*2. Supposons que $K > K_0(\tau)$. Alors, toute solution non triviale du système (2.6) est non bornée.*

*Démonstration.* Soit $(N(t), u(t))$ la solution de (2.6) avec la condition initiale $(N_0, \phi) \in$

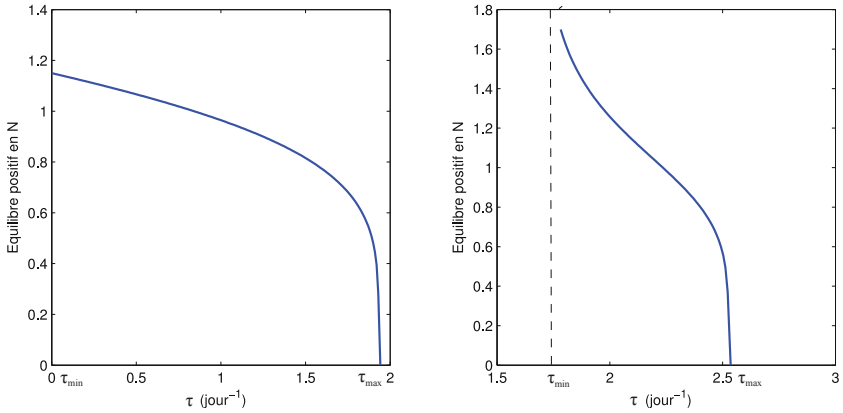



FIGURE 2.4: La fonction $\tau \to \overline{N}(\tau)$ est représentée pour montrer la variation de l'équilibre $\overline{N}$ en fonction du paramètre $\tau$. Les paramètres fixes sont $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $\theta = 1$ cellules.kg$^{-1}$, $\alpha = 5$ et $\tau = 1$ jour. A gauche : $K = 0.1$ jour$^{-1}$ et $\mu = 2.40$ et à droite $K = 0.7$ jour$^{-1}$ et $\mu = 0.75$. Les paramètres représentés dans les deux figures sont : $\tau_{\min} = (1/\gamma)\ln(2K)$ et $\tau_{\max} = (1/\gamma)\ln(2(K+\mu)/(1+\mu))$.

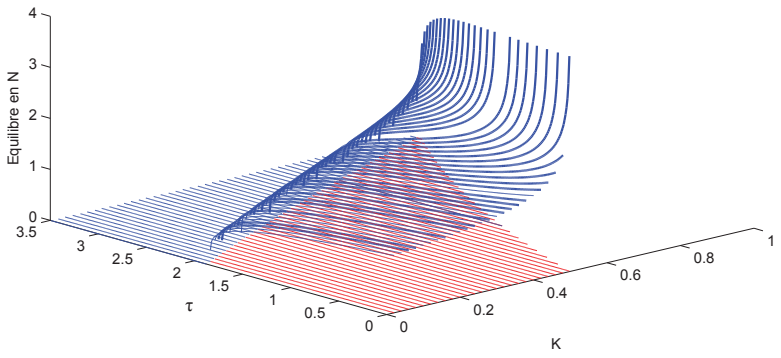



FIGURE 2.5: L'équilibre $\overline{N}$ dans le plan $(\tau, K)$.

$\mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$.

1) Considérons la fonction définie par :

$$W(t) = N(t) + \rho(\tau) \int_{t-\tau}^{t} u(\theta)\mathrm{d}\theta, \quad t > 0,$$

où

$$\rho(\tau) = \frac{1-K}{K_0(\tau) - K} \quad \text{et} \quad 0 \leq K < K_0(\tau). \tag{2.13}$$

En dérivant $W$ sur $[0, +\infty)$ et en utilisant (2.6), on obtient

$$\begin{aligned} W'(t) &= N'(t) + \rho(\tau)[u(t) - u(t-\tau)], \\ &= -(\delta + \beta(N(t)))N(t) + 2(1-K)e^{-\gamma\tau}u(t-\tau) + \rho(\tau)\beta(N(t))N(t) \\ &\quad +2K\rho(\tau)e^{-\gamma\tau}u(t-\tau) - \rho(\tau)u(t-\tau). \end{aligned}$$

Alors,

$$\begin{aligned} W'(t) &= -\left(\delta + \beta(N(t)) - \rho(\tau)\beta(N(t))\right)N(t) \\ &\quad +u(t-\tau)[2(1-K)e^{-\gamma\tau} + 2K\rho(\tau)e^{-\gamma\tau} - \rho(\tau)]. \end{aligned}$$

Donc,

$$\begin{aligned} W'(t) &= -\left[\delta - (\rho(\tau)-1)\,\beta(N(t))\right]N(t), \\ &= -\left[\delta - \left(\frac{1-K_0(\tau)}{K_0(\tau)-K}\right)\beta(N(t))\right]N(t). \end{aligned}$$

C'est-à-dire,

$$W'(t) = -\chi(N(t))N(t),$$

avec

$$\chi(N) = \delta - \left(\frac{1-K_0(\tau)}{K_0(\tau)-K}\right)\beta(N), \quad \text{pour} \quad N \geq 0.$$

Puisque $\beta$ est décroissante et $0 \leq K < K_0(\tau) \leq 1$, alors la fonction $\chi$ est croissante et satisfait

$$\chi(0) = \frac{\delta}{K_0(\tau)-K}\left[(\mu+1)\,K_0(\tau) - \mu - K\right] \geq 0,$$

pour $\tau \geq \tau_\mu$ et $0 \leq K \leq K_\mu(\tau)$. Donc, $W'(t) \leq 0$. Par conséquent, $W(t) \leq W(0)$. On conclut que $N(t)$ est bornée sur $[0, +\infty)$. De plus, le théorème 3.5 de la page 275 de [62] implique qu'il existe deux constantes $C > 0$ et $\alpha > 0$ telles que

$$|u(t)| \leq C\left[\|\phi\|e^{-\alpha t} + \beta_0 \sup_{0\leq s\leq t}|N(s)|\right], \quad t > 0,$$

où $\|\phi\| = \sup_{-\tau\leq\theta\leq 0}|\phi(\theta)|$. On conclut que $u$ est aussi bornée sur $[0, +\infty)$.

2) On passe maintenant à l'étape suivante qui consiste à démontrer le résultat pour $K > K_0(\tau)$. Dans un premier temps, nous nous concentrons sur la composante $u(t)$. Soit $t > 0$. Considérons la partie entière $n = \lfloor \frac{t}{\tau} \rfloor$ de $\frac{t}{\tau}$. Alors, $-\tau \leq t - (n+1)\tau < 0$. De l'expression

de $u(t)$ dans (2.6), on obtient

$$\begin{aligned} u(t) &> 2Ke^{-\gamma\tau}u(t-\tau) \geq (2Ke^{-\gamma\tau})^{n+1}u\left(t-(n+1)\tau\right), \\ &\geq (2Ke^{-\gamma\tau})^{n+1} \inf_{-\tau\leq\theta\leq 0}(\phi(\theta)), \\ &\geq \left(\frac{K}{K_0(\tau)}\right)^{n+1} \inf_{-\tau\leq\theta\leq 0}(\phi(\theta)). \end{aligned}$$

En utilisant l'hypothèse $\dfrac{K}{K_0(\tau)} > 1$, on déduit que $\lim_{t\to+\infty} u(t) = +\infty$.
Dans un deuxième temps, montrons que $N(t)$ est non bornée sur $[0,+\infty)$. Supposons par contradiction que $N(t)$ est bornée. Alors, la première équation du système (2.6) implique que $\lim_{t\to+\infty} N'(t) = +\infty$. Cela signifie que $N(t)$ est une fonction croissante sur un intervalle $[t_0,+\infty)$. Par conséquent, $\lim_{t\to+\infty} N(t) = +\infty$. Cela conduit à une contradiction avec notre hypothèse de départ. On conclut que $N(t)$ est aussi non bornée. □

Pour $K = 0$ (modèle de Mackey [76]), toutes les solutions sont bornées. Quand $K$ est proche de $K_0(\tau)$, l'équilibre $\overline{N}$ devient très grand (il tend vers $+\infty$). On peut faire la même remarque pour $\overline{u}$ et $\overline{P}$. Par conséquent et contrairement au modèle de Mackey, l'introduction du paramètre $K$ peut expliquer le surproduction de cellules lors d'une pathologie par exemple.

Rappelons que dans le cas $\delta = 0$, l'équilibre trivial est le seul équilibre et que $\lim_{\delta\to 0}\overline{N} = +\infty$. Notons que le point 2 de la proposition 4 est toujours vrai pour $\delta = 0$. Remarquons aussi que pour $\tau \geq 0$ on a $1-K_0(\tau) \leq K_0(\tau)$. Le but du résultat suivant est de prouver l'existence de solutions non bornées pour $0 \leq K < 1-K_0(\tau)$. Le cas $K = 0$ à été prouvé dans [1].

**Proposition 5.** *Supposons que $\delta = 0$ et $0 \leq K < 1 - K_0(\tau)$. Soit $(N,u)$ une solution de (2.6). On suppose aussi qu'il existe $\overline{x} \geq 0$ tel que la fonction $\beta(x)x$ est décroissante pour $x \geq \overline{x}$. S'il existe $\overline{t} \geq 0$ tel que $N(\overline{t}) > \overline{x}$ et $N$ est croissante sur $[\overline{t}, \overline{t}+\tau]$, alors, $N$ est croissante pour tout $t \geq \overline{t}$ et satisfait $\lim_{t\to+\infty} N(t) = +\infty$.*

*Démonstration.* On a $N(\overline{t}+\tau) \geq N(\overline{t}) > \overline{x}$. En utilisant l'hypothèse de la proposition 5, on a $\beta(N(\overline{t}+\tau))N(\overline{t}+\tau) \leq \beta(N(\overline{t}))N(\overline{t})$. Alors

$$\begin{aligned} N'(\overline{t}+\tau) &= -\beta(N(\overline{t}+\tau))N(\overline{t}+\tau) + 2(1-K)e^{-\gamma\tau}u(\overline{t}), \\ &= -\beta(N(\overline{t}+\tau))N(\overline{t}+\tau) + 2(1-K)e^{-\gamma\tau}\beta(N(\overline{t}))N(\overline{t}) \\ &\quad +4K(1-K)e^{-2\gamma\tau}u(\overline{t}-\tau), \\ &\geq \beta(N(\overline{t}+\tau))N(\overline{t}+\tau)\left(\frac{1-K-K_0(\tau)}{K_0(\tau)}\right), \\ &> 0. \end{aligned}$$

Donc, il existe $\epsilon > 0$ tel que $N$ est croissante sur $[\overline{t}, \overline{t} + \tau + \varepsilon]$. En répétant le même raisonnement que ci-dessus, on obtient que $N'(\overline{t} + \tau + \varepsilon) \geq 0$. En fin de compte, on déduit que $N$ est croissante sur $[\overline{t}, +\infty)$.
Il reste à montrer que $\lim_{t\to+\infty} N(t) = +\infty$. Supposons par contradiction que $N$ est bornée. Alors, la limite $L = \lim_{t\to+\infty} N(t)$ existe. De (2.6) on obtient que $\beta(L)L(1 - 2e^{-\gamma\tau}) = 0$. Par conséquent, $L = 0$. Cela conduit à une contradiction. □

La condition $K \leq 1 - K_0(\tau)$ dans la proposition 5 est équivalente à $2(1-K)e^{-\gamma\tau} > 1$. De plus, le coefficient $2(1-K)e^{-\gamma\tau}$ représente la portion de cellules qui viennent de se diviser et qui entrent dans la phase de repos. Il n'est donc pas surprenant d'avoir $\lim_{t\to+\infty} N(t) = +\infty$.

Nous cherchons maintenant l'existence de solutions de type celles mentionnées dans la proposition 5.

**Corollaire 1.** *Supposons que $\delta = 0$ et $0 \leq K < 1 - K_0(\tau)$. Soit $\overline{x}$ défini comme dans la proposition 5 et $v \in \mathbb{R}^+ \setminus \{0\}$ tels que $v \geq \overline{x}$. On choisit pour le système* (2.1) *les conditions initiales suivantes*

$$\begin{cases} n_0(a) &= \exp\left(-\dfrac{a}{v}\right), \qquad a \geq 0, \\ p_0(a) &= \dfrac{1}{1-2K}\beta(v)v, \quad 0 \leq a \leq \tau. \end{cases}$$

*Alors, la solution $N$ de* (2.6) *est une fonction croissante et satisfait $\lim_{t\to+\infty} N(t) = +\infty$.*

*Démonstration.* Remarquons que

$$0 \leq 1 - K_0(\tau) < \frac{1}{2}.$$

Donc, la fonction $p_0$ est bien définie pour $0 \leq K < 1 - K_0(\tau)$. De plus, la condition initiale $(N_0, \phi) \in \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ de (2.6) est donnée par

$$N_0 = \int_0^{+\infty} \exp\left(-\frac{a}{v}\right) \mathrm{d}a = v \quad \text{et} \quad \phi(t) = e^{-\gamma t}p_0(-t) = \frac{1}{1-2K}\beta(v)ve^{-\gamma t}, \text{ pour } t \in [-\tau, 0].$$

Elle satisfait la condition de compatibilité (2.8). Sur l'intervalle $[0, \tau]$, la première équation du système (2.6) devient

$$\begin{aligned} N'(t) &= -\beta\left(N(t)\right)N(t) + 2(1-K)e^{-\gamma\tau}\phi(t-\tau), \\ &= -\beta\left(N(t)\right)N(t) + \frac{2(1-K)}{1-2K}\beta(v)ve^{-\gamma t}. \end{aligned}$$

Alors,

$$\begin{aligned} N'(0) &= -\beta(v)v + \frac{2(1-K)}{1-2K}\beta(v)v, \\ &= \frac{1}{1-2K}\beta(v)v > 0. \end{aligned}$$

Donc, il existe $\varepsilon \in (0, \tau]$ tel que $N$ est une fonction croissante sur $[0, \varepsilon]$ et $N(\varepsilon) > N(0) = v \geq \overline{x}$. De la même manière, on prouve que $N'(\varepsilon) \geq 0$. Si on répète le même argument, on obtiendra une fonction croissante sur l'intervalle $[0, \tau]$. Par une application directe de la proposition précédente, on obtient le résultat recherché. □

**Remarque 2.** *1. On peut noter que si $\beta$ est donnée par la fonction de Hill (1.1) avec $\alpha > 1$, la fonction $N \mapsto \beta(N)N$ est décroissante sur $[\overline{x}, +\infty)$, avec*

$$\overline{x} := \frac{\theta}{(\alpha-1)^{1/\alpha}}.$$

*2. Supposons que $\lim_{x\to+\infty} \beta(x)x = 0$ (c'est le cas avec la fonction de Hill) et que $K < K_0(\tau)$. Alors, si $\lim_{t\to+\infty} N(t) = +\infty$, on a $\lim_{t\to\infty} u(t) = 0$ (par une application directe du lemme 3.5 de [38]), de même on a aussi $\lim_{t\to\infty} P(t) = 0$.*

Dans la figure 2.6, on a représenté la fonction de Hill $N \mapsto \beta(N)$ et la fonction $N \mapsto \beta(N)N$, pour $\alpha > 1$.

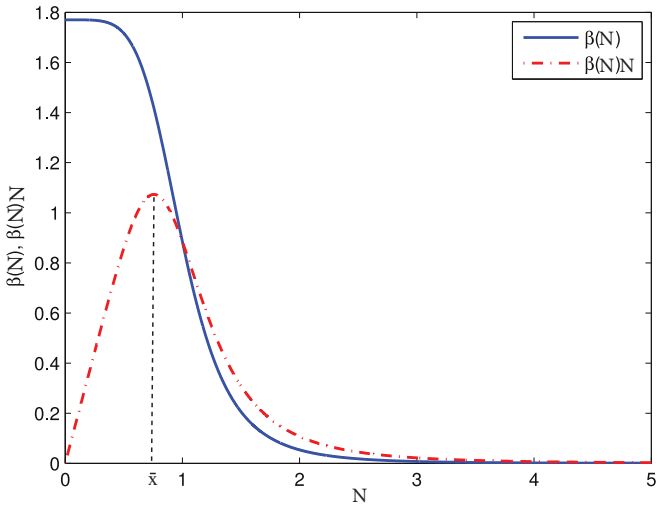



FIGURE 2.6: La fonction de Hill $N \mapsto \beta(N)$ et la fonction $N \mapsto \beta(N)N$ sont représentées avec les paramètres : $\alpha = 5$, $\theta = 1$ et $\beta_0 = 1.77$ day$^{-1}$.

## 2.4 Stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial

Dans cette section, nous étudions la stabilité globale de l'équilibre trivial du système (2.6). On démontre qu'il est globalement asymptotiquement stable quand il est le seul équilibre. Notons que le système différentiel et aux différences (2.6) peut être écrit pour $t > 0$ dans la forme générale suivante

$$\begin{cases} N'(t) &= f\left(N(t), u_t\right), \\ u(t) &= g\left(N(t), u_t\right), \end{cases} \tag{2.14}$$

avec la condition initiale $N(0) = N_0 \in \mathbb{R}^+$ et $u_0 = \phi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$. Pour tout $t \geq 0$ et toute fonction continue $u\colon [-\tau, +\infty) \to \mathbb{R}^+$, la fonction $u_t \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ est définie par

$$u_t(\theta) = u(t + \theta), \quad \text{pour } \theta \in [-\tau, 0].$$

Les deux fonctions $f, g\colon \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+) \to \mathbb{R}^+$ sont définies pour $(N_0, \psi) \in \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$, par

$$\begin{cases} f(N_0, \psi) &= -\left(\delta + \beta\left(N_0\right)\right) N_0 + 2(1 - K)e^{-\gamma\tau}\psi(-\tau), \\ g(N_0, \psi) &= \beta(N_0)N_0 + 2Ke^{-\gamma\tau}\psi(-\tau). \end{cases}$$

Afin de prouver la stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial du système (2.6), nous utilisons une méthode de type Lyapunov. Il s'agit de trouver une fonctionnelle décroissante le long des solutions du système (2.6). Avant d'entamer cette approche, nous introduisons la notion d'"input-to-state stability" (ISS) (voir Définition 1.2, page 7 [19]). Elle peut être traduite éventuellement par "contribution de l'état à la stabilité".

**Définition 1.** *Le système* (2.6) *(ou* (2.14)*) est dit ISS s'il existe deux fonctions continues* $\eta\colon \mathbb{R}^+ \times \mathbb{R}^+ \to \mathbb{R}^+$, $(\nu, t) \mapsto \eta(\nu, t)$ *et* $\kappa\colon \mathbb{R}^+ \to \mathbb{R}^+$, $\nu \mapsto \kappa(\nu)$ *satisfaisant*

1. $\eta$ *est strictement croissante en* $\nu$*, strictement décroissante en* $t$*, et satisfait* $\eta(0, t) = 0$*, pour tout* $t \geq 0$*, et* $\lim\limits_{t \to +\infty} \eta(\nu, t) = 0$*, pour tout* $\nu \geq 0$*,*
2. $\kappa$ *est strictement croissante et* $\kappa(0) = 0$*,*

*telles que la solution* $(N, u)$ *de* (2.6) *(ou* (2.14)*) pour la condition initiale* $u_0 = \phi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ *vérifie l'inégalité*

$$|u(t)| \leq \eta(\|\phi\|, t) + \kappa(\|N_{[0,t]}\|), \quad \textit{pour } t \geq 0, \tag{2.15}$$

*où* $N_{[0,t]}$ *est la restriction de la fonction* $N$ *à l'intervalle* $[0, t]$ *et* $\|.\|$ *est la norme sup des fonctions continues.*

L'inégalité (2.15) joue un rôle important dans l'étude du comportement asymptotique de la seconde composante de la solution $(N, u)$. En utilisant la définition ci-dessus, on donne un résultat de type Lyapunov pour (2.6).

**Théorème 1.** *Supposons que le système* (2.6) *est ISS, et que* $v, \vartheta, w \colon \mathbb{R}^+ \to \mathbb{R}^+$ *sont des fonctions continues, croissantes et telles que* $v(s)$, $\vartheta(s)$, $w(s) > 0$, *pour* $s > 0$, $v(0) = \vartheta(0) = 0$, *et* $\lim_{s\to+\infty} v(s) = +\infty$. *S'il existe une fonction* $V \colon \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+) \to \mathbb{R}^+$ *continue telle que*

$$\begin{cases} v(N_0) \leq V(N_0, \psi) \leq \vartheta\left(\|(N_0, \psi)\|\right), \\ \\ \dot{V}(N_0, \psi) \leq -w(N_0), \end{cases}$$

*où*

$$\dot{V}(N_0, \psi) = \limsup_{h\to 0^+} \frac{1}{h}\left[V\left(N(h), u_h\right) - V(N_0, \psi)\right],$$

*et* $(N(t), u(t))$ *est la solution du système* (2.6) *passant par* $(N_0, \psi)$, *alors l'équilibre trivial du système* (2.6) *est globalement asymptotiquement stable.*

*Démonstration.* La preuve de ce théorème est basée sur un résultat qui se trouve dans [55]. □

On utilise le lemme suivant pour prouver la stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial du système (2.6).

**Lemme 1.** *Supposons que* $0 \leq K < K_0(\tau)$. *Alors, il existe deux constantes* $C > 0$ *et* $\nu > 0$ *telles que la solution* $(N, u)$ *de* (2.6) *satisfait*

$$|u(t)| \leq C\left[\|\phi\| e^{-\nu t} + \beta_0 \sup_{0\leq s\leq t} |N(s)|\right],$$

*où* $\phi$ *est la condition initiale pour la composante* $u$ *sur l'intervalle* $[-\tau, 0]$.

*Démonstration.* Ce résultat est une conséquence directe du théorème 3.5, page 275 de [62]. □

**Remarque 3.** *Considérons l'équation aux différences linéaire et homogène suivante*

$$D(u_t) = 0, \tag{2.16}$$

*où l'opérateur* $D \colon C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+) \to \mathbb{R}^+$ *est défini par* $D(\psi) = \psi(0) - 2Ke^{-\gamma\tau}\psi(-\tau)$. *Alors, la condition*

$$0 \leq K < K_0(\tau)$$

*est équivalente à dire que l'équilibre zéro de* (2.16) *est globalement asymptotiquement stable (voir Théorème 3.5, page 275 de [62]).*

Supposons que $\delta > 0$. Le théorème suivant donne une condition nécessaire et suffisante pour que l'équilibre trivial de (2.6) soit globalement asymptotiquement stable.

**Théorème 2.** *1. Supposons que*

$$\tau \geq \tau_\mu \quad et \quad 0 \leq K < K_\mu(\tau). \tag{2.17}$$

*Alors, l'équilibre trivial du système* (2.6) *est globalement asymptotiquement stable.*

*2. Supposons que*

$$\tau \geq \tau_\mu \ \ et \ \ K > K_\mu(\tau), \quad ou \quad \tau < \tau_\mu. \tag{2.18}$$

*Alors, l'équilibre trivial du système* (2.6) *est instable.*

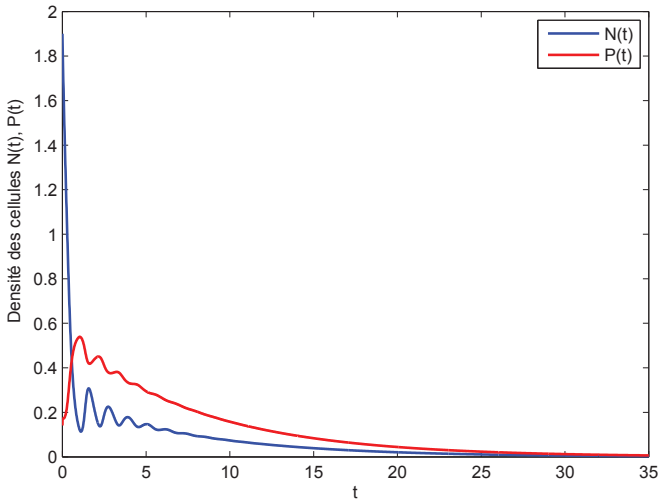



FIGURE 2.7: La stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial.

*Démonstration.* Supposons que la condition (2.17) est vérifiée. Nous avons $K_\mu(\tau) \leq K_0(\tau)$. Donc $0 \leq K < K_0(\tau)$. Nous pourrons appliquer le lemme 1 pour obtenir

$$|u(t)| \leq C \left[ \|\phi\| e^{-\nu t} + \beta_0 \sup_{0 \leq s \leq t} |N(s)| \right],$$

avec $\nu, C > 0$. D'un autre côté, considérons la fonctionnelle continue suivante

$$\begin{aligned} V : \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+) &\to \mathbb{R}^+, \\ (N_0, \psi) &\mapsto V(N_0, \psi), \end{aligned}$$

définie par

$$V(N_0, \psi) = N_0 + \rho(\tau) \int_{-\tau}^{0} \psi(\theta) \mathrm{d}\theta,$$

où $\rho(\tau)$ est donnée par (2.13). Notons ici que la fonction $V$ est la même que celle utilisée dans la preuve de la proposition 4. Il n'est pas difficile de voir que

$$N_0 \leq V(N_0, \psi) \leq 2 \max\{1, \tau\rho(\tau)\} \max\{N_0, \|\psi\|\}.$$

De plus, la dérivée de la fonction $t \mapsto V(N(t), u_t)$ le long de la solution $(N, u)$ du système (2.6) est donnée par

$$\frac{d}{dt} V(N(t), u_t) = -\left(\delta - \frac{1 - K_0(\tau)}{K_0(\tau) - K} \beta(N(t))\right) N(t) = -\chi(N(t))N(t), \quad t > 0,$$

avec

$$\chi(N) = \delta - \frac{1 - K_0(\tau)}{K_0(\tau) - K} \beta(N), \quad \text{pour } N \geq 0.$$

Rappelons que pour $0 \leq K < K_0(\tau)$, d'un côté la fonction $\chi$ est strictement croissante et vérifie

$$\chi(0) = \frac{\delta}{K_0(\tau) - K} \left[(1 + \mu)K_0(\tau) - \mu - K\right],$$

et d'un autre côté (2.17) est équivalente à $\chi(0) > 0$. Par conséquent,

$$\frac{d}{dt} V(N(t), u_t) \leq -\chi(0)N(t) = -w(N(t)), \quad t > 0.$$

D'après la condition (2.17), on obtient que l'équilibre trivial est globalement asymptotiquement stable.

On étudie maintenant l'instabilité de l'équilibre trivial. La linéarisation du système (2.6) au point d'équilibre trivial conduit à l'équation caractéristique suivante

$$\Delta(\lambda) := \lambda + \delta + \beta_0 - 2\left(K\lambda + K\delta + \beta_0\right) e^{-(\lambda+\gamma)\tau} = 0. \tag{2.19}$$

La linéarisation du système (2.6) au voisinage d'un équilibre quelconque ainsi que les conditions de stabilité asymptotique sont données dans le paragraphe suivant. Rappelons que l'équilibre trivial du système (2.6) est localement asymptotiquement stable si toutes les racines de l'équation caractéristique (2.19) ont une partie réelle strictement négative, et qu'il est instable si au moins une racine de (2.19) a une partie réelle positive.
On considère $\Delta$ comme une fonction réelle. On a

$$\lim_{\lambda \to +\infty} \Delta(\lambda) = +\infty \quad \text{et} \quad \Delta(0) = \delta + \beta_0 - 2(K\delta + \beta_0)e^{-\gamma\tau}.$$

On note que

$$\Delta(0) = 2e^{-\gamma\tau}\delta\left[(1 + \mu)K_0(\tau) - \mu - K\right].$$

Donc, $\Delta(0) < 0$ si et seulement si (2.18) est satisfaite. De plus, $\Delta(0) < 0$ implique que l'équation $\Delta(\lambda) = 0$ admet une racine réelle positive. Par conséquent, la condition (2.18) conduit à l'instabilité de l'équilibre trivial. □

**Remarque 4.** *1. Si $\gamma = 0$, alors* (2.17) *est équivalente à $K < \frac{1}{2}(1-\mu)$, et* (2.18) *est équivalente à $K > \frac{1}{2}(1-\mu)$.*

*2. Supposons que $\delta = 0$. Si $\tau > \tau_\infty$, l'équilibre trivial est globalement asymptotiquement stable, et si $\tau < \tau_\infty$, il est instable.*

L'hypothèse (2.17) du Théorème 2 est satisfaite quand $\delta$, $\gamma$ (les taux de mortalité) ou $\tau$ (la durée du cycle cellulaire) sont grands, ou quand $\beta_0$ ou $K$ (les taux de réintroduction dans la phase de prolifération) sont petits. Biologiquement, la condition (2.17) correspond à une population qui ne peut pas survivre, parce que les taux de mortalité sont grands, la durée du cycle cellulaire est longue, ou bien simplement, parce qu'il n'y a pas assez de cellules introduites dans la phase de prolifération.

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

Le but de ce paragraphe est d'étudier la stabilité asymptotique locale de l'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$. On traite le système différentiel et aux différences à retard (2.6) comme un cas particulier d'un système différentiel de type neutre. On obtient alors le système suivant

$$\begin{cases} N'(t) = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right) N(t) + 2(1-K)e^{-\gamma\tau}u(t-\tau), \\ \dfrac{d}{dt}\left[u(t) - 2Ke^{-\gamma\tau}u(t-\tau) - \beta\left(N(t)\right)N(t)\right] = 0, \end{cases} \tag{2.20}$$

avec la condition initiale $N(0) = N_0 \in \mathbb{R}^+$ et $u_0 = \phi \in C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$. Ce système a la forme suivante

$$\begin{cases} \dfrac{d}{dt}G(N(t), u_t) = F(N(t), u_t), \quad t > 0, \\ N(0) = N_0 \quad \text{et} \quad u_0 = \phi, \end{cases} \tag{2.21}$$

avec

$$\begin{cases} G(N, \phi) = \left(N, \phi(0) - 2Ke^{-\gamma\tau}\phi(-\tau) - \beta(N)N\right), \\ F(N, \phi) = \left(-(\delta + \beta(N))N + 2(1-K)e^{-\gamma\tau}\phi(-\tau), 0\right). \end{cases}$$

Une théorie qualitative sur des systèmes de type (2.21) est disponible dans la littérature (voir par exemple, [61, 62, 70]). On considère des données initiales appartenant à l'ensemble

$$\left\{(N_0,\phi)\in\mathbb{R}^+\times C([-\tau,0],\mathbb{R}^+)\colon \phi(0)-2Ke^{-\gamma\tau}\phi(-\tau)=\beta(N_0)N_0\right\}.$$

Cette condition de compatibilité permet d'avoir l'équivalence entre les systèmes (2.6) et (2.21). Elle permet aussi d'obtenir des solutions régulières du système (2.6).

On considère la linéarisation du système (2.20) au voisinage de $(\overline{N},\overline{u})$

$$\begin{cases} \dfrac{d}{dt}D(N(t),u_t)=L(N(t),u_t), \quad t>0,\\[2ex] N(0)=N_0,\ u_0(\theta)=\phi(\theta), \quad \theta\in[-\tau,0], \end{cases} \tag{2.22}$$

avec

$$\begin{cases} D(N,\phi)=\left(N,\phi(0)-2Ke^{-\gamma\tau}\phi(-\tau)-\left(\beta'(\overline{N})\overline{N}+\beta(\overline{N})\right)N\right),\\[2ex] L(N,\phi)=\left(-\left(\delta+\beta'(\overline{N})\overline{N}+\beta(\overline{N})\right)N+2(1-K)e^{-\gamma\tau}\phi(-\tau),0\right), \end{cases}$$

et des conditions initiales $(N_0,\phi)\in\mathbb{R}^+\times C\left([-\tau,0],\mathbb{R}^+\right)$ telles que

$$\phi(0)-2Ke^{-\gamma\tau}\phi(-\tau)=\left(\beta'(\overline{N})\overline{N}+\beta(\overline{N})\right)N_0. \tag{2.23}$$

L'équation caractéristique associée au système (2.22) est donnée par

$$\det\Gamma(\lambda)=0, \quad \Gamma(\lambda)=\lambda D\left(e^{\lambda\cdot}I\right)-L\left(e^{\lambda\cdot}I\right),$$

avec

$$D\left(e^{\lambda\cdot}I\right)=\begin{pmatrix} 1 & 0\\ -\overline{\beta}(\tau) & 1-2Ke^{-(\gamma+\lambda)\tau}\end{pmatrix},$$

$$L\left(e^{\lambda\cdot}I\right)=\begin{pmatrix} -\left(\delta+\overline{\beta}(\tau)\right) & 2(1-K)e^{-(\gamma+\lambda)\tau}\\ 0 & 0\end{pmatrix}$$

et

$$\overline{\beta}(\tau)=\frac{d}{dN}\left[\beta(N)N\right]_{N=\overline{N}}=\beta'(\overline{N})\overline{N}+\beta(\overline{N}).$$

En utilisant la condition de compatibilité (2.23), l'équation caractéristique $\det\Gamma(\lambda)=0$ devient

$$\Delta(\tau,\lambda):=\lambda+\delta+\overline{\beta}(\tau)+(\overline{\alpha}(\tau)\lambda+\overline{\gamma}(\tau))e^{-\lambda\tau}=0, \tag{2.24}$$

où

$$\overline{\alpha}(\tau) = -2Ke^{-\gamma\tau} \quad \text{et} \quad \overline{\gamma}(\tau) = -2(K\delta + \overline{\beta}(\tau))e^{-\gamma\tau}. \tag{2.25}$$

On rappelle que l'équilibre $(\overline{N}, \overline{u})$ de (2.6) est localement asymptotiquement stable si toutes les racines de l'équation caractéristique (2.24) admettent une partie réelle strictement négative et instable si une racine admet une partie réelle positive.

**Remarque 5.** *On peut vérifier facilement que pour l'équilibre positif* $(\overline{N}, \overline{u})$*,* $\lambda = 0$ *n'est pas une racine de* (2.24)*. En effet,*

$$\begin{aligned}
\Delta(\tau, 0) &= \delta + \overline{\beta}(\tau) + \overline{\gamma}(\tau), \\
&= \delta(1 - 2Ke^{-\gamma\tau}) - (2e^{-\gamma\tau} - 1)\overline{\beta}(\tau), \\
&= \delta(1 - 2Ke^{-\gamma\tau}) - (2e^{-\gamma\tau} - 1)\left[\delta\left(\frac{1 - 2Ke^{-\gamma\tau}}{2e^{-\gamma\tau} - 1}\right) + \beta'(\overline{N})\overline{N}\right], \\
&= -(2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta'(\overline{N})\overline{N}.
\end{aligned}$$

*L'existence de l'équilibre positif revient à dire que* $\tau < \tau_\infty := \dfrac{1}{\gamma}\ln(2)$*. C'est-à-dire que,* $\Delta(\tau, 0) > 0$.

Notre objectif est d'étudier la stabilité asymptotique locale de l'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$. On rappelle que cet équilibre existe si et seulement si la condition (2.12) est vérifiée. Notons que $(\overline{N}, \overline{u})$ dépend du retard $\tau$. Donc, les coefficients de l'équation caractéristique dépendent explicitement (le terme avec $e^{-\gamma\tau}$) et implicitement du retard $\tau$. Cette propriété ajoute une difficulté dans l'étude de la stabilité asymptotique de $(\overline{N}, \overline{u})$. En général, dans ce genre de situation l'analyse du signe de la partie réelle des valeurs propres est compliquée et une approche directe ne peut être considérée. On va utiliser une méthode qui consiste à vérifier la stabilité de $(\overline{N}, \overline{u})$ pour $\tau = 0$ et ensuite utiliser un argument de continuité pour vérifier le changement de stabilité de $(\overline{N}, \overline{u})$. L'équilibre $(\overline{N}, \overline{u})$ ne peut changer de stabilité que si des valeurs propres imaginaires pures apparaissent.

Posons $\tau = 0$, la condition d'existence d'équilibre positif $(\overline{N}(0), \overline{u}(0))$ est équivalente à

$$\begin{cases} 0 \leq \mu \leq 1, \\ \dfrac{1}{2}(1 - \mu) < K < \dfrac{1}{2}, \end{cases} \quad \text{ou} \quad \begin{cases} \mu > 1, \\ 0 \leq K < \dfrac{1}{2}. \end{cases} \tag{2.26}$$

Supposons que (2.26) est vérifiée. On peut définir l'équilibre positif $(\overline{N}(\tau), \overline{u}(\tau))$ comme une fonction de $\tau$, sur l'intervalle $[0, \tau_{\max})$ avec

$$\tau_{\max} = \frac{1}{\gamma}\ln\left(\frac{2(K + \mu)}{1 + \mu}\right),$$

et

$$\begin{cases} (\overline{N}(0), \overline{u}(0)) & = & \left(\beta^{-1}\left(\delta(1-2K)\right), \delta\beta^{-1}\left(\delta(1-2K)\right)\right), \\ \lim\limits_{\tau \to \tau_{\max}} (\overline{N}(\tau), \overline{u}(\tau)) & = & (0,0). \end{cases}$$

Dans la suite de ce chapitre, nous supposons que la condition (2.26) est satisfaite pour $\tau \in [0, \tau_{\max})$. Quand $\tau = 0$, l'équation caractéristique (2.24) devient

$$\lambda + \delta + \overline{\beta}(0) + (\overline{\alpha}(0)\lambda + \overline{\gamma}(0)) = 0.$$

Elle admet une seule racine

$$\lambda_0 = -\frac{\delta + \overline{\beta}(0) + \overline{\gamma}(0)}{1 + \overline{\alpha}(0)}.$$

De plus,

$$\begin{aligned} \delta + \overline{\beta}(0) + \overline{\gamma}(0) &= \delta + \beta'(\overline{N}(0))\overline{N}(0) + \beta(\overline{N}(0)) - 2(K\delta + \beta'(\overline{N}(0))\overline{N}(0) + \beta(\overline{N}(0))), \\ &= -\beta'(\overline{N}(0))\overline{N}(0) > 0, \end{aligned}$$

et

$$1 + \overline{\alpha}(\tau) = 1 - 2K > 0.$$

Par conséquent, $\lambda_0 < 0$. On conclut que l'équilibre positif $(\overline{N}(0), \overline{u}(0))$ est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$. Donc, il existe $\varrho \in (0, \tau_{\max})$ tel que $(\overline{N}, \overline{u})$ est localement asymptotiquement stable pour $0 \leq \tau < \varrho$. Ensuite, quand $\tau \in [0, \tau_{\max})$ augmente, la stabilité de $(\overline{N}, \overline{u})$ ne peut changer que si une racine de l'équation caractéristique intersecte l'axe des imaginaires purs. C'est la raison pour laquelle, nous commençons par regarder l'existence des racines imaginaires pures $\pm i\omega$, $\omega \in \mathbb{R}$. Remarquons que si $\lambda$ est une racine de l'équation caractéristique, sa conjuguée $\overline{\lambda}$ est aussi racine de l'équation caractéristique. Donc, on peut se limiter aux valeurs imaginaires pures $i\omega$, avec $\omega > 0$. Si on sépare la partie réelle et la partie imaginaire dans l'équation caractéristique (2.24), on obtient

$$\begin{cases} \overline{\alpha}(\tau)\omega\cos(\omega\tau) - \overline{\gamma}(\tau)\sin(\omega\tau) = -\omega, \\ \overline{\alpha}(\tau)\omega\sin(\omega\tau) + \overline{\gamma}(\tau)\cos(\omega\tau) = -(\delta + \overline{\beta}(\tau)). \end{cases} \tag{2.27}$$

Le système (2.27) est équivalent à

$$\begin{cases} \cos(\omega\tau) & = & \dfrac{-(\delta + \overline{\beta}(\tau))\overline{\gamma}(\tau) - \overline{\alpha}(\tau)\omega^2}{\overline{\alpha}(\tau)^2\omega^2 + \overline{\gamma}(\tau)^2}, \\ \sin(\omega\tau) & = & \dfrac{\left(\overline{\gamma}(\tau) - \overline{\alpha}(\tau)(\delta + \overline{\beta}(\tau))\right)\omega}{\overline{\alpha}(\tau)^2\omega^2 + \overline{\gamma}(\tau)^2}. \end{cases}$$

On additionne les carrés des deux membres du système précédent et on obtient

$$\omega^2 = \frac{\overline{\gamma}^2(\tau) - (\overline{\beta}(\tau) + \delta)^2}{1 - \overline{\alpha}^2(\tau)}.$$

En utilisant (2.11) et (2.25), on obtient

$$\begin{cases} \overline{\gamma}^2(\tau) - \left(\overline{\beta}(\tau) + \delta\right)^2 = -(2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta'(\overline{N})\overline{N}\left[\overline{\gamma}(\tau) - \left(\overline{\beta}(\tau) + \delta\right)\right], \\ 1 - \overline{\alpha}^2(\tau) = (1 + 2Ke^{-\gamma\tau})(1 - 2Ke^{-\gamma\tau}). \end{cases}$$

La condition (2.26) et le fait que $\tau \in [0, \tau_{\max})$ conduisent à

$$-(2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta'(\overline{N})\overline{N} > 0 \quad \text{et} \quad 1 - \overline{\alpha}(\tau)^2 > 0.$$

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

$$\overline{\gamma}(\tau) > \delta + \overline{\beta}(\tau).$$

Nous venons de démontrer le résultat suivant.

**Proposition 6.** *Supposons que* (2.26) *est vérifiée et que*

$$\overline{\gamma}(\tau) < \delta + \overline{\beta}(\tau), \quad \textit{pour tout} \quad \tau \in [0, \tau_{\max}). \tag{2.28}$$

*Alors, toutes les racines de l'équation* (2.24) *ont une partie réelle négative et l'équilibre* $(\overline{N}, \overline{u})$ *est localement asymptotiquement stable pour tout* $\tau \in [0, \tau_{\max})$.

Remarquons que si $\overline{\beta}(\tau) \geq 0$, alors la condition (2.28) est toujours satisfaite. Cela veut dire que dans ce cas l'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$ est localement asymptotiquement stable. Dans le cas de la fonction de Hill (donnée par (1.1)), $\overline{\beta}(\tau) \geq 0$ si et seulement si $\overline{N} \leq \overline{x}$, où $\overline{x}$ est donnée dans la remarque 2 (Chapitre 2).
Supposons maintenant qu'il existe $\overline{\tau} \in (0, \tau_{\max}]$ tel que

$$\overline{\gamma}(\tau) > \delta + \overline{\beta}(\tau), \quad \text{pour tout } \tau \in [0, \overline{\tau}). \tag{2.29}$$

Notons que $\overline{\tau} \in (0, \tau_{\max}]$ peut être choisi tel que $\overline{\gamma}(\overline{\tau}) = \delta + \overline{\beta}(\overline{\tau})$.
A cause de la condition (2.25), l'inégalité (2.29) implique que

$$-\overline{\beta}(\tau)\left(2e^{-\gamma\tau} + 1\right) > \delta\left(2Ke^{-\gamma\tau} + 1\right) > 0, \quad \text{pour tout } \tau \in [0, \overline{\tau}).$$

Cela signifie que $\overline{\beta}(\tau) < 0$, pour tout $\tau \in [0, \overline{\tau})$.

Considérons maintenant la fonction $\varpi\colon [0,\overline{\tau}) \to (0,+\infty)$ définie par

$$\varpi(\tau) = \sqrt{\frac{\overline{\gamma}^2(\tau) - (\overline{\beta}(\tau)+\delta)^2}{1-\overline{\alpha}^2(\tau)}}, \quad \text{pour tout } \tau \in [0,\overline{\tau}). \tag{2.30}$$

Pour chaque $\tau \in [0,\overline{\tau})$, il existe un seul $\Theta(\tau) \in [0,2\pi)$ vérifiant le système

$$\begin{cases} \cos(\Theta(\tau)) &= \dfrac{-(\delta+\overline{\beta}(\tau))\overline{\gamma}(\tau) - \overline{\alpha}(\tau)\varpi^2(\tau)}{\overline{\alpha}^2(\tau)\varpi^2(\tau)+\overline{\gamma}^2(\tau)}, \\ \sin(\Theta(\tau)) &= \dfrac{\left(\overline{\gamma}(\tau) - \overline{\alpha}(\tau)(\delta+\overline{\beta}(\tau))\right)\varpi(\tau)}{\overline{\alpha}(\tau)^2\varpi^2(\tau)+\overline{\gamma}^2(\tau)}. \end{cases}$$

Comme $\overline{\beta}(\tau) < 0$, on remarque que

$$\overline{\gamma}(\tau) - \overline{\alpha}(\tau)\left(\delta+\overline{\beta}(\tau)\right) = -2(1-K)e^{-\gamma\tau}\overline{\beta}(\tau) > 0, \quad \text{pour tout } \tau \in [0,\overline{\tau}).$$

Par conséquent,

$$\sin(\Theta(\tau)) = \frac{\left(\overline{\gamma}(\tau) - \overline{\alpha}(\tau)(\delta+\overline{\beta}(\tau))\right)\varpi(\tau)}{\overline{\alpha}(\tau)^2\varpi^2(\tau)+\overline{\gamma}^2(\tau)} > 0, \quad \text{pour tout } \tau \in [0,\overline{\tau}).$$

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

$$\Theta(\tau) = \arccos\left(\frac{-(\delta+\overline{\beta}(\tau))\overline{\gamma}(\tau) - \overline{\alpha}(\tau)\varpi^2(\tau)}{\overline{\alpha}^2(\tau)\varpi^2(\tau)+\overline{\gamma}^2(\tau)}\right). \tag{2.31}$$

On conclut que le système (2.27) est équivalent à trouver $\tau \in [0,\overline{\tau})$ tel que

$$\tau\varpi(\tau) = \Theta(\tau) + 2k\pi, \quad k \in \mathbb{N}, \tag{2.32}$$

avec $\varpi(\tau)$ donné par (2.30) et $\Theta(\tau)$ donné par (2.31). On peut vérifier que (2.32) est équivalent à résoudre l'équation

$$Z_k(\tau) := \tau - \frac{1}{\varpi(\tau)}\left[\Theta(\tau) + 2k\pi\right] = 0, \quad k \in \mathbb{N}, \quad \tau \in [0,\overline{\tau}). \tag{2.33}$$

Le lemme suivant fournit quelques propriétés des fonctions $Z_k,\ k \in \mathbb{N}$.

**Lemme 2.** *Pour tout $k \in \mathbb{N}$ et $\tau \in [0,\overline{\tau})$,*

$$Z_k(0) < 0, \quad Z_{k+1}(\tau) < Z_k(\tau) \quad \textit{et} \quad \lim_{\tau\to\overline{\tau}} Z_k(\tau) = -\infty.$$

*Démonstration.* La preuve de ce lemme se fait par une vérification directe. □

Ce lemme implique en particulier que si une fonction $Z_k$ n'admet pas de racine sur $[0, \overline{\tau})$, alors toute fonction $Z_j$, avec $j > k$ n'admet pas de racine sur $[0, \overline{\tau})$. La proposition suivante est une conséquence directe du lemme 2.

**Proposition 7.** *Supposons qu'il existe $\overline{\tau} \in (0, \tau_{\max})$ tel que* (2.29) *est vérifiée sur $[0, \overline{\tau})$. Si $Z_0$, définie par* (2.33) *n'a pas de racine sur $[0, \overline{\tau})$, alors l'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$ de* (2.6) *est localement asymptotiquement stable pour tout $\tau \in [0, \tau_{\max})$.*

Supposons maintenant que $Z_0$ admet au moins une racine positive sur l'intervalle $[0, \overline{\tau})$. Soit $\tau^* \in (0, \overline{\tau})$ la plus petite racine de $Z_0$. Alors, $(\overline{N}, \overline{u})$ est localement asymptotiquement stable pour $\tau \in [0, \tau^*)$, et perd sa stabilité quand $\tau = \tau^*$. Un nombre fini de changement de stabilité peut se produire quand $\tau$ augmente et traverse les racines des fonctions $Z_k$.

L'objectif suivant est de prouver que l'équilibre $(\overline{N}, \overline{u})$ peut se déstabiliser à travers une bifurcation de Hopf. On commence par prouver que si une valeur propre imaginaire pure $\lambda = i\omega$ existe, alors elle est simple.

**Lemme 3.** *Supposons que la condition* (2.29) *est satisfaite. Si une valeur propre imaginaire pure $\lambda = iw$ de l'équation* (2.24) *existe, alors elle est simple.*

*Démonstration.* Supposons par contradiction que $\lambda = i\omega$ n'est pas une racine simple de l'équation caractéristique. Alors, $\lambda = i\omega$ est une solution du système $\Delta(\tau, \lambda) = 0$ et $\dfrac{\partial}{\partial \lambda}\Delta(\tau, \lambda) = 0$. Cela implique que

$$\begin{cases} e^{\lambda\tau}\left[\lambda + \delta + \overline{\beta}(\tau)\right] + \overline{\alpha}(\tau)\lambda + \overline{\gamma}(\tau) = 0, \\ e^{\lambda\tau} = \tau\left(\overline{\alpha}(\tau)\lambda + \overline{\gamma}(\tau)\right) - \overline{\alpha}(\tau). \end{cases} \tag{2.34}$$

Les deux équations du système (2.34) nous donnent

$$\begin{aligned} \tau\overline{\alpha}(\tau)\lambda^2 + \tau\left(\overline{\gamma}(\tau) + \overline{\alpha}(\tau)(\delta + \overline{\beta}(\tau))\right)\lambda \\ -\overline{\alpha}(\tau)\delta + \tau\delta\overline{\gamma}(\tau) - \overline{\alpha}(\tau)\overline{\beta}(\tau) + \tau\overline{\beta}(\tau)\overline{\gamma}(\tau) + \overline{\gamma}(\tau) = 0. \end{aligned} \tag{2.35}$$

Comme $\lambda = i\omega$, la partie imaginaire de (5.36) implique

$$\overline{\gamma}(\tau) + \alpha(\tau)(\delta + \overline{\beta}(\tau)) = 0.$$

Puisque $0 \leq \alpha^2(\tau) < 1$, on obtient

$$\overline{\gamma}^2(\tau) = \alpha^2(\tau)(\delta + \overline{\beta}(\tau))^2 < (\delta + \overline{\beta}(\tau))^2.$$

Ceci est une contradiction avec la condition nécessaire d'existence de $\lambda = i\omega$. □

Nous choisissons $\tau^*$ la plus petite racine de $Z_0$, alors d'après la définition de $Z_0$, l'équation caractéristique (2.24) admet deux racines imaginaires pures $\pm i\varpi(\tau^*)$, où $\varpi(\tau^*)$ est définie par (2.30). L'équilibre positif passe de stable à instable quand $\tau$ traverse $\tau^*$. D'autres changements de stabilité peuvent se produire quand $\tau$ prend les valeurs des racines des fonctions $Z_k$.

Comme dans [22], on écrit l'équation caractéristique (2.24) sous la forme suivante

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

On définit la fonction polynomiale

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

C'est-à-dire

$$H(\omega, \tau) := \left(1 - \overline{\alpha}^2(\tau)\right)\omega^2 - \left(\overline{\gamma}^2(\tau) - (\overline{\beta}(\tau) + \delta)^2\right).$$

Soit $\lambda(\tau)$ une branche de racines de (2.24) telle que $\lambda(\tau^*) = i\varpi(\tau^*)$. D'après le théorème 9.1 de la page 60 de [70] (voir aussi [41]), une bifurcation de Hopf est possible en $(\overline{N}, \overline{u})$ pour $\tau = \tau^*$ si

$$\operatorname{sign}\left[\left(\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda(\tau))}{\mathrm{d}\tau}\right)_{\tau=\tau^*}\right] > 0.$$

Le théorème 2.2 de [22] implique que

$$\operatorname{sign}\left[\left(\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda(\tau))}{\mathrm{d}\tau}\right)_{\tau=\tau^*}\right] = \operatorname{sign}\left(\frac{\partial h}{\partial z}(\varpi^2(\tau^*), \tau^*)\right) \operatorname{sign}\left(\frac{\mathrm{d}Z_0(\tau^*)}{\mathrm{d}\tau}\right),$$

avec

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

En fait, on a

$$h(z, \tau) = \left(1 - \overline{\alpha}^2(\tau)\right) z - \left(\overline{\gamma}^2(\tau) - (\overline{\beta}(\tau) + \delta)^2\right).$$

Par conséquent,

$$\frac{\partial h}{\partial z}(\varpi^2(\tau^*), \tau^*) = 1 - \overline{\alpha}^2(\tau^*).$$

Il s'ensuit que

$$\operatorname{sign}\left[\left(\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda(\tau))}{\mathrm{d}\tau}\right)_{\tau=\tau^*}\right] = \left(1 - \overline{\alpha}^2(\tau^*)\right) \operatorname{sign}\left(\frac{\mathrm{d}Z_0(\tau^*)}{\mathrm{d}\tau}\right).$$

Comme

$$1 - \overline{\alpha}^2(\tau^*) = (1 - 2Ke^{-\gamma\tau^*})(1 + 2Ke^{-\gamma\tau^*}) > 0,$$

on obtient

$$\operatorname{sign}\left[\left(\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda(\tau))}{\mathrm{d}\tau}\right)_{\tau=\tau^*}\right] = \operatorname{sign}\left(\frac{\mathrm{d}Z_0(\tau^*)}{\mathrm{d}\tau}\right).$$

La proposition suivante établit l'existence d'une bifurcation de Hopf qui déstabilise l'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$.

**Proposition 8.** *Supposons que les conditions* (2.26) *et* (2.29) *sont satisfaites. Si* $Z_0(\tau)$ *admet au moins une racine positive sur l'intervalle* $(0, \overline{\tau})$*, alors l'équilibre positif* $(\overline{N}, \overline{u})$ *est localement asymptotiquement stable pour* $\tau \in [0, \tau^*)$*, où* $\tau^*$ *est la plus petite racine de* $Z_0(\tau)$ *sur* $(0, \overline{\tau})$*, et* $(\overline{N}, \overline{u})$ *perd sa stabilité quand* $\tau = \tau^*$*. Un nombre fini de changement de stabilité peut se produire quand* $\tau$ *prend les valeurs des racines des fonctions* $Z_k$*. De plus, si*

$$\frac{\mathrm{d}Z_0(\tau^*)}{\mathrm{d}\tau} > 0,$$

*alors une bifurcation de Hopf se produit en* $(\overline{N}, \overline{u})$ *pour* $\tau = \tau^*$*.*

Nous allons maintenant vérifier que la condition (2.29) est satisfaite pour $\tau$ dans un intervalle contenant zéro. Dans un premier temps, on peut noter que la condition (2.29) est équivalente à

$$\eta_1(\tau) = \frac{4(1-K)}{4e^{-\gamma\tau} - e^{\gamma\tau}} < \eta_2(\tau) = -\frac{1}{\delta}\beta'(\overline{N}(\tau))\overline{N}(\tau).$$

La fonction $\eta_1$ est croissante sur $[0, \tau_{\max})$ et satisfait

$$\eta_1(0) = \frac{4}{3}(1-K) \; < \; \lim_{\tau\to\tau_{\max}} \eta_1(\tau) = \frac{2(1+\mu)(K+\mu)}{(1+K+2\mu)}.$$

Quant à la monotonie de $\eta_2$, elle dépend de celle de la fonction $\beta'$. Cependant, on peut confirmer que

$$\lim_{\tau\to\tau_{\max}} \eta_2(\tau) = 0 \; < \; \lim_{\tau\to\tau_{\max}} \eta_1(\tau).$$

Cela signifie que la condition (2.29) n'est jamais satisfaite pour $\tau \in [0, \tau_{\max})$ assez grand. Remarquons aussi que

$$\eta_2(0) = -\beta'\left[\beta^{-1}\left(\delta(1-2K)\right)\right]\beta^{-1}\left(\delta(1-2K)\right) > 0.$$

Par conséquent, la proposition suivante établit une condition suffisante pour l'existence d'un intervalle $[0, \overline{\tau})$ pour laquelle la condition (2.29) est satisfaite.

**Proposition 9.** *Supposons que* (2.26) *est satisfaite, et que*

$$\frac{4}{3}(1-K) < -\frac{1}{\delta}\beta'\left[\beta^{-1}\left(\delta(1-2K)\right)\right]\beta^{-1}\left(\delta(1-2K)\right). \tag{2.36}$$

*Alors, il existe* $\overline{\tau} \in (0, \tau^*)$ *tel que* (2.29) *est vérifiée pour tout* $\tau \in [0, \overline{\tau})$.

**Exemple 1.** *Soit* $\beta$ *la fonction de Hill*

$$\beta(N) = \frac{\beta_0 \theta^\alpha}{\theta^\alpha + N^\alpha}, \quad \alpha > 1.$$

*On calcule la dérivée et l'inverse de* $\beta$,

$$\beta'(N) = -\alpha\beta_0\theta^\alpha \frac{N^{\alpha-1}}{(\theta^\alpha + N^\alpha)^2} \quad et \quad \beta^{-1}(N) = \theta\left(\frac{\beta_0 - N}{N}\right)^{1/\alpha}.$$

*Par conséquent,*

$$-\frac{1}{\delta}\beta'\left[\beta^{-1}\left(\delta(1-2K)\right)\right]\beta^{-1}\left(\delta(1-2K)\right) = \frac{\alpha}{\mu}(\mu + 2K - 1)(1-2K),$$

*avec* $\mu = \beta_0/\delta$. *D'après* (2.26), *on confirme bien que*

$$(\mu + 2K - 1)(1-2K) > 0.$$

*Ainsi,* (2.36) *devient*

$$\alpha > \frac{4\mu(1-K)}{3(\mu + 2K - 1)(1-2K)}. \tag{2.37}$$

*En fait, quand* $\beta$ *est une fonction de Hill, on a la propriété suivante : si* $\mu > 2(1-2K)$, *la fonction* $\eta_2$ *est croissante sur* $\left[0, \frac{1}{\gamma}\ln\left(\frac{2(\mu+2K)}{\mu+2}\right)\right]$ *(voir Figure 2.8-(a))et décroissante sur* $\left[\frac{1}{\gamma}\ln\left(\frac{2(\mu+2K)}{\mu+2}\right), \tau_{\max}\right)$, *et si* $\mu \leq 2(1-2K)$ *la fonction* $\eta_2$ *est décroissante sur* $[0, \tau_{\max})$ *(voir Figure 2.8-(b)).*

Dans le théorème suivant, nous résumons les résultats obtenus sur la stabilité asymptotique de l'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$ du système (2.6).

**Théorème 3.** *Supposons que* (2.26) *est vérifiée.*

1. *Si* (2.29) *n'est satisfaite pour aucun* $\tau \in [0, \tau_{\max})$, *alors l'équilibre positif* $(\overline{N}, \overline{u})$ *est localement asymptotiquement stable pour tout* $\tau \in [0, \tau_{\max})$.
2. *Supposons qu'il existe* $\overline{\tau} \in (0, \tau_{\max})$ *tel que* (2.29) *est vérifiée pour tout* $\tau \in [0, \overline{\tau})$ *(par*

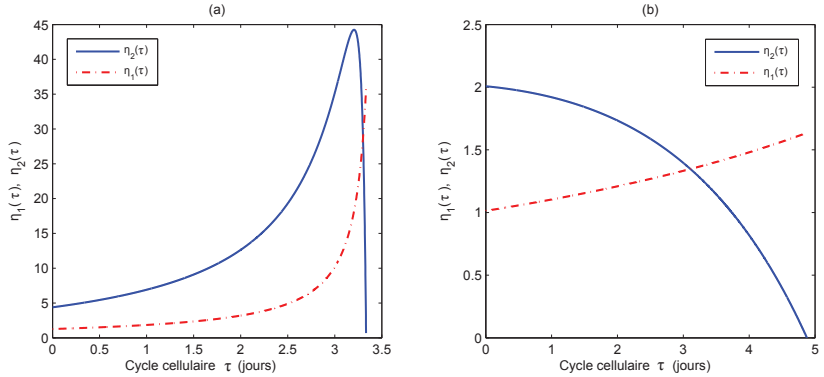



FIGURE 2.8: Les deux fonctions $\eta_1$ et $\eta_2$ sont représentées sur $[0, \tau_{\max})$. Les paramètre fixes sont $\theta = 1$, $\alpha = 5$, $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$ et $K = 0.05$ jour$^{-1}$. $(a)$ : $\mu = 35.40$, $\tau_{\max} = 3.33$ jours et l'intersection de $\eta_1$ et $\eta_2$ est $\overline{\tau} = 3.30$ jours. $(b)$ : $\mu = 1.62$, $\tau_{\max} = 4.87$ jours et l'intersection de $\eta_1$ et $\eta_2$ est $\overline{\tau} = 3.10$ jours.

*exemple, si la condition* (2.36) *est satisfaite). Alors, on a*

*(a) Si $Z_0(\tau)$, définie par* (2.33)*, n'admet pas de racine sur $[0, \overline{\tau})$, alors l'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$ est localement asymptotiquement stable pour tout $\tau \in [0, \tau_{\max})$.*

*(b) Si $Z_0(\tau)$ admet au moins une racine sur $(0, \overline{\tau})$, alors $(\overline{N}, \overline{u})$ est localement asymptotiquement stable pour $\tau \in [0, \tau^*)$, où $\tau^* \in (0, \overline{\tau})$ est la plus petite racine de $Z_0(\tau)$ sur $(0, \overline{\tau})$, et $(\overline{N}, \overline{u})$ est instable pour $\tau \geq \tau^*$, $\tau$ dans un voisinage de $\tau^*$, et une bifurcation de Hopf se produit en $(\overline{N}, \overline{u})$ pour $\tau = \tau^*$ si*

$$\frac{\mathrm{d}Z_0(\tau^*)}{\mathrm{d}\tau} > 0.$$

La stabilité asymptotique de l'équilibre positif du système (2.6) a été analysée en fonction du paramètre $\tau$. En fait, on peut faire la même analyse en fonction de tout autre paramètre du modèle. Les rôles de certains paramètres sur la stabilité de l'équilibre positif sont analysés numériquement dans le reste de cette partie.

Nous avons effectué des simulations numériques pour illustrer les différents résultats obtenus dans les sections précédentes, en particulier, le théorème 3. Nous avons effectué des simulations dans les cas de stabilité et d'instabilité de l'équilibre positif.

Les paramètres utilisés pour les simulations sont tirés de [76, 102, 103]. Ils sont donnés dans le tableau 2.1 avec $\beta$ une fonction de Hill. Tous les paramètres fixes sont pris de ce tableau. Cependant, pour considérer quelques cas particuliers annoncés dans nos résultats précédents, d'autres valeurs appropriées seront prises.

La valeur du paramètre $\theta$ est mise après normalisation à $\theta = 1$ cellule.g$^{-1}$. Cette valeur n'intervient pas dans l'analyse qualitative et le comportement de la solution du système (2.6). En effet, si on reprend le système (2.6) avec la fonction $\beta$ comme fonction de

| | Paramètres | Valeurs |
|---|---|---|
| $\delta$ : | Le taux de mortalité des cellules au repos (jour$^{-1}$) | 0.05 |
| $\gamma$ : | Le taux d'apoptose (jour$^{-1}$) | 0.2 |
| $\beta_0$ : | Le taux maximum d'introduction (jour$^{-1}$) | 1.77 |
| $\theta$ : | $\theta$ tel que $\beta(\theta) = \beta_0/2$ (cellules.kg$^{-1}$) | $1.62 \times 10^8$ |
| $\alpha$ : | La sensibilité d'introduction (jour$^{-1}$) | 5 |
| $\tau$ : | La durée de la phase de prolifération (jour) | 1 |
| $K$ : | Le taux du retour au phase de prolifération (jour$^{-1}$) | $*$ |

TABLE 2.1 – La valeur des paramètres et leurs interprétation. Toutes les valeurs de ces paramètres viennent de la littérature, à l'exception du paramètre $K$ qui n'a jamais été utilisé auparavant dans la modélisation de l'hématopoïèse.

Hill

$$\begin{cases} N'(t) &= -\delta N(t) - \dfrac{\beta_0 \theta^\alpha}{\theta^\alpha + N^\alpha(t)} N(t) + 2(1-K)e^{-\gamma\tau} u(t-\tau), & t > 0, \\ u(t) &= \dfrac{\beta_0 \theta^\alpha}{\theta^\alpha + N^\alpha(t)} N(t) + 2Ke^{-\gamma\tau} u(t-\tau), & t > 0. \end{cases}$$

On considère les changements de variables suivants : $N(t) \to \theta N(t)$ et $u(t) \to \theta u(t)$. En gardant les mêmes notations, le système devient

$$\begin{cases} N'(t) &= -\delta N(t) - \dfrac{\beta_0}{1 + N^\alpha(t)} N(t) + 2(1-K)e^{-\gamma\tau} u(t-\tau), & t > 0, \\ u(t) &= \dfrac{\beta_0}{1 + N^\alpha(t)} N(t) + 2Ke^{-\gamma\tau} u(t-\tau), & t > 0. \end{cases}$$

Ce qui correspond bien au système précédent avec $\theta = 1$.

Les régions de stabilité et d'instabilité sont tracées dans le plan $(K, \tau)$ pour différentes valeurs du paramètre $\mu = \beta_0/\delta$. Elles sont délimitées par les racines $\tau$ des fonctions $Z_k$ qui peuvent être calculées en fonction des autres paramètres du modèle. D'après les résultats obtenus dans le théorème 3 et sous les conditions (2.29) et (2.36), quand la valeur du paramètre $\tau \in [0, \tau_{\max})$ est petite ou grande, l'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$ du système (2.6) est toujours localement asymptotiquement stable. De plus, quand $\mu > 0$ est petit, l'inégalité (2.37) n'est pas vérifiée. Ainsi, l'équilibre positif est toujours localement asymptotiquement stable pour $\mu$ assez petit. Comme c'est montré dans la figure 2.10, quand $\mu$ augmente la région d'existence de l'équilibre positif augmente aussi et une zone d'instabilité apparait. Ensuite, quand le paramètre $\mu$ continue à augmenter, la zone d'instabilité croît. Quand $\mu$ devient très grand, cette zone d'instabilité prend la forme d'une bande de largeur presque

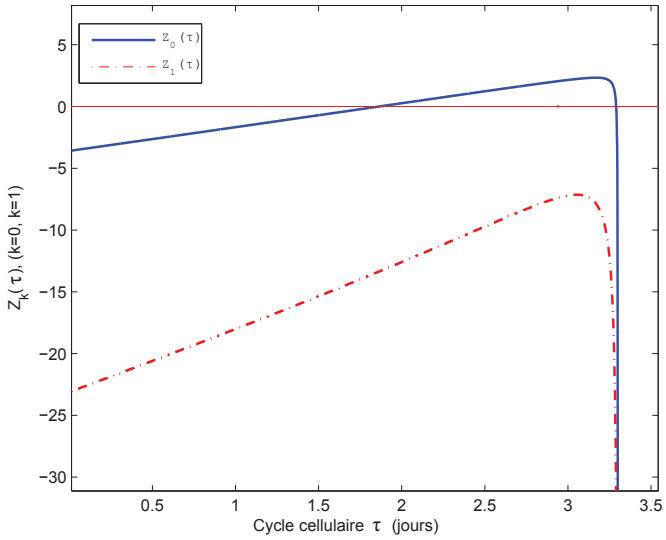



FIGURE 2.9: Les deux fonctions $Z_0$ et $Z_1$ sont représentées sur $[0, \overline{\tau})$. Les paramètres sont donnés par $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $\delta = 0.05$ jour$^{-1}$, $\beta_0 = 1.77$ jour$^{-1}$ ($\mu = 35.40$), $\theta = 1$, $\alpha = 5$, $K = 0.05$ jour$^{-1}$, $\tau_{\max} = 3.33$ jours et $\overline{\tau} = 3.30$ jours. La fonction $Z_0$ exhibe deux racines positives, $\tau_1 = 1.86$ jours, $\tau_2 = 3.29$ jours, et la fonction $Z_1$ est négative.

constante. Le bord de la zone d'instabilité représente le seuil d'existence de la bifurcation de Hopf. Une partie de ce résultat a été démontré dans le théorème 3. En effet, pour des valeurs fixes de $K$ et $\mu$, la fonction $Z_0$ admet deux racines $\tau_1 < \tau_2$ et la fonction $Z_1$ n'admet pas de racines (voir Figure 2.9). Ainsi, selon les résultats du théorème 3, l'équilibre positif est localement asymptotiquement stable pour $\tau < \tau_1$. De même on remarque une stabilité pour $\tau > \tau_2$ et une instabilité pour $\tau \in [\tau_1, \tau_2]$ (voir Figure 2.11). On note aussi que la zone d'existence des solutions non bornées est indépendante de $\mu$.

L'instabilité de l'équilibre positif correspond à l'existence de solutions périodiques. Il serait intéressant de vérifier l'influence des paramètres du modèle sur la période et l'amplitude des oscillations produites par les solutions périodiques. Dans les trois figures 2.13, 2.14 et 2.15, les amplitudes et périodes des oscillations sont tracées quand $\tau$ (respectivement, $K$) varie. En ce qui concerne l'influence de $\tau$, on peut considérer que l'amplitude des oscillations ne varie pas beaucoup : elle atteint rapidement un certain seuil et ensuite elle décroit rapidement juste avant le changement de stabilité. La période quant à elle est croissante par rapport à $\tau$. Quand $K$ varie, on remarque que l'amplitude et la période sont croissantes par rapport à $K$. Ceci montre l'importance du paramètre $K$ dans ce système.

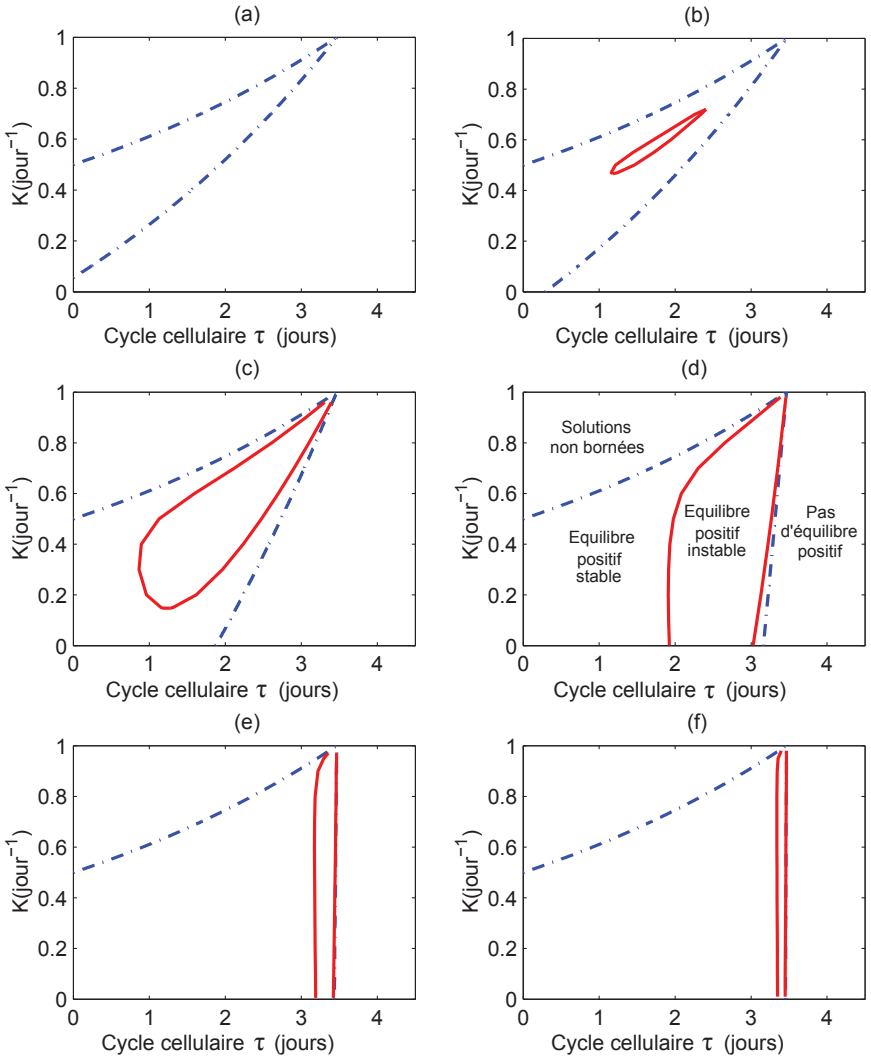



FIGURE 2.10: La région de stabilité dans le plan $(\tau, K)$, pour différentes valeurs de $\mu$. Les paramètres sont donnés par $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $\theta = 1$ et $\alpha = 5$. La zone d'existence de l'équilibre positif est entre les deux courbes pointillées : $K_0(\tau)$ et $K_\mu(\tau)$ (voir Proposition 3 et Figure 2.2). En dehors de cette région, l'équilibre positif n'existe pas. Au dessus de la courbe pointillée en haut $(K_0(\tau))$, toutes les solutions du système (2.6) sont non bornées (voir Proposition 4). Au dessous de la courbe pointillé en bas $(K_\mu(\tau))$, l'équilibre trivial est globalement asymptotiquement stable et il est instable en dehors de cette zone (voir Théorème 2). La zone du changement de stabilité de l'équilibre positif est délimitée par la ligne rouge continue (voir Théorème 3). En dehors de cette zone, l'équilibre positif est localement asymptotiquement stable. Les valeurs du paramètre $\mu$ sont : (a) $\mu_1 = 0.88$, (b) $\mu_2 = 1.12$, (c) $\mu_3 = 2.66$, (d) $\mu_4 = 16$, (e) $\mu_5 = 160$, (f) $\mu_6 = 400$.

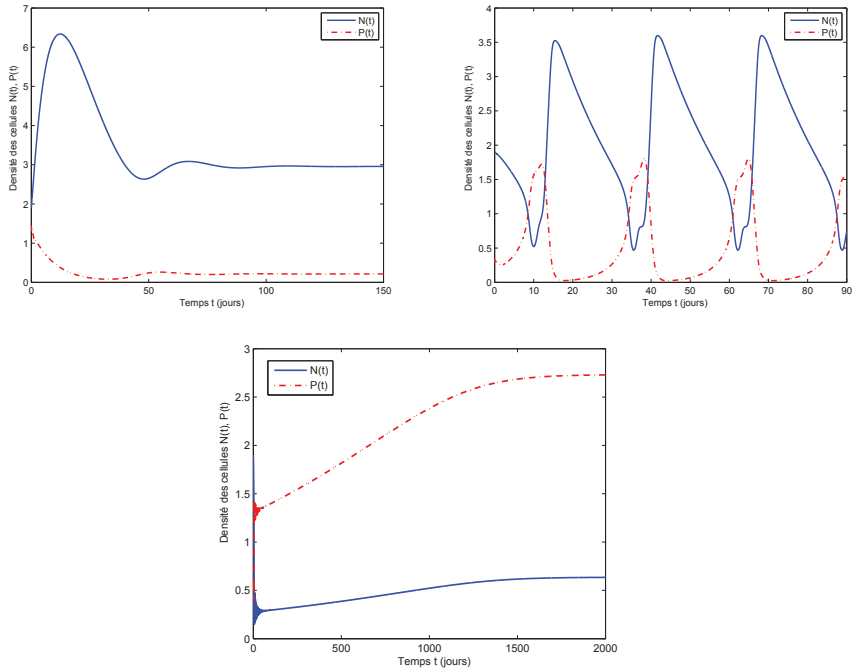



FIGURE 2.11: Les paramètres fixes : $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $\delta = 0.05$ jour$^{-1}$, $\beta_0 = 1.77$ jour$^{-1}$ ($\mu = 35.40$), $\theta = 1$, $\alpha = 5$ et $K = 0.55$ jour$^{-1}$. A gauche : La stabilité de l'équilibre positif pour $\tau = 1$ jour. L'équilibre positif est localement asymptotiquement stable. A droite : La solution oscille au tour de l'équilibre positif pour $\tau = 1.92$ jours. En bas, la stabilité de l'équilibre positif pour $\tau = 3.32$ jours

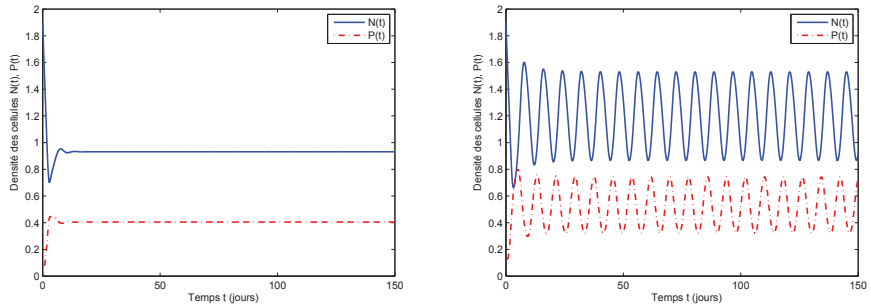



FIGURE 2.12: Les paramètres fixes : $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $\mu = 35.40$, $\theta = 1$, $\alpha = 5$ et $\tau = 1$ jour. A gauche : La stabilité de l'équilibre positif pour $K = 0$ jour$^{-1}$. L'équilibre positif est localement asymptotiquement stable. A droite : La solution oscille au tour de l'équilibre positif pour $K = 0.3$ jours$^{-1}$.

## 2.6 Stabilité et bifurcation de Hopf par rapport aux deux paramètres $\tau$ et $K$

Dans les paragraphes précédents, nous avons étudié le changement de stabilité de l'équilibre positif en faisant varier le paramètre $\tau$ à partir de la valeur zéro. Nous avions besoin de la condition (2.26) pour définir un intervalle d'étude convenable pour $\tau$. Il est aussi

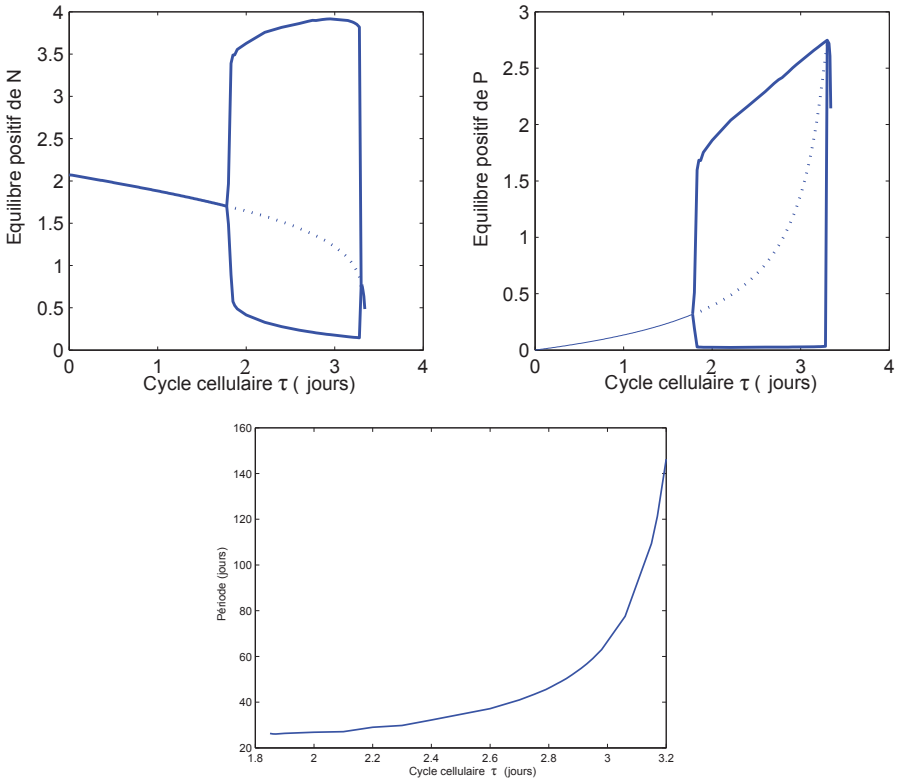



FIGURE 2.13: Le diagramme de bifurcation de l'équilibre positif en $\tau$. Les paramètres sont donnés par $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $\delta = 0.05$ jour$^{-1}$, $\beta_0 = 1.77$ jour$^{-1}$ ($\mu = 35.40$), $\theta = 1$, $\alpha = 5$ et $K = 0.05$ jour$^{-1}$. L'équilibre positif $\overline{N}$ et $\overline{P}$ sont représentés en fonction de $\tau$. La courbe est continue quand l'équilibre est stable et la courbe pointillé correspond à l'instabilité. Quand $\tau$ est proche de zéro ou proche de $\tau_{\max}$, l'équilibre positif est stable. Quand $\tau$ augmente à partir de la valeur zéro, l'équilibre positif devient instable pour $\tau = 1.86$ jour (une bifurcation de Hopf se produit pour cette valeur critique). Le changement de stabilité déstabilise l'équilibre pour $\tau$ entre 1.86 jour et 3.29 jour. Les valeurs basses et hautes d'amplitudes des solutions oscillantes sont représentées. Ils correspondent aux courbes continues tracées au dessus et dessous de l'équilibre instable.

possible de faire cette étude en faisant varier n'importe quel autre paramètre du modèle. Cependant, quelque soit le paramètre choisi, d'une part, il est toujours nécessaire de définir un intervalle d'étude pour lequel la valeur initiale du paramètre nous donne la stabilité. D'autre part, il existe toujours des zones d'existence de l'équilibre positif qui ne sont jamais couvertes par cette étude (voir Figure 2.16)

Afin de compléter l'étude de la stabilité de l'équilibre positif dans les zones non couvertes par l'étude précédente, nous allons faire varier simultanément les deux paramètres $\tau$ et $K$, non pas d'une façon rectiligne, mais suivant des courbes bien précises (voir Figure 2.17). Cette méthode nous permet de couvrir tout le domaine d'existence de l'équilibre positif. Une remarque importante est que cette méthode ne nécessite pas d'imposer la condition (2.26).

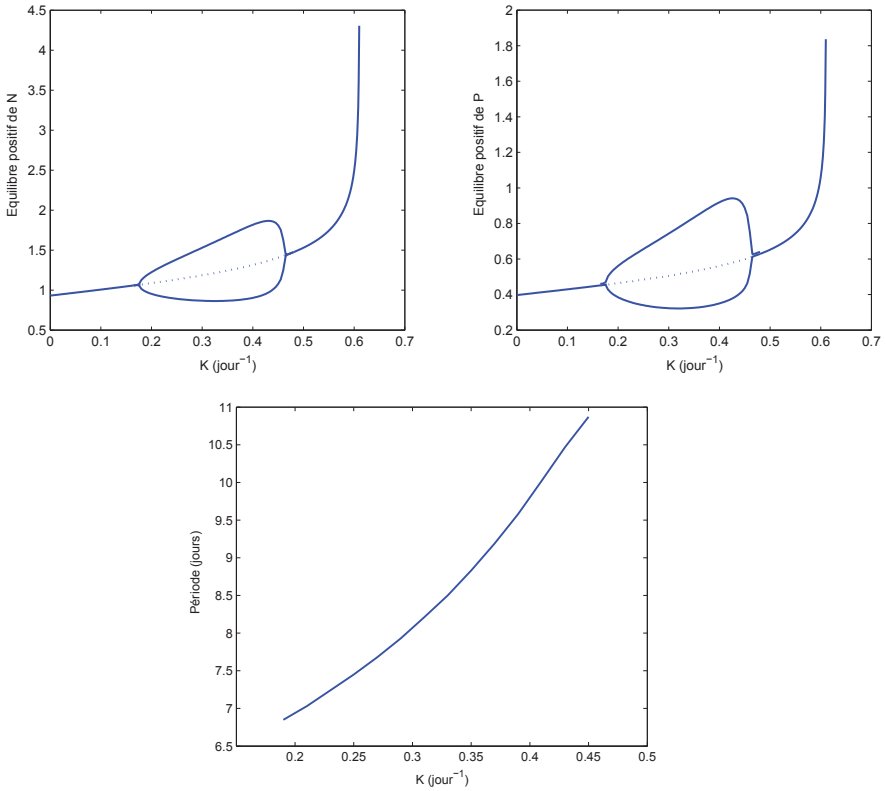



FIGURE 2.14: Le diagramme de bifurcation de l'équilibre positif en $K$. Les paramètres sont donnés par $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $\mu = 2.66$, $\theta = 1$, $\alpha = 5$ et $\tau = 1$ jour. L'équilibre positif $\overline{N}$ et $\overline{P}$ sont représentés en fonction de $K$. La courbe est continue quand l'équilibre est stable et la courbe pointillé correspond à l'instabilité. Quand $K$ est proche de zéro ou proche de $K_0(\tau)$, l'équilibre positif est stable. Quand $K$ augmente à partir de zéro, l'équilibre positif devient instable pour $K = 0.17$ jour$^{-1}$ (une bifurcation de Hopf se produit pour cette valeur critique). Le changement de stabilité déstabilise l'équilibre pour $K$ entre 0.17 jour$^{-1}$ et 0.48 jour$^{-1}$. Les valeurs basses et hautes d'amplitudes des solutions oscillantes sont représentées. Ils correspondent aux courbes continues tracées au dessus et dessous de l'équilibre instable.

On fixe le paramètre $\mu^*$ tel que $0 < \mu^* < \mu = \beta_0/\delta$ et on considère le seuil du paramètre $\tau$ défini par

$$\tau_\mu(K) = \begin{cases} 0, & 0 \leq K \leq K_\mu, \\ \dfrac{1}{\gamma} \ln\left(\dfrac{2(\mu + K)}{\mu + 1}\right), & K > K_\mu, \end{cases}$$

avec

$$K_\mu = \begin{cases} 0, & \mu \geq 1, \\ \dfrac{1}{2}(1 - \mu), & 0 \leq \mu < 1. \end{cases}$$

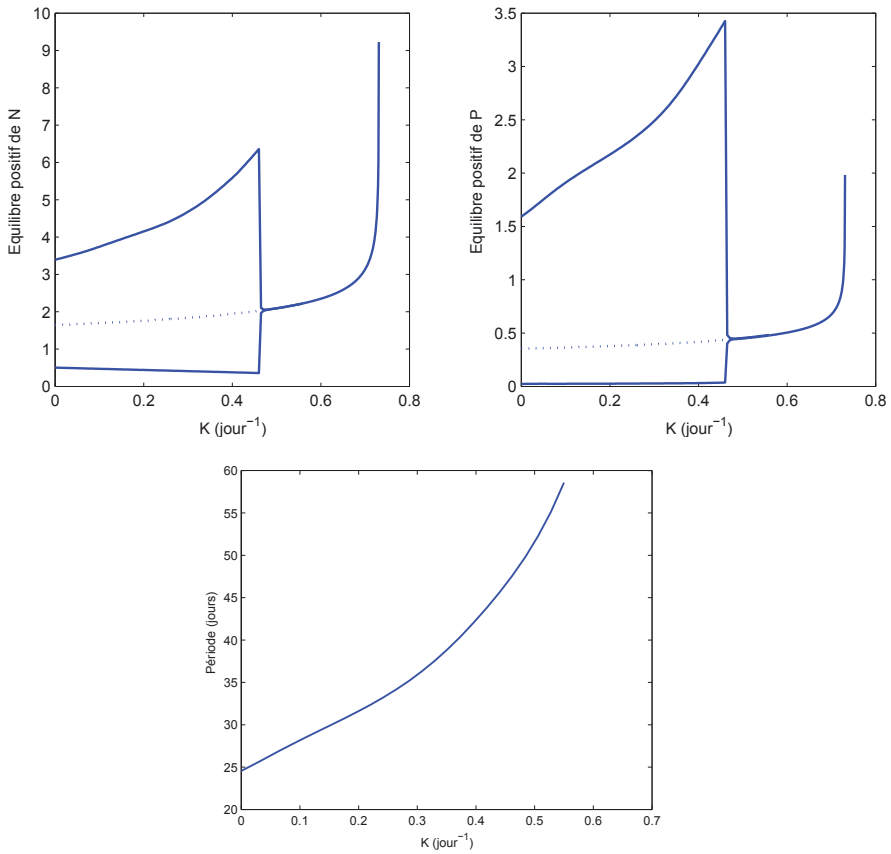



FIGURE 2.15: Le diagramme de bifurcation de l'équilibre positif en $K$. Les paramètres sont donnés par $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $\beta_0 = 1.77$ jour$^{-1}$, $\delta = 0.05$ jour$^{-1}$,$\theta = 1$, $\alpha = 5$ et $\tau = 1.9$ jour.

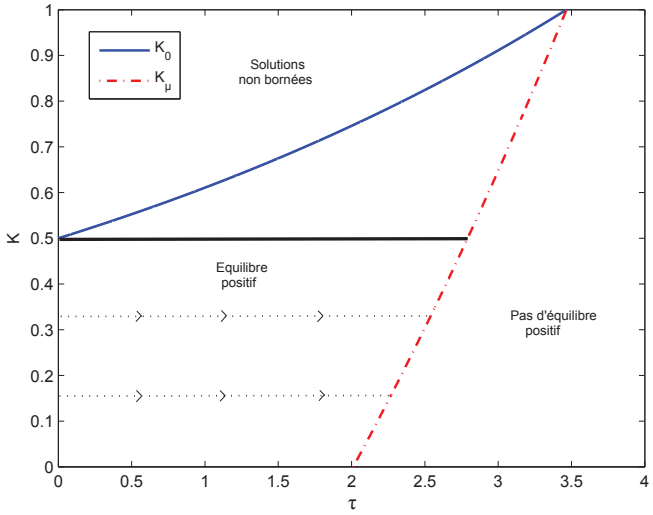



FIGURE 2.16: La région d'étude de la stabilité effectuée en faisant varier seulement $\tau$. Cette région se trouve entre les axes, la courbe pointillée et la ligne horizontale $K = 1/2$.

En terme de ce seuil, l'équilibre positif existe si et seulement si

$$\begin{cases} \tau_0(K) < \tau < \tau_\mu(K), \\ K_0 = \dfrac{1}{2} \leq K < 1, \end{cases} \quad \text{ou} \quad \begin{cases} 0 < \tau < \tau_\mu(K), \\ 0 \leq K < K_0. \end{cases}$$

Dans la suite, $\tau_{\mu^*}(K)$ remplace le paramètre $\tau$, alors l'équilibre positif est donné par

$$(\overline{N}, \overline{u}) = \left(\beta^{-1}(\delta\mu), \frac{\delta(\mu+K)}{1-K}\beta^{-1}(\delta\mu)\right).$$

On peut remarquer que $\tau_0(K) < \tau_{\mu^*}(K) < \tau_\mu(K)$ pour $0 < \mu^* < \mu$. En fait, la courbe $\tau_{\mu^*}(K)$ varie de $\tau_0(K)$ à $\tau_\mu(K)$ quand $\mu^*$ varie de 0 à $\mu$ (voir Figure 2.17). De plus, on a l'équilibre positif qui existe pour tout $\mu^* \in (0, \mu)$.

L'équation caractéristique (2.24) se transforme

$$\Delta(\tau, \lambda) \to \Delta(\mu^*, K, \lambda),$$

avec

$$\Delta(\mu^*, K, \lambda) := \lambda + \delta + \overline{\beta} + (\overline{\alpha}_{\mu^*}(K)\lambda + \overline{\gamma}_{\mu^*}(K))e^{-\lambda\tau_{\mu^*}(K)} = 0, \tag{2.38}$$

avec

$$\overline{\alpha}_{\mu^*}(K) = -\frac{K(\mu^*+1)}{\mu^*+K} \quad \text{et} \quad \overline{\gamma}_{\mu^*}(K) = -\frac{(\mu^*+1)(K\delta+\overline{\beta})}{\mu^*+K}.$$

On va considérer $K$ et $\mu^*$ comme les paramètres de bifurcation. On fixe à chaque fois $\mu^* \in (0, \mu)$ et on fait varier $K$. On obtient alors une courbe $\tau_{\mu^*}(K)$ qui parcourt la zone d'existence de l'équilibre positif (voir Figure 2.17).

Définissons les deux ensembles suivants, qui représentent le bord vertical et horizontal du domaine d'existence de l'équilibre positif

$$G_1 = \{(K, \tau) \in [0, 1/2) \times \{0\}\} \quad \text{et} \quad G_2 = \{(K, \tau) \in \{0\} \times [0, \tau_\mu(0))\}.$$

Le point de départ de la courbe $\tau_{\mu^*}(K)$ se trouve soit sur $G_1$ si $0 < \mu^* \leq 1$ soit sur $G_2$ si $\mu^* \geq 1$. Il a été démontré précédemment que l'équilibre positif est toujours localement asymptotiquement stable sur $G_1$. Ce n'est pas le cas pour $G_2$, il se peut qu'il existe $\tau^* \in (0, \tau_\mu(0))$ (voir la section précédente) tel que l'équilibre positif soit localement asymptotiquement stable sur $(K, \tau) \in \{0\} \times [0, \tau^*)$ et un changement de stabilité ait lieu en $(K, \tau) = (0, \tau^*)$. Dans ce dernier cas, le paramètre $\mu^*$ varie entre 0 et $\overline{\mu}$ avec

$$\overline{\mu} = \frac{e^{\tau^*\gamma}}{2 - e^{\tau^*\gamma}}.$$

Cette valeur provient de $\tau_{\mu^*}(0) = \tau^*$. Si l'équilibre positif est localement asymptotiquement

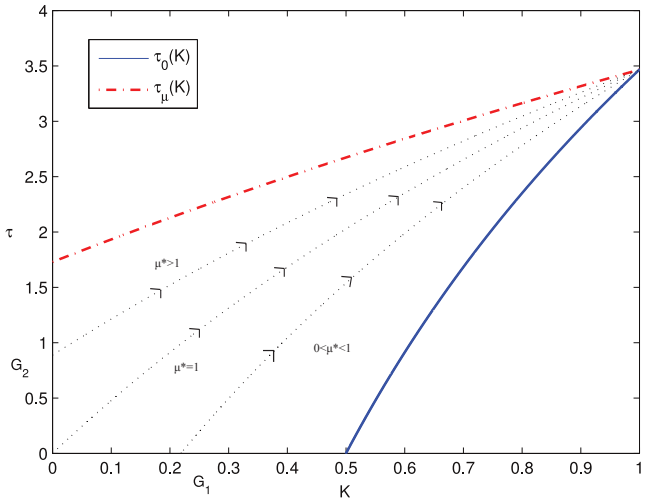



FIGURE 2.17: La région d'étude de la stabilité de l'équilibre positif effectuée en faisant varier $K$ et $\mu_0$. Cette région est celle pour laquelle l'équilibre positif existe, elle est comprise entre la courbe rouge pointillée et la courbe bleu continue.

stable pour tout $(K, \tau) \in \{0\} \times [0, \tau_\mu(0))$, alors on a $\mu^*$ qui varie de 0 et $\mu$.

Après avoir établi la stabilité sur les bords $G_1$ et $G_2$, on peut faire varier les deux paramètre $K$ et $\mu^*$ jusqu'à ce qu'une valeur propre de l'équation caractéristique (2.38) intersecte l'axe des imaginaires. Par conséquent, on peut refaire la même démarche utilisée dans la section 2.5 pour déduire la stabilité sur toute la région d'existence de l'équilibre positif.

## 2.7 Équations différentielles et aux différences à retard pour un modèle de dynamique des CSHs. Un cas spécial.

Nous modifions le modèle (2.1) précédent, en supposant que l'apoptose a lieu non pas à n'importe quel moment durant la phase de prolifération, mais seulement à la fin de celle-ci. Ceci se justifie par le fait qu'en ce qui concerne la décision pour une cellule d'entrer en apoptose, il existe deux théories qui s'opposent :

- Il faut contrôler la cellule tout au long du cycle cellulaire et induire si-nécessaire l'apoptose.
- Il existe un « super-contrôleur » qui contrôle la cellule juste avant sa mitose et provoque sa mort si son ADN n'est pas correctement répliqué.

On note encore par $\gamma$ le taux de mortalité des cellules par apoptose (il tient aussi compte de la différenciation), $K$ le taux des cellules qui reviennent en phase de prolifération et $1-\gamma-K$

le taux des cellules qui entrent dans la phase de repos. Le système (2.1) devient

$$\begin{cases} \dfrac{\partial n(t,a)}{\partial t} + \dfrac{\partial n(t,a)}{\partial a} = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right) n(t,a), & a > 0, \;\; t > 0, \\ \dfrac{\partial p(t,a)}{\partial t} + \dfrac{\partial p(t,a)}{\partial a} = 0, & 0 < a < \tau, \;\; t > 0, \\ n(t,0) = 2(1-\gamma-K)p(t,\tau), & t > 0, \\ p(t,0) = \beta(N(t))N(t) + 2Kp(t,\tau), & t > 0, \\ \lim\limits_{a\to+\infty} n(t,a) = 0, & t > 0. \end{cases} \tag{2.39}$$

Le système (2.6) devient pour $t > 0$

$$\begin{cases} N'(t) = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right) N(t) + 2(1-\gamma-K)u(t-\tau), \\ u(t) = \beta(N(t))N(t) + 2Ku(t-\tau), \end{cases} \tag{2.40}$$

avec les conditions initiales

$$N(0) = N_0 \;\text{ et }\; u(t) = \phi(t) \text{ pour } t \in [-\tau, 0].$$

La population totale $P(t) = \displaystyle\int_0^\tau p(t,a)da$ des cellules en prolifération est donnée par

$$P(t) = \int_{t-\tau}^{t} u(a)da.$$

L'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$ de (2.40) existe si et seulement si

$$0 < \delta\left(1-2K\right) < \beta_0\left(1-2\gamma\right). \tag{2.41}$$

Ce qui implique que $\delta > 0$, $K_1 < 1/2$, $K_3 < 1/2$ et

$$(\overline{N}, \overline{u}) = \left(\beta^{-1}\left(\frac{\delta(1-2K)}{1-2\gamma}\right), \frac{\delta}{1-2\gamma}\beta^{-1}\left(\frac{\delta(1-2K)}{1-2\gamma}\right)\right). \tag{2.42}$$

Si la condition (2.41) n'est pas vérifiée, alors $(0,0)$ est le seul équilibre de (2.40).

En utilisant la technique de Lyapunov-Krasovskii, nous avons le résultat suivant.

**Théorème 4.** *Supposons que $K < 1/2$ et que (2.41) n'est pas vérifiée. Alors, l'équilibre trivial est le seul point d'équilibre et il est globalement asymptotiquement stable.*

Pour démontrer le théorème précédent, nous pouvons considérer la fonctionnelle $V : \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+) \longrightarrow \mathbb{R}$, définie le long des solutions $(N, u)$ de (2.40) par

$$V(N_0, \phi) = N_0 + \rho \int_{-\tau}^{0} \phi(\theta) d\theta, \quad \text{avec} \quad \rho = 2(1 - \gamma - K)/(1 - 2K).$$

On s'intéresse maintenant à la stabilité locale du point d'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$. Supposons que la condition (2.41) est satisfaite. L'équation caractéristique de la linéarisation autour de $(\overline{N}, \overline{u})$ devient

$$\Delta(\tau, \lambda) := \lambda + \delta + \overline{\beta} + (\overline{\alpha}\lambda + \overline{\gamma})e^{-\lambda\tau} = 0, \tag{2.43}$$

avec

$$\overline{\alpha} = -2K \quad \text{et} \quad \overline{\gamma} = -2(\delta K + \overline{\beta}(1 - \gamma)). \tag{2.44}$$

Nous avons le résultat suivant.

**Théorème 5.** ***1)*** *Supposons que $K > 1/2$. Alors, $(0, 0)$ est instable pour tout $\tau \geq 0$.*
***2)*** *Supposons que la condition (2.41) est vérifiée. Alors, $(0, 0)$ est instable pour tout $\tau \geq 0$. De plus,*
***(i)*** *si $\delta + \overline{\beta} \geq \overline{\gamma}$, alors $(\overline{N}, \overline{u})$ est localement asymptotiquement stable pour tout $\tau \geq 0$,*
***(ii)*** *si $\delta + \overline{\beta} < \overline{\gamma}$, alors il existe $\tau_0 := \Theta/\varpi$ avec*

$$\Theta = \operatorname{arccot}\left(-\frac{\overline{\alpha}\varpi^2 + (\delta + \overline{\beta})\overline{\gamma}}{\varpi(\overline{\gamma} - (\delta + \overline{\beta})\overline{\alpha})}\right) \quad \textit{et} \quad \varpi = \sqrt{(\overline{\gamma}^2 - (\overline{\beta} + \delta)^2)(1 - \overline{\alpha}^2)^{-1}},$$

*tel que $(\overline{N}, \overline{u})$ est localement asymptotiquement stable pour $\tau < \tau_0$ et instable pour $\tau > \tau_0$. De plus, une bifurcation de Hopf se produit en $\tau = \tau_0$ et des solutions périodiques existent avec une période proche de $2\pi/\varpi$.*

**Remarque 6.**
- *Quand $\overline{\beta} \geq 0$, alors $\delta + \overline{\beta} \geq \overline{\gamma}$ est toujours vérifiée.*
- *Le fait que des solutions périodiques existent avec une période proche de $2\pi/\varpi$, est une conséquence directe du théorème de la bifurcation de Hopf (voir Page 332, [62]).*

*Démonstration.* La preuve du théorème est basée sur quelques idées de [70] (voir Page 68). Pour l'équilibre trivial $(0, 0)$, on a $\overline{\beta} = \beta_0$. En effet, l'équation caractéristique de la linéarisation autour de l'équilibre $(0, 0)$ est la suivante

$$\Delta_0(\tau, \lambda) := \lambda + \delta + \beta_0 + (\overline{\alpha}\lambda + \overline{\gamma})e^{-\lambda\tau} = 0,$$

avec

$$\overline{\alpha} = -2K \quad \text{et} \quad \overline{\gamma} = -2(\delta K + \beta_0(1-\gamma)).$$

Nous considérons $\Delta_0(\tau, \lambda)$ comme fonction réelle en $\lambda \in \mathbb{R}$. Alors, on a

$$\lim_{\lambda \to +\infty} \Delta_0(\tau, \lambda) = +\infty,$$

et

$$\Delta_0(\tau, 0) = \delta\,(1-2K) - \beta_0\,(1-2\gamma)\,.$$

Les hypothèses de **1)** ou **2)** impliquent que $\Delta_0(\tau, 0) < 0$. Donc, $\Delta_0(\tau, \lambda) = 0$ admet une racine positive. Par conséquent, l'équilibre $(0, 0)$ est instable.

Pour la stabilité asymptotique de l'équilibre positif $(\overline{N}, \overline{u})$, on considère les racines $\lambda(\tau)$ de (2.43) comme fonctions dérivables par rapport à $\tau$. D'abord, remarquons que

$$\delta + \overline{\beta} + \overline{\gamma} = -(1-2\gamma)\beta'(\overline{N})\overline{N} > 0.$$

Alors, quand $\tau = 0$, (2.43) a une racine

$$\lambda(0) = -(\delta + \overline{\beta} + \overline{\gamma})(1+\overline{\alpha})^{-1} < 0.$$

Donc, $(\overline{N}, \overline{u})$ est localement asymptotiquement stable quand $\tau = 0$. Si $\delta + \overline{\beta} \geq \overline{\gamma}$, alors $\lambda(\tau)$ n'intersecte pas l'axe des imaginaires pures. Par conséquent, $(\overline{N}, \overline{u})$ est localement asymptotiquement stable pour tout $\tau$. Si $\delta + \overline{\beta} < \overline{\gamma}$, on peut prouver que $\lambda(\tau)$ intersecte l'axe des imaginaires pures en $\tau = \tau_0$ avec

$$\lambda(\tau_0) = i\varpi \qquad \text{et} \qquad \operatorname{sign}\left[\left(\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda(\tau))}{\mathrm{d}\tau}\right)_{\tau=\tau_0}\right] = \operatorname{sign}\{1-\overline{\alpha}^2\} > 0.$$

Cela conduit à une bifurcation de Hopf quand $\tau = \tau_0$. □

Le point 2-(ii) du théorème 5 montre, en particulier, que l'équilibre positif peut se déstabiliser en augmentant $\tau$ et qu'il ne redevient jamais stable. Mentionnons toutefois que contrairement (2.24) à les coefficients de l'équation (2.43) ne dépendent pas du paramètre $\tau$. Cette particularité permet d'effectuer une étude complète de la stabilité de l'équilibre positif. C'est une différence avec le modèle étudié dans la première partie de ce chapitre.

## 2.8 Discussion

Nous avons proposé et analysé un modèle mathématique décrivant la dynamique de la population des CSHs, afin de comprendre le comportement du système de production des

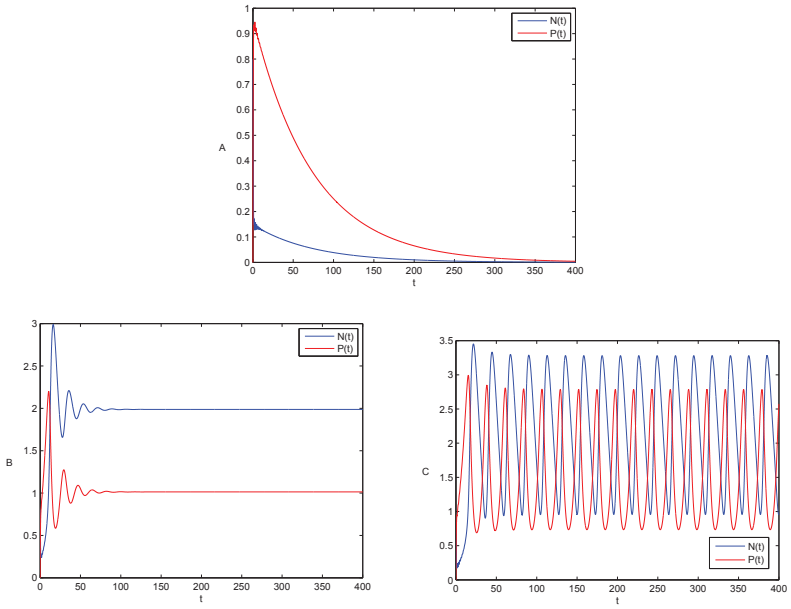



FIGURE 2.18: Le comportement asymptotique des équilibres du système (2.40). **A)** $(0,0)$ est globalement asymptotiquement stable (Théorème 4). **B)** $(\overline{N},\overline{P})$ est localement asymptotiquement stable quand $\tau < \tau_0$ (Théorème 5, **2)-(ii)**). **C)** $(\overline{N},\overline{P})$ est instable et la solution périodiquement oscille autour de $(\overline{N},\overline{P})$ quand $\tau = \tau_0$ (Théorème 5, **2)-(ii)**).

cellules sanguines dans le cas normal et pathologique. Notre modèle améliore ceux proposés précédemment (voir [1, 4, 5, 9, 11, 23, 24, 76]) en permettant à une fraction des CSHs de retourner immédiatement après leur division à la phase de prolifération pour se diviser à nouveau (le terme du retour en phase de prolifération est représenté par le paramètre $K$). Nous avons souligné que le comportement du système est lié, non seulement à la durée du cycle cellulaire, mais aussi à la prolifération rapide représentée par le paramètre $K$ et le paramètre $\mu = \beta_0/\delta$. Nous avons montré la capacité de notre modèle à expliquer le maintien d'une production très élevée des cellules (lorsque $K$ est proche de la valeur $K_0(\tau)$, voir la figure 2.3). Nous avons remarqué également que le paramètre $K$ joue un rôle crucial dans l'apparition des solutions périodiques (voir Figures 2.10, 2.12 et 2.14) lorsque les autres paramètres ne sont pas grands. La période des oscillations obtenues dans les simulations numériques en faisant varier $\tau$ peuvent être de l'ordre de $26-146$ jours lorsque le retard varie entre 1.86 et 3.29 jours (voir Figure 2.13) (les autres paramètres ne sont pas grands). Cela correspond à ce qui peut être observé avec la leucémie myéloïde chronique. Les maladies hématologiques cycliques se produisent généralement par le biais d'une déstabilisation dans la production des cellules. Par conséquent, le paramètre $K$ semble utile pour identifier les causes menant à des solutions périodiques. Cependant, nous remarquons que si $\mu$ est assez grand, alors le paramètre $K$ a moins d'influence sur la stabilité de l'équilibre positif (voir Figure 2.10).

# Chapitre 3

# Modèle de population cellulaire structuré en âge - Équations différentielles et aux différences à retard distribué

Dans ce chapitre, nous proposons un autre système décrivant la dynamique des CSHs. Comme dans [76], nous prenons en compte le fait que les cellules sont soit dans la phase de repos, soit dans la phase de prolifération. Cependant comme dans le chapitre précédent, nous supposons que seule une fraction des cellules divisées entre dans la phase de repos et l'autre fraction de cellules retourne dans la phase de prolifération. Cette hypothèse conduit à une modification du modèle de Mackey qui ne peut être réduit en un système différentiel à retard classique. Nous supposons aussi que la durée du cycle cellulaire est distribuée suivant une fonction de densité, c'est-à-dire, les cellules en phase de prolifération peuvent se diviser à n'importe quel moment dans ce compartiment. Cette hypothèse est biologiquement raisonnable. Elle a été utilisée par Adimy et Crauste dans [5, 11]. Nous obtenons un système de deux équations aux dérivées partielles structurées en âge décrivant l'évolution de la population des CSHs. La méthode des caractéristiques réduit le modèle structuré en un système différentiel et aux différences à retard distribué. Nous nous intéressons à l'analyse de stabilité de ce système ainsi que d'autres propriétés des solutions. Au fait, en construisant une fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii, nous donnons une condition nécessaire et suffisante pour la stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial. Cet équilibre décrit la population en voie d'extinction.

Dans le paragraphe suivant, nous présentons succinctement le modèle considéré. Dans le paragraphe 3.2, la méthode des caractéristiques est utilisée pour réduire le modèle structuré en un système couplé entre une équation différentielle et une équation aux différences

avec un retard distribué. Le paragraphe 3.3 est consacré à l'étude de la stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial. Une condition nécessaire et suffisante est obtenue pour que l'équilibre trivial soit globalement asymptotiquement stable. Dans le paragraphe 3.4, on établit un résultat sur l'existence de solutions non bornées de ce système.

## 3.1 Modèle structuré en âge de la dynamique des CSHs

Notons comme dans le chapitre précédent par $n(t,a)$ (respectivement, $p(t,a)$) la densité des cellules dans la phase de repos (respectivement, prolifération) des CSHs à l'instant $t \geq 0$ et d'âge $a$. L'âge représente le temps passé par une cellule dans une des deux phases. Donc, ce dernier varie de 0 à l'infini dans la phase de repos et de 0 à $\tau > 0$ dans la phase de prolifération. Les cellules dans la phase de repos ne se divisent pas et à condition qu'elles ne meurent pas (avec un taux $\delta \geq 0$ qui prend aussi en compte la différenciation), elles peuvent être introduites dans la phase de prolifération avec un taux $\beta \geq 0$. Ce taux dépend de la population totale des cellules en phase de repos, c'est-à-dire, $\beta := \beta(N(t))$ avec

$$N(t) = \int_0^{+\infty} n(t,a)\mathrm{d}a, \quad t \geq 0.$$

La fonction $\beta$ est supposée continuement différentiable et strictement décroissante avec

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

Comme dans le chapitre précédent, on choisit $\beta$ fonction de Hill de la forme (1.1) (voir [76, 102, 103]). La phase de prolifération est la partie active du développement des cellules. Dès que les cellules entrent dans cette phase, elles effectuent une série de processus conduisant à la division par mitose avant d'atteindre l'âge maximum $a = \tau$. Le taux de mortalité par apoptos dans cette phase est supposé constant $\gamma \geq 0$. Les cellules se divisent avec un taux $d_\tau(a)$ pour $0 < a < \tau$. La fonction $d_\tau$ est supposée $L^1_{\mathrm{loc}}([0,\tau), \mathbb{R}^+)$ telle que

$$\int_0^{\tau} d_\tau(a)\mathrm{d}a = +\infty. \tag{3.1}$$

La condition ci-dessus décrit le fait que les cellules se divisent avant d'atteindre l'âge maximal $\tau$. Après division, une fraction $1-K$ (avec $K \in [0,1]$) des cellules filles entrent dans la phase de repos et l'autre fraction $K$ retournent dans la phase de prolifération.

Les densités $n(t,a)$ et $p(t,a)$ vérifient le système d'équations aux dérivées partielles structurées en âge suivant

$$\begin{cases} \dfrac{\partial n(t,a)}{\partial t} + \dfrac{\partial n(t,a)}{\partial a} = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right) n(t,a), & a > 0, \\ \dfrac{\partial p(t,a)}{\partial t} + \dfrac{\partial p(t,a)}{\partial a} = -(\gamma + d_\tau(a))p(t,a), & 0 < a < \tau, \\ n(t,0) = 2(1-K)\displaystyle\int_0^\tau d_\tau(a)p(t,a)\mathrm{d}a, \\ p(t,0) = \displaystyle\int_0^{+\infty} \beta(N(t))n(t,a)\mathrm{d}a + 2K\int_0^\tau d_\tau(a)p(t,a)\mathrm{d}a, \\ \lim\limits_{a\to+\infty} n(t,a) = 0. \end{cases} \tag{3.2}$$

Les conditions initiales sont données par

$$\begin{cases} n(0,a) = n_0(a), \ \ a > 0, \\ \\ p(0,a) = p_0(a), \ \ 0 < a < \tau. \end{cases} \tag{3.3}$$

On suppose que

$$n_0 \in W^{1,1}(0,+\infty), \quad p_0 \in W^{1,1}(0,\tau) \quad \text{et} \quad d_\tau(\cdot)p_0(\cdot) \in L^1(0,\tau), \tag{3.4}$$

avec $W^{1,1}(a,b)$ l'espace des fonctions positives $L^1$ sur l'intervalle $(a,b)$ et telles que leurs dérivées sont des fonctions $L^1$ sur $(a,b)$.

Les deux conditions aux bords dans (3.2), pour $a = 0$, décrivent le flux des cellules qui entrent dans les deux phases. Il est important de noter que les conditions aux bords dans (3.2), pour $a = 0$ et $a \to +\infty$, ne sont pas nécessaires pour $t = 0$ (voir [57, 66]). En effet, ces relations sont vérifiées en $t = 0$ si et seulement si les fonctions initiales $q_0$ et $p_0$ satisfont la condition de compatibilité

$$\begin{cases} n_0(0) = 2(1-K)\displaystyle\int_0^\tau d_\tau(a)p_0(a)\mathrm{d}a, \\ \\ p_0(0) = \beta(N_0)N_0 + 2K\displaystyle\int_0^\tau d_\tau(a)p_0(a)\mathrm{d}a, \\ \\ \lim\limits_{a\to+\infty} n_0(a) = 0, \end{cases} \tag{3.5}$$

avec

$$N_0 = \int_0^{+\infty} n_0(a)\mathrm{d}a.$$

Au lieu d'étudier le système (3.2) directement, on va le transformer en un système d'équations différentielles et aux différences à retard distribué.

## 3.2 Réduction en un système différentiel et aux différences à retard distribué

En utilisant la méthode des caractéristiques (voir [66, 127]), la solution $p(t,a)$ de (3.2) est donnée, pour $0 < a < \tau$, par

$$p(t,a) = \begin{cases} e^{-\gamma t}\dfrac{\Pi_\tau(a)}{\Pi_\tau(a-t)}p(0,a-t), & 0 \le t \le a, \\ \\ e^{-\gamma a}\Pi_\tau(a)p(t-a,0), & t > a, \end{cases} \tag{3.6}$$

avec

$$\Pi_\tau(a) := \exp\left(-\int_0^a d_\tau(s)\mathrm{d}s\right), \ \ 0 < a < \tau.$$

Posons

$$D_\tau(a) := d_\tau(a)\Pi_\tau(a), \ \ 0 < a < \tau.$$

On peut vérifier que $a \mapsto D_\tau(a)$ représente une densité de probabilité

$$\int_0^\tau D_\tau(a)\mathrm{d}a = 1.$$

Soient $u(t) = p(t,0)$ les nouvelles cellules qui entrent en prolifération et

$$P(t) = \int_0^\tau p(t,a)\mathrm{d}a,$$

la population totale des cellules en phase de prolifération. Intégrons le système (3.2) par rapport à l'âge (rappelons que $a > 0$ dans la phase de repos et $0 < a < \tau$ dans la phase de

prolifération) et en utilisant les conditions de bords, on obtient le système suivant

$$\left\{\begin{array}{rcl} N'(t) &=& -\left(\delta+\beta\left(N(t)\right)\right)N(t) \\ && +2(1-K)\times\left\{\begin{array}{ll} \displaystyle\int_0^t e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a+\int_t^\tau e^{-\gamma t}\frac{D_\tau(a)}{\Pi_\tau(a-t)}p_0(a-t)\mathrm{d}a, & t<\tau, \\ \displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a, & t>\tau, \end{array}\right. \\ P'(t) &=& -\gamma P(t)+\beta\left(N(t)\right)N(t) \\ && -(1-2K)\times\left\{\begin{array}{ll} \displaystyle\int_0^t e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a+\int_t^\tau e^{-\gamma t}\frac{D_\tau(a)}{\Pi_\tau(a-t)}p_0(a-t)\mathrm{d}a, & t<\tau, \\ \displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a, & t>\tau, \end{array}\right. \\ u(t) &=& \beta(N(t))N(t) \\ && +2K\times\left\{\begin{array}{ll} \displaystyle\int_0^t e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a+\int_t^\tau e^{-\gamma t}\frac{D_\tau(a)}{\Pi_\tau(a-t)}p_0(a-t)\mathrm{d}a, & t<\tau, \\ \displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a, & t>\tau, \end{array}\right. \end{array}\right. \tag{3.7}$$

De plus, les conditions initiales sont données par

$$N(0)=N_0:=\int_0^{+\infty}n_0(a)\mathrm{d}a \ \text{ et } \ P(0)=P_0:=\int_0^\tau p_0(a)\mathrm{d}a.$$

On pose, pour $t\in[-\tau,0]$,

$$\phi(t):=\frac{e^{-\gamma t}}{\Pi_\tau(-t)}p_0(-t). \tag{3.8}$$

Alors, on peut réécrire le système (3.7), pour $t>0$, sous la forme

$$\left\{\begin{array}{l} N'(t)=-\left(\delta+\beta\left(N(t)\right)\right)N(t)+2(1-K)\displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a, \\ P'(t)=-\gamma P(t)+\beta\left(N(t)\right)N(t)-(1-2K)\displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a, \\ u(t)=\beta(N(t))N(t)+2K\displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a, \end{array}\right. \tag{3.9}$$

avec les conditions initiales

$$N(0)=N_0,\quad P(0)=P_0\quad\text{et}\quad u(t)=\phi(t)\ \text{ pour }\ -\tau\le t\le 0.$$

Les expressions (3.6) et (3.8) nous permettent d'écrire

$$P(t) = \int_0^\tau e^{-\gamma a}\Pi_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a, \;\; t \geq 0.$$

Puisque $N$ et $u$ ne dépendent pas de $P$, on peut se concentrer sur l'étude du système suivant

$$\begin{cases} N'(t) = -\left(\delta + \beta\left(N(t)\right)\right)N(t) + 2(1-K)\displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a, \\ u(t) = \beta(N(t))N(t) + 2K\displaystyle\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a, \end{cases} \tag{3.10}$$

avec les conditions initiales données par

$$N(0) = N_0 \;\text{ et }\; u(t) = \phi(t) \;\text{ pour }\; -\tau \leq t \leq 0. \tag{3.11}$$

Le système (3.10) est formé d'une équation différentielle et d'une équation aux différences avec un retard distribué.

On suppose que $N_0 \geq 0$, $\phi$ une fonction continue positive sur $[-\tau, 0]$ et l'inégalité suivante

$$2K\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)\mathrm{d}a < 1. \tag{3.12}$$

Cette hypothèse et les hypothèses sur la fonction $\beta$ assurent l'existence et l'unicité des solutions de (3.10)-(3.11) et elles pourraient être obtenues de la même façon comme dans [59]. La proposition suivante montre que la solution du système (3.10)-(3.11) ne peut pas devenir négative pour des conditions initiales positives.

**Proposition 10.** *Toute solution* $(N, u)$ *du système* (3.10)-(3.11) *avec une condition initiale* $(N_0, \phi) \in \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+)$ *est telle que* $N \geq 0$ *et* $u \geq 0$.

*Démonstration.* La preuve de cette proposition se fait de manière similaire comme dans la preuve de la proposition 2 du chapitre 2. □

## 3.3 Stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial

Considérons l'équation aux différences linéaire et homogène suivante

$$u(t) = \mathcal{D}(u_t), \quad t \geq 0, \tag{3.13}$$

où $u_t \in C([-\tau, 0], \mathbb{R})$ est définie pour $t \geq 0$ et $u \in C([-\tau, +\infty), \mathbb{R})$, par $u_t(\theta) = u(t+\theta)$ pour $\theta \in [-\tau, 0]$ et l'opérateur $\mathcal{D}\colon C([-\tau, 0], \mathbb{R}) \to \mathbb{R}$ est donné par

$$\mathcal{D}(\psi) = 2K \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)\psi(-a)\mathrm{d}a.$$

Remarquons que la condition (3.12) est équivalente à

$$\|\mathcal{D}\| := \sup_{\|\psi\| \leq 1} |\mathcal{D}(\psi)| < 1, \tag{3.14}$$

avec $\|\psi\| = \sup_{\theta \in [-\tau, 0]} |\psi(\theta)|$. La condition (3.14) signifie que la solution nulle de l'équation aux différences (3.13) est globalement asymptotiquement stable (voir Théorème 3.5, page 275 de [62]).

La seconde équation de (3.10) a la forme suivante

$$u(t) - \mathcal{D}(u_t) = \beta(N(t))N(t), \;\; t > 0. \tag{3.15}$$

On pose

$$\nu_\gamma(\tau) = \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)\mathrm{d}a. \tag{3.16}$$

Donc, l'inégalité (3.12) (ou (3.14)) devient

$$2K\nu_\gamma(\tau) < 1. \tag{3.17}$$

Comme cela a été annoncé auparavant, nous étudions la stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial en utilisant la technique de Lyapunov-Krasovskii et la notion d'"input-to-state stability (ISS)" du système (3.10) (voir Définition 1 au chapitre 2).

Le lemme suivant donne l'inégalité fondamentale qui permet d'avoir la propriété ISS du système (3.10).

**Lemme 4.** *Soit $(N, u)$ la solution du système (3.10) associée à la condition initiale $(N_0, \phi) \in \mathbb{R} \times C([-\tau, 0], \mathbb{R})$. Alors, pour tout $t > 0$,*

$$\begin{aligned} |u(t)| &\leq C\left[\|\phi\| e^{-\rho t} + \sup_{0 \leq s \leq t} |\beta(N(s))N(s)|\right], \\ &\leq C\left[\|\phi\| e^{-\rho t} + \beta_0 \sup_{0 \leq s \leq t} |N(s)|\right], \end{aligned} \tag{3.18}$$

*avec $\rho > 0$, $C > 0$, $\|\phi\| = \sup_{\theta \in [-\tau, 0]} |\phi(\theta)|$ et $\beta_0 := \beta(0) = \max_{x \geq 0} \beta(x)$.*

*Démonstration.* La preuve de ce résultat se trouve dans la page 275 de [62]. □

On établit aussi le lemme suivant

**Lemme 5.** *Soit* $(N(t), u(t))$ *la solution de* (3.10). *Alors,* $\lim_{t\to+\infty} u(t) = 0$ *si et seulement si*

$$\lim_{t\to+\infty} \beta(N(t))N(t) = 0.$$

*Démonstration.* La preuve de ce résultat est basée sur l'équation (3.15), les inégalités (3.18) et le lemme 3.5 de [38]. □

Remarquons que quand $\beta : \mathbb{R}^+ \mapsto \mathbb{R}^+$ est une fonction de Hill (voir [76, 102, 103]), alors la seule possibilité d'avoir $\lim_{t\to+\infty} \beta(N(t))N(t) = 0$ est que

$$\lim_{t\to+\infty} N(t) = 0 \quad \text{ou} \quad \lim_{t\to+\infty} N(t) = +\infty.$$

Nous énonçons maintenant le théorème qui établi la stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial de (3.10) ainsi que son instabilité.

**Théorème 6.** $(i)$ *Supposons que* $\delta > 0$ *et que*

$$\frac{\delta}{\beta_0} > \frac{2\nu_\gamma(\tau) - 1}{1 - 2K\nu_\gamma(\tau)}. \tag{3.19}$$

*Alors, l'équilibre trivial de* (3.10) *est globalement asymptotiquement stable.*
$(ii)$ *Supposons que*

$$\frac{\delta}{\beta_0} < \frac{2\nu_\gamma(\tau) - 1}{1 - 2K\nu_\gamma(\tau)}. \tag{3.20}$$

*Alors, le système* (3.10) *n'admet pas de solution qui tend vers zéro.*

*Démonstration.* $(i)$ Nous considérons la fonctionnelle suivante

$$\begin{aligned} V : \mathbb{R}^+ \times C([-\tau, 0], \mathbb{R}^+) &\to \mathbb{R}^+, \\ (N_0, \phi) &\mapsto V(N_0, \phi), \end{aligned}$$

définie par

$$V(N_0, \phi) = N_0 + \frac{2(1-K)}{1 - 2K\nu_\gamma(\tau)} \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \int_{-a}^0 \phi(\theta) \mathrm{d}\theta \mathrm{d}a.$$

Il n'est pas difficile d'établir la condition suivante

$$N_0 \leq V(N_0, \phi) \leq \vartheta\left(\|(N_0, \phi)\|\right),$$

avec $\|(N_0,\phi)\| := \max\{|N_0|, \|\phi\|\}$ et

$$\vartheta(x) = \left(1 + \frac{2(1-K)\tau\nu_\gamma(\tau)}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\right)x, \;\; x \geq 0.$$

Soit $(N,u)$ la solution de (3.10). On a

$$V(N(t),u_t) = N(t) + \frac{2(1-K)}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)\int_{t-a}^t u(\theta)\mathrm{d}\theta\mathrm{d}a.$$

La fonction $t \mapsto V(N(t),u_t)$ est dérivable sur $(0,+\infty)$ et satisfait

$$\frac{d}{dt}V(N(t),u_t) = N'(t) + \frac{2(1-K)}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)[u(t)-u(t-a)]\mathrm{d}a.$$

Donc, en utilisant (3.10) on peut vérifier que

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}V(N(t),u_t) &= -(\delta+\beta(N(t)))N(t) + 2(1-K)\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a \\ &\quad + \frac{2(1-K)}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)\left[\beta(N(t))N(t)+\mathcal{D}(u_t)\right]\mathrm{d}a \\ &\quad - \frac{2(1-K)}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a.\end{aligned}$$

Par la suite, on a

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}V(N(t),u_t) &= -\left(\delta - \frac{2\nu_\gamma(\tau)-1}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\beta(N(t))\right)N(t) \\ &\quad + 2(1-K)\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a \\ &\quad + \frac{4K(1-K)\nu_\gamma(\tau)}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a \\ &\quad - \frac{2(1-K)}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\int_0^\tau e^{-\gamma a}D_\tau(a)u(t-a)\mathrm{d}a.\end{aligned}$$

Donc,

$$\frac{d}{dt}V(N(t),u_t) = -\left(\delta - \frac{2\nu_\gamma(\tau)-1}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\beta(N(t))\right)N(t).$$

Par conséquence,

$$\frac{d}{dt}V(N(t),u_t) = -w(N(t))N(t), \quad t>0,$$

avec

$$w(x) = \left(\delta - \frac{2\nu_\gamma(\tau) - 1}{1 - 2K\nu_\gamma(\tau)}\beta(x)\right), \text{ pour } x \geq 0.$$

On a deux cas à vérifier. Supposons que $2\nu_\gamma(\tau) > 1$. Puisque $\beta$ est décroissante, la condition (3.17) implique que la fonction $w$ est croissante sur $[0, +\infty)$. De plus, la condition (3.19) implique que $w(0) > 0$. Supposons que $2\nu_\gamma(\tau) \leq 1$. Alors la condition (3.19) est vérifiée et on a $w(x) \geq \delta > 0$ pour tout $x \geq 0$. On conclut que $V$ est une fonctionnelle de Lyapunov-Krasovskii. D'après le lemme 4, on obtient la stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial.

$(ii)$ On suppose maintenant que la condition (3.20) est satisfaite. Soit $(N, u)$ la solution de (3.10). Supposons par contradiction que $N(t) \to 0$ quand $t \to +\infty$. Comme la fonction $\beta$ est continue, on a $\beta(N(t)) \to \beta_0 := \beta(0)$ quand $t \to +\infty$. Donc, pour tout $\epsilon > 0$ il existe $A(\epsilon)$ tel que

$$\beta_0 - \epsilon < \beta(N(t)) \leq \beta_0, \quad t \geq A(\epsilon). \tag{3.21}$$

On fixe $0 < \epsilon < \beta_0$. Par intégration du système (3.10) sur $(A(\epsilon), +\infty)$, on obtient

$$\begin{cases} N(A(\epsilon)) = \displaystyle\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} [\delta + \beta(N(t))]\, N(t)\mathrm{d}t - 2(1-K)\int_{A(\epsilon)}^{+\infty}\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a)\mathrm{d}a\mathrm{d}t, \\ \displaystyle\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} u(t)\mathrm{d}t = \int_{A(\epsilon)}^{+\infty} \beta(N(t))N(t)\mathrm{d}t + 2K\int_{A(\epsilon)}^{+\infty}\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a)\mathrm{d}a\mathrm{d}t. \end{cases} \tag{3.22}$$

En appliquant le théorème de Fubini, on obtient

$$\begin{aligned} \int_{A(\epsilon)}^{+\infty}\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(t-a)\mathrm{d}a\mathrm{d}t &= \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) \int_{A(\epsilon)-a}^{+\infty} u(t)\mathrm{d}t\mathrm{d}a, \\ &\geq \nu_\gamma(\tau)\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} u(t)\mathrm{d}t. \end{aligned} \tag{3.23}$$

Par conséquent, la deuxième équation de (3.22) implique

$$\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} u(t)\mathrm{d}t \geq (\beta_0 - \epsilon)\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} N(t)\mathrm{d}t + 2K\nu_\gamma(\tau)\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} u(t)\mathrm{d}t.$$

De plus, en utilisant (3.17), on obtient

$$\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} u(t)\mathrm{d}t \geq \frac{\beta_0 - \epsilon}{1 - 2K\nu_\gamma(\tau)}\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} N(t)\mathrm{d}t. \tag{3.24}$$

On déduit de la première équation de (3.22) et de (3.24), que

$$\begin{aligned} N(A(\epsilon)) &\leq (\delta+\beta_0)\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} N(t)\mathrm{d}t - 2(1-K)\nu_\gamma(\tau)\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} u(t)\mathrm{d}t, \\ &\leq \left(\delta - \beta_0\frac{2\nu_\gamma(\tau)-1}{1-2K\nu_\gamma(\tau)} + \epsilon\frac{2(1-K)\nu_\gamma(\tau)}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\right)\int_{A(\epsilon)}^{+\infty} N(t)\mathrm{d}t. \end{aligned}$$

En utilisant la condition (3.20), on peut choisir $\epsilon \in (0, \beta_0)$ tel que $N(A(\epsilon)) < 0$. Cela conduit à une contradiction avec la positivité de la solution. On conclut que $N(t)$ ne tend pas vers zéro quand $t \to +\infty$. □

**Remarque 7.** *1. On peut appliquer le même raisonnement que dans la preuve du théorème 6-(i) pour obtenir la stabilité globale de l'équilibre trivial (mais pas la stabilité asymptotique globale) sous la condition*

$$\frac{\delta}{\beta_0} = \frac{2\nu_\gamma(\tau)-1}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}.$$

*Pour la définition de la stabilité globale, on peut consulter par exemple [62].*

2. *Si $\delta = 0$ et $\nu_\gamma(\tau) < 1/2$, alors (3.19) est vérifiée et l'équilibre trivial est globalement asymptotiquement stable.*
3. *Si $\delta = 0$ et $\nu_\gamma(\tau) > 1/2$, alors (3.20) est vérifiée et les solutions non triviales du système (3.10) ne tendent pas à zéro.*
4. *Même si la solution $N(t)$ ne tend pas vers zéro, $u(t)$ peut tendre vers zéro (par exemple, quand $N(t)$ tend vers l'infini et $\beta$ est une fonction de Hill).*

## 3.4 Existence de solutions non bornées

Nous considérons le cas spécial $\delta = 0$. On démontre dans la proposition suivante que la solution de (3.10) peut être non bornée sur $[0, +\infty)$.

**Proposition 11.** *Supposons que $\delta = 0$ et que*

$$2(1-K)\nu_\gamma(\tau) > 1. \tag{3.25}$$

*Soit $(N, u)$ la solution du système (3.10). Supposons qu'il existe $\overline{x} > 0$ tel que la fonction $x \mapsto \beta(x)x$ est décroissante pour $x \geq \overline{x}$. S'il existe $\overline{t} \geq 0$ tel que $N(\overline{t}) > \overline{x}$ et $N$ est croissante sur $[\overline{t}, \overline{t}+\tau]$. Alors, $N$ est croissante sur $[\overline{t}, +\infty)$ et $\lim_{t\to+\infty} N(t) = +\infty$.*

*Démonstration.* Soit $a \in [0, \tau]$. On a $\overline{x} < N(\overline{t}) \leq N(\overline{t}+\tau-a) \leq N(\overline{t}+\tau)$. Alors, il s'ensuit

que $\beta(N(\bar{t}+\tau))N(\bar{t}+\tau) \leq \beta(N(\bar{t}+\tau-a))N(\bar{t}+\tau-a)$. Donc,

$$\begin{aligned} N'(\bar{t}+\tau) &= -\beta(N(\bar{t}+\tau))N(\bar{t}+\tau) + 2(1-K)\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(\bar{t}+\tau-a)\mathrm{d}a, \\ &= -\beta(N(\bar{t}+\tau))N(\bar{t}+\tau) \\ &\quad +2(1-K)\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)\beta(N(\bar{t}+\tau-a))N(\bar{t}+\tau-a)\mathrm{d}a \\ &\quad +4K(1-K)\int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)\int_0^\tau e^{-\gamma s} D_\tau(s) u(\bar{t}+\tau-a-s)\mathrm{d}s\mathrm{d}a, \\ &\geq (2(1-K)\nu_\gamma(\tau)-1)\,\beta(N(\bar{t}+\tau))N(\bar{t}+\tau), \\ &> 0. \end{aligned}$$

Par conséquent, $N$ est croissante sur $[\bar{t}, T]$ pour $T > \bar{t}+\tau$. Supposons par l'absurde qu'il existe un $T > \bar{t}+\tau$ tel que $N'(T) = 0$ et $N'(t) > 0$ pour tout $t \in [\bar{t}, T)$. Alors, $\overline{x} < N(\bar{t}+\tau) < N(T)$. On répète la même procédure que ci-dessus et on obtient

$$0 = N'(T) \geq (2(1-K)\nu_\gamma(\tau)-1)\,\beta(N(T))N(T) > 0.$$

Cela conduit à une contradiction. Donc, $N$ est croissante sur $[\bar{t}, +\infty)$. On suppose par contradiction que la solution $N$ est bornée sur $[\bar{t}, +\infty)$. On obtient que $L := \lim_{t\to+\infty} N(t)$ existe. Comme $N$ est une fonction croissante sur $[\bar{t}, +\infty)$, on a $\lim_{t\to+\infty} N'(t) = 0$. En faisant tendre $t$ vers l'infini dans les deux membres du système (3.10), on obtient

$$\beta(L)L\left(\frac{2\nu_\gamma(\tau)-1}{1-2K\nu_\gamma(\tau)}\right) = 0.$$

D'où $L = 0$. Cela contredit l'hypothèse de départ. On conclut que $\lim\limits_{t\to+\infty} N(t) = +\infty$. □

**Remarque 8.** *Le terme* $2(1-K)\nu_\gamma(\tau)$ *dans la condition* (3.25) *représente la portion des cellules divisées qui entrent dans la phase de repos. La condition* (3.25) *suppose que cette quantité soit plus grande que* 1. *Dans ce cas, on s'attend à avoir* $\lim_{t\to+\infty} N(t) = +\infty$.

Dans la proposition suivante, on construit des fonctions initiales $n_0, p_0$ telles que les fonctions initiales $N_0$ et $\phi$ du système (3.10) vérifient les hypothèses de la proposition 11. L'hypothèse sur la fonction $x \mapsto \beta(x)x$ est vérifiée quand $\beta$ est donnée par la fonction de Hill. En effet, pour la valeur

$$\overline{x} = \frac{\theta}{(\alpha-1)^{1/\alpha}},$$

la fonction $\beta(x)x$ est croissante si $x \leq \overline{x}$ et décroissante si $x > \overline{x}$.

**Proposition 12.** *Supposons que $\delta = 0$ et que la condition* (3.25) *est vérifiée. Soit une valeur $v \geq \overline{x}$ fixée avec $\overline{x} > 0$ définie comme dans la proposition 11. Considérons la condition initiale suivante*

$$\begin{cases} n_0(a) = \exp\left(-\dfrac{a}{v}\right), & a > 0, \\ \\ p_0(a) = e^{-\gamma a}\Pi_\tau(a)\beta(v)v, & 0 < a < \tau. \end{cases}$$

*Alors, $N$ est une fonction croissante sur $[0, +\infty)$ et $\lim\limits_{t\to+\infty} N(t) = +\infty$.*

*Démonstration.* Il est clair que $N(0) = \displaystyle\int_0^{+\infty} \exp\left(-\frac{a}{v}\right) \mathrm{d}a = v > \overline{x}$ et que la fonction initiale $\phi$ est donnée par

$$\phi(t) = \frac{e^{-\gamma t}}{\Pi_\tau(-t)} p_0(-t) = \beta(v)v, \quad t \in [-\tau, 0].$$

Le système (3.7) implique

$$\begin{aligned} N'(0) &= -\beta\left(N(0)\right) N(0) + 2(1-K) \int_0^\tau \frac{D_\tau(a)}{\Pi_\tau(a)} p_0(a)\mathrm{d}a, \\ &= -\beta\left(N(0)\right) N(0) + 2(1-K)\beta(v)v \int_0^\tau e^{-\gamma a} D_\tau(a)\mathrm{d}a, \\ &= -\beta\left(N(0)\right) N(0) + 2(1-K)\nu_\gamma(\tau)\beta(v)v. \end{aligned} \tag{3.26}$$

Donc,

$$\begin{aligned} N'(0) &= \left(2(1-K)\nu_\gamma(\tau) - 1\right)\beta(v)v, \\ &> 0. \end{aligned}$$

Par conséquent, $N$ est croissante sur $[0, \eta]$ pour un $\eta \in (0, \tau]$. Supposons par l'absurde qu'il existe $\eta \in (0, \tau]$ tel que $N'(\eta) = 0$ et $N'(t) > 0$ pour $t \in [0, \eta)$. Le système (3.7) implique que

$$\begin{aligned} 0 = N'(\eta) \geq\ & -\beta\left(N(\eta)\right) N(\eta) + 2(1-K) \int_0^\eta e^{-\gamma a} D_\tau(a) u(\eta - a)\mathrm{d}a \\ & + 2(1-K) \int_\eta^\tau e^{-\gamma\eta} \frac{D_\tau(a)}{\Pi_\tau(a-\eta)} p_0(a-\eta)\mathrm{d}a. \end{aligned}$$

L'équation de $u$ dans le système (3.7) implique que

$$u(\eta - a) \geq \beta(N(\eta - a))N(\eta - a), \qquad a \in (0, \eta).$$

Donc,

$$\begin{aligned} 0 = N'(\eta) \quad &\geq \quad -\beta\left(N(\eta)\right) N(\eta) + 2(1-K)\int_0^{\eta} e^{-\gamma a} D_\tau(a)\beta(N(\eta-a))N(\eta-a)\mathrm{d}a \\ &\quad +2(1-K)\int_{\eta}^{\tau} e^{-\gamma a} D_\tau(a)\beta(v)v\mathrm{d}a. \end{aligned}$$

De plus, pour $a \in (0,\eta)$, on a $N(\eta) > N(\eta-a) > N(0) = v \geq \overline{x}$. Donc, pour $a \in (0,\eta)$, $\beta(N(\eta))N(\eta) < \beta(N(\eta-a))N(\eta-a) < \beta(v)v$ Par conséquent,

$$0 = N'(\eta) \quad > \quad (2(1-K)\nu_\gamma(\tau) - 1)\beta\left(N(\eta)\right) N(\eta).$$

Ce qui contredit l'hypothèse (3.25). Il en résulte que $N$ est une fonction croissante sur $[0,\tau]$. Par une application directe de la proposition 11, on conclut le résultat. □

On note que les fonctions $n_0$ et $p_0$ de la proposition précédente satisfont l'hypothèse (3.4). Par contre, elles ne vérifient pas la condition de compatibilité (3.5). En effet, (3.4) est suffisante pour fournir une solution du système (3.10)-(3.11).

**Remarque 9.** *Considérons une solution* $(N,u)$ *de* (3.10)-(3.11)*, alors on peut construire une solution de* (3.2)*. En effet, sous les conditions* (3.4) *et* (3.5)*, on procède comme dans le théorème* 4.2*, page* 15 *et le théorème* 2.3*, page* 51 *de [66], pour prouver qu'un couple de fonctions* $(n,p)$ *définies par*

$$n(t,a) = \begin{cases} n_0(a-t)\exp\left(-\displaystyle\int_0^t \left(\delta + \beta(N(s))\right)\mathrm{d}s\right), & 0 < t \leq a, \\ 2(1-K)\left(\displaystyle\int_0^{\tau} e^{-\gamma s} D_\tau(s)u(t-a-s)\mathrm{d}s\right)\exp\left(-\displaystyle\int_{t-a}^t \left(\delta + \beta(N(s))\right)\mathrm{d}s\right), & t > a, \end{cases}$$

*et*

$$p(t,a) = \begin{cases} e^{-\gamma t}\dfrac{\Pi_\tau(a)}{\Pi_\tau(a-t)}p_0(a-t), & 0 < t \leq a, \\ e^{-\gamma a}\Pi_\tau(a)u(t-a), & t > a, \end{cases}$$

*satisfait le système* (3.2).

## 3.5 Discussion

Dans ce chapitre, nous avons proposé et analysé un système d'équations aux dérivées partielles structuré en âge décrivant la dynamique des CSHs. Nous avons pris en compte le

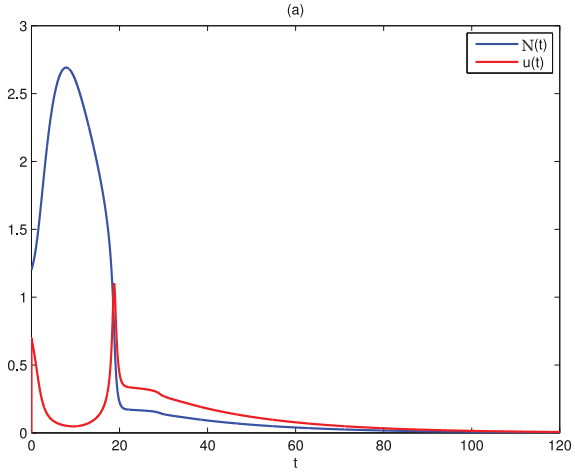



FIGURE 3.1: Stabilité asymptotique globale de l'équilibre trivial.

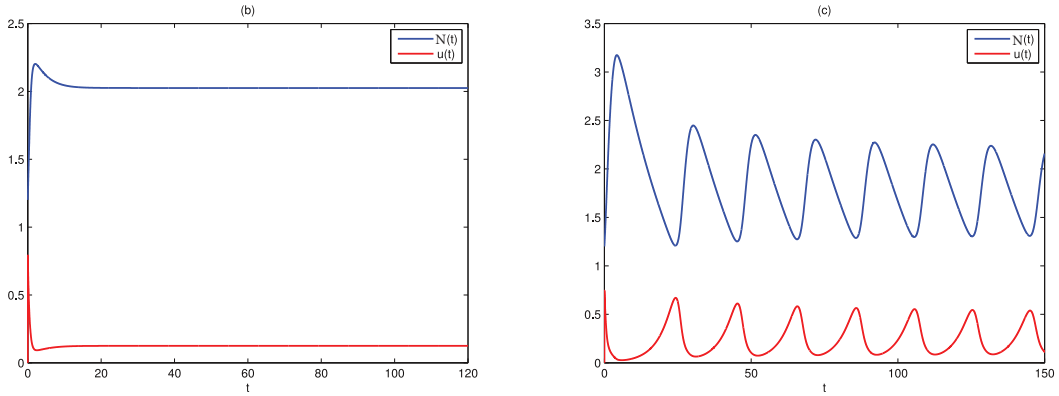



FIGURE 3.2: Deux simulations montrent la stabilité de l'équilibre positif et l'existence d'une solution périodique.

fait qu'un cycle cellulaire a deux phases : une phase de repos ou une phase de prolifération. Nous avons fait la différence entre les cellules qui après leurs division entrent directement dans la phase de repos et les cellules qui retournent à la phase de prolifération pour se diviser à nouveau. A notre connaissance, ses hypothèses n'ont jamais été prises en compte dans des modèles de la dynamique cellulaire. Nous avons de plus supposé que la durée du cycle cellulaire est distribuée suivant une fonction de densité. Nous avons concentré notre analyse mathématique sur le comportement de l'état d'équilibre trivial (stabilité asymptotique globale) et l'existence de solutions non bornées. Nous avons montré que le comportement du système est lié à la fois aux deux termes de prolifération courte et longue.

# Chapitre 4

# Modèle de population cellulaire structuré en âge et en espace dans un domaine non borné

Dans ce chapitre, nous modélisons une population de CSHs à l'aide d'un système structuré en âge et en espace. Comme dans les deux chapitres précédents, la population est divisée en deux sous-populations : une en phase de repos et une en phase de prolifération (voir Mackey [76]). Nous faisons encore la différence entre les cellules qui se divisent et entrent directement en phase de repos et les cellules qui se divisent et retournent en phase de prolifération. Nous prenons en compte la distribution spatiale pour représenter la dispersion des cellules. Nous considérons un domaine unidimensionnel non borné $\Omega = \mathbb{R}$. Dans ce cas, le modèle se réduit à un système couplé d'une équation de réaction-diffusion et d'une équation aux différences à retard. Nous donnons des résultats d'existence, d'unicité et de positivité des solutions. Par la suite, nous nous intéressons à l'existence de solutions de type fronts d'ondes (ondes progressives) reliant l'équilibre trivial à un équilibre positif uniforme en espace. Nous utilisons la technique d'itération monotone couplée avec la méthode des sur- et sous-solutions. Nous démontrons l'existence des ondes progressives de type front. Ce sont des solutions particulières invariantes par translation en espace. Ces solutions peuvent décrire des phénomènes de propagation et d'invasions.

Le présent chapitre est organisé comme suit : dans la section 4.1, nous proposons le système structuré en âge et en espace décrivant la dynamique des CSHs. La section 4.2 est consacrée à la réduction de ce modèle en un système non structuré en âge. Dans la section 4.3, nous étudions les propriétés des solutions telles que l'existence, l'unicité et la positivité. La section 4.4 qui est l'objectif principal de ce chapitre, est consacrée à l'étude de l'existence d'ondes progressives de type front. Une vitesse minimale est établie. Dans la section 4.5, nous étudions, dans un cas particulier, le comportement de la vitesse minimale par rapport

aux paramètres du système. Nous donnons aussi des résultats de stabilité de ces ondes. Dans la section 4.6, nous effectuons des simulations numériques pour illustrer nos résultats théoriques.

## 4.1 Présentation du modèle

On note respectivement par $p(t,x,a)$ et $n(t,x,a)$ les densités des CSHs dans la phase de prolifération et de repos. La variable $t \geq 0$ représente le temps, $a \geq 0$ est l'âge des cellules dans chaque compartiment et $x \in \Omega = \mathbb{R}$ est la variable d'espace.

Dans ce chapitre, nous supposons que $\delta$ et $\beta$ sont des fonctions de la population totale des cellules en phase de repos

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

On note $d_1, d_2 > 0$ les taux de diffusion des cellules en phase de repos et en phase de prolifération. On impose les hypothèses suivantes sur $\beta$ et $\delta$.

$$\text{La fonction } N \mapsto \beta(N) \text{ est continuement différentiable sur } \mathbb{R} \text{ et strictement décroissante sur } \mathbb{R}^+ \text{ avec } \lim_{N\to+\infty} \beta(N) = 0. \tag{4.1}$$

$$\text{La fonction } N \mapsto \delta(N) \text{ est continuement différentiable sur } \mathbb{R} \text{ et strictement croissante sur } \mathbb{R}^+. \tag{4.2}$$

Un exemple de fonction $\beta$ est une fonction de Hill (voir [76, 77, 102, 103]). On peut choisir comme exemple pour la fonction $\delta$, l'expression suivante

$$\delta(N) = \hat{\delta} N^{\kappa}, \quad \hat{\delta} > 0 \quad \text{et} \quad \kappa \geq 1. \tag{4.3}$$

L'évolution de la population des CSHs est décrite par le système d'équations aux dérivées partielles structuré en âge et en espace suivant

$$\begin{cases} \dfrac{\partial n}{\partial t} + \dfrac{\partial n}{\partial a} &= d_1 \dfrac{\partial^2 n}{\partial x^2} - (\delta(N(t,x)) + \beta(N(t,x)))n, \quad a > 0, \\ \dfrac{\partial p}{\partial t} + \dfrac{\partial p}{\partial a} &= d_2 \dfrac{\partial^2 p}{\partial x^2} - \gamma p, \qquad\qquad\qquad\qquad 0 < a < r. \end{cases} \tag{4.4}$$

Ce système est complété, pour $t > 0$ et $x \in \mathbb{R}$, par des conditions de bord

$$\begin{cases} n(t,x,0) &= 2(1-K)p(t,x,r), \\ p(t,x,0) &= \beta(N(t,x))N(t,x) + 2Kp(t,x,r), \\ n(t,x,+\infty) &= 0, \end{cases} \tag{4.5}$$

et des conditions initiales

$$\begin{cases} n(0,x,a) &= n_0(x,a), \quad a > 0, \\ p(0,x,a) &= p_0(x,a), \quad 0 < a < r. \end{cases} \tag{4.6}$$

Les conditions aux limites spatiales sont

$$|n(t,\pm\infty,a)| < +\infty,\ t \geq 0,\ a \geq 0 \quad \text{et} \quad |p(t,\pm\infty,a)| < +\infty,\ t \geq 0,\ 0 \leq a \leq r.$$

## 4.2 Réduction à un système couplé d'équation de réaction-diffusion et d'équation aux différences à retard

Soit $X = BUC(\mathbb{R},\mathbb{R})$ l'espace de Banach des fonctions uniformément continues et bornées de $\mathbb{R}$ dans $\mathbb{R}$ avec la norme usuelle du sup définie par $|\phi|_X = \sup_{x\in\mathbb{R}} |\phi(x)|$ et $X^+ = \{\phi \in X : \phi(x) \geq 0, \text{ pour tout } x \in \mathbb{R}\}$. $X$ est un espace de Banach ordonné par le cône fermé $X^+$. Considérons l'équation de la chaleur suivante

$$\begin{cases} \dfrac{\partial w(t,x)}{\partial t} &= d_i \dfrac{\partial^2 w(t,x)}{\partial x^2}, \quad t > 0,\ x \in \mathbb{R}, \\ w(0,x) &= w_0(x), \qquad\qquad x \in \mathbb{R}, \end{cases} \tag{4.7}$$

avec $i = 1, 2$ et $w_0 \in X$. La solution $w(t,x)$ de (4.7) peut-être exprimée en terme de la fonction de Green

$$\Gamma_i(t,x) = \frac{1}{2\sqrt{d_i \pi t}} \exp\left(-\frac{x^2}{4d_i t}\right), \quad t > 0,\ x \in \mathbb{R}.$$

Plus précisément,

$$w(t,x) = \int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma_i(t, x-y) w_0(y) dy, \quad t > 0,\ x \in \mathbb{R},$$

avec

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma_i(t,x)dx = 1, \quad t > 0. \tag{4.8}$$

Il est important de remarquer que la solution de (4.7) est bien définie pour une condition initiale donnée dans l'espace $X$. De plus, si on pose

$$(T_i(t)w_0)(x) := \int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma_i(t, x-y)w_0(y)dy, \quad t > 0,\ x \in \mathbb{R}, \tag{4.9}$$

alors $T_i(t)\colon X \to X$ est un semi-groupe analytique avec $T_i(t)X^+ \subset X^+$, pour tout $t \geq 0$ (voir [130]).

En intégrant la première équation du système (4.4) par rapport à l'âge et en utilisant la première condition au bord de (4.5) et le fait que $\lim_{a\to+\infty} n(t,x,a) = 0$, on obtient

$$\frac{\partial N(t,x)}{\partial t} = d_1\frac{\partial^2 N(t,x)}{\partial x^2} - (\delta(N(t,x)) + \beta(N(t,x)))N(t,x) + 2(1-K)p(t,x,r).$$

La méthode des caractéristiques utilisée pour la seconde équation du système (4.4) permet d'avoir une équation indépendante de $p$. Soit $a = t + s$ avec $s \in \mathbb{R}$ et posons $w_s(t,x) = p(t,x,t+s)$ pour $t > t_0 \colon = \max\{0, -s\}$. Alors, l'équation en $p$ devient

$$\begin{cases} \dfrac{\partial w_s(t,x)}{\partial t} &= d_2\dfrac{\partial^2 w_s(t,x)}{\partial x^2} - \gamma w_s(t,x), \\ w_s(t_0,x) &= p(t_0,x,t_0+s). \end{cases}$$

Nous pouvons résoudre ce système en utilisant la transformé de Fourier (on a une équation de la chaleur avec perturbation linéaire). En utilisant la fonction de Green, on obtient

$$w_s(t,x) = e^{-\gamma(t-t_0)}\int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma_2(t-t_0, x-y)w_s(t_0,y)dy, \quad t > t_0 \quad x \in \mathbb{R}.$$

Cette dernière implique la formulation suivante

$$p(t,x,r) = \begin{cases} e^{-\gamma t}\displaystyle\int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma_2(t, x-y)p_0(y, r-t)dy, & t \leq r, \\ e^{-\gamma r}\displaystyle\int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma_2(r, x-y)p(t-r, y, 0)dy, & t > r. \end{cases}$$

On s'intéresse dans ce chapitre au comportement asymptotique des solutions, on peut supposer que $t > r$. On fait une translation des conditions initiales de telle sorte qu'elles soient définies sur le domaine $[-r, 0] \times \mathbb{R}$. On pose $u(t,x) = p(t,x,0)$, pour $t > 0$ et $x \in \mathbb{R}$. On se concentre sur l'étude du système suivant, pour $t > 0$ et $x \in \mathbb{R}$,

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N(t,x)}{\partial t} = d_1 \dfrac{\partial^2 N(t,x)}{\partial x^2} - (\delta(N(t,x)) + \beta(N(t,x)))N(t,x) \\ \qquad\qquad +2(1-K)e^{-\gamma r}\displaystyle\int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma_2(r, x-y)u(t-r,y)dy, \\ u(t,x) = \beta(N(t,x))N(t,x) + 2Ke^{-\gamma r}\displaystyle\int_{-\infty}^{+\infty} \Gamma_2(r,x-y)u(t-r,y)dy, \end{cases} \tag{4.10}$$

avec la condition initiale donnée par

$$N(0,x) = N_0(x) \quad \text{et} \quad u(\theta,x) = u_0(\theta,x), \quad \text{pour } \theta \in [-r,0],\ x \in \mathbb{R}.$$

## 4.3 Existence, unicité, positivité et bornitude des solutions

L'existence et l'unicité des solutions pour le système (4.10) peuvent être obtenues par la méthode des pas sur chaque intervalle $[kr,(k+1)r]$ pour $k = 0,1,\ldots$. Cependant, la question de la régularité des solutions se pose. Une autre technique que nous utilisons ici est de procéder par la construction de deux suites monotones de sous- et sur-solutions qui convergent vers l'unique solution de (4.10). Nous établissons d'abord la positivité et l'unicité de la solution $(N(t,x),u(t,x))$ de (4.10).

Considérons l'espace de Banach $C := C([-r,0],X)$ des fonctions continues de $[-r,0]$ à valeur dans $X$ avec la norme classique $\|\phi\| = \max_{s\in[-r,0]} |\phi(s)|_X$ et le cône fermé $C^+ = C([-r,0],X^+)$. On identifie les fonctions $N,u : [0,b)\times\mathbb{R} \to \mathbb{R},\ b>0$, (respectivement, $u_0 : [-r,0]\times\mathbb{R}\to\mathbb{R}$) comme fonctions de $[0,b)$ (respectivement, $[-r,0]$) à valeur dans $X$, par $N(t)(x) = N(t,x),\ u(t)(x) = u(t,x)$ (respectivement, $u_0(\theta)(x) = u_0(\theta,x)$).

Considérons les fonctions non linéaires $f,g : X \to X$ définies pour $v \in X$ et $x \in \mathbb{R}$ par

$$f(v)(x) = (\delta(v(x)) + \beta(v(x)))\, v(x) \quad \text{et} \quad g(v)(x) = \beta(v(x))v(x).$$

Les hypothèses (4.1) et (4.2) impliquent que les deux fonctions $f$ et $g$ sont continuements différentiables et satisfont la propriété

$$f(X^+) \subseteq X^+, \quad g(X^+) \subseteq X^+.$$

Donc le système (4.10) devient pour $t>0$,

$$\begin{cases} \dfrac{dN(t)}{dt} &= d_1\Delta N(t) - f(N(t)) + 2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)u(t-r), \\ u(t) &= g(N(t)) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)u(t-r), \end{cases} \tag{4.11}$$

avec la condition initiale

$$N(0) = N_0 \in X^+ \quad \text{et} \quad u(\theta) = u_0(\theta), \ \ \theta \in [-r, 0], \ \ u_0 \in C^+, \tag{4.12}$$

où $T_2$ est donné par l'expression (4.9). Une formulation intégrale (formule de la variation de la constante) de ce problème (4.10) (en terme du semi-groupe $T_1(t)$) est la suivante

$$\begin{cases} N(t) &= T_1(t)N_0 - \displaystyle\int_0^t T_1(t-s)f(N(s))ds \\ & \qquad +2(1-K)e^{-\gamma r}\displaystyle\int_0^t T_1(t-s)T_2(r)u(s-r)ds, \\ u(t) &= g(N(t)) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)u(t-r). \end{cases} \tag{4.13}$$

Les solutions de (4.13) sont appelées solutions faibles de (4.10) (ou par équivalence de (4.11)). Puisque le semi-groupe $(T_1(t))_{t\geq 0}$ est analytique, de telles solutions sont des solutions classiques de (4.10) (ou de (4.11)) (voir Corollaire 2.5 Page 50 de [130]). Par conséquent, les systèmes (4.10) (ou (4.11)) et (4.13) sont équivalents.

L'unicité des solutions bornées est donnée par la proposition suivante.

**Proposition 13.** *Supposons que les hypothèses* (4.1) *et* (4.2) *sont satisfaites. Alors, pour toute condition initiale* $(N_0, u_0) \in X \times C$*, le système* (4.13) *admet au plus une solution bornée.*

*Démonstration.* Puisque les fonctions $\beta$ et $\delta$ sont continuements différentiables, alors les fonctions $f$ et $g$ le sont aussi. Considérons $(N^1, u^1)$ et $(N^2, u^2)$ deux solutions bornées de (4.13) définie sur un intervalle $[0, b)$, $b > 0$, avec la même condition initiale $(N_0, u_0) \in X \times C$. On pose $N = N^1 - N^2$ et $u = u^1 - u^2$. Alors, (4.13) implique

$$\begin{cases} N(t) &= -\displaystyle\int_0^t T_1(t-s)\left(f(N^1(s)) - f(N^2(s))\right)ds \\ & \qquad +2(1-K)e^{-\gamma r}\displaystyle\int_0^t T_1(t-s)T_2(r)u(s-r)ds, \\ u(t) &= g(N^1(t)) - g(N^2(t)) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)u(t-r). \end{cases}$$

Soit $n = \lfloor b/r \rfloor$. On décompose l'intervalle $[0, b)$ en union de sous-intervalles $[0, r] \cup [r, 2r] \cup \ldots \cup [nr, b)$ et on procède par étape sur chaque partie. Soit $t \in [0, r]$. Alors, pour tout

$s \in [0,t]$, on a $u(s-r)=0$. Donc,

$$\begin{cases} N(t) &= -\displaystyle\int_0^t T_1(t-s)\Big(f(N^1(s))-f(N^2(s))\Big)\,ds, \\ u(t) &= g(N^1(t))-g(N^2(t)). \end{cases}$$

Comme $N^1$ et $N^2$ sont bornées, il existe $R>0$ tel que $|N^1(s)|_X, |N^2(s)|_X < R$ pour tout $s \in [0,r]$. Par la continuité de $\beta'$ et $\delta'$, il existe $L_R>0$ tel que

$$\begin{cases} |f(N^1(s))-f(N^2(s))|_X &\leq L_R|N^1(s)-N^2(s)|_X &= L_R|N(s)|_X, \\ |g(N^1(s))-g(N^2(s))|_X &\leq L_R|N^1(s)-N^2(s)|_X &= L_R|N(s)|_X. \end{cases}$$

D'autre part, on a $|T_1(t)\phi|_X \leq |\phi|_X$ pour tout $t \geq 0$ et $\phi \in X$. Par conséquent, on obtient

$$|N(t)|_X \leq L_R\int_0^t |N(s)|_X ds \quad \text{et} \quad |u(t)|_X \leq L_R|N(t)|_X, \quad t \in [0,r].$$

En utilisant le lemme de Gronwall, on conclut que $N(t)(x)=u(t)(x)=0$, pour tout $t \in [0,r]$ et $x \in \mathbb{R}$. On répète les mêmes arguments sur chaque intervalle $[kr,(k+1)r]$, $k=1,2,...$, on conclut que $N(t)(x)=u(t)(x)=0$ pour tout $t \in [0,b)$ et $x \in \mathbb{R}$. □

Pour étudier la positivité des solutions du système (4.10), nous aurons besoin du principe du maximum pour des équations paraboliques dans un domaine non borné. Dans le théorème suivant, on rappelle le principe de maximum. Pour plus de détails, on peut consulter [100].

**Théorème 7.** *Soit $U$ une fonction définie sur $(0,T)\times\mathbb{R}$. Supposons que $U$ vérifie l'inégalité suivante*

$$\frac{\partial U}{\partial t} - d_1\frac{\partial^2 U}{\partial x^2} + h(t,x)U \geq 0,$$

*avec $h$ une fonction bornée sur $(0,T)\times\mathbb{R}$ telle que $h(t,x)\geq 0$. Supposons que $U$ satisfait la condition suivante*

$$\liminf_{R\to+\infty} e^{-\alpha R^2}\left[\min_{\substack{|x|=R\\ 0\leq t\leq T}} U(t,x)\right] \geq 0,$$

*pour une constante $\alpha$ strictement positive. Si $U(0,x)\geq 0$ pour $x\in\mathbb{R}$ alors $U(t,x)\geq 0$ pour $(t,x)\in(0,T)\times\mathbb{R}$.*

Nous avons alors le résultat suivant.

**Proposition 14.** *Supposons* (4.1) *et* (4.2). *Soit $(N_0,u_0)\in X^+\times C^+$ et $(N,u)$ une solution bornée de* (4.10) *pour la condition initiale $(N_0,u_0)$. Alors, $(N,u)$ est positive sur son*

*domaine d'existence.*

*Démonstration.* Soit $[0,b)$ l'intervalle d'existence de $(N,u)$. On pose $U(t)=e^{-\rho t}N(t)$ pour $\rho>0$. Alors, la première équation de (4.10) implique

$$\frac{dU(t)}{dt}=d_1\Delta U(t)-l_\rho(t)U(t)+2(1-K)e^{-\gamma r}e^{-\rho t}T_2(r)u(t-r),$$

avec $l_\rho(t)=\rho+[\delta(N(t))+\beta(N(t))]$ pour $t\in[0,b)$. Puisque $N$ est borné, on peut choisir $\rho>0$ assez grand de telle sorte que $l_\rho(t)\geq 0$ pour tout $t\in[0,b)$. On utilise ensuite une méthode itérative sur $[0,b)=[0,r]\cup[r,2r]\cup\ldots\cup[nr,b)$. Soit $t\in[0,r]$. Comme $t-r\in[-r,0]$, l'égalité ci-dessus devient

$$\begin{cases}\dfrac{dU(t)}{dt}-d_1\Delta U(t)+l_\rho(t)U(t)=2(1-K)e^{-\gamma r}e^{-\rho t}T_2(r)u_0(t-r)\geq 0, \quad t\in[0,r],\\ U(0)=N_0\geq 0.\end{cases}$$

Comme $l_\rho(t)\geq 0$, par le principe du maximum (Théorème 7) on obtient $U(t)\geq 0$ pour $t\in[0,r]$. Ce qui implique que $N(t,x)\geq 0$ pour tout $(t,x)\in[0,r]\times\mathbb{R}$. De plus, la deuxième équation de (4.10) conduit à avoir $u(t,x)\geq 0$ pour tout $(t,x)\in[0,r]\times\mathbb{R}$. On répète les mêmes arguments pour $t\in[kr,(k+1)r]$ avec $k=1,2,\ldots$. On obtient alors

$$N(t,x)\geq 0 \quad \text{et} \quad u(t,x)\geq 0, \quad \text{pour tout} \quad (t,x)\in[0,b)\times\mathbb{R}.$$

□

On revient à la question d'existence des solutions du système (4.10). On a besoin de définir la notion de sous- et sur-solutions de (4.10).

**Définition 2.** *Une paire de fonctions $(\overline{N},\overline{u})$ (respectivement, $(\underline{N},\underline{u})$) est appelée sur- (respectivement, sous-) solution de* (4.10) *sur $[0,b)$, $b>0$, si $\overline{N}$ (respectivement, $\underline{N}$) est $C^1$ pour $t\in(0,b)$, $C^2$ pour $x\in\mathbb{R}$, $\overline{u}$ (respectivement, $\underline{u}$) est dans $C([-r,b),X)$ vérifiant les inégalités suivantes*

$$\begin{cases}\dfrac{d\overline{N}(t)}{dt} & \geq & d_1\Delta\overline{N}(t)-f(\overline{N}(t))+2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}(t-r),\\ \overline{u}(t) & \geq & \beta(\underline{N}(t))\overline{N}(t)+2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}(t-r),\end{cases} \tag{4.14}$$

*et*

$$\begin{cases}\dfrac{d\underline{N}(t)}{dt} & \leq & d_1\Delta\underline{N}(t)-f(\underline{N}(t))+2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\underline{u}(t-r),\\ \underline{u}(t) & \leq & \beta(\overline{N}(t))\underline{N}(t)+2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\underline{u}(t-r).\end{cases} \tag{4.15}$$

Une sur- (respectivement, sous-) solution bornée $(\overline{N},\overline{u})$ (respectivement, $(\underline{N},\underline{u})$) de (4.10) satisfait la proposition suivante.

**Proposition 15.** *Supposons que* (4.1) *et* (4.2) *sont satisfaites. Soit* $(\overline{N},\overline{u})$ *(respectivement,* $(\underline{N},\underline{u})$*) une sur- (respectivement, sous-) solution positive et bornée de* (4.10) *sur* $[0,b)$*,* $b>0$*, telle que* $0\leq \underline{N}(0)\leq \overline{N}(0)$ *et* $0\leq \underline{u}(\theta)\leq \overline{u}(\theta)$*, pour* $-r\leq\theta\leq 0$*. Alors,* $0\leq \underline{N}(t)\leq \overline{N}(t)$ *et* $0\leq \underline{u}(t)\leq \overline{u}(t)$ *pour tout* $t\in[0,b)$*.*

*Démonstration.* On pose

$$N=\overline{N}-\underline{N},\ \text{ sur }\ [0,b)\times\mathbb{R}\quad\text{et}\quad u=\overline{u}-\underline{u},\ \text{ sur }\ [-r,b)\times\mathbb{R}.$$

On obtient les inégalités suivantes

$$\begin{cases}\dfrac{dN(t)}{dt}-d_1\Delta N(t)+f(\overline{N}(t))-f(\underline{N}(t))\geq 2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)u(t-r),\\[2ex] u(t)\geq \beta(\underline{N}(t))\overline{N}(t)-\beta(\overline{N}(t))\underline{N}(t)+2Ke^{-\gamma r}T_2(r)u(t-r),\end{cases}\tag{4.16}$$

avec $N(0)=\overline{N}(0)-\underline{N}(0)\geq 0$ et $u(t)=\overline{u}(t)-\underline{u}(t)\geq 0$, pour $t\in[-r,0]$. On utilise la même idée d'itération que dans la preuve de la proposition 14. Soit $t\in[0,r]$. Donc, $t-r\in[-r,0]$ et $u(t-r)=\overline{u}(t-r)-\underline{u}(t-r)\geq 0$. De plus, comme les deux fonctions $\beta$ et $\delta$ sont continuement différentiables, alors

$$f(\overline{N}(t))-f(\underline{N}(t))=f'\left((1-c(t))\overline{N}(t)+c(t)\underline{N}(t)\right)N(t),\quad t\in[0,r],$$

pour $c(t)\in[0,1]$ avec $f'(v)(x)=\left(\beta'(v(x))+\delta'(v(x))\right)v(x)+\beta(v(x))+\delta(v(x))$ pour $v\in X^+$ et $x\in\mathbb{R}$. Par conséquent,

$$\begin{cases}\dfrac{dN(t)}{dt}-d_1\Delta N(t)+f'\left(\nu(t)\right)N(t)\geq 0,\quad t\in[0,r],\\[2ex] N(0)\geq 0,\end{cases}\tag{4.17}$$

avec $\nu(t)=(1-c(t))\overline{N}(t)+c(t)\underline{N}(t)$, $t\in[0,r]$. Par la suite, comme dans la preuve de la proposition 14, on pose $U(t)=e^{-\rho t}N(t)$. Donc pour $\rho>0$ assez grand, on obtient que $U(t)\geq 0$ pour $t\in[0,r]$. Cela conduit à

$$N(t)=\overline{N}(t)-\underline{N}(t)\geq 0,\quad\text{pour } t\in[0,r].$$

Puisque $\overline{N}(t)\geq\underline{N}(t)$ pour $t\in[0,r]$, on a

$$\beta(\underline{N}(t))\overline{N}(t)-\beta(\overline{N}(t))\underline{N}(t)\ =\ \beta(\overline{N}(t))N(t)+\left[\beta(\underline{N}(t))-\beta(\overline{N}(t))\right]\overline{N}(t).$$

L'hypothèse (4.1) implique

$$\beta(\underline{N}(t))\overline{N}(t) - \beta(\overline{N}(t))\underline{N}(t) \geq \beta(\overline{N}(t))N(t).$$

Par conséquent, on obtient

$$u(t) \geq \beta(\overline{N}(t))N(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)u(t-r) \geq 0, \quad t \in [0, r].$$

C'est-à-dire

$$\underline{u}(t) \leq \overline{u}(t), \quad \text{pour } t \in [0, r].$$

On répète la même procédure sur les intervalles $[r, 2r]$, $[2r, 3r], \ldots$, et on conclut que

$$\underline{N}(t) \leq \overline{N}(t) \quad \text{et} \quad \underline{u}(t) \leq \overline{u}(t), \quad \text{pour } t \in [0, b).$$

□

Le prochain objectif est de démontrer l'existence des solutions de (4.10). La positivité et l'unicité découlent des résultats précédents.

**Théorème 8.** *Supposons que* (4.1) *et* (4.2) *sont satisfaites et soit* $(N_0, u_0) \in X^+ \times C^+$. *Supposons que le système* (4.10) *admet une sur-solution* $(\overline{N}, \overline{u})$ *et une sous-solution* $(\underline{N}, \underline{u})$ *définies sur* $[0, b)$, $b > 0$ *telles que* $(\overline{N}, \overline{u})$ *et* $(\underline{N}, \underline{u})$ *sont positives et bornées sur* $[0, b)$ *et vérifient* $0 \leq \underline{N}(0) \leq N_0 \leq \overline{N}(0)$ *et* $0 \leq \underline{u}(\theta) \leq u_0(\theta) \leq \overline{u}(\theta)$ *pour* $-r \leq \theta \leq 0$. *Alors, il existe une solution* $(N, u)$ *définie sur* $[0, b)$. *De plus,* $(N, u)$ *satisfait*

$$0 \leq \underline{N}(t) \leq N(t) \leq \overline{N}(t) \quad \textit{et} \quad 0 \leq \underline{u}(t) \leq u(t) \leq \overline{u}(t), \quad \textit{pour } t \in [0, b).$$

*Démonstration.* Tout d'abord, on a $(\underline{N}, \underline{u})$ et $(\overline{N}, \overline{u})$ bornées, alors il existe $R > 0$ tel que $0 \leq \underline{N}(t) \leq \overline{N}(t) \leq R$, pour tout $t \in [0, b)$. Comme $\beta'$ et $\delta'$ sont continues, il existe $L_R > 0$ tel que $-L_R \leq f'(\zeta) \leq L_R$ pour tout $0 \leq \zeta \leq R$. Maintenant, on définit deux suites $\{(\overline{N}^k, \overline{u}^k)\}_{k=1}^{+\infty}$ et $\{(\underline{N}^k, \underline{u}^k)\}_{k=1}^{+\infty}$ sur $[0, b)$ solutions des deux systèmes suivants

$$\begin{cases} \dfrac{d\overline{N}^k(t)}{dt} = d_1\Delta\overline{N}^k(t) - (\delta(\overline{N}^{k-1}(t)) + \beta(\overline{N}^{k-1}(t)))\overline{N}^k(t) + L_R(\overline{N}^{k-1}(t) - \overline{N}^k(t)) \\ \qquad\qquad +2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^{k-1}(t-r), \\ \overline{u}^k(t) = \beta(\underline{N}^{k-1}(t))\overline{N}^k(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^{k-1}(t-r), \end{cases} \tag{4.18}$$

et

$$\begin{cases} \dfrac{d\underline{N}^k(t)}{dt} = d_1\Delta\underline{N}^k(t) - (\delta(\underline{N}^{k-1}(t)) + \beta(\underline{N}^{k-1}(t)))\underline{N}^k(t) + L_R(\underline{N}^{k-1}(t) - \underline{N}^k(t)) \\ \qquad\qquad +2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\underline{u}^{k-1}(t-r), \\ \underline{u}^k(t) = \beta(\overline{N}^{k-1}(t))\underline{N}^k(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\underline{u}^{k-1}(t-r), \end{cases} \tag{4.19}$$

avec $\overline{N}^k(0) = \underline{N}^k(0) = N_0$, $\overline{u}^k(\theta) = \underline{u}^k(\theta) = u_0(\theta)$, $-r \le \theta \le 0$ pour $k = 1, 2, \ldots$ et pour $k = 0$, on pose $(\underline{N}^0, \underline{u}^0) = (\underline{N}, \underline{u})$ et $(\overline{N}^0, \overline{u}^0) = (\overline{N}, \overline{u})$.

Nous avons le lemme suivant.

**Lemme 6.** *Soient $(\overline{N}^k, \overline{u}^k)$ et $(\underline{N}^k, \underline{u}^k)$ définies comme ci-dessus avec $k \in \mathbb{N}$. Alors, $(\overline{N}^k, \overline{u}^k)$ (respectivement, $(\underline{N}^k, \underline{u}^k)$) une sur- (respectivement, sous-) solution du système* (4.10) *sur* $[0, b)$ *telles que*

$$\begin{cases} \underline{N}^0 \le \underline{N}^1 \le \ldots \le \underline{N}^k \le \overline{N}^k \le \ldots \le \overline{N}^1 \le \overline{N}^0, \\ \underline{u}^0 \le \underline{u}^1 \le \ldots \le \underline{u}^k \le \overline{u}^k \le \ldots \le \overline{u}^1 \le \overline{u}^0. \end{cases}$$

*Démonstration.* Il est clair que les deux suites $\{(\overline{N}^k, \overline{u}^k)\}_{k=0}^{+\infty}$, $\{(\underline{N}^k, \underline{u}^k)\}_{k=0}^{+\infty}$ sont bien définies. On commence par montrer par récurrence que $(\overline{N}^k, \overline{u}^k)$ est une sur-solution, $(\underline{N}^k, \underline{u}^k)$ est une sous-solution associée à $(N_0, u_0)$ et que

$$\begin{cases} \underline{N}^0 \le \underline{N}^1 \le \ldots \le \underline{N}^k \le \overline{N}^k \le \ldots \le \overline{N}^1 \le \overline{N}^0, \\ \underline{u}^0 \le \underline{u}^1 \le \ldots \le \underline{u}^k \le \overline{u}^k \le \ldots \le \overline{u}^1 \le \overline{u}^0. \end{cases}$$

Pour $k = 0$, on a $(\overline{N}^0, \overline{u}^0) = (\overline{N}, \overline{u})$ et $(\underline{N}^0, \underline{u}^0) = (\underline{N}, \underline{u})$. Alors, $(\overline{N}^0, \overline{u}^0)$ est une sur-solution et $(\underline{N}^0, \underline{u}^0)$ est une sous-solution. De plus, par la proposition 15, on a

$$\underline{N}^0 \le \overline{N}^0 \quad \text{et} \quad \underline{u}^0 \le \overline{u}^0.$$

D'un autre côté, on sait que

$$\begin{cases} \dfrac{d\overline{N}^1(t)}{dt} = d_1\Delta\overline{N}^1(t) - (\delta(\overline{N}^0(t)) + \beta(\overline{N}^0(t)))\overline{N}^1(t) + L_R(\overline{N}^0(t) - \overline{N}^1(t)) \\ \qquad\qquad +2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^0(t-r), \\ \overline{u}^1(t) = \beta(\underline{N}^0(t))\overline{N}^1(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^0(t-r), \end{cases} \tag{4.20}$$

et

$$\begin{cases} \dfrac{d\overline{N}^0(t)}{dt} \geq d_1\Delta\overline{N}^0(t) - f(\overline{N}^0(t)) + 2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^0(t-r), \\ \overline{u}^0(t) \geq \beta(\underline{N}^0(t))\overline{N}^0(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^0(t-r). \end{cases}$$

Donc, si on pose $\hat{N}^0 = \overline{N}^1 - \overline{N}^0$ et $\hat{u}^0 = \overline{u}^1 - \overline{u}^0$, on obtient

$$\frac{d\hat{N}^0(t)}{dt} \leq d_1\Delta\hat{N}^0(t) - (\delta(\overline{N}^0(t)) + \beta(\overline{N}^0(t)))\hat{N}^0(t) - L_R\hat{N}^0(t), \;\; \hat{u}^0(t) \leq \beta(\underline{N}^0(t))\hat{N}^0(t),$$

avec $\hat{N}^0(0) \leq 0$ et $\hat{u}^0(\theta) \leq 0$ pour $-r \leq \theta \leq 0$. Par le principe du maximum (Théorème 7) et comme dans la preuve de la proposition 14, on obtient $\hat{N}^0 \leq 0$ et $\hat{u}^0 \leq 0$. C'est-à-dire, $\overline{N}^0 \geq \overline{N}^1$ et $\overline{u}^0 \geq \overline{u}^1$. De manière similaire, en utilisant les mêmes arguments on prouve que $\underline{N}^0 \leq \underline{N}^1$ et $\underline{u}^0 \leq \underline{u}^1$. Le système (4.20) et le fait que $\overline{N}^0 \geq \overline{N}^1$ et $\overline{u}^0 \geq \overline{u}^1$ impliquent

$$\begin{cases} \dfrac{d\overline{N}^1(t)}{dt} \geq d_1\Delta\overline{N}^1(t) - f(\overline{N}^1(t)) - \Big(f(\overline{N}^0(t)) - f(\overline{N}^1(t))\Big) + L_R(\overline{N}^0(t) - \overline{N}^1(t)) \\ \qquad\qquad +2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^1(t-r), \\ \overline{u}^1(t) \geq \beta(\underline{N}^0(t))\overline{N}^1(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^1(t-r), \end{cases}$$

avec

$$f(\overline{N}^0(t)) - f(\overline{N}^1(t)) \leq L_R(\overline{N}^0(t) - \overline{N}^1(t)) \quad \text{et} \quad \beta(\underline{N}^0(t)) \geq \beta(\underline{N}^1(t)).$$

Par conséquent,

$$\begin{cases} \dfrac{d\overline{N}^1(t)}{dt} \geq d_1\Delta\overline{N}^1(t) - f(\overline{N}^1(t)) + 2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^1(t-r), \\ \overline{u}^1(t) \geq \beta(\underline{N}^1(t))\overline{N}^1(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^1(t-r). \end{cases}$$

En utilisant la même procédure que ci-dessus, on obtient

$$\begin{cases} \dfrac{d\underline{N}^1(t)}{dt} \leq d_1\Delta\underline{N}^1(t) - f(\underline{N}^1(t)) + 2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\underline{u}^1(t-r), \\ \underline{u}^1(t) \leq \beta(\overline{N}^1(t))\underline{N}^1(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\underline{u}^1(t-r). \end{cases}$$

On a prouvé que $(\overline{N}^1, \overline{u}^1)$ est une sur-solution et $(\underline{N}^1, \underline{u}^1)$ est une sous-solution de (4.10) avec $\overline{N}^0 \geq \overline{N}^1$, $\overline{u}^0 \geq \overline{u}^1$, $\underline{N}^0 \leq \underline{N}^1$ et $\underline{u}^0 \leq \underline{u}^1$. En appliquant la proposition 15, on a

$$\underline{N}^1 \leq \overline{N}^1 \;\; \text{et} \;\; \underline{u}^1 \leq \overline{u}^1,$$

puisque $(\overline{N}^1, \overline{u}^1)$ est une sur-solution et $(\underline{N}^1, \underline{u}^1)$ est une sous-solution de (4.10). De manière similaire, on obtient par récurrence que, pour tout $k \in \mathbb{N}^*$, $(\overline{N}^k, \overline{u}^k)$ une sur-solution et

$(\underline{N}^k, \underline{u}^k)$ une sous-solution telles que $\overline{N}^{k-1} \geq \overline{N}^k$, $\overline{u}^{k-1} \geq \overline{u}^k$, $\underline{N}^{k-1} \leq \underline{N}^k$, $\underline{u}^{k-1} \leq \underline{u}^k$ et $\underline{N}^k \leq \overline{N}^k$, $\underline{u}^k \leq \overline{u}^k$. On conclut que

$$\begin{cases} \underline{N}^0 \leq \underline{N}^1 \leq \ldots \leq \underline{N}^k \leq \overline{N}^k \leq \ldots \leq \overline{N}^1 \leq \overline{N}^0, \\ \\ \underline{u}^0 \leq \underline{u}^1 \leq \ldots \leq \underline{u}^k \leq \overline{u}^k \leq \ldots \leq \overline{u}^1 \leq \overline{u}^0. \end{cases}$$

□

Nous avons aussi le lemme suivant.

**Lemme 7.** *Les suites* $\{(\overline{N}^k, \overline{u}^k)\}_{k=0}^{+\infty}$ *et* $\{(\underline{N}^k, \underline{u}^k)\}_{k=0}^{+\infty}$ *convergent vers la même limite.*

*Démonstration.* Puisque les suites $\{(\underline{N}^k, \underline{u}^k)\}_{k=0}^{+\infty}$ et $\{(\overline{N}^k, \overline{u}^k)\}_{k=0}^{+\infty}$ sont monotones et bornées, leurs limites existent. On pose pour $t \in [0, b)$,

$$\lim_{k\to+\infty} (\underline{N}^k(t), \underline{u}^k(t)) = (\underline{X}(t), \underline{v}(t)) \quad \text{et} \quad \lim_{k\to+\infty} (\overline{N}^k(t), \overline{u}^k(t)) = (\overline{X}(t), \overline{v}(t)).$$

Il est clair que $\underline{X}(t) \leq \overline{X}(t)$ et $\underline{v}(t) \leq \overline{v}(t)$ pour tout $t \in [0, b)$. D'un autre côté, la solution du système (4.18) est donnée par l'expression

$$\begin{cases} \overline{N}^k(t) &= T_1(t)N_0 + 2(1-K)e^{-\gamma r}\displaystyle\int_0^t T_1(t-s)T_2(r)\overline{u}^{k-1}(s-r)ds \\ & \quad - \displaystyle\int_0^t T_1(t-s)\left[(\delta(\overline{N}^{k-1}(s)) + \beta(\overline{N}^{k-1}(s)))\overline{N}^k(s) - L_R(\overline{N}^{k-1}(s) - \overline{N}^k(s))\right] ds, \\ \\ \overline{u}^k(t) &= \beta(\underline{N}^{k-1}(t))\overline{N}^k(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\overline{u}^{k-1}(t-r). \end{cases}$$

En faisant tendre $k$ vers $+\infty$ dans le système ci-dessus, on obtient

$$\begin{cases} \overline{X}(t) &= T_1(t)N_0 - \displaystyle\int_0^t T_1(t-s)f(\overline{X}(s))ds \\ & \quad + 2(1-K)e^{-\gamma r}\displaystyle\int_0^t T_1(t-s)T_2(r)\overline{v}(s-r)ds, \\ \\ \overline{v}(t) &= \beta(\underline{X}(t))\overline{X}(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\overline{v}(t-r). \end{cases}$$

Par une vérification directe, on obtient le système suivant

$$\begin{cases} \dfrac{d\overline{X}(t)}{dt} = d_1\Delta\overline{X}(t) - (\delta(\overline{X}(t)) + \beta(\overline{X}(t)))\overline{X}(t) + 2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\overline{v}(t-r), \\ \\ \overline{v}(t) = \beta(\underline{X}(t))\overline{X}(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\overline{v}(t-r). \end{cases}$$

On peut procéder de la même manière pour le système (4.19) et on obtient

$$\begin{cases} \dfrac{d\underline{X}(t)}{dt} = d_1\Delta\underline{X}(t) - (\delta(\underline{X}(t)) + \beta(\underline{X}(t)))\underline{X}(t) + 2(1-K)e^{-\gamma r}T_2(r)\underline{v}(t-r), \\ \underline{v}(t) = \beta(\overline{X}(t))\underline{X}(t) + 2Ke^{-\gamma r}T_2(r)\underline{v}(t-r). \end{cases}$$

Par conséquent, on peut voir $(\underline{X}, \underline{v})$ (respectivement, $(\overline{X}, \overline{v})$) comme une sur- (respectivement, sous-) solution de (4.10). Donc, par la proposition 15, on a bien $\underline{X} \geq \overline{X}$ et $\underline{v} \geq \overline{v}$. Par conséquent, $\underline{X} = \overline{X}$ et $\underline{v} = \overline{v}$. □

En posant, $(N, u) = (\overline{X}, \overline{v}) = (\underline{X}, \underline{v})$, on a bien une solution de (4.10). □

**Remarque 10.** *1. La solution obtenue par le théorème 8 est classique dans le sens où les dérivées (une fois en $t$ et deux fois en $x$) de $N$ sont bien définies. Ceci peut être vu en utilisant la représentation intégrale de la solution. De même, il est facile de vérifier, sous la condition de compatibilité, la continuité de $u$. C'est-à-dire, l'équation aux différences est satisfaite pour $t = 0$.*

*2. Le théorème 8 implique que pour prouver l'existence des solutions du système* (4.10)*, il suffit de prouver l'existence d'une paire de sur- et sous-solutions.*

Maintenant, nous devons nous pencher sur l'existence d'une sur- et sous-solutions de (4.10). On va les chercher sous forme de constantes. Il est claire que $(0, 0)$ est toujours une sous-solutions de (4.10). Un couple de constantes positives $(\eta, \sigma)$ est une sur-solution de (4.10) associée à la sous-solution $(0, 0)$ si seulement si

$$\begin{cases} f(\eta) \geq 2(1-K)e^{-\gamma r}\sigma, \\ (1 - 2Ke^{-\gamma r})\,\sigma \geq \beta(0)\eta. \end{cases} \tag{4.21}$$

Il est nécessaire d'imposer la condition.

$$2Ke^{-\gamma r} < 1. \tag{4.22}$$

Donc, le système (4.21) est équivalent à

$$\begin{cases} \dfrac{\beta(0)}{1-2Ke^{-\gamma r}} \leq \dfrac{1}{2(1-K)e^{-\gamma r}}(\delta(\eta) + \beta(\eta)), \\ \dfrac{\beta(0)}{1-2Ke^{-\gamma r}}\eta \leq \sigma \leq \dfrac{1}{2(1-K)e^{-\gamma r}}(\delta(\eta) + \beta(\eta))\eta. \end{cases} \tag{4.23}$$

**Corollaire 2.** *Supposons que les hypothèses* (4.1), (4.2) *et* (4.22) *sont satisfaites. Soit* $(\eta, \sigma)$ *un couple de constantes positives satisfaisant* (4.23) *et* $(N_0, u_0) \in X^+ \times C^+$ *tel que* $0 \leq N_0(x) \leq \eta$ *pour* $x \in \mathbb{R}$ *et* $0 \leq u_0(\theta, x) \leq \sigma$ *pour* $-r \leq \theta \leq 0$ *et* $x \in \mathbb{R}$. *Alors, il existe une solution unique positive et bornée* $(N, u)$ *du système* (4.10). *De plus,* $(N, u)$ *satisfait*

$$0 \leq N(t) \leq \eta, \quad 0 \leq u(t) \leq \sigma, \quad \textit{pour tout} \quad t \geq 0.$$

*Démonstration.* Ce corollaire est une conséquence direct du théorème 8. □

Supposons que la fonction $\delta$ satisfait la condition

$$\lim_{N \mapsto +\infty} \delta(N) = +\infty. \tag{4.24}$$

Soit $(N_0, u_0) \in X^+ \times C^+$. Alors, $|N_0|_X < +\infty$ et $\|u_0\|_C < +\infty$. Il est clair qu'il existe $\eta > 0$ et $\sigma > 0$ tels que $|N_0|_X \leq \eta$, $\|u_0\|_C \leq \sigma$,

$$\frac{\beta(0)}{1 - 2Ke^{-\gamma r}} \leq \frac{1}{2(1-K)e^{-\gamma r}}(\delta(\eta) + \beta(\eta)),$$

et

$$\frac{\beta(0)}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}\eta \leq \sigma \leq \frac{1}{2(1-K)e^{-\gamma r}}(\delta(\eta) + \beta(\eta))\eta.$$

**Corollaire 3.** *Supposons que les hypothèses* (4.1), (4.2), (4.22) *et* (4.24) *sont satisfaites. Soit* $(N_0, u_0) \in X^+ \times C^+$. *Alors, il existe une solution bornée unique positive* $(N, u)$ *du système* (4.10).

## 4.4 Existence d'ondes progressives

Une onde progressive (ou travelling wave) du système (4.10) est une solution de la forme

$$(N(t)(x), u(t)(x)) = (\phi(x + ct), \psi(x + ct)),$$

où $\phi, \psi \in C^2(\mathbb{R}, \mathbb{R}^+)$ et $c > 0$ est une constante correspond à la vitesse de l'onde (voir [94, 122, 130]). En utilisant les mêmes notations, on considère les fonctions $f,\ g : \mathbb{R}^+ \to \mathbb{R}^+$, définies par

$$f(y) = (\delta(y) + \beta(y))y \qquad \text{et} \qquad g(y) = \beta(y)y, \quad y \in \mathbb{R}^+.$$

Soit $(\phi, \psi)$ une onde progressive de (4.10). On pose $z = x + ct$, alors $(\phi, \psi)$ vérifie le système

différentiel et aux différences suivant

$$\begin{cases} c\phi'(z) = d_1\phi''(z) - f(\phi(z)) + 2(1-K)e^{-\gamma r}\left(T_2(r)\psi\right)(z-cr), \\ \psi(z) = g(\phi(z)) + 2Ke^{-\gamma r}\left(T_2(r)\psi\right)(z-cr). \end{cases} \tag{4.25}$$

Si pour un $c > 0$ le système (4.25) admet une solution monotone $(\phi, \psi)$ définit sur $\mathbb{R}$ et satisfaisant les conditions

$$\phi(-\infty) = \psi(-\infty) = 0, \quad \phi(+\infty) = N^* \quad \text{et} \quad \psi(+\infty) = u^*, \tag{4.26}$$

où $(N^*, u^*)$ est un équilibre positif uniforme en espace de (4.10), alors la solution correspondante $(N(t)(x), u(t)(x)) = (\phi(x+ct), \psi(x+ct))$ est appelée onde progressive de type front se déplaçant à vitesse $c > 0$. On remarque que $(N^*, u^*)$ est aussi un équilibre positif du système (4.25).

Soit $A\colon X \to X$ l'opérateur linéaire borné défini par

$$(A\psi)(z) = 2Ke^{-\gamma r}\left(T_2(r)\psi\right)(z-cr), \quad z \in \mathbb{R}. \tag{4.27}$$

Nous avons le lemme suivant.

**Lemme 8.** *Supposons que l'hypothèse* (4.22) *est satisfaite. Alors, l'opérateur $Id - A$ est inversible et son inverse est donné par*

$$((Id-A)^{-1}(\psi))(z) = (\xi * \psi)(z) := \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(z-y)\psi(y)dy, \quad \psi \in X,\ z \in \mathbb{R},$$

*où*

$$\xi(z) = \sum_{n=0}^{+\infty} \xi_n(z), \quad z \in \mathbb{R}, \tag{4.28}$$

*et*

$$\xi_n(z) = \frac{(2Ke^{-\gamma r})^n}{2\sqrt{nd_2\pi r}} \exp\left(-\frac{(z-ncr)^2}{4nd_2 r}\right) = (2Ke^{-\gamma r})^n \Gamma_2(nr, z-ncr),\ z \in \mathbb{R},\ n \in \mathbb{N}. \tag{4.29}$$

*Démonstration.* La propriété (4.8) implique que

$$|T_2(r)|_{\mathcal{L}(X)} = 1.$$

Donc $|A|_{\mathcal{L}(X)} = 2Ke^{-\gamma r}$. Ainsi, la condition (4.22) devient

$$|A|_{\mathcal{L}(X)} < 1.$$

De plus,

$$\begin{aligned}(A^n\psi)(z) &= (2Ke^{-\gamma r})^n (T_2(nr)\psi)(z-ncr),\\ &= \frac{(2Ke^{-\gamma r})^n}{2\sqrt{nd_2\pi r}}\int_{-\infty}^{+\infty}\exp\left(-\frac{(z-y-ncr)^2}{4nd_2r}\right)\psi(y)dy, \quad n\in\mathbb{N}^*.\end{aligned}$$

Par conséquent, l'opérateur $Id-A$ est inversible et son inverse est donné par

$$\begin{aligned}((Id-A)^{-1}\psi)(z) &= \sum_{n=0}^{+\infty}(A^n\psi)(z),\\ &= \int_{-\infty}^{+\infty}\sum_{n=0}^{+\infty}\frac{(2Ke^{-\gamma r})^n}{2\sqrt{nd_2\pi r}}\exp\left(-\frac{(z-y-ncr)^2}{4nd_2r}\right)\psi(y)dy,\\ &= \int_{-\infty}^{+\infty}\xi(z-y)\psi(y)dy,\\ &= (\xi*\psi)(z),\end{aligned}$$

avec $\xi$ est donné par (4.28). □

**Remarque 11.** *$\xi_n$, $n\in\mathbb{N}$, a la propriété fondamentale suivante*

$$\int_{-\infty}^{+\infty}\xi_n(y)dy = (2Ke^{-\gamma r})^n.$$

*Par conséquent, la condition* (4.22) *implique que*

$$\int_{-\infty}^{+\infty}\xi(y)dy = \frac{1}{1-2Ke^{-\gamma r}}. \tag{4.30}$$

Suite aux arguments précédents, le système (4.25) devient

$$\begin{cases} c\phi'(z) = d_1\phi''(z) - f(\phi(z)) + 2(1-K)e^{-\gamma r}(T_2(r)\psi)(z-cr),\\ \psi(z) = (\xi * g(\phi))(z),\end{cases} \tag{4.31}$$

avec $\xi$ est donné par (4.28). Le système (4.31) se réduit à l'équation suivante

$$c\phi'(z) = d_1\phi''(z) - f(\phi(z)) + 2(1-K)e^{-\gamma r}\left[T_2(r)(\xi * g(\phi))\right](z-cr). \tag{4.32}$$

Rappelons que

$$T_2(r)(\xi * g(\phi)) = \Gamma_2(r,\cdot) * (\xi * g(\phi)) = (\Gamma_2(r,\cdot) * \xi) * g(\phi).$$

Soit $\tau_a$, $a \in \mathbb{R}$, l'opérateur de translation défini sur $X^+$ par $(\tau_a\psi)(z) = \psi(z-a)$. Alors,

$$T_2(r)\left(\xi * g(\phi)\right)(z-cr) = \left[\tau_{cr}\left(T_2(r)\left(\xi * g(\phi)\right)\right)\right](z) = \left[\left(\tau_{cr}\left(\Gamma_2(r,\cdot) * \xi\right)\right) * g(\phi)\right](z).$$

On pose

$$\chi = (1 - 2Ke^{-\gamma r})\tau_{cr}\left(\Gamma_2(r,\cdot) * \xi\right). \tag{4.33}$$

Alors, $\chi : \mathbb{R} \to \mathbb{R}^+$. La constante $(1 - 2Ke^{-\gamma r})$ est mise ici pour normaliser $\chi$ (voir Lemme 9). Donc,

$$T_2(r)\left(\xi * g(\phi)\right)(z-cr) = \frac{1}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z).$$

L'équation (4.32) devient

$$c\phi'(z) = d_1\phi''(z) - f(\phi(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z). \tag{4.34}$$

**Lemme 9.** *Supposons que l'hypothèse* (4.22) *est satisfaite. Alors, la fonction* $\chi$ *définie par* (4.33) *appartient à* $L^1(\mathbb{R}, \mathbb{R}^+)$ *et satisfait les propriétés suivantes :*

1. $\chi(z) = (1 - 2Ke^{-\gamma r}) \sum_{n=0}^{+\infty} (2Ke^{-\gamma r})^n \Gamma_2\left((n+1)r, z - (n+1)cr\right) > 0,$
2. $\int_{-\infty}^{+\infty} \chi(y)dy = (1 - 2Ke^{-\gamma r}) \int_{-\infty}^{+\infty} \xi(y)dy = (1 - 2Ke^{-\gamma r}) \sum_{n=0}^{+\infty} (2Ke^{-\gamma r})^n = 1,$
3. *il existe* $\lambda^-(c) < 0 < \lambda^+(c)$ *donnés par*

$$\lambda^{\pm}(c) := \frac{c}{2d_2}\left(1 \pm \sqrt{1 + \frac{4d_2}{rc^2}\ln\left(\frac{e^{\gamma r}}{2K}\right)}\right),$$

*tels que, pour* $\lambda \in (\lambda^-(c), \lambda^+(c))$,

$$1 - 2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda} > 0 \quad et \quad \left(\chi * e^{\lambda\cdot}\right)(z) = \frac{(1-2Ke^{-\gamma r})e^{d_2 r\lambda^2 + (z-cr)\lambda}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}}. \tag{4.35}$$

*Démonstration. 1.* Ce point se déduit directement de la définition de $\chi$.
*2.* La remarque 11 implique que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \chi(y)dy = (1 - 2Ke^{-\gamma r}) \int_{-\infty}^{+\infty} \xi(y)dy = (1 - 2Ke^{-\gamma r}) \sum_{n=0}^{+\infty} (2Ke^{-\gamma r})^n = 1.$$

*3.* Soit $\lambda \in \mathbb{R}$. On sait que la fonction $\Gamma_i$ a la propriété suivante

$$\left(\Gamma_i(t,\cdot) * e^{\lambda\cdot}\right)(z) = e^{d_i t\lambda^2 + \lambda z}, \quad \text{for } t > 0, \ z \in \mathbb{R}.$$

Donc,

$$\begin{aligned}\left(\chi * e^{\lambda\cdot}\right)(z) &= (1-2Ke^{-\gamma r})e^{\lambda z}\sum_{n=0}^{+\infty}(2Ke^{-\gamma r})^n e^{d_2(n+1)r\lambda^2-(n+1)cr\lambda},\\ &= (1-2Ke^{-\gamma r})e^{d_2r\lambda^2+(z-cr)\lambda}\sum_{n=0}^{+\infty}\left(2Ke^{-\gamma r}e^{d_2r\lambda^2-cr\lambda}\right)^n.\end{aligned}$$

On choisit $\lambda \in \mathbb{R}$ tel que

$$2Ke^{-\gamma r}e^{d_2r\lambda^2-cr\lambda} < 1.$$

Cela est équivalent à

$$d_2r\lambda^2 - cr\lambda - \ln\left(\frac{e^{\gamma r}}{2K}\right) < 0,$$

avec $e^{\gamma r}/2K > 1$. L'inégalité ci-dessus est satisfaite pour tout $\lambda \in (\lambda^-(c), \lambda^+(c))$ avec $\lambda^-(c)$ et $\lambda^+(c)$ donnés dans le lemme 9. □

Il est clair que si $(\phi, \psi)$ est une solution monotone de (4.25)-(4.26), alors $\phi$ est une solution monotone de (4.34) telle que

$$\phi(-\infty) = 0 \quad \text{et} \quad \phi(+\infty) = N^*. \tag{4.36}$$

Pour avoir la réciproque, on a besoin de l'hypothèse suivante.

$$\text{La fonction } N \mapsto g(N) := \beta(N)N \text{ est croissante sur } [0, N^*]. \tag{4.37}$$

On a le résultat suivant.

**Proposition 16.** *Supposons que les hypothèses* (4.22) *et* (4.37) *sont vérifiées. Si $\phi$ est une solution monotone de* (4.34)-(4.36)*, alors $(\phi, \xi * g(\phi))$ est une solution monotone de* (4.25)-(4.26) *avec*

$$u^* = \frac{g(N^*)}{1-2Ke^{-\gamma r}}. \tag{4.38}$$

*Démonstration.* Soit $\phi$ une solution de (4.34). Alors, $(\phi, \xi * g(\phi))$ est une solution de (4.25). Supposons que $\phi$ est monotone et satisfait (4.36). Alors, $0 \le \phi \le N^*$ et grâce à l'hypothèse (4.37), $\psi = \xi * g(\phi)$ est aussi monotone. De plus, le théorème de la convergence monotone implique que

$$\lim_{z\to-\infty}\psi(z) = \int_{-\infty}^{+\infty}\xi(y)\left(\lim_{z\to-\infty}g(\phi(z-y))\right)dy = 0,$$

et

$$\lim_{z\to+\infty}\psi(z)=\int_{-\infty}^{+\infty}\xi(y)\left(\lim_{z\to+\infty}g(\phi(z-y))\right)dy=\left(\int_{-\infty}^{+\infty}\xi(y)dy\right)g(N^*)=\frac{g(N^*)}{1-2Ke^{-\gamma r}},$$

d'après l'égalité (4.30). □

**Remarque 12.** *L'hypothèse* (4.37) *est importante pour garantir l'existence des ondes progressives monotones. Si on prend la fonction de Hill définie par* (1.1)*, on peut montrer facilement que* $N\mapsto g(N):=\beta(N)N$ *est une fonction croissante sur* $\left[0,\theta/\sqrt[a]{\alpha-1}\right]$*. Donc pour avoir* (4.37)*, il suffit de choisir* $N^*\in\left(0,\theta/\sqrt[a]{\alpha-1}\right]$*.*

Nous allons maintenant étudier l'existence des équilibres $N^*$ de (4.32) (ou de manière équivalente l'équilibre de (4.34)). Remarquons que les équilibres de (4.32) sont les équilibres uniformes de (4.10). Rappelons que 0 est toujours un équilibre. L'équilibre positif $N^*$ de (4.34) est donné par

$$f(N^*)=\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi*g(N^*)\right)(z). \tag{4.39}$$

Comme $N^*$ est constant, on a

$$\left(\chi*g(N^*)\right)(z)=\left(\int_{-\infty}^{+\infty}\chi(y)dy\right)g(N^*)=g(N^*).$$

Par conséquent, l'égalité (4.39) devient

$$f(N^*)=\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}g(N^*). \tag{4.40}$$

Ce qui est équivalente à

$$\delta(N^*)=\frac{2e^{-\gamma r}-1}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta(N^*). \tag{4.41}$$

Considérons la fonction $h\colon[0,+\infty)\to[0,+\infty)$ définie par

$$h(N)=\frac{\delta(N)}{\beta(N)},\quad \text{Pour}\ \ N\in[0,+\infty).$$

Donc, l'équation (4.41) est équivalente à

$$h(N^*)=\frac{2e^{-\gamma r}-1}{1-2Ke^{-\gamma r}}.$$

Les deux hypothèses (4.1) et (4.2) impliquent que la fonction $h$ est strictement croissante sur $[0,+\infty)$ et que $\lim_{N\to+\infty}h(N)=+\infty$. Donc, une condition nécessaire et suffisante pour

l'existence d'un équilibre positif est

$$h(0) \colon = \frac{\delta(0)}{\beta(0)} < \frac{2e^{-\gamma r} - 1}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}. \tag{4.42}$$

Dans ce cas, l'équilibre $N^*$ est donné par

$$N^* = h^{-1}\left(\frac{2e^{-\gamma r} - 1}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}\right). \tag{4.43}$$

L'existence de l'équilibre positif $N^*$ dépend des paramètres suivants : $r$, $K$, $\gamma$ et $\mu := 1/h(0) = \beta(0)/\delta(0)$. On peut remarquer ici que l'équilibre $N^*$ est le même que l'équilibre positif étudié dans le chapitre 2 de l'équation sans structuration en espace.

On définit pour $\gamma > 0$, le paramètres suivant

$$r_\mu = \begin{cases} \dfrac{1}{\gamma} \ln\left(\dfrac{2\mu}{\mu + 1}\right), & \mu > 1, \\ \\ 0, & 0 \leq \mu \leq 1, \end{cases}$$

et pour $\gamma = 0$

$$r_\mu = \begin{cases} +\infty, & \mu > 1, \\ \\ 0, & 0 \leq \mu \leq 1. \end{cases}$$

En particulier, pour $\mu = 0$ qui correspond au cas $\beta(0) = 0$ et $\delta(0) > 0$, on a $r_0 = 0$. Le cas spéciale $\delta(0) = \beta(0) = 0$ peut être traité directement et ne sera pas considéré ici.

Pour définir le domaine du paramètre $K$ (voir Figure 4.1), nous allons considérer la fonction $K_\mu \colon [0, +\infty) \to [0, 1]$ définie par

$$K_\mu(r) = \begin{cases} 0, & r < r_\mu, \\ \\ (1 + \mu)\, K_0(r) - \mu, & r \geq r_\mu, \end{cases}$$

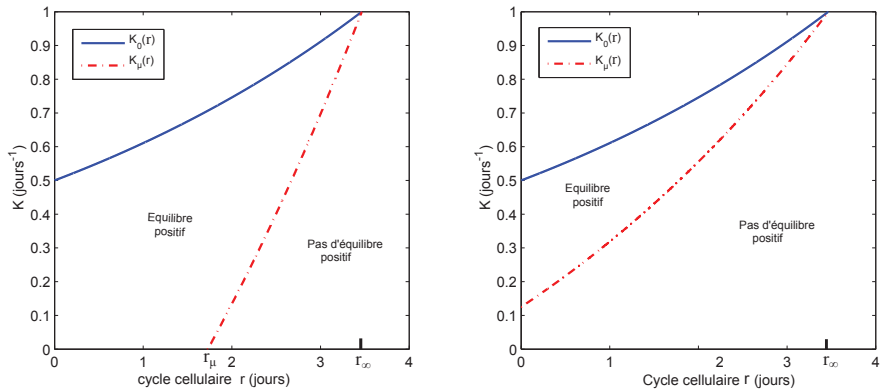



FIGURE 4.1: $K_0(r)$ et $K_\mu(r)$ sont représentées dans le plan $(r,\, K)$. La valeur du paramètre fixe est $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$. A gauche : $\mu = 2.40 > 1$. A droite : $0 < \mu = 0.75 < 1$. La zone d'existence de l'équilibre positif est celle qui est limitée par la courbe en pointillés $K_\mu(r)$ et la courbe en trait continue $K_0(r)$. En dehors de cette région, l'équilibre positif n'existe pas. L'intersection de $K_\mu(r)$ avec l'axe des $r$ pour $\mu > 1$ est $r_\mu = \frac{1}{\gamma}\ln\left(\frac{2\mu}{\mu+1}\right)$ et avec l'axe des $K$ pour $0 < \mu < 1$ est $K_\mu(0) = \frac{1}{2}(1-\mu)$.

et pour $\mu = 0$ et $\mu = \infty$,

$$\begin{aligned} K_0 \colon [0,+\infty) &\to [0,1], \\ r &\mapsto K_0(r) = \begin{cases} \dfrac{1}{2}e^{\gamma r}, & r < r_\infty, \\ 1, & r \geq r_\infty, \end{cases} \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} K_\infty \colon [0,+\infty) &\to [0,1], \\ r &\mapsto K_\infty(r) = \begin{cases} 0, & r < r_\infty, \\ 1, & r \geq r_\infty. \end{cases} \end{aligned}$$

Les conditions d'existence de l'équilibre positif sont les mêmes que celle de l'équation du chapitre 2. La proposition suivante explicite les conditions d'existence et d'unicité de l'équilibre positif de (4.34).

**Proposition 17.** *Supposons que*

$$\begin{cases} K_\mu(r) < K < K_0(r), \\ r_\mu \leq r < r_\infty, \end{cases} \quad ou \quad \begin{cases} 0 \leq K < K_0(r), \\ 0 \leq r < r_\mu. \end{cases} \tag{4.44}$$

*Alors, l'équation* (4.34) *à deux équilibres distincts :* 0 *et* $N^*$ *donné explicitement par (4.43). Si l'hypothèse* (4.44) *n'est pas satisfaite, alors* 0 *est le seul équilibre de* (4.34).

Notre prochain objectif est de montrer l'existence des ondes progressives de type front pour le système de réaction-diffusion et aux différences (4.10). Un schéma itératif est établi pour l'équation d'onde progressive correspondante. Pour cela, on applique une méthode classique basée sur l'existence d'une sur- et sous-solution. Nous commençons par définir la fonction $F\colon X^+ \longrightarrow C(\mathbb{R},\mathbb{R})$ par

$$F(\phi)(z) = -f(\phi(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z), \quad z \in \mathbb{R}, \quad \phi \in X^+.$$

Cette fonction est le terme de réaction de l'équation (4.34). Nous démontrons que $F(\phi)$ satisfait la condition de la quasi-monotonicité donnée dans le lemme suivant.

**Lemme 10.** *Supposons que les conditions* (4.1), (4.2), (4.22), (4.37) *et* (4.44) *sont satisfaites. Alors, il existe* $B \geq 0$ *tel que* $F$ *vérifie la propriété suivante*

$$F(\phi_1)(z) - F(\phi_2)(z) + B[\phi_1(z) - \phi_2(z)] \geq 0,$$

*pour tout* $\phi_1, \phi_2 \in X^+$ *tels que* $0 \leq \phi_2(z) \leq \phi_1(z) \leq N^*$, $z \in \mathbb{R}$.

*Démonstration.* On a

$$\begin{aligned} F(\phi_1)(z) - F(\phi_2)(z) &= -f(\phi_1(z)) + f(\phi_2(z)) \\ &\quad + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * (g(\phi_1) - g(\phi_2))\right)(z). \end{aligned}$$

Comme $0 \leq \phi_2(z) \leq \phi_1(z) \leq N^*$ et en utilisant (4.37), on obtient $\chi * (g(\phi_1) - g(\phi_2))(z) \geq 0$. Donc,

$$F(\phi_1)(z) - F(\phi_2)(z) \geq -f(\phi_1(z)) + f(\phi_2(z)).$$

Soit $B = \sup\{f'(v)\colon v \in [0, N^*]\} \geq 0$. On a

$$f(\phi_1(z)) - f(\phi_2(z)) \leq B\left[\phi_1(z) - \phi_2(z)\right].$$

On conclut que

$$F(\phi_1)(z) - F(\phi_2)(z) + B[\phi_1(z) - \phi_2(z)] \geq 0.$$

□

On définit le profile des ondes progressives comme suit

$$\Gamma = \left\{ \begin{array}{ll} & \phi \in X^+ : \\ (i) & \phi(z) \text{ est croissante sur } \mathbb{R}, \\ (ii) & \lim\limits_{z\to-\infty} \phi(z) = 0, \ \lim\limits_{z\to+\infty} \phi(z) = N^* \end{array} \right\}.$$

On définit, aussi, $H\colon X^+ \longrightarrow C(\mathbb{R},\mathbb{R})$ par,

$$H(\phi)(z) = B\phi(z) - f(\phi(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}} \left(\chi * g(\phi)\right)(z), \quad z \in \mathbb{R}, \tag{4.45}$$

où $B \geq 0$ est donné dans le lemme 10. Il n'est pas difficile de prouver les propriétés suivantes.

**Proposition 18.** *(i) Soit $\phi_1, \phi_2 \in X^+$ tels que $0 \leq \phi_1(z) \leq \phi_2(z) \leq N^*$ pour tout $z \in \mathbb{R}$. Alors, $0 \leq H(\phi_1)(z) \leq H(\phi_2)(z)$ pour tout $z \in \mathbb{R}$.*

*(ii) Soit $\phi \in \Gamma$. Alors la fonction $z \to H(\phi)(z)$ est croissante sur $\mathbb{R}$ et satisfait*

$$\lim_{z\to-\infty} H(\phi)(z) = 0 \quad et \quad \lim_{z\to+\infty} H(\phi)(z) = BN^*.$$

*Démonstration.* Le point *(i)* est une conséquence direct du lemme 10. Pour prouver que la fonction $z \to H(\phi)(z)$ est croissante sur $\mathbb{R}$ pour $\phi \in \Gamma$, on prend $z \in \mathbb{R}$ et $y > 0$. Alors, $0 \leq \phi(z) \leq \phi(z+y) \leq N^*$. On applique *(i)*, ainsi on obtient $0 \leq H(\phi)(z) \leq H(\phi)(z+y)$. Alors, la fonction $z \to H(\phi)(z)$ est croissante sur $\mathbb{R}$. Le théorème de la convergence monotone nous donne $\lim\limits_{z\to-\infty} H(\phi)(z) = 0$ et $\lim\limits_{z\to+\infty} H(\phi)(z) = BN^*$. □

Nous avons besoin de définir les notions de sur-solution $\left(\overline{\phi}, \overline{\psi}\right)$ et sous-solution $\left(\underline{\phi}, \underline{\psi}\right)$ de (4.25).

**Définition 3.** *Une paire de fonctions continues, bornées $(\overline{\phi}, \overline{\psi})$ (respectivement, $(\underline{\phi}, \underline{\psi})$) est appelée sur- (respectivement, sous-) solution de* (4.25)*, si les fonctions $\overline{\phi}'$ et $\overline{\phi}''$ (respectivement, $\underline{\phi}'$ et $\underline{\phi}''$) existent presque partout (p.p) et elles sont essentiellement bornées sur $\mathbb{R}$ et de plus,*

$$\left\{ \begin{array}{l} c\overline{\phi}'(z) \geq d_1\overline{\phi}''(z) - f(\overline{\phi}(z)) + 2(1-K)e^{-\gamma r}\left(T_2(r)\overline{\psi}\right)(z-cr), \quad p.p, \\ \overline{\psi}(z) \geq \beta(\underline{\phi}(z))\overline{\phi}(z) + 2Ke^{-\gamma r}\left(T_2(r)\overline{\psi}\right)(z-cr), \end{array} \right. \tag{4.46}$$

*et*

$$\begin{cases} c\underline{\phi}'(z) \leq d_1\underline{\phi}''(z) - f(\underline{\phi}(z)) + 2(1-K)e^{-\gamma r}\left(T_2(r)\underline{\psi}\right)(z-cr), & p.p, \\ \underline{\psi}(z) \leq \beta(\overline{\phi}(z))\underline{\phi}(z) + 2Ke^{-\gamma r}\left(T_2(r)\underline{\psi}\right)(z-cr). \end{cases} \tag{4.47}$$

D'une autre façon, on peut définir $\overline{\phi}$ et $\underline{\phi}$ de la manière suivante

$$c\overline{\phi}'(z) \geq d_1\overline{\phi}''(z) - f(\overline{\phi}(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\overline{\phi})\right)(z), \quad p.p, \tag{4.48}$$

et

$$c\underline{\phi}'(z) \leq d_1\underline{\phi}''(z) - f(\underline{\phi}(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\underline{\phi})\right)(z), \quad p.p. \tag{4.49}$$

La proposition suivante montre une relation entre les deux définition.

**Proposition 19.** *Supposons que les hypothèses* (4.1) *et* (4.22) *sont satisfaites. Soit* $(\overline{\phi}, \overline{\psi})$ *(respectivement,* $(\underline{\phi}, \underline{\psi})$*) une sur- (respectivement, sous-) solution positive du système* (4.25) *et que* $\underline{\phi}(z) \leq \overline{\phi}(z)$ *pour tout* $z \in \mathbb{R}$*. Alors,* $(\overline{\phi}, \underline{\phi})$ *satisfait le système* (4.48)-(4.49)*. De plus, on a* $\overline{\psi} \geq \xi * \beta(\underline{\phi})\overline{\phi}$ *et* $\underline{\psi} \leq \xi * \beta(\overline{\phi})\underline{\phi}$*.*

*Démonstration.* D'après la deuxième équation du système (4.46), on a

$$(Id - A)(\overline{\psi}) \geq \beta(\underline{\phi})\overline{\phi},$$

avec $A$ défini par (4.27). On sait que l'opérateur $(Id - A)$ est inversible et que son inverse est monotone (voir Lemme 8). Donc,

$$\overline{\psi} \geq (Id - A)^{-1}(\beta(\underline{\phi})\overline{\phi}) = \xi * \beta(\underline{\phi})\overline{\phi}.$$

De plus, l'hypothèse (4.1) implique que

$$\overline{\psi} \geq \xi * \beta(\overline{\phi})\overline{\phi}.$$

L'inégalité ci-dessus avec la première équation du système (4.46) impliquent l'inégalité (4.48). La deuxième partie de la démonstration se fait de manière similaire. □

Les solutions $\overline{\phi}$ de (4.48) et $\underline{\phi}$ de (4.49) seront appelées sur- et sous-solution de (4.34).

On suppose que $\overline{\phi} \in \Gamma$ vérifie (4.48) et que $\underline{\phi}$ vérifie (4.49) ($\underline{\phi}$ n'est pas nécessairement dans $\Gamma$) existent et satisfont les hypothèses suivantes.

(i) $0 \leq \underline{\phi}(z) \leq \overline{\phi}(z) \leq N^*$ pour tout $z \in \mathbb{R}$,

(ii) $\underline{\phi} \not\equiv 0$.

On considère l'équation différentielle linéaire non-homogène suivante

$$c\phi'(z) = d_1\phi''(z) - B\phi(z) + H(\overline{\phi})(z), \qquad z \in \mathbb{R}, \tag{4.50}$$

où la fonction $H$ est donnée par (4.45). La solution de cette équation est donnée par la formule intégrale

$$\phi(z) = \kappa_1 e^{\alpha_1 z} + \kappa_2 e^{\alpha_2 z} + \frac{1}{d_1(\alpha_2 - \alpha_1)} \left[ \int_{-\infty}^{z} e^{\alpha_1(z-s)} H(\overline{\phi})(s) ds + \int_{z}^{+\infty} e^{\alpha_2(z-s)} H(\overline{\phi})(s) ds \right],$$

où $\kappa_1$ et $\kappa_2$ sont des constantes qui dépendent des conditions aux limites, et $\alpha_1$, $\alpha_2$ sont donnés par

$$\alpha_1 = \frac{1}{2d_1}\left(c - \sqrt{c^2 + 4Bd_1}\right) < 0,$$

et

$$\alpha_2 = \frac{1}{2d_1}\left(c + \sqrt{c^2 + 4Bd_1}\right) > 0.$$

Parmi toutes les solutions de (4.50), on choisira celle qui présente des propriétés intéressantes pour notre problème. Cette solution est associée au cas $\kappa_1 = \kappa_2 = 0$. Il est légitime de penser à prendre cette solution particulière, puisque c'est la seule qui peut appartenir à l'ensemble $\Gamma$. La preuve du théorème suivant se fait comme dans [132].

**Théorème 9.** *Supposons que les hypothèses* (4.1), (4.2), (4.22), (4.37) *et* (4.44) *sont vérifiées et définissons la fonction*

$$\phi_1(z) = \frac{1}{d_1(\alpha_2 - \alpha_1)} \left[ \int_{-\infty}^{z} e^{\alpha_1(z-s)} H(\overline{\phi})(s) ds + \int_{z}^{+\infty} e^{\alpha_2(z-s)} H(\overline{\phi})(s) ds \right]. \tag{4.51}$$

*Alors, on a*
(*i*) $\phi_1$ *solution de* (4.50),
(*ii*) $\phi_1 \in \Gamma$,
(*iii*) $\underline{\phi}(z) \le \phi_1(z) \le \overline{\phi}(z)$, *pour* $z \in \mathbb{R}$,
(*iv*) $\phi_1$ *est une sur-solution de* (4.34).

*Démonstration.* La preuve du premier point (i) est immédiate par une vérification directe. Pour (ii), nous montrons tout d'abord que $\phi_1$ vérifie les deux conditions aux limites. Si on

applique la règle de l'hôpital à (4.51) et le fait que $\overline{\phi} \in \Gamma$, on obtient

$$\begin{aligned}\lim_{z\to-\infty}\phi_1(z) &= \lim_{z\to-\infty}\frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\left[e^{\alpha_1 z}\int_{-\infty}^{z}e^{-\alpha_1 s}H(\overline{\phi})(s)ds+e^{\alpha_2 z}\int_{z}^{+\infty}e^{-\alpha_2 s}H(\overline{\phi})(s)ds\right],\\ &= \frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\lim_{z\to-\infty}\left[\frac{H(\overline{\phi})(z)}{-\alpha_1}-\frac{H(\overline{\phi})(z)}{-\alpha_2}\right],\\ &= \frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\left[\frac{0}{-\alpha_1}+\frac{0}{\alpha_2}\right]=0.\end{aligned}$$

On a aussi,

$$\begin{aligned}\lim_{z\to+\infty}\phi_1(z) &= \frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\lim_{z\to+\infty}\left[\frac{H(\overline{\phi})(z)}{-\alpha_1}-\frac{H(\overline{\phi})(z)}{-\alpha_2}\right],\\ &= \frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\left[\frac{BN^*}{-\alpha_1}+\frac{BN^*}{\alpha_2}\right]=\frac{-BN^*}{\alpha_1\alpha_2 d_1}=N^*.\end{aligned}$$

Nous allons démontrer que $\phi_1$ est croissante sur $\mathbb{R}$. Soit $z\in\mathbb{R}$ et $y>0$. Alors,

$$\begin{aligned}\phi_1(z+y)-\phi_1(z) &= \frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\left[\int_{-\infty}^{z+y}e^{\alpha_1(z+y-s)}H(\overline{\phi})(s)ds+\int_{z+y}^{+\infty}e^{\alpha_2(z+y-s)}H(\overline{\phi})(s)ds\right]\\ &\quad-\frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\left[\int_{-\infty}^{z}e^{\alpha_1(z-s)}H(\overline{\phi})(s)ds+\int_{z}^{+\infty}e^{\alpha_2(z-s)}H(\overline{\phi})(s)ds\right].\end{aligned}$$

Donc,

$$\begin{aligned}\phi_1(z+y)-\phi_1(z) &= \frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\left[\int_{-\infty}^{z}e^{\alpha_1(z-s)}[H(\overline{\phi})(s+y)-H(\overline{\phi})(s)]ds\right]\\ &\quad+\frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\left[\int_{z}^{+\infty}e^{\alpha_2(z-s)}[H(\overline{\phi})(s+y)-H(\overline{\phi})(s)]ds\right].\end{aligned}$$

Par conséquent, d'après la proposition 18, on a

$$\phi_1(z+y)-\phi_1(z)\geq 0 \quad \text{pour} \quad z\in\mathbb{R} \quad \text{et} \quad y>0.$$

Concentrons-nous maintenant sur la preuve de (iii). On pose $w(z)=\phi_1(z)-\overline{\phi}(z)$, $z\in\mathbb{R}$. D'après (4.48) et (4.50), on obtient

$$cw'(z)\leq d_1 w''(z)-Bw(z), \qquad z\in\mathbb{R}. \tag{4.52}$$

On pose $\varphi(z)=cw'(z)-d_1w''(z)+Bw(z)$, $z\in\mathbb{R}$. Alors, $\varphi$ est essentiellement bornée et

négative sur $\mathbb{R}$. En utilisant la formule de la variation de la constante, on obtient

$$w(z) = \zeta_1 e^{\alpha_1 z} + \zeta_2 e^{\alpha_2 z} + \frac{1}{d_1(\alpha_2 - \alpha_1)} \left[ \int_{-\infty}^{z} e^{\alpha_1(z-s)} \varphi(s) ds + \int_{z}^{+\infty} e^{\alpha_2(z-s)} \varphi(s) ds \right], \quad (4.53)$$

pour $z \in \mathbb{R}$, où $\zeta_1$ et $\zeta_2$ sont des constantes. Notons que $\alpha_1 < 0$, $\alpha_2 > 0$, $\lim\limits_{z\to-\infty} w(z) = \lim\limits_{z\to-\infty} \phi_1(z) - \lim\limits_{z\to-\infty} \overline{\phi}(z) = 0 - 0 = 0$ et $\lim\limits_{z\to+\infty} w(z) = \lim\limits_{z\to+\infty} \phi_1(z) - \lim\limits_{z\to+\infty} \overline{\phi}(z) = N^* - N^* = 0$. Cela implique qu'on a

$$\zeta_1 = \zeta_2 = 0.$$

Par conséquent,

$$w(z) = \frac{1}{d_1(\alpha_2 - \alpha_1)} \left[ \int_{-\infty}^{z} e^{\alpha_1(z-s)} \varphi(s) ds + \int_{z}^{+\infty} e^{\alpha_2(z-s)} \varphi(s) ds \right] \leq 0. \quad (4.54)$$

On a prouvé que $\phi_1(z) \leq \overline{\phi}(z)$, $z \in \mathbb{R}$.

Par un procédé similaire, on démontre que $\underline{\phi}(z) \leq \phi_1(z)$, $z \in \mathbb{R}$. On utilise le fait que $H(\underline{\phi})(z) \leq H(\overline{\phi})(z)$, $z \in \mathbb{R}$.

Enfin, $\phi_1$ est une sur-solution de (4.34). En effet, on a

$$\begin{aligned} c\phi_1'(z) &= d_1\phi_1''(z) - B\phi_1(z) + H(\overline{\phi})(z), \\ &= d_1\phi_1''(z) + F(\phi_1)(z) + [H(\overline{\phi})(z) - H(\phi_1)(z)]. \end{aligned}$$

D'après la proposition 18, on a

$$H(\overline{\phi})(z) \geq H(\phi_1)(z), \qquad z \in \mathbb{R}.$$

Par conséquent,

$$c\phi_1'(z) \geq d_1\phi_1''(z) + F(\phi_1)(z), \qquad z \in \mathbb{R}.$$

□

Comme $\phi_1$ est une sur-solution, on peut utiliser la même méthode, en remplaçant $\overline{\phi}$ par $\phi_1$ pour construire $\phi_2$ solution de l'équation différentielle ordinaire linéaire et non homogène suivante

$$c\phi'(z) = d_1\phi''(z) - B\phi(z) + H(\phi_1)(z), \qquad z \in \mathbb{R}.$$

Nous avons donc construit le schéma itératif suivant, pour $z \in \mathbb{R}$,

$$\begin{cases} c\phi_n'(z) = d_1\phi_n''(z) - B\phi_n(z) + H(\phi_{n-1})(z), \quad n = 1, 2, \ldots, \\ \underline{\phi}(z) \leq \phi_0(z) = \overline{\phi}(z). \end{cases} \quad (4.55)$$

On résout comme précédemment l'équation (4.55) et on obtient

$$\begin{cases} \phi_n(z) = \dfrac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\left[\displaystyle\int_{-\infty}^{z} e^{\alpha_1(z-s)}H(\phi_{n-1})(s)ds + \int_{z}^{+\infty} e^{\alpha_2(z-s)}H(\phi_{n-1})(s)ds\right], \\ \phi_0(z) = \overline{\phi}(z), \end{cases} \tag{4.56}$$

avec

$$\alpha_1 = \frac{1}{2d_1}\left(c - \sqrt{c^2+4Bd_1}\right) < 0 \qquad \text{et} \qquad \alpha_2 = \frac{1}{2d_1}\left(c + \sqrt{c^2+4Bd_1}\right) > 0,$$

et $B \geq 0$ donné dans le lemme 10. On a le théorème suivant.

**Théorème 10.** *Supposons que* (4.1), (4.2), (4.22), (4.37) *et* (4.44) *sont vérifiées. Alors, les propriétés suivantes sont satisfaites*

*(i)* $\phi_n$ *est solution de* (4.55),

*(ii)* $\phi_n \in \Gamma$,

*(iii)* $\underline{\phi}(z) \leq \phi_n(z) \leq \phi_{n-1}(z) \leq \overline{\phi}(z)$ *pour tout* $z \in \mathbb{R}$,

*(iv) chaque* $\phi_n$ *est une sur-solution de* (4.34).

*Démonstration.* La preuve se fait de manière similaire au Théorème 9. □

Le théorème précédent montre en particulier que la limite $\phi$ de la suite $\phi_n$ existe et que $\phi$ est une fonction croissante sur $\mathbb{R}$ avec $\underline{\phi}(z) \leq \phi(z) \leq \overline{\phi}(z)$. Plus précisément, nous avons le résultat suivant.

**Théorème 11.** $\phi(z) = \lim_{n\to+\infty} \phi_n(z)$ *est une solution croissante sur* $\mathbb{R}$ *de* (4.34) *et satisfait*

$$\phi(-\infty) = 0, \quad \phi(+\infty) = N^*.$$

*Démonstration.* En utilisant la continuité de $F$ et le théorème de la convergence dominée, on a

$$\begin{aligned} \phi(z) &= \lim_{n\to+\infty} \phi_n(z), \\ &= \frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)} \lim_{n\to+\infty}\left[\int_{-\infty}^{z} e^{\alpha_1(z-s)}H(\phi_{n-1})(s)ds + \int_{z}^{+\infty} e^{\alpha_2(z-s)}H(\phi_{n-1})(s)ds\right], \\ &= \frac{1}{d_1(\alpha_2-\alpha_1)}\left[\int_{-\infty}^{z} e^{\alpha_1(z-s)}H(\phi)(s)ds + \int_{z}^{+\infty} e^{\alpha_2(z-s)}H(\phi)(s)ds\right]. \end{aligned} \tag{4.57}$$

Par un calcul direct, on peut vérifier que

$$\phi'(z) = \frac{1}{d_1(\alpha_2 - \alpha_1)} \left[ \int_{-\infty}^{z} \alpha_1 e^{\alpha_1(z-s)} H(\phi)(s) ds + \int_{z}^{+\infty} \alpha_2 e^{\alpha_2(z-s)} H(\phi)(s) ds \right],$$

et

$$\phi''(z) = \frac{1}{d_1(\alpha_2 - \alpha_1)} \left[ \int_{-\infty}^{z} \alpha_1^2 e^{\alpha_1(z-s)} H(\phi)(s) ds + \int_{z}^{+\infty} \alpha_2^2 e^{\alpha_2(z-s)} H(\phi)(s) ds \right] - \frac{1}{d_1} H(\phi)(z).$$

Donc,

$$\begin{aligned} d_1\phi''(z) - c\phi'(z) - B\phi(z) &= \frac{1}{d_1(\alpha_2 - \alpha_1)} \left[ (d_1\alpha_1^2 - c\alpha_1 - B) \int_{-\infty}^{z} \alpha_1^2 e^{\alpha_1(z-s)} H(\phi)(s) ds \right. \\ &\quad \left. + (d_1\alpha_2^2 - c\alpha_2 - B) \int_{z}^{+\infty} \alpha_2^2 e^{\alpha_2(z-s)} H(\phi)(s) ds \right] - H(\phi)(z). \end{aligned}$$

C'est-à-dire,

$$d_1\phi''(z) - c\phi'(z) - B\phi(z) = -H(\phi)(z), \qquad z \in \mathbb{R}.$$

Ainsi,

$$d_1\phi''(z) - c\phi'(z) - B\phi(z) = -F(\phi)(z) - B\phi(z), \qquad z \in \mathbb{R}.$$

Par conséquent,

$$c\phi'(z) = d_1\phi''(z) + F(\phi)(z), \qquad z \in \mathbb{R}.$$

C'est-à-dire que $\phi$ est solution de l'équation (4.34).

D'après (iii) du théorème 10 et le fait que $\lim_{z\to-\infty} \overline{\phi}(z) = 0$, on a immédiatement

$$\lim_{z\to-\infty} \phi(z) = 0.$$

D'un autre côté, $\phi(z)$ est une fonction croissante majorée par $N^*$. Donc, il existe $N_0$ tel que $\lim_{z\to+\infty} \phi(z) = N_0 \leq N^*$. Rappelons qu'on a supposé que $0 \leq \underline{\phi}(z) \not\equiv 0$ pour tout $z \in \mathbb{R}$. Cela implique que $N_0 \in (0, N^*]$. On applique la règle de l'Hôpital à l'équation (4.57), on obtient

$$\begin{aligned} N_0 = \lim_{t\to+\infty} \phi(z) &= \lim_{t\to+\infty} \frac{1}{d_1(\alpha_2 - \alpha_1)} \left[ \frac{H(\phi)(z)}{-\alpha_1} + \frac{H(\phi)(z)}{\alpha_2} \right], \\ &= \frac{F(N_0) + BN_0}{-d_1\alpha_1\alpha_2}, \\ &= \frac{F(N_0) + BN_0}{B}, \\ &= \frac{F(N_0)}{B} + N_0. \end{aligned}$$

De l'égalité ci-dessus on déduit que

$$F(N_0) = 0.$$

Puisqu'on a l'unicité de l'équilibre positif, on conclut que $N_0 = N^*$. □

La proposition précédente démontre que la limite de $\phi_n$ est une onde progressive du système (4.10) et solution de (4.34). Donc, il suffit de prouver l'existence d'une sur-solution $\overline{\phi}$ et d'une sous-solutions $\underline{\phi}$ de (4.34). Nous allons construire des sous-solutions et des sur-solutions à partir de fonctions exponentielles $e^{\lambda \cdot}$, $\lambda \in \mathbb{R}$, solutions de la linéarisation de l'équation (4.34) au voisinage de zéro.

L'équation linéarisée de (4.34) en zéro est donnée par

$$c\phi'(z) = d_1\phi''(z) - (\delta_0 + \beta_0)\phi(z) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}\beta_0 \left(\chi * \phi\right)(z), \qquad z \in \mathbb{R}. \tag{4.58}$$

avec $\beta_0 := \beta(0)$ et $\delta_0 := \delta(0)$. D'après (4.35), la fonction $z \to e^{\lambda z}$, $z \in \mathbb{R}$, est solution de (4.58) si et seulement si $\lambda$ est solution de l'équation caractéristique

$$\Delta_c(\lambda) = 0,$$

avec

$$\Delta_c(\lambda) = -d_1\lambda^2 + c\lambda + \delta_0 + \beta_0 - \frac{2(1-K)\beta_0 e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}}, \tag{4.59}$$

pour $\lambda^-(c) \leq \lambda \leq \lambda^+(c)$. Rappelons ici que (voir Lemme 9)

$$\lambda^{\pm}(c) \colon = \frac{c}{2d_2}\left(1 \pm \sqrt{1 + \frac{4d_2}{rc^2}\ln\left(\frac{e^{\gamma r}}{2K}\right)}\right),$$

On pose

$$\begin{cases} p(\lambda) = -d_1\lambda^2 + c\lambda + \delta_0 + \beta_0, \\ q(\lambda) = 1 - 2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}, \\ l(\lambda) = 2(1-K)\beta_0 e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}. \end{cases}$$

Alors, l'expression (4.59) devient

$$\Delta_c(\lambda) = p(\lambda) - \frac{l(\lambda)}{q(\lambda)}, \quad \lambda \in \left(\lambda^-(c), \lambda^+(c)\right).$$

On ne s'intéresse qu'aux racines $\lambda \geq 0$. Donc, on considère la fonction $\Delta_c$ sur $[0, \lambda^+(c))$.

**Lemme 11.** *Supposons que les hypothèses* (4.22) *et* (4.44) *sont satisfaites. Soit* $c > 0$. *Nous avons les propriétés suivantes :*

*(i)* $\Delta_c(0) < 0$ *et* $\lim_{\lambda \to \lambda^+(c)} \Delta_c(\lambda) = -\infty$,

*(ii) il existe* $\underline{\lambda}(c) := \frac{c}{2} \min\left\{\frac{1}{d_1}, \frac{1}{d_2}\right\}$ *et* $\overline{\lambda}(c) := \min\left\{\frac{c}{2} \max\left\{\frac{1}{d_1}, \frac{1}{d_2}\right\}, \lambda^+(c)\right\}$ *tels que*

$$0 < \underline{\lambda}(c) \leq \overline{\lambda}(c) \leq \lambda^+(c),$$

*et*

$$\left(\frac{\partial}{\partial \lambda} \Delta_c(\lambda)|_{\lambda = \underline{\lambda}(c)}\right) \left(\lim_{\lambda \to \overline{\lambda}(c)} \frac{\partial}{\partial \lambda} \Delta_c(\lambda)\right) < 0,$$

*(iii)* $\frac{\partial^2}{\partial \lambda^2} \Delta_c(\lambda) < 0$ *pour tout* $\lambda \in [0, \lambda^+(c))$,

*(iv)* $\frac{\partial}{\partial c}\left(\frac{\partial}{\partial \lambda} \Delta_c(\lambda)\right) > 0$ *pour tout* $\lambda \in [0, \lambda^+(c))$.

*Démonstration.* Il n'est pas difficile de voir que

$$\Delta_c(0) = \frac{\delta_0(1 - 2Ke^{-\gamma r}) - \beta_0(2e^{-\gamma r} - 1)}{1 - 2Ke^{-\gamma r}} < 0 \quad \text{et} \quad \lim_{\lambda \to \lambda^+(c)} \Delta_c(\lambda) = -\infty.$$

De plus, pour $c > 0$ et $\lambda \in [0, \lambda^+(c))$, la dérivée de la fonction $\lambda \mapsto \Delta_c(\lambda)$ est

$$\frac{\partial}{\partial \lambda} \Delta_c(\lambda) = \frac{(c - 2d_1\lambda)q^2(\lambda) + (c - 2d_2\lambda) r l(\lambda)}{q^2(\lambda)}.$$

On pose

$$\underline{\lambda}(c) := \frac{c}{2} \min\left\{\frac{1}{d_1}, \frac{1}{d_2}\right\} \quad \text{et} \quad \overline{\lambda}(c) := \min\left\{\frac{c}{2} \max\left\{\frac{1}{d_1}, \frac{1}{d_2}\right\}, \lambda^+(c)\right\}.$$

Nous avons alors $0 < \underline{\lambda}(c) \leq \overline{\lambda}(c) \leq \lambda^+(c)$ et

$$\left(\frac{\partial}{\partial \lambda} \Delta_c(\lambda)|_{\lambda = \underline{\lambda}(c)}\right) \left(\lim_{\lambda \to \overline{\lambda}(c)} \frac{\partial}{\partial \lambda} \Delta_c(\lambda)\right) < 0.$$

De plus, la dérivée seconde de la fonction $\lambda \mapsto \Delta_c(\lambda)$ est donnée pour tout $\lambda \in [0, \lambda^+(c))$ par

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2}{\partial \lambda^2} \Delta_c(\lambda) &= -\frac{2d_1 q^4(\lambda) + 2d_2 r l(\lambda) q^2(\lambda) + (c - 2d_2\lambda)^2 r^2 l(\lambda) q^2(\lambda)}{q^4(\lambda)} \\ &\quad -\frac{r^2 l(\lambda) q(\lambda)(c - 2d_2\lambda)^2 (2 - q(\lambda))}{q^4(\lambda)} < 0. \end{aligned}$$

D'un autre côté, on considère les fonctions $c \mapsto q(c)$ et $c \mapsto l(c)$ définies sur $[0, +\infty)$ telles que

$$\begin{cases} q(c) = 1 - 2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}, \\ l(c) = 2(1-K)\beta_0 e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}. \end{cases}$$

Alors,

$$\begin{cases} q'(c) = 2Kr\lambda e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}, \\ l'(c) = -r\lambda 2(1-K)\beta_0 e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}. \end{cases}$$

Donc,

$$c - 2d_2\lambda < 0, \ \ \frac{d}{dc}q(c) > 0 \ \text{ et } \ \frac{d}{dc}l(c) < 0 \quad \text{pour tout } c > 0 \ \text{ et } \ \lambda \in [0, \lambda^+(c)),$$

et

$$\frac{\partial}{\partial c}\left(\frac{\partial}{\partial \lambda}\Delta_c(\lambda)\right) = 1 + \frac{[rl(c) + (c - 2d_2\lambda)rl'(c)]\, q^2(c) - 2r(c - 2d_2\lambda)l(c)q'(c)q(c)}{q^4(\lambda)}.$$

Par conséquent,

$$\frac{\partial}{\partial c}\left(\frac{\partial}{\partial \lambda}\Delta_c(\lambda)\right) > 0, \quad \text{pour tout } c > 0 \ \text{ et } \ \lambda \in [0, \lambda^+(c)).$$

□

Le lemme précédent implique que, pour chaque $c > 0$ et $d_1 \neq d_2$, il existe un unique $\lambda^\star(c) \in \left(\underline{\lambda}(c), \overline{\lambda}(c)\right)$ tel que

$$\frac{\partial}{\partial \lambda}\Delta_c(\lambda)\big|_{\lambda=\lambda^\star(c)} = 0. \tag{4.60}$$

De plus, on a

$$\frac{\partial}{\partial c}\left(\frac{\partial}{\partial \lambda}\Delta_c(\lambda)\right) > 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial^2}{\partial \lambda^2}\Delta_c(\lambda) < 0, \quad \text{pour tout } c > 0 \ \text{ et } \ \lambda \in [0, \lambda^+(c)).$$

Alors d'après le théorème des fonctions implicites, la fonction $c \mapsto \lambda^\star(c)$ est strictement croissante sur $(0, +\infty)$ avec $\lim\limits_{c\to 0}\lambda^\star(c) = 0$ et $\lim\limits_{c\to+\infty}\lambda^\star(c) = +\infty$. Considérons maintenant la fonction $c \mapsto \Delta_c(\lambda^\star(c))$ définie sur $[0, +\infty)$. On a

$$\frac{d}{dc}\left[\Delta_c(\lambda^\star(c))\right] = \frac{\partial}{\partial c}\Delta_c(\lambda^\star(c)) + \left[\frac{\partial}{\partial \lambda}\Delta_c(\lambda)\big|_{\lambda=\lambda^\star(c)}\right] \times \left[\frac{d}{dc}\lambda^\star(c)\right].$$

En utilisant (4.60), on obtient que

$$\frac{d}{dc}\left[\Delta_c\left(\lambda^\star(c)\right)\right] = \frac{\partial}{\partial c}\Delta_c\left(\lambda^\star(c)\right).$$

Donc,

$$\frac{d}{dc}\left[\Delta_c\left(\lambda^\star(c)\right)\right] = \lambda^\star(c)\left[1 + \frac{rl(\lambda^\star(c))(q(\lambda^\star(c)) + 2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^\star(c)^2 - cr\lambda^\star(c)})}{(1 - 2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^\star(c)^2 - cr\lambda^\star(c)})^2}\right].$$

Ce qui implique que,

$$\frac{d}{dc}\left[\Delta_c\left(\lambda^\star(c)\right)\right] > 0, \qquad c \geq 0.$$

De plus,

$$\lim_{c\to 0}\Delta_c\left(\lambda^\star(c)\right) = \delta_0 + \beta_0 - \frac{2(1-K)\beta_0 e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}} < 0,$$

et

$$\Delta_c\left(\lambda^\star(c)\right) \geq \Delta_c\left(\underline{\lambda}(c)\right) \quad \text{avec} \quad \lim_{c\to+\infty}\Delta_c\left(\underline{\lambda}(c)\right) = +\infty.$$

On conclut le lemme suivant.

**Lemme 12.** *Supposons que les hypothèses* (4.22) *et* (4.44) *sont satisfaites. Alors, il existe un unique* $c^\star > 0$ *tel que*

$$\begin{cases} \Delta_{c^\star}(\lambda^\star(c^\star)) = 0, \\ \dfrac{\partial}{\partial\lambda}\Delta_{c^\star}(\lambda)\big|_{\lambda=\lambda^\star(c^\star)} = 0. \end{cases} \tag{4.61}$$

Nous venons de démontrer le résultat suivant (voir Figure 4.2).

**Proposition 20.** *Supposons que les hypothèses* (4.22) *et* (4.44) *sont satisfaites. Alors, pour chaque* $c > 0$ *il existe un unique* $\lambda^\star(c) \in \left[\underline{\lambda}(c), \overline{\lambda}(c)\right]$ *avec*

$$\underline{\lambda}(c) := \frac{c}{2}\min\left\{\frac{1}{d_1}, \frac{1}{d_2}\right\} \quad \textit{et} \quad \overline{\lambda}(c) := \min\left\{\frac{c}{2}\max\left\{\frac{1}{d_1}, \frac{1}{d_2}\right\}, \lambda^+(c)\right\},$$

*tels que,*

*(i) si* $c = c^\star$, $\Delta_{c^\star}(\lambda^\star(c^\star)) = \dfrac{\partial}{\partial\lambda}\Delta_{c^\star}(\lambda)\big|_{\lambda=\lambda^\star(c^\star)} = 0$,

*(ii) si* $c > c^\star$, *ils existent deux racines réelles* $\lambda_1(c)$ *et* $\lambda_2(c)$ *de l'équation* $\Delta_c(\lambda) = 0$ *telles que* $0 < \lambda_1(c) < \lambda^\star(c) < \lambda_2(c) < \lambda^+(c)$ *et* $\Delta_c(\lambda) > 0$ *pour tout* $\lambda \in (\lambda_1(c), \lambda_2(c))$,

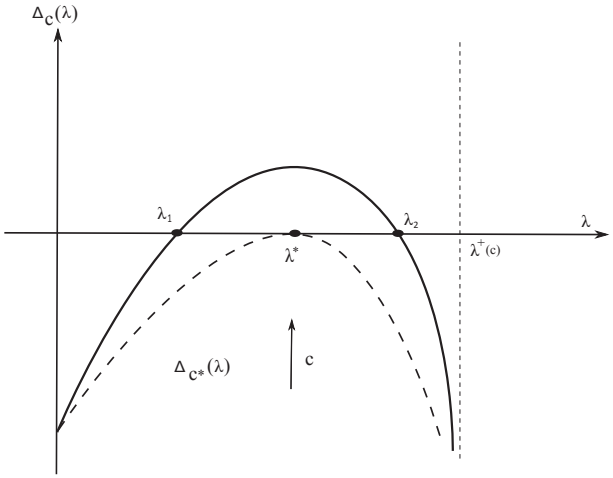



FIGURE 4.2: Une représentation de la forme de $\Delta_c(\lambda)$.

*(iii) si* $0 < c < c^\star$, $\Delta_c(\lambda) < 0$ *pour tout* $\lambda \in (0, \lambda^+(c))$.

Nous pouvons maintenant commencer la construction d'une sur-solution et une sous-solution de l'équation (4.34). On fixe $c > c^\star$ et on pose $\lambda_1 := \lambda_1(c)$, $\lambda_2 := \lambda_2(c)$ avec $c^\star$, $\lambda_1(c)$ et $\lambda_2(c)$ définies dans la proposition 20. On a besoin de l'hypothèse suivante.

$$\beta(N) + \delta(N) \geq \beta(0) + \delta(0), \text{ pour tout } N \in [0, N^*]. \tag{4.62}$$

Remarquons que si la fonction $N \mapsto \beta(N) + \delta(N)$ est croissante sur $[0, N^*]$, alors cette hypothèse est toujours vérifiée.

**Lemme 13.** *Supposons que les hypothèses* (4.1), (4.2), (4.22), (4.37), (4.44) *et* (4.62) *sont vérifiées. Soit* $N^*$ *l'unique équilibre positif. Alors, la fonction* $\overline{\phi}$ *définie par*

$$\overline{\phi}(t) = \min\{N^*, e^{\lambda_1 t}\},$$

*où* $\lambda_1 := \lambda_1(c)$ *est donné par la proposition 20, est une sur-solution de l'équation* (4.34). *De plus,* $\overline{\phi} \in \Gamma$.

*Démonstration.* Comme $\lambda_1 > 0$, il existe $t_1 \in \mathbb{R}$ tel que

$$\overline{\phi}(t) = \begin{cases} N^*, & t \geq t_1, \\ e^{\lambda_1 t}, & t < t_1. \end{cases} \tag{4.63}$$

Au fait,

$$t_1 = \frac{1}{\lambda_1} \ln(N^*).$$

Il est clair que $\overline{\phi} \in \Gamma$. Supposons que $t \in (t_1, +\infty)$. Alors,

$$\overline{\phi}(t) = N^*,\ \overline{\phi}'(t) = \overline{\phi}''(t) = 0.$$

Comme $g$ est une fonction croissante sur $[0, N^*]$ et que $\displaystyle\int_{-\infty}^{+\infty} \chi(y)dy = 1$, on a

$$\left(\chi * g(\overline{\phi})\right)(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(t-s)g(\overline{\phi})(s)ds \leq \left(\chi * g(N^*)\right)(t) = g(N^*).$$

Alors, on obtient

$$\begin{aligned} c\overline{\phi}'(t) - d_1\overline{\phi}''(t) + f(\overline{\phi}(t)) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\overline{\phi})\right)(t) \\ \geq f(N^*) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}} g(N^*) = 0. \end{aligned}$$

Supposons que $t \in (-\infty, t_1)$. Alors, $\overline{\phi}(t) = e^{\lambda_1 t}$. Donc,

$$c\overline{\phi}'(t) - d_1\overline{\phi}''(t) = \left(c\lambda_1 - d_1\lambda_1^2\right)e^{\lambda_1 t},$$

et

$$f(\overline{\phi}(t)) \geq (\delta(0) + \beta(0))\overline{\phi}(t) = (\delta_0 + \beta_0)e^{\lambda_1 t}.$$

De plus,

$$\left(\chi * g(\overline{\phi})\right)(t) \leq \beta_0\left(\chi * \overline{\phi}\right)(t) \leq \beta_0\left(\chi * e^{\lambda_1 \cdot}\right)(t) = \frac{(1-2Ke^{-\gamma r})\beta_0 e^{d_2 r\lambda_1^2 + (t-cr)\lambda_1}}{1-2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda_1^2 - cr\lambda_1}}.$$

Par conséquent,

$$c\overline{\phi}'(t) - d_1\overline{\phi}''(t) + f(\overline{\phi}(t)) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\overline{\phi})\right)(t) \geq \Delta_c(\lambda_1)e^{\lambda_1 t}.$$

Or $\lambda_1$ est racine de $\Delta_c$, donc $\overline{\phi}$ est une sur-solution de (4.34) □

Construisons, maintenant, une sous-solution de (4.34).

**Lemme 14.** *Supposons que les hypothèses* (4.1), (4.2), (4.22), (4.37) *et* (4.44) *sont satisfaites. Soit* $c > c^\star$ *et* $\omega \in (1, \min\{2, \lambda_2/\lambda_1\})$, *où* $\lambda_1 := \lambda_1(c)$ *et* $\lambda_2 := \lambda_2(c)$ *sont données dans la proposition 20. Alors, la fonction* $\underline{\phi}\colon \mathbb{R} \to \mathbb{R}^+$ *définie par*

$$\underline{\phi}(t) = \max\{0, e^{\lambda_1 t} - Me^{\omega\lambda_1 t}\},$$

*avec $M > 1$ une constante bien choisie, est une sous-solution de* (4.34). *De plus,*

$$\underline{\phi}(t) \leq \overline{\phi}(t),$$

*pour tout $t \in \mathbb{R}$.*

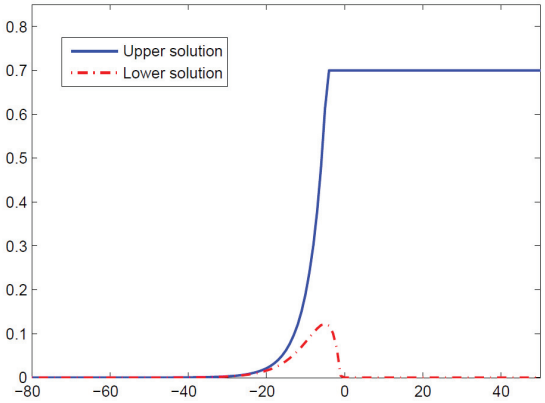



FIGURE 4.3: La représentation de la sous- et sur-solutions.

*Démonstration.* Soit $c > c^\star$, $\omega \in (1, \min\{2, \lambda_2/\lambda_1\})$ et $\nu \in (\omega - 1, \min\{2, \lambda_2/\lambda_1\} - 1)$. Il est clair que $0 < \nu < 1$. Rappelons que $\beta$ est décroissante sur $[0, N^*]$. Comme $\beta,\ \delta \in C^1([0, N^*])$, il existe un nombre $\overline{\alpha} > 0$ tel que

$$\beta_0 - \beta(u) \leq \overline{\alpha} u^\nu \quad \text{et} \quad \delta(u) + \beta(u) - (\delta_0 + \beta_0) \leq \overline{\alpha} u^\nu, \quad \text{pour } u \in [0, N^*]. \tag{4.64}$$

On prend une sous-solution $\underline{\phi}$ de la forme

$$\underline{\phi}(t) = \begin{cases} e^{\lambda_1 t} - M e^{\omega \lambda_1 t}, & t < t_2, \\ 0, & t \geq t_2, \end{cases}$$

avec

$$t_2 = \frac{1}{(\omega - 1)\lambda_1} \ln\left(\frac{1}{M}\right),$$

et $M > 1$ est une constante. Par conséquent, $t_2 < 0$. Remarquons que pour obtenir $\underline{\phi} \leq \overline{\phi}$, on doit choisir

$$M > (N^*)^{1-\omega}.$$

Soit $t \in [t_2, +\infty)$. Alors, $\underline{\phi}(t) = 0$. Ainsi, $\underline{\phi}$ satisfait l'équation

$$c\underline{\phi}'(t) - d_1\underline{\phi}''(t) + f(\underline{\phi}(t)) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}} \left(\chi * g(\underline{\phi})\right)(t) = -\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}} \left(\chi * g(\underline{\phi})\right)(t).$$

D'autre part, la fonction $\underline{\phi}$ est positive sur $\mathbb{R}$. Donc, $\chi * g(\underline{\phi})$ est aussi positive sur $\mathbb{R}$. On conclut que

$$c\underline{\phi}'(t) - d_1\underline{\phi}''(t) + f(\underline{\phi}(t)) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\underline{\phi})\right)(t) \leq 0, \quad \text{pour tout } t \in [t_2, +\infty).$$

Soit $t \in (-\infty, t_2)$. On a $\underline{\phi}(t) = e^{\lambda_1 t} - Me^{\omega\lambda_1 t}$. Donc,

$$c\underline{\phi}'(t) - d_1\underline{\phi}''(t) = c\lambda_1 e^{\lambda_1 t} - cM\omega\lambda_1 e^{\omega\lambda_1 t} - d_1\lambda_1^2 e^{\lambda_1 t} + d_1 M\omega^2\lambda_1^2 e^{\omega\lambda_1 t}.$$

Comme $\Delta_c(\lambda_1) = 0$, on a alors

$$\begin{aligned} c\underline{\phi}'(t) - d_1\underline{\phi}''(t) &= \frac{l(\lambda_1)}{q(\lambda_1)}e^{\lambda_1 t} - (\delta_0 + \beta_0)\, e^{\lambda_1 t} - \Delta_c(\omega\lambda_1)Me^{\omega\lambda_1 t} \\ &\quad - \frac{l(\omega\lambda_1)}{q(\omega\lambda_1)}Me^{\omega\lambda_1 t} + (\delta_0 + \beta_0)\, Me^{\omega\lambda_1 t}. \end{aligned}$$

De plus, on a

$$f(\underline{\phi}(t)) - (\delta_0 + \beta_0)\,\underline{\phi}(t) = (\delta(\underline{\phi}(t)) + \beta(\underline{\phi}(t)))\underline{\phi}(t) - (\delta_0 + \beta_0)\,\underline{\phi}(t).$$

D'après (4.64), on a

$$(\delta(\underline{\phi}(t)) + \beta(\underline{\phi}(t)))\underline{\phi}(t) - (\delta_0 + \beta_0)\,\underline{\phi}(t) \leq \overline{\alpha}\underline{\phi}^{(\nu+1)}(t).$$

D'autre part,

$$1 - 2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda_1^2 - cr\lambda_1} > 0.$$

Cela, nous permet d'écrire

$$\begin{aligned} \frac{l(\lambda_1)}{q(\lambda_1)}e^{\lambda_1 t} &= 2(1-K)e^{-\gamma r}\beta_0\frac{e^{d_2 r\lambda_1^2 + (t-cr)\lambda_1}}{1-2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda_1^2 - cr\lambda_1}}, \\ &= \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta_0\left(\chi * e^{\lambda_1 \cdot}\right)(t), \qquad \text{pour } t < t_2. \end{aligned}$$

On sait que $\omega \in (1, \min\{2, \lambda_2/\lambda_1\})$, donc

$$\Delta_c(\omega\lambda_1) > 0 \quad \text{et} \quad 1 - 2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\omega^2\lambda_1^2 - cr\omega\lambda_1} > 0.$$

Donc,

$$\frac{l(\omega\lambda_1)}{q(\omega\lambda_1)}e^{\omega\lambda_1 t} = \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta_0\left(\chi * e^{\omega\lambda_1 \cdot}\right)(t).$$

Par conséquent,

$$\frac{l(\lambda_1)}{q(\lambda_1)}e^{\lambda_1 t}-\frac{l(\omega\lambda_1)}{q(\omega\lambda_1)}Me^{\omega\lambda_1 t}\leq\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta_0\left(\chi*\underline{\phi}\right)(t).$$

On conclut que

$$\begin{aligned}c\underline{\phi}'(t)-d_1\underline{\phi}''(t)+f(\underline{\phi}(t)) &\leq -\Delta_c(\omega\lambda_1)Me^{\omega\lambda_1 t}+\overline{\alpha}\underline{\phi}^{(\nu+1)}(t)\\ &\quad+\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta_0\left(\chi*\underline{\phi}\right)(t),\end{aligned}$$

et

$$\beta_0\left(\chi*\underline{\phi}\right)(t)-\left(\chi*g(\underline{\phi})\right)(t)=\left(\chi*\left(\beta_0-\beta(\underline{\phi})\right)\underline{\phi}\right)(t)\leq\overline{\alpha}\left(\chi*\underline{\phi}^{(\nu+1)}\right)(t).$$

Il n'est pas difficile de remarquer que

$$\underline{\phi}^{(\nu+1)}(s)\leq e^{(\nu+1)\lambda_1 s},\quad\text{pour tout }\ s\in\mathbb{R}.$$

Alors,

$$\begin{aligned}&c\underline{\phi}'(t)-d_1\underline{\phi}''(t)+f(\underline{\phi}(t))-\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi*g(\underline{\phi})\right)(t)\\ &\quad\leq-\Delta_c(\omega\lambda_1)Me^{\omega\lambda_1 t}+\overline{\alpha}e^{(\nu+1)\lambda_1 t}+\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\overline{\alpha}\left(\chi*e^{(\nu+1)\lambda_1\cdot}\right)(t).\end{aligned}$$

En utilisant (4.35), on obtient

$$\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\overline{\alpha}\left(\chi*e^{(\nu+1)\lambda_1\cdot}\right)(t)=\frac{\overline{\alpha}l((\nu+1)\lambda_1)}{\beta_0 q((\nu+1)\lambda_1)}e^{(\nu+1)\lambda_1 t}.$$

Donc,

$$\overline{\alpha}e^{(\nu+1)\lambda_1 t}+\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\overline{\alpha}\left(\chi*e^{(\nu+1)\lambda_1\cdot}\right)(t)=\overline{\alpha}e^{(\nu+1)\lambda_1 t}\left[1+\frac{l((\nu+1)\lambda_1)}{\beta_0 q((\nu+1)\lambda_1)}\right].$$

Ainsi,

$$\begin{aligned}&c\underline{\phi}'(t)-d_1\underline{\phi}''(t)+f(\underline{\phi}(t))-\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi*g(\underline{\phi})\right)(t)\\ &\quad\leq e^{\omega\lambda_1 t}\left[-\Delta_c(\omega\lambda_1)M+\overline{\alpha}e^{(\nu+1-\omega)\lambda_1 t}\left(1+\frac{l((\nu+1)\lambda_1)}{\beta_0 q((\nu+1)\lambda_1)}\right)\right].\end{aligned}$$

Rappelons que $\nu+1-\omega>0$, $\lambda_1>0$ et $t_2<0$. Donc, $e^{(\nu+1-\omega)\lambda_1 t}<1$ pour tout $t<t_2$. Par

conséquent, pour $t < t_2$,

$$c\underline{\phi}'(t) - d_1\underline{\phi}''(t) + f(\underline{\phi}(t)) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\underline{\phi})\right)(t)$$
$$\leq e^{\omega\lambda_1 t}\left[-\Delta_c(\omega\lambda_1)M + \overline{\alpha}\left(1 + \frac{l((\nu+1)\lambda_1)}{\beta_0 q((\nu+1)\lambda_1)}\right)\right].$$

Au final, il suffit de choisir la constante $M$ telle que

$$M > \max\left\{1, (N^*)^{\omega+1}, \overline{\alpha}\left(1 + \frac{l((\nu+1)\lambda_1)}{\beta_0 q((\nu+1)\lambda_1)}\right)(\Delta_c(\omega\lambda_1))^{-1}\right\},$$

pour que $\underline{\phi}$ soit une sous-solution de (4.34). □

Selon les résultats précédents, nous annonçons le théorème suivant pour l'existence des solutions monotones du problème (4.34) avec $\phi(-\infty) = 0$ et $\phi(+\infty) = N^*$.

**Théorème 12.** *Supposons que les hypothèses* (4.1), (4.2), (4.22), (4.37), (4.44) *et* (4.62) *sont satisfaites. Alors, pour tout $c > c^\star$, l'équation* (4.10) *admet des ondes progressives qui connectent l'équilibre* 0 *et l'équilibre positif $N^*$.*

*Démonstration.* Soit $c > c^\star$. Le lemme 13 nous donne l'existence d'une sur-solution et le lemme 14 d'une sous-solution. Le théorème 11 nous donne l'existence d'une onde progressive qui connecte 0 et $N^*$. □

**Théorème 13.** *Supposons que les hypothèses* (4.1), (4.2), (4.22), (4.37), (4.44) *et* (4.62) *sont satisfaites et $c = c^\star$. Alors, l'équation* (4.10) *admet des ondes progressives qui connectent l'équilibre* 0 *et l'équilibre positif $N^*$.*

*Démonstration.* Soit $c = c^\star$. On utilise les mêmes idées développées dans [31, 120, 139, 140]. On considère une suite $(c_m)_{m\geq 1} \subseteq (c^\star, +\infty)$ telle que

$$\lim_{m\to+\infty} c_m = c^\star.$$

On peut choisir $c_m = c^\star + 1/m$. Comme $c_m > c^\star$, on peut appliquer le théorème 12 pour $c = c_m$. Par conséquent, l'équation (4.34) admet une solution dans $\Gamma$. On note par $\phi_m$ cette solution. Il est clair que $\phi_m$ est invariante par translation spatiale. Cela veut dire que, pour chaque $a \in \mathbb{R}$, la fonction $\phi_{a,m}(\cdot) := \phi_m(\cdot + a)$ est aussi solution de (4.34) dans $\Gamma$. De plus, $\lim_{a\to-\infty} \phi_{a,m}(0) = \lim_{a\to-\infty} \phi_m(a) = 0$ et $\lim_{a\to+\infty} \phi_{a,m}(0) = \lim_{a\to+\infty} \phi_m(a) = N^*$. Donc, pour chaque $m \geq 1$, on peut choisir $a_m \in \mathbb{R}$ tel que $\phi_{a_m,m}(0) = N^*/2$. La solution $\phi_{a_m,m}$ est

donnée par

$$\begin{aligned}\phi_{a_m,m}(z) = \quad & \frac{1}{d_1(\alpha_{2,m}-\alpha_{1,m})}\left[\int_{-\infty}^{z+a_m} e^{\alpha_{1,m}(z+a_m-s)}H(\phi_{a_m,m})(s)ds\right. \\ & \left.+\int_{z+a_m}^{+\infty} e^{\alpha_{2,m}(z+a_m-s)}H(\phi_{a_m,m})(s)ds\right],\end{aligned} \tag{4.65}$$

où $\alpha_{1,m}, \alpha_{2,m}$ sont données par

$$\alpha_{1,m} = \frac{1}{2d_1}\left(c_m - \sqrt{c_m^2+4Bd_1}\right) < 0 \quad \text{et} \quad \alpha_{2,m} = \frac{1}{2d_1}\left(c_m + \sqrt{c_m^2+4Bd_1}\right) > 0.$$

On vérifie que la fonction $\phi'_{a_m,m}$ est bornée sur $\mathbb{R}$. On dérive (4.65) par rapport à $z$ et on obtient

$$\begin{aligned}\phi'_{a_m,m}(z) = \quad & \frac{1}{d_1(\alpha_{2,m}-\alpha_{1,m})}\left[\int_{-\infty}^{z+a_m} \alpha_{1,m}e^{\alpha_{1,m}(z+a_m-s)}H(\phi_{a_m,m})(s)ds\right. \\ & \left.+\int_{z+a_m}^{+\infty} \alpha_{2,m}e^{\alpha_{2,m}(z+a_m-s)}H(\phi_{a_m,m})(s)ds\right].\end{aligned}$$

Ainsi, on a $|\phi'_{a_m,m}(z)| \leq b_1$ pour tout $z \in \mathbb{R}$ et par l'équation (4.34) on obtient aussi $|\phi''_{a_m,m}(z)| \leq b_2$ pour tout $z \in \mathbb{R}$. On dérive les deux membres de l'équation (4.34) par rapport à $z$

$$\begin{aligned}& c_m\phi''_{a_m,m}(z) = d_1\phi'''_{a_m,m}(z) - \left[\delta(\phi_{a_m,m}(z)) + \beta(\phi_{a_m,m}(z))\right]\phi'_{a_m,m}(z) \\ & - \left[\delta'(\phi_{a_m,m}(z)) + \beta'(\phi_{a_m,m}(z))\right]\phi'_{a_m,m}(z)\phi_{a_m,m}(z) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g'(\phi_{a_m,m})\phi'_{a_m,m}\right)(z).\end{aligned}$$

De cette dernière équation, on déduit que $|\phi'''_{a_m,m}(z)| \leq b_3$ pour tout $z \in \mathbb{R}$. Par conséquent, $\phi_{a_m,m}$, $\phi'_{a_m,m}$ et $\phi''_{a_m,m}$ sont des suites de fonctions uniformément bornées et équicontinues sur $\mathbb{R}$. Par le théorème d'Ascoli, il existe une sous-suite de $(c_m)_{m\geq 1}$ (nous la notons par simplicité $(c_m)_{m\geq 1}$) telle que $\lim_{m\to+\infty} c_m = c^\star$ et $\phi_{a_m,m}(z)$, $\phi'_{a_m,m}(z)$ et $\phi''_{a_m,m}(z)$ convergent uniformément sur tout intervalle borné et donc pour chaque $z \in \mathbb{R}$ vers $\phi(z)$, $\phi'(z)$ et $\phi''(z)$. On passe à la limite dans l'équation (4.34) et on utilise le théorème de la convergence dominée pour le terme $(\chi * g(\phi_{a_m,m}))(z)$. On obtient

$$c^\star\phi'(z) = d_1\phi''(z) - f(\phi(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z). \tag{4.66}$$

Par conséquent, $\phi$ est solution de l'équation (4.34) avec $c = c^\star$. Cette fonction est croissante sur $\mathbb{R}$ et satisfait $\phi(0) = N^*/2$ et $0 \leq \phi(z) \leq N^*$ pour tout $z \in \mathbb{R}$. Donc, $\lim_{z\to-\infty}\phi(z)$ et $\lim_{z\to+\infty}\phi(z)$ existent. D'un autre côté, en dérivant l'équation (4.66) par rapport à $z$, on obtient que $|\phi'''(z)| \leq b_3$ pour tout $z \in \mathbb{R}$. Par conséquent, $\phi'(\pm\infty) = \phi''(\pm\infty) = 0$. De plus, la fonction $N \mapsto g(N) = \beta(N)N$ est croissante sur $[0, N^*]$. Le théorème de la convergence

monotone quand $z \to \pm\infty$ implique que

$$(\delta(\phi(\pm\infty)) + \beta(\phi(\pm\infty)))\phi(\pm\infty) = \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta(\phi(\pm\infty))\phi(\pm\infty).$$

Donc, comme 0 et $N^*$ sont les seuls équilibres de l'équation (4.34) et que $0 \leq \phi(-\infty) \leq N^*/2 \leq \phi(+\infty) \leq N^*$, on conclut que $\phi(-\infty) = 0$ et $\phi(+\infty) = N^*$. Par conséquent, pour $c = c^\star$, l'équation (4.34) a une solution dans $\Gamma$. □

Supposons que $(\phi, \psi)$ est une onde progressive du système (4.10) qui satisfait les conditions aux limites (4.26). On a le résultat suivant.

**Lemme 15.** *Soit $z \in \mathbb{R}$. Alors, on a $\displaystyle\int_{-\infty}^{z} |(\chi * \phi)(y) - \phi(y)|dy < +\infty$.*

*Démonstration.* Soit $t < z$. On a

$$\int_t^z [(\chi * \phi)(y) - \phi(y)]dy = \int_t^z \left[\int_{-\infty}^{+\infty} \chi(s)\phi(y-s)ds - \phi(y)\right] dy.$$

Puisque,

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \chi(s)ds = 1,$$

alors,

$$\int_t^z \left[\int_{-\infty}^{+\infty} \chi(s)\phi(y-s)ds - \phi(y)\right] dy = \int_t^z \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(s)[\phi(y-s) - \phi(y)]dsdy.$$

D'un autre côté, on a

$$\phi(y-s) - \phi(y) = -\int_0^1 s\phi'(y-\eta s)\ d\eta.$$

Donc,

$$\int_t^z [(\chi * \phi)(y) - \phi(y)]dy = -\int_t^z \int_{-\infty}^{+\infty} s\ \chi(s) \int_0^1 \phi'(y-\eta s)\ d\eta\ ds\ dy.$$

D'après le théorème de Fubini, on a

$$\int_t^z [(\chi * \phi)(y) - \phi(y)]dy = -\int_{-\infty}^{+\infty} s\ \chi(s) \int_0^1 \int_t^z \phi'(y-\eta s)\ dy\ d\eta\ ds.$$

Par conséquent, le théorème de la convergence dominée implique que

$$\int_{-\infty}^z [(\chi * \phi)(y) - \phi(y)]dy = -\int_{-\infty}^{+\infty} s\ \chi(s) \int_0^1 \left[\lim_{t\to-\infty} \int_t^z \phi'(y-\eta s)\ dy\right]\ d\eta\ ds.$$

Rappelons que $\lim_{x\to-\infty}\phi(x)=0$. Ce qui implique que

$$\lim_{t\to-\infty}\int_t^z \phi'(y-\eta s)\,dy=\phi(z-\eta s).$$

De ce fait, on obtient

$$\int_{-\infty}^{z}[(\chi*\phi)(y)-\phi(y)]dy \;=\; -\int_{-\infty}^{+\infty} y\;\chi(y)\int_0^1\phi(z-\eta y)\,d\eta\,dy.$$

Nous savons que la fonction $\phi$ est bornée sur $\mathbb{R}$. Donc,

$$(s,y)\in\mathbb{R}\times\mathbb{R}\longmapsto\int_0^1\phi(y-\eta s)\,d\eta,$$

est bornée. De plus, on a

$$\int_{-\infty}^{+\infty}|y\;\chi(y)|dy<+\infty.$$

Donc, pour $z\in\mathbb{R}$, on obtient

$$\int_{-\infty}^{z}|(\chi*\phi)(y)-\phi(y)|dy<+\infty.$$

□

**Lemme 16.** *La fonction $\varphi$ donnée pour $z\in\mathbb{R}$ par $\varphi(z)=\int_{-\infty}^{z}\phi(y)dy$ est bien définie sur $\mathbb{R}$.*

*Démonstration.* Rappelons que $\phi$ est une fonction positive qui vérifie l'équation suivante

$$c\phi'(z)=d_1\phi''(z)-f(\phi(z))+\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\,(\chi*g(\phi))\,(z). \tag{4.67}$$

avec

$$\phi(-\infty)=0,\quad \phi(+\infty)=N^*.$$

Par la continuité des fonctions $\beta$ et $\delta+\beta$, on a

$$\lim_{z\to-\infty}\beta(\phi(z))=\beta_0,\quad \lim_{z\to-\infty}\delta(\phi(z))+\beta(\phi(z))=\delta_0+\beta_0.$$

De ce fait, pour tout $\varepsilon>0$ assez petit ($\varepsilon<\beta_0$) il existe $\overline{z}_\varepsilon<0$ tel que pour tout $z<\overline{z}_\varepsilon$, on a

$$\begin{cases}\beta_0-\varepsilon<\beta(\phi(z))<\beta_0+\varepsilon,\\ \\ \delta_0+\beta_0-\varepsilon<\delta(\phi(z))+\beta(\phi(z))<\delta_0+\beta_0+\varepsilon.\end{cases}$$

Donc, l'équation (4.67) implique

$$c\phi'(z) \geq d_1\phi''(z) - (\varepsilon + \delta_0 + \beta_0)\phi(z) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}(\beta_0 - \varepsilon)\left(\chi * \phi\right)(z), \tag{4.68}$$

pour tout $z < \overline{z}_\varepsilon$. Par la suite, nous notons par

$$J_\varepsilon = \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}(\beta_0 - \varepsilon) - (\varepsilon + \delta_0 + \beta_0) \quad \text{avec} \quad 0 < \varepsilon < \beta_0.$$

On réécrit l'inégalité (4.68) dans une forme convenable

$$J_\varepsilon\phi(z) \leq c\phi'(z) - d_1\phi''(z) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}(\beta_0 - \varepsilon)[\left(\chi * \phi\right)(z) - \phi(z)], \tag{4.69}$$

pour tout $z < \overline{z}_\varepsilon$. On sait que l'équilibre positif existe sous la condition

$$\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta_0 - (\delta_0 + \beta_0) > 0.$$

On choisit $\varepsilon \in (0, \beta_0)$ assez petit tel que

$$\varepsilon\left(\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}} + 1\right) < \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta_0 - (\delta_0 + \beta_0).$$

Autrement dit, $J_\varepsilon$ est strictement positif. Par conséquent, le membre de gauche dans (4.69) est strictement positif. Intégrons les deux membres de (4.69) de $-\infty$ à $z$ avec $z \leq \overline{z}_\varepsilon$, on obtient

$$0 \leq J_\varepsilon \int_{-\infty}^{z} \phi(y)dy \leq c\phi(z) - d_1\phi'(z) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}(\beta_0 - \varepsilon)\int_{-\infty}^{z}[\left(\chi * \phi\right)(y) - \phi(y)]dy.$$

D'après le lemme 15, on a $\chi * \phi - \phi$ intégrable sur $(-\infty, z)$. Donc, l'inégalité ci-dessus implique que

$$0 \leq \int_{-\infty}^{z} \phi(y)dy < +\infty,$$

pour tout $z \leq \overline{z}_\varepsilon$. Puisque $\phi$ est bornée, alors $\varphi(z) = \displaystyle\int_{-\infty}^{z} \phi(y)dy$ est bien définie sur $\mathbb{R}$. □

**Lemme 17.** *Soit la fonction $\varphi$ définie sur $\mathbb{R}$ par $\varphi(z) = \displaystyle\int_{-\infty}^{z} \phi(y)dy$. Alors, on a*

$$\int_{-\infty}^{z} (\chi * \phi)(y)dy = (\chi * \varphi)(z).$$

*Démonstration.* Considérons la fonction définie sur $\mathbb{R}$ par

$$\varphi(z) = \int_{-\infty}^{z} \phi(y)dy.$$

Soit $t < z$. D'après le théorème de Fubini, on a

$$\begin{aligned}\int_t^z (\chi * \phi)(y)dy &= \int_t^z \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(x)\phi(y-x)dxdy, \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(x) \int_t^z \phi(y-x)dydx.\end{aligned}$$

Le théorème de la convergence dominée implique que

$$\begin{aligned}\int_{-\infty}^z (\chi * \phi)(y)dy &= \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(x) \left[\lim_{t\to-\infty} \int_t^z \phi(y-x)dy\right] dx, \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(x) \int_{-\infty}^z \phi(y-x)dydx, \\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(x) \int_{-\infty}^{z-x} \phi(s)dsdx, \\ &= (\chi * \varphi)(z).\end{aligned}$$

□

**Lemme 18.** *Soit $z \in \mathbb{R}$. Alors, on a $\int_{-\infty}^z |(\chi * \varphi)(y) - \varphi(y)|dy < +\infty$.*

*Démonstration.* Rappelons que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \chi(y)dy = 1.$$

Alors,

$$\begin{aligned}\int_{-\infty}^z [(\chi * \varphi)(y) - \varphi(y)]dy &= \int_{-\infty}^z \left[\int_{-\infty}^{+\infty} \chi(s)\varphi(y-s)ds - \varphi(y)\right] dy \\ &= \int_{-\infty}^z \int_{-\infty}^{+\infty} \chi(s)[\varphi(y-s) - \varphi(y)]ds\ dy.\end{aligned}$$

Par un raisonnement comme dans le lemme 15, on obtient que

$$\begin{aligned}\int_{-\infty}^z [(\chi * \varphi)(y) - \varphi(y)]dy &= -\int_{-\infty}^z \int_{-\infty}^{+\infty} s\ \chi(s) \int_0^1 \phi(y-\eta s)\ d\eta\ ds\ dy, \\ &= -\int_{-\infty}^{+\infty} s\ \chi(s) \int_0^1 \int_{-\infty}^z \phi(y-\eta s)\ dy\ d\eta\ ds, \qquad (4.70) \\ &= -\int_{-\infty}^{+\infty} s\ \chi(s) \int_0^1 \varphi(z-\eta s)\ d\eta\ ds,\end{aligned}$$

D'après le lemme 16,

$$(z,s) \mapsto \int_0^1 \varphi(z-\eta s)\ d\eta$$

est bornée. De plus, on a

$$\int_{-\infty}^{+\infty} |y\ \chi(y)|dy < +\infty.$$

Donc, pour $z \in \mathbb{R}$, on obtient

$$\int_{-\infty}^{z} |(\chi * \varphi)(y) - \varphi(y)| dy < +\infty.$$

□

Nous établissons maintenant un comportement asymptotique du profile de $\phi(z)$ quand $z \to -\infty$.

**Proposition 21.** *Il existe une constante positive $\mu_0 < \lambda^+(c)$, avec*

$$\lambda^+(c) = \frac{c}{2d_2}\left(1 + \sqrt{1 + \frac{4d_2}{rc^2}\ln\left(\frac{e^{\gamma r}}{2K}\right)}\right),$$

*telle que $\phi(z) = O(e^{\mu_0 z})$ quand $z \to -\infty$. De plus,*

$$\sup_{z\in\mathbb{R}}\left[e^{-\mu_0 z}\phi(z)\right] < +\infty.$$

*Démonstration.* Nous reprenons des éléments de la preuve du lemme 16. Pour tout $\varepsilon > 0$ assez petit ($\varepsilon < \beta_0$) il existe $\overline{z}_\varepsilon < 0$ tel que pour tout $z < \overline{z}_\varepsilon$, on a

$$\begin{cases} \beta_0 - \varepsilon < \beta(\phi(z)) < \beta_0 + \varepsilon, \\ \\ \delta_0 + \beta_0 - \varepsilon < \delta(\phi(z)) + \beta(\phi(z)) < \varepsilon + \delta_0 + \beta_0. \end{cases}$$

Intégrant les deux membres de l'inégalité (4.68) entre $-\infty$ et $z$ avec $z \le \overline{z}_\varepsilon$, on obtient

$$c\phi(z) \ge d_1\phi'(z) - (\varepsilon + \delta_0 + \beta_0)\varphi(z) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}(\beta_0 - \varepsilon)\,(\chi * \varphi)\,(z),$$

On réécrit l'inégalité ci-dessus dans une forme convenable

$$0 \le J_\varepsilon\varphi(z) \le c\phi(z) - d_1\phi'(z) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}(\beta_0 - \varepsilon)[(\chi * \varphi)\,(z) - \varphi(z)]. \tag{4.71}$$

D'après le lemme 18, on a $\chi * \varphi - \varphi$ intégrable sur $(-\infty, z)$ pour tout $z \in \mathbb{R}$. De plus, les fonctions $\phi$ et $\phi'$ sont aussi intégrables sur $(-\infty, z)$ pour tout $z \in \mathbb{R}$. Alors l'inégalité (4.71) implique que $\varphi(z)$ est intégrable sur $(-\infty, z)$ pour tout $z \in \mathbb{R}$. En intégrant les deux membres de (4.71) de $-\infty$ à $z$ avec $z \le \overline{z}_\varepsilon$, on obtient

$$J_\varepsilon \int_{-\infty}^{z} \varphi(y)dy \le c\varphi(z) - d_1\phi(z) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}(\beta_0 - \varepsilon)\int_{-\infty}^{z}[(\chi * \varphi)\,(y) - \varphi(y)]dy.$$

D'après l'expression (4.70), on a

$$-\int_{-\infty}^{z}[(\chi*\varphi)(y)-\varphi(y)]dy=\int_{-\infty}^{+\infty}s\ \chi(s)\int_0^1\varphi(z-\eta s)\ d\eta\ ds.$$

Donc, pour tout $z\leq\overline{z}_\varepsilon$, on obtient

$$J_\varepsilon\int_{-\infty}^{z}\varphi(y)dy\leq c\varphi(z)-d_1\phi(z)+\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}(\beta_0-\varepsilon)\int_{-\infty}^{+\infty}s\ \chi(s)\int_0^1\varphi(z-\eta s)\ d\eta\ ds.$$

Puisque $\eta\mapsto s\varphi(z-\eta s)$ est décroissante sur $[0,1]$, on obtient pour tout $z\leq\overline{z}_\varepsilon$,

$$J_\varepsilon\int_{-\infty}^{z}\varphi(y)dy\leq c\varphi(z)-d_1\phi(z)+\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}(\beta_0-\varepsilon)\int_{-\infty}^{+\infty}s\ \chi(s)\int_0^1\varphi(z)\ d\eta\ ds.$$

D'un autre côté, on a

$$\begin{aligned}\int_{-\infty}^{+\infty}s\ \chi(s)\ ds &= \sum_{n=0}^{+\infty}cr(n+1)(2Ke^{-\gamma r})^n,\\ &= \frac{cr}{(1-2Ke^{-\gamma r})^2}.\end{aligned}$$

On pose,

$$L_\varepsilon = \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}(\beta_0-\varepsilon)\int_{-\infty}^{+\infty}s\ \chi(s)\ ds=\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}cr}{(1-2Ke^{-\gamma r})^3}(\beta_0-\varepsilon).$$

On déduit, pour tout $z\leq\overline{z}_\varepsilon$,

$$J_\varepsilon\int_{-\infty}^{z}\varphi(y)dy+d_1\phi(z)\leq(c+L_\varepsilon)\varphi(z).\tag{4.72}$$

Ce qui implique, pour tout $z\leq\overline{z}_\varepsilon$,

$$J_\varepsilon\int_{-\infty}^{0}\varphi(z+y)dy\leq(c+L_\varepsilon)\varphi(z).$$

On a, pour tout $\eta>0$,

$$\int_{-\eta}^{0}\varphi(z+y)dy\leq\int_{-\infty}^{0}\varphi(z+y)dy.$$

Donc, pour tout $\eta>0$, on a

$$J_\varepsilon\int_{-\eta}^{0}\varphi(z+y)dy\leq(c+L_\varepsilon)\varphi(z).$$

En intégrant par partie le premier membre de l'inégalité ci-dessus on obtient, pour tout

$\eta > 0$,

$$\int_{-\eta}^{0} \varphi(z+y)dy = \eta\varphi(z-\eta) - \int_{-\eta}^{0} y\phi(z+y)dy.$$

Par conséquent, pour tout $\eta > 0$,

$$J_\varepsilon \eta\varphi(z-\eta) \leq (c+L_\varepsilon)\varphi(z), \quad z \leq \overline{z}_\varepsilon.$$

Ainsi, il existe $\eta_0 > 0$ assez grand et

$$\theta_0 := \frac{c+L_\varepsilon}{J_\varepsilon \eta_0} \in (0,1),$$

tels que, pour tout $z \leq \overline{z}_\varepsilon$, on a

$$\varphi(z-\eta_0) \leq \theta_0\varphi(z).$$

On pose $j(x) = \varphi(x)e^{-\mu_0 x}$ avec

$$\mu_0 = \frac{1}{\eta_0}\ln\left(\frac{1}{\theta_0}\right).$$

On sait que

$$\lim_{\eta_0\to+\infty} \frac{1}{\eta_0}\ln\left(\frac{1}{\theta_0}\right) = \lim_{\eta_0\to+\infty} \frac{1}{\eta_0}\ln\left(\frac{J_\varepsilon\eta_0}{c+L_\varepsilon}\right) = 0.$$

Alors, on peut choisir $\eta_0$ assez grand tel que $\mu_0 < \lambda^+(c)$. De plus, on a

$$\varphi(x) = \int_{-\infty}^{x} \phi(y)dy \leq \int_{-\infty}^{0} \phi(y)dy + N^*x, \quad \text{for } \ x \geq 0.$$

Donc, $\lim\limits_{x\to+\infty} j(x) = 0$. D'un autre côté, on a

$$j(z-\eta_0) = \varphi(z-\eta_0)e^{-\mu_0(z-\eta_0)} \leq \theta_0\varphi(z)e^{-\mu_0(z-\eta_0)} = j(z), \quad z \leq \overline{z}_\varepsilon.$$

Par conséquent, on a l'existence d'un certain $j_0 > 0$ tel que

$$j(x) \leq j_0, \quad x \in \mathbb{R}.$$

On déduit que,

$$\varphi(x) \leq j_0 e^{\mu_0 x}, \quad x \in \mathbb{R}.$$

De même, on conclut par l'inégalité (4.72) que, pour tout $z \in \mathbb{R}$,

$$\phi(z) \leq \frac{c+L_\varepsilon}{d_1}\varphi(z).$$

Donc, il existe une constante $q_0 > 0$ telle que

$$\phi(x) \leq q_0 e^{\mu_0 x}, \quad x \in \mathbb{R}.$$

Ce qui implique que $\phi(z) = O(e^{\mu_0 z})$ quand $z \to -\infty$. De plus, puisque $z \longmapsto \phi(z)$ et $z \longmapsto e^{-\mu_0 z}$ sont bornées sur $(0, +\infty)$, on obtient

$$\sup_{z \in \mathbb{R}} \left[\phi(z) e^{-\mu_0 z}\right] < +\infty.$$

□

**Remarque 13.** *La proposition 21 implique que l'intégrale* $\displaystyle\int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}\phi(z)dz$ *est bien définie pour tout* $\lambda \in \mathbb{C}$ *tel que* $0 < Re(\lambda) < \mu_0$.

Nous considérons ensuite le cas de non-existence d'onde progressive.

**Théorème 14.** *Supposons que* $\delta$ *et* $\beta$ *sont de classe* $C^2$ *sur* $[0, N^*]$ *et que les hypothèses* (4.1), (4.2), (4.22), (4.37), (4.44) *et* (4.62) *sont satisfaites. Soit* $c \in (0, c^\star)$. *Alors, l'équation* (4.10) *n'admet pas de fronts connectant l'équilibre* 0 *et l'équilibre positif* $N^*$.

*Démonstration.* Fixons $c \in (0, c^\star)$ et supposons par l'absurde qu'il existe une solution croissante $\phi$ de l'équation suivante

$$c\phi'(z) = d_1\phi''(z) - f(\phi(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}} \left(\chi * g(\phi)\right)(z). \tag{4.73}$$

avec

$$\phi(-\infty) = 0, \quad \phi(+\infty) = N^*.$$

D'après la remarque 13, la transformée de Laplace sur $\mathbb{R}$ de $\phi$, pour tout $\lambda \in \mathbb{C}$ avec $0 < \mathrm{Re}(\lambda) < \mu_0$,

$$\mathcal{L}(\lambda)(\phi) = \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}\phi(z)dz,$$

est bien définie. D'après le théorème 5b page 58 de [128], puisque $\phi \geq 0$ alors $\lambda \mapsto \mathcal{L}(\lambda)(\phi)$ est analytique pour $0 < \mathrm{Re}(\lambda) < \nu$ avec $\nu$ une singularité réelle de $\lambda \mapsto \mathcal{L}(\lambda)(\phi)$. De l'équation (4.73), on déduit que

$$\begin{aligned} -c\phi'(z) + d_1\phi''(z) - (\delta(0) + \beta(0))\phi(z) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}\beta(0)\left(\chi * \phi\right)(z) = \\ -(\delta(0) + \beta(0))\phi(z) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}\beta(0)\left(\chi * \phi\right)(z) + f(\phi(z)) \\ -\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z). \end{aligned} \tag{4.74}$$

Soit $\lambda \in \mathbb{C}$ tel que $0 < \mathrm{Re}(\lambda) < \mu_0 < \lambda^+(c)$. D'après le théorème de Fubini et un changement de variable, on a

$$\begin{aligned}\int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}(\chi * \phi)(z)dz &= \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}\int_{-\infty}^{+\infty} \chi(z-y)\phi(y)dydz,\\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \phi(y)\int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}\chi(z-y)dzdy,\\ &= \int_{-\infty}^{+\infty} \phi(y)(\chi * e^{\lambda\cdot})(-y)dy.\end{aligned}$$

La formule (4.35) implique que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}(\chi * \phi)(z)dz = \frac{(1-2Ke^{-\gamma r})e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}}{1-2Ke^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - cr\lambda}}\mathcal{L}(\lambda)(\phi).$$

En utilisant le calcul d'intégrale ci-dessus et en appliquant la transformer de Laplace définie auparavant à l'équation (4.74), on obtient l'expression suivante

$$\begin{aligned}-\Delta_c(\lambda)\mathcal{L}(\lambda)(\phi) = \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}\Bigg[&f(\phi(z)) - (\delta(0)+\beta(0))\phi(z) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta(0)\,(\chi*\phi)\,(z)\\ &-\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\,(\chi * g(\phi))\,(z)\Bigg]dz.\end{aligned} \tag{4.75}$$

Rappelons que $f(0) = g(0) = 0$ et

$$f'(0) = \delta(0) + \beta(0) \quad \text{et} \quad g'(0) = \beta(0).$$

Donc, le développement de Taylor au voisinage de zéro implique qu'il existe $M > 0$ tel que

$$0 \le f(x) - (\delta(0)+\beta(0))x \le Mx^2,$$

et

$$0 \le \beta(0)x - g(x) \le Mx^2.$$

Puisque,

$$\lim_{z\to-\infty}\phi(z) = 0,$$

alors, quand $z \to -\infty$, on obtient que

$$0 \le f(\phi(z)) - (\delta(0)+\beta(0))\phi(z) \le M\phi^2(z),$$

et

$$0 \le \beta(0)\,(\chi*\phi)\,(z) - (\chi * g(\phi))\,(z) = (\chi * [\beta(0)\phi - g(\phi)])\,(z) \le M(\chi*\phi^2)(z).$$

Si on additionne les deux expressions ci-dessus, on obtient, quand $z \to -\infty$, l'existence d'une constante positive (notée encore une fois $M$) telle que

$$0 \leq f(\phi(z)) - (\delta(0)+\beta(0))\phi(z) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left[\beta(0)\left(\chi * \phi\right)(z) - \left(\chi * g(\phi)\right)(z)\right]$$
$$\leq M\phi^2(z) + (\chi * \phi^2)(z).$$

Puisque,

$$\phi(z) = O(e^{\mu_0 z}) \quad \text{quand} \quad z \to -\infty,$$

alors en utilisant la formule (4.35) il existe une constante positive (notée encore une fois $M$) telle que

$$\phi^2(z) \leq Me^{2\mu_0 z} \quad \text{et} \quad (\chi * \phi^2)(z) \leq Me^{2\mu_0 z}, \quad \text{quand} \quad z \to -\infty.$$

Par conséquent, le membre de droite dans l'équation (4.75)

$$\int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}\left[f(\phi(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta(0)\left(\chi * \phi\right)(z)\right.$$
$$\left. -(\delta(0)+\beta(0))\phi(z) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z)\right]dz,$$

est bien défini pour tout $\lambda \in \mathbb{C}$ tel que $0 < \mathrm{Re}(\lambda) < 2\mu_0$. On réécrit l'équation (4.75) sous la forme suivante

$$\mathcal{L}(\lambda)(\phi) = \frac{-1}{\Delta_c(\lambda)}\int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}\left[f(\phi(z)) - (\delta(0)+\beta(0))\phi(z) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta(0)\left(\chi * \phi\right)(z)\right.$$
$$\left. -\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z)\right]dz. \tag{4.76}$$

Par hypothèse on a $0 < c < c^\star$. Donc, $\Delta_c(\lambda)$ n'admet pas de racine réelle dans l'intervalle $(0, \lambda^+(c))$. Donc, l'équation (4.76) implique que

$$\lambda \mapsto \mathcal{L}(\lambda)(\phi),$$

n'a pas de singularité réelle dans l'intervalle $[0, \min\{2\mu_0, \lambda^+(c)\})$. D'après le théorème 5b page 58 de [128], $\lambda \mapsto \mathcal{L}(\lambda)(\phi)$ est défini pour $0 < \mathrm{Re}(\lambda) < \min\{2\mu_0, \lambda^+(c)\}$. Supposons que $2\mu_0 < \lambda^+(c)$. Le fait que $\lambda \mapsto \mathcal{L}(\lambda)(\phi)$ est défini pour $0 < \mathrm{Re}\lambda < 2\mu_0$ implique que $\phi(z) = O(e^{2\mu_0 z})$ quand $z \to -\infty$ (voir Page 39 [128]). On peut répéter les arguments ci-dessus pour obtenir que $\lambda \mapsto \mathcal{L}(\lambda)(\phi)$ est défini pour $0 < \mathrm{Re}(\lambda) < \lambda^+(c)$ et de même pour

l'expression (4.75).

Nous allons maintenant montrer qu'il n'existe pas d'onde progressive pour $0 < c < c^\star$. On sait que

$$\lim_{\lambda \to \lambda^+(c)} \Delta_c(\lambda) = -\infty.$$

Donc, il existe $A > 0$ tel que pour tout $\lambda \in \mathbb{R}$ avec $A < \lambda < \lambda^+(c)$, on a

$$\Delta_c(\lambda)\phi(z) + f(\phi(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta(0)\left(\chi * \phi\right)(z) \\ -(\delta(0)+\beta(0))\phi(z) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z) < 0.$$

On multiplie cette inégalité par $e^{-\lambda z},\ \lambda \in \mathbb{R}$, on obtient

$$e^{-\lambda z}\left[\Delta_c(\lambda)\phi(z) + f(\phi(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta(0)\left(\chi * \phi\right)(z) \right. \\ \left. -(\delta(0)+\beta(0))\phi(z) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z)\right] < 0.$$

En intégrant l'inégalité ci-dessus, on obtient

$$\int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}\left[\Delta_c(\lambda)\phi(z) + f(\phi(z)) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta(0)\left(\chi * \phi\right)(z) \right. \\ \left. -(\delta(0)+\beta(0))\phi(z) - \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z)\right] dz < 0.$$

Ce qui implique que

$$-\Delta_c(\lambda)\mathcal{L}(\lambda)(\phi) > \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-\lambda z}\left[f(\phi(z)) - (\delta(0)+\beta(0))\phi(z) + \frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\beta(0)\left(\chi * \phi\right)(z) \right. \\ \left. -\frac{2(1-K)e^{-\gamma r}}{1-2Ke^{-\gamma r}}\left(\chi * g(\phi)\right)(z)\right] dz.$$

Ceci est en contradiction avec l'inégalité (4.75). La conclusion est que l'équation (4.10) n'admet pas de fronts connectant l'équilibre 0 et l'équilibre positif $N^*$. □

Nous allons considérer maintenant le cas particulier où $d_1 = d_2$. Nous avons le corollaire suivant (voir Figures 4.4 et 4.5).

**Corollaire 4.** *Supposons que les hypothèses* (4.22) *et* (4.44) *sont satisfaites. Si* $d_1 = d_2 :=$

*d, alors* $\lambda^\star(c) = \underline{\lambda}(c) = \overline{\lambda}(c) = \dfrac{c}{2d} < \lambda^+(c)$ *et* $c^\star$ *est donné explicitement par*

$$c^\star = 2\sqrt{dG^{-1}\left(2(1-K)\beta_0 e^{-\gamma r}\right)},$$

*avec* $G$ *la fonction donnée, pour* $x \geq 0$*, par*

$$G(x) = (x + \delta_0 + \beta_0)\left(e^{rx} - 2Ke^{-\gamma r}\right).$$

*De plus,* $c^\star$ *est une fonction croissante par rapport à* $d$*,* $K$ *et* $\beta_0$ *et une fonction décroissante par rapport à* $r$*,* $\delta_0$ *et* $\gamma$*.*

*Démonstration.* Il est clair que si $d_1 = d_2 := d$, alors

$$\lambda^\star(c) = \underline{\lambda}(c) = \overline{\lambda}(c) = \frac{c}{2d} < \lambda^+(c).$$

De plus, nous pouvons calculer la vitesse minimale à partir de l'équation

$$\Delta_{c^\star}(\lambda^\star(c^\star)) = 0.$$

Elle est équivalente à l'équation

$$G\left(\frac{c^{\star 2}}{4d}\right) = 2(1-K)\beta_0 e^{-\gamma r}. \tag{4.77}$$

La fonction $G$ est strictement croissante sur $[0, +\infty)$ et vérifie

$$G(0) = (\delta_0 + \beta_0)\left(1 - 2Ke^{-\gamma r}\right) \quad \text{et} \quad \lim_{x \to +\infty} G(x) = +\infty.$$

D'après (4.44),

$$\frac{\delta_0}{\beta_0} < \frac{2e^{-\gamma r} - 1}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}.$$

Ce qui est équivalent à

$$G(0) < 2(1-K)\beta_0 e^{-\gamma r}.$$

Par conséquent, il existe un unique $c^\star > 0$ solution de l'équation (4.77). De plus, $c^\star$ est donnée par

$$c^\star = 2\sqrt{dG^{-1}\left(2(1-K)\beta_0 e^{-\gamma r}\right)}.$$

Il est facile de voir que la fonction $d \longmapsto c^\star(d)$ est croissante sur $[0, +\infty)$. Nous allons maintenant montrer que la fonction $K \longmapsto c^\star(K)$ est aussi croissante sur $[0, 1]$ (le raisonnement est similaire pour les autres paramètres). Nous considérons la fonction $(K, x) \longmapsto G(K, x)$ définie sur $[0, 1] \times [0, +\infty)$ par

$$G(K, x) = (x + \delta_0 + \beta_0)\left(e^{rx} - 2Ke^{-\gamma r}\right).$$

Nous avons,

$$G\left(K, \frac{c^{\star 2}(K)}{4d}\right) = 2(1-K)\beta_0 e^{-\gamma r}.$$

En dérivant les deux membres de cette égalité par rapport à $K$, on obtient

$$\frac{\partial G}{\partial K}\left(K, \frac{c^{\star 2}(K)}{4d}\right) + \frac{c^{\star}(K)}{2d}\frac{dc^{\star}(K)}{dK}\frac{\partial G}{\partial x}\left(K, \frac{c^{\star 2}(K)}{4d}\right) = -2\beta_0 e^{-\gamma r}.$$

On a

$$\frac{\partial G}{\partial K}\left(K, \frac{c^{\star 2}(K)}{4d}\right) = -2e^{-\gamma r}\left(\frac{c^{\star 2}}{4d} + \delta_0 + \beta_0\right)$$

et

$$\frac{\partial G}{\partial x}\left(K, \frac{c^{\star 2}(K)}{4d}\right) = \left(e^{\frac{c^{\star 2} r}{4d}} - 2Ke^{-\gamma r}\right) + r\left(\frac{c^{\star 2}}{4d} + \delta_0 + \beta_0\right)e^{\frac{c^{\star 2} r}{4d}} > 0.$$

D'un autre côté, on a

$$-\frac{\partial G}{\partial K}\left(K, \frac{c^{\star 2}(K)}{4d}\right) - 2\beta_0 e^{-\gamma r} = 2e^{-\gamma r}\left(\frac{c^{\star 2}}{4d} + \delta_0\right).$$

Par conséquent,

$$\frac{dc^{\star}}{dK}(K) > 0, \quad \text{pour} \quad K \in [0,1].$$

□

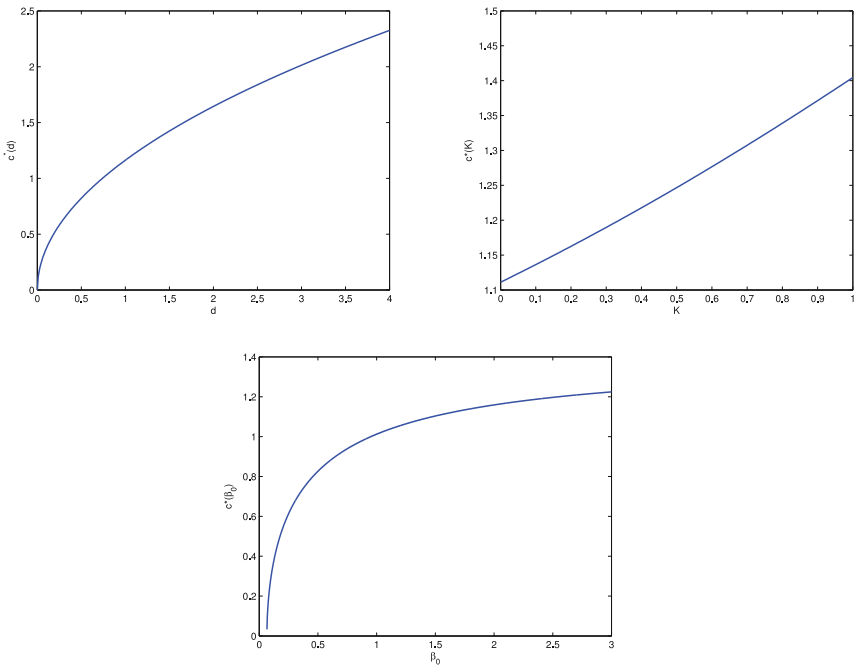



FIGURE 4.4: La variation de la vitesse minimale $c^{\star}$ par rapport aux paramètres $d$, $K$ et $\beta_0$. Cette vitesse minimale est croissante en fonction de ses paramètres.

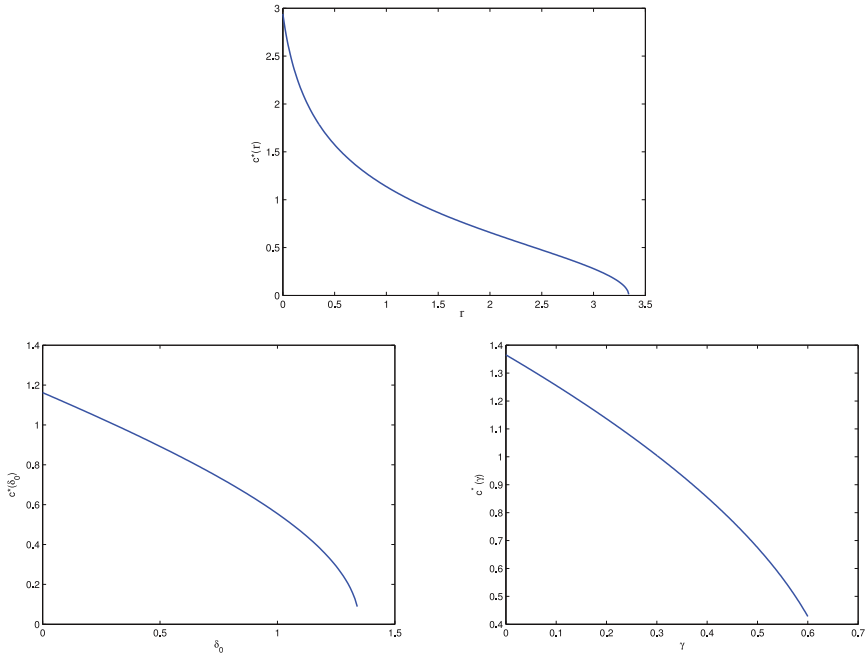



FIGURE 4.5: La variation de la vitesse minimale $c^\star$ par rapport aux paramètres $\delta_0$, $r$, et $\gamma$. Cette vitesse minimale est décroissante en fonction de ses paramètres.

## 4.5 Stabilité asymptotique des ondes progressives

Dans cette partie, nous allons considérer le système (4.4)-(4.5)-(4.6) dans le cas $K = 0$. Cela correspond à la situation où toutes les cellules filles divisées entrent dans la phase de repos (modèle de Mackey 1978). Le système (4.11) devient

$$\frac{dN(t)}{dt} = d_1 \Delta N(t) - f(N(t)) + 2e^{-\gamma r} T_2(r) g(N(t-r)), \tag{4.78}$$

avec la condition initiale

$$N(\theta) = N_0(\theta),\ \theta \in [-r, 0],\ N_0 \in C = C\left([-r, 0], X\right),$$

où $X = BUC(\mathbb{R}, \mathbb{R})$ est l'espace de Banach des fonctions uniformément continues et bornées de $\mathbb{R}$ dans $\mathbb{R}$.

La condition (4.42) nécessaire et suffisante pour l'existence de l'équilibre positif uniforme $N^*$ devient

$$\frac{\delta(0)}{\beta(0)} < 2e^{-\gamma r} - 1.$$

Elle est équivalente à la condition suivante

$$\beta(0) > \delta(0) \quad \text{et} \quad 0 \leq r < r_{\max} := \frac{1}{\gamma} \ln\left(\frac{2\beta(0)}{\delta(0) + \beta(0)}\right). \tag{4.79}$$

On peut remarquer aussi que la condition (4.22) est toujours vérifiée ici.

### 4.5.1 Existence d'ondes progressives

Avec la condition $K = 0$, les ondes progressives de type front de l'équation (4.78) sont les solutions monotones de l'équation

$$c\phi'(z) = d_1\phi''(z) - f(\phi(z)) + 2e^{-\gamma r}(T_2(r)g(\phi))(z - cr), \tag{4.80}$$

vérifiant les conditions aux limites suivantes

$$\phi(-\infty) = 0 \text{ et } \phi(+\infty) = N^*. \tag{4.81}$$

Rappelons que la fonction

$$\xi(z) = \sum_{n=0}^{+\infty} \xi_n(z), \quad z \in \mathbb{R},$$

définie dans la section 4.4 par

$$\xi_n(z) = \frac{(2Ke^{-\gamma r})^n}{2\sqrt{nd_2\pi r}} \exp\left(-\frac{(z-ncr)^2}{4nd_2r}\right) = (2Ke^{-\gamma r})^n \Gamma_2(nr, z - ncr),\ z \in \mathbb{R},\ n \in \mathbb{N},$$

devient ici la distribution de Dirac en zéro notée $\delta_0$,

$$\xi(z) = \delta_0(z), \quad z \in \mathbb{R}.$$

Par conséquent, la fonction $\psi$ du système (4.31) est donnée par

$$\psi = \xi * g(\phi) = g(\phi).$$

Par conséquent, le système (4.31) (ou l'équation (4.34)) est équivalent à l'équation (4.80).

L'existence d'ondes progressives est déjà obtenue dans la section 4.4 par la construction d'une sur- et sous-solution. Cela s'est fait par l'intermédiaire de la fonction caractéristique $\lambda \mapsto \Delta_c(\lambda)$ donnée par (voir la fonction (4.59))

$$\Delta_c(\lambda) = -d_1\lambda^2 + c\lambda + \delta(0) + \beta(0) - 2\beta(0)e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - \lambda cr}, \quad \lambda \in \mathbb{R}. \tag{4.82}$$

Contrairement à la fonction (4.59), la fonction (4.82) est définie pour tout $\lambda \in \mathbb{R}$ ($\lambda^+(c) = +\infty$ et $\lambda^-(c) = -\infty$). Le corollaire suivant est une conséquence directe de la proposition 20 (voir Figure 4.6).

**Corollaire 5.** *Supposons que l'hypothèse* (4.79) *est satisfaite. Alors, il existe un unique* $c^\star > 0$ *et pour chaque* $c > 0$*, il existe un unique* $\lambda^\star(c) > 0$ *tels que*

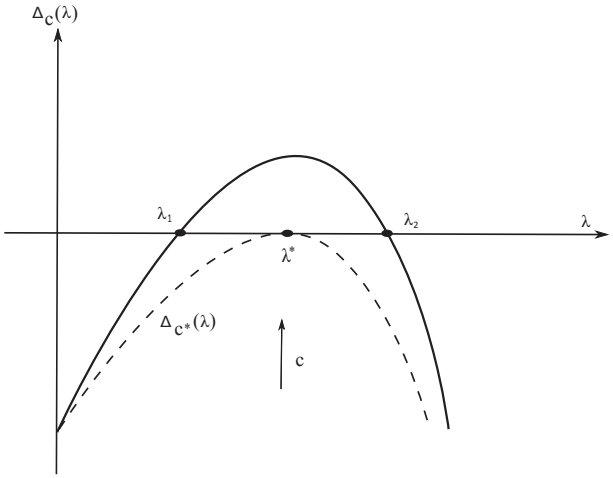



FIGURE 4.6: Une représentation de la forme de $\Delta_c(\lambda)$.

*(i) si* $c = c^\star$, $\Delta_{c^\star}(\lambda^\star(c^\star)) = 0$ *et* $\dfrac{\partial}{\partial\lambda}\Delta_{c^\star}(\lambda)\Big|_{\lambda=\lambda^\star(c^\star)} = 0$,
*(ii) si* $0 < c < c^\star$, *alors* $\Delta_c(\lambda) < 0$, *pour tout* $\lambda > 0$,
*(iii) si* $c > c^\star$, *alors ils existent deux racines réelles* $\lambda_1(c)$ *et* $\lambda_2(c)$ *de l'équation* $\Delta_c(\lambda) = 0$ *telles que* $0 < \lambda_1(c) < \lambda^\star(c) < \lambda_2(c)$ *et* $\Delta_c(\lambda) > 0$ *si* $\lambda \in (\lambda_1(c), \lambda_2(c))$ *et* $\Delta_c(\lambda) < 0$ *si* $\lambda \notin (\lambda_1(c), \lambda_2(c))$.

Selon les résultats précédents, nous annonçons le corollaire suivant concernant l'existence d'ondes progressives de l'équation (4.78).

**Corollaire 6.** *Posons* $K = 0$ *et supposons que* (4.1), (4.2), (4.37), (4.62) *et* (4.79) *sont satisfaites. Alors, pour tout* $c \geq c^\star$, *l'équation* (4.78) *admet des ondes progressives monotones connectant les équilibres uniformes* 0 *et* $N^*$. *De plus, si* $c < c^\star$, *alors il n'existe pas de front connectant* 0 *et* $N^*$.

### 4.5.2 Estimation de la vitesse minimale

Nous avons étudié dans le corollaire 4 (pour $K \in [0, 1]$ et $d_1 = d_2$) la monotonie de la vitesse minimale $c^\star$ en fonction des paramètres du système. L'objectif de cette section, est de faire cette étude pour $K = 0$ dans le cas où $d_1$ et $d_2$ ne sont pas forcément égaux. L'approche utilisée pour cette étude est la même, pour une partie, que celle développée dans [131]. Nous commençons par vérifier la monotonie de la vitesse minimale $c^\star$ par rapport aux paramètres $d_1$ et $d_2$.

**Proposition 22.** *Supposons que les conditions* (4.1), (4.2) *et* (4.79) *sont satisfaites. Soit* $c^\star > 0$ *la vitesse minimale d'existence des ondes progressives. Alors,* $c^\star$ *est une fonction croissante par rapport à* $d_1$ *et* $d_2$.

*Démonstration.* Nous commençons par étudier l'influence du paramètre $d_1$ sur la vitesse minimale $c^\star$. On considère $c^\star := c^\star(d_1)$ comme fonction de $d_1$. En utilisant le théorème des fonctions implicites et le corollaire 5, nous avons

$$\Delta_{c^\star(d_1)}(d_1, \lambda^\star(d_1)) = 0 \quad \text{et} \quad \frac{\partial}{\partial \lambda}\Delta_{c^\star(d_1)}(d_1, \lambda(d_1))\big|_{\lambda(d_1)=\lambda^\star(d_1)} = 0.$$

Ce qui implique que

$$\frac{\partial}{\partial d_1}\Delta_{c^\star(d_1)}(d_1, \lambda^\star(d_1)) + \frac{d}{dd_1}\lambda^\star(d_1)\frac{\partial}{\partial \lambda}\Delta_{c^\star(d_1)}(d_1, \lambda(d_1))\big|_{\lambda(d_1)=\lambda^\star(d_1)} + \frac{d}{dd_1}c^\star(d_1)\frac{\partial}{\partial c}\Delta_{c(d_1)}(d_1, \lambda^\star(d_1))\big|_{c(d_1)=c^\star(d_1)} = 0.$$

Donc,

$$\frac{\partial}{\partial d_1}\Delta_{c^\star(d_1)}(d_1, \lambda^\star(d_1)) + \frac{d}{dd_1}c^\star(d_1)\frac{\partial}{\partial c(d_1)}\Delta_{c(d_1)}(d_1, \lambda^\star(d_1))\big|_{c(d_1)=c^\star(d_1)} = 0.$$

Par conséquent,

$$\frac{d}{dd_1}c^\star(d_1) = \frac{\lambda^\star}{1 + 2r\beta(0)e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^{\star 2} - \lambda^\star c^\star r}} > 0.$$

D'une manière similaire, on vérifie la même propriété par rapport à $d_2$. On considère $c^\star := c^\star(d_2)$ comme fonction de $d_2$. En utilisant la même démarche, on obtient

$$\frac{d}{dd_2}c^\star(d_1) = \frac{2r\lambda^\star\beta(0)e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^{\star 2} - \lambda^\star cr}}{1 + 2r\beta(0)e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^{\star 2} - \lambda^\star c^\star r}} > 0.$$

□

Nous énonçons maintenant des résultats concernant l'estimation de la vitesse minimale $c^\star$.

**Théorème 15.** *Supposons que les conditions* (4.1), (4.2) *et* (4.79) *sont satisfaites. Soit* $c^\star > 0$ *la vitesse minimale d'existence d'ondes progressives. Soit*

$$r_{max} := \frac{1}{\gamma}\ln\left(\frac{2\beta(0)}{\delta(0) + \beta(0)}\right).$$

*Alors,*
*i) Pour* $d_1 \geq d_2$, *on a*

$$0 < c^\star \leq 2\min\left\{\sqrt{d_1(2\beta(0)e^{-\gamma r} - \delta(0) - \beta(0))}, \sqrt{\frac{(d_1 + d_2)}{2r}\ln\left(\frac{2\beta(0)e^{-\gamma r}}{\delta(0) + \beta(0)}\right)}\right\}.$$

*De plus, nous avons le comportement asymptotique suivant*

$$\begin{aligned} &c^\star \to 0 && \text{quand} \quad d_1 \to 0^+, \\ &c^\star = O(\sqrt{d_1}) \to +\infty && \text{quand} \quad d_1 \to +\infty, \\ &c^\star \to 2\sqrt{d_1(\beta(0)-\delta(0))} && \text{quand} \quad r \to 0^+, \\ &c^\star \to 0 && \text{quand} \quad r \to r_{max}. \end{aligned} \tag{4.83}$$

*ii) Pour $d_1 < d_2$, on a*

$$0 < c^\star \leq \ 2 \ \min\left\{ \sqrt{\frac{d_2^2}{2d_2-d_1}(2\beta(0)e^{-\gamma r}-\delta(0)-\beta(0))}, \sqrt{\frac{d_2}{r}\ln\left(\frac{2\beta(0)e^{-\gamma r}}{\delta(0)+\beta(0)}\right)} \right\}.$$

*De plus, nous avons le comportement asymptotique suivant*

$$\begin{aligned} &c^\star \to 0 && \text{quand} \quad d_2 \to 0^+, \\ &c^\star = O(\sqrt{d_2}) \to +\infty && \text{quand} \quad d_2 \to +\infty, \\ &c^\star \to 2\sqrt{\frac{d_2^2}{2d_2-d_1}(\beta(0)-\delta(0))} && \text{quand} \quad r \to 0^+, \\ &c^\star \to 0 && \text{quand} \quad r \to r_{max}. \end{aligned}$$

*Démonstration.* La condition (4.79) implique que

$$2\beta(0)e^{-\gamma r}-\delta(0)-\beta(0) > 0,$$

et

$$\frac{2\beta(0)e^{-\gamma r}}{\delta(0)+\beta(0)} > 1.$$

Donc, les seuils de $c^\star$ sont bien définis. Rappelons maintenant que la fonction $\Delta_c$ est donnée par

$$\Delta_c(\lambda) = -d_1\lambda^2 + c\lambda + \delta(0) + \beta(0) - 2\beta(0)e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - \lambda c r}, \quad \lambda \in \mathbb{R}.$$

Posons

$$Q_c(\lambda) = 2\beta(0)e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2-\lambda c r} \quad \text{et} \quad G_c(\lambda) = -d_1\lambda^2 + c\lambda + \delta(0) + \beta(0).$$

C'est-à-dire,

$$\Delta_c(\lambda) = G_c(\lambda) - Q_c(\lambda), \quad \lambda \in \mathbb{R}. \tag{4.84}$$

Nous calculons les dérivées des fonctions $G_c$ et $Q_c$

$$G_c'(\lambda) = -2d_1\lambda + c \;\text{ et }\; Q_c'(\lambda) = 2\beta(0)(2d_2r\lambda - cr)e^{-\gamma r}e^{d_2r\lambda^2-\lambda cr}.$$

Il est clair que

$$\lambda_1^\star = \frac{c}{2d_1} \quad et \quad \lambda_2^\star = \frac{c}{2d_2},$$

sont respectivement les points critiques de $G_c$ et $Q_c$ pour $c > 0$ fixé. Donc, le maximum de $G_c$ est atteint en $\lambda_1^\star$ et il est donné par

$$G_c(\lambda_1^\star) = \frac{c^2}{4d_1} + \delta(0) + \beta(0).$$

$Q_c$ atteint son minimum $\lambda_2^\star$ et la valeur du minimum est donnée par

$$Q_c(\lambda_2^\star) = 2\beta(0)e^{-\gamma r - \frac{rc^2}{4d_2}}.$$

Pour obtenir des estimations de $c^\star$, on considère trois cas.

*i*) Supposons que $d_1 = d_2 = d$. D'après le corollaire 5, on a

$$Q_c'(\lambda^\star) = G_c'(\lambda^\star) = 0, \tag{4.85}$$

avec

$$\lambda^\star = \lambda_1^\star = \lambda_2^\star = \frac{c}{2d}.$$

Les égalités (4.84) et (4.85) impliquent que

$$\frac{\partial}{\partial\lambda}\Delta_c(\lambda)|_{\lambda=\lambda^\star} = 0.$$

Le minimum et le maximum coïncident lorsque $c$ prend la valeur critique $c^\star$. Ainsi, nous obtenons que $Q_{c^\star}(\lambda_1^\star) = G_{c^\star}(\lambda_2^\star)$. Ce qui revient à dire que

$$2\beta(0)e^{-\gamma r - \frac{rc^{\star 2}}{4d}} = \frac{c^{\star 2}}{4d} + \delta(0) + \beta(0). \tag{4.86}$$

Donc,

$$c^{\star 2} = 4d(2\beta(0)e^{-\gamma r - \frac{rc^{\star 2}}{4d}} - \delta(0) - \beta(0)). \tag{4.87}$$

Par conséquent,

$$c^\star \leq 2\sqrt{(2\beta(0)e^{-\gamma r} - \delta(0) - \beta(0))d}. \tag{4.88}$$

D'un autre côté, l'égalité (4.87) implique que

$$2\beta(0)e^{-\gamma r - \frac{rc^{\star 2}}{4d}} - \delta(0) - \beta(0) \geq 0.$$

Donc,

$$e^{-\frac{rc^{\star 2}}{4d}} \geq \frac{\delta(0)+\beta(0)}{2\beta(0)e^{-\gamma r}}.$$

Un simple calcul conduit à

$$c^\star \leq 2\sqrt{\frac{d}{r}\ln\left(\frac{2\beta(0)e^{-\gamma r}}{\delta(0)+\beta(0)}\right)}. \tag{4.89}$$

D'après (4.88) et (4.89), on obtient

$$c^\star \leq \min\left\{2\sqrt{d(2\beta(0)e^{-\gamma r}-\delta(0)-\beta(0))}, 2\sqrt{\frac{d}{r}\ln\left(\frac{2\beta(0)e^{-\gamma r}}{\delta(0)+\beta(0)}\right)}\right\}.$$

De l'inégalité ci-dessus, il est facile de voir que $c^\star \to 0$ quand $d \to 0^+$ et $c^\star \to 0$ quand $r \to r_{\max}$. Maintenant, nous allons prouver les autres relations de (4.83). Pour cela on pose

$$\varpi^\star = \frac{rc^{\star 2}}{4d}.$$

Alors, l'équation (4.87) devient

$$\varpi^\star = r(2\beta(0)e^{-\gamma r}e^{-\varpi^\star} - \delta(0) - \beta(0)).$$

Nous pouvons vérifier en utilisant cette équation que sa solution $\varpi^\star$ satisfait

$$0 < \varpi^\star < \ln\left(\frac{2\beta(0)e^{-\gamma r}}{\delta(0)+\beta(0)}\right).$$

On a $c^\star = \sqrt{4d\varpi^\star/r}$. Par conséquent,

$$\lim_{d\to+\infty} c^\star = +\infty.$$

D'un autre côté, d'après le corollaire 4, la fonction $r \mapsto c^\star(r)$ est décroissante. Par conséquent, $\lim\limits_{r\to 0^+} c^\star$ existe. L'égalité (4.87) implique que

$$\lim_{r\to 0^+} c^{\star 2} = \lim_{r\to 0^+} (2\beta(0)e^{-\gamma r - \frac{r^{\star 2}}{4d}} - \delta(0) - \beta(0))4d.$$

Donc,

$$\lim_{r\to 0^+} c^\star = 2\sqrt{d(\beta(0)-\delta(0))}.$$

Supposons que $d_1 > d_2$. Alors les points critiques de $G_c(\lambda)$ et $Q_c(\lambda)$ vérifient

$$\lambda_1^\star = \frac{c^\star}{2d_1} < \lambda_2^\star = \frac{c^\star}{2d_2}.$$

D'un autre côté, on a

$$\frac{\partial \Delta_c(\lambda)}{\partial \lambda} = -2d_1\lambda + c - 2\beta_0(2d_2 r\lambda - cr)e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda^2 - \lambda cr}, \quad \lambda \in \mathbb{R}.$$

De plus,

$$\frac{\partial \Delta_c(\lambda_1^\star)}{\partial \lambda} = -2cr\beta_0\left(\frac{d_2}{d_1} - 1\right)e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda_1^{\star 2} - \lambda_1^\star cr} > 0,$$

et

$$\frac{\partial \Delta_c(\lambda_2^\star)}{\partial \lambda} = c\left(1 - \frac{d_1}{d_2}\right) < 0.$$

Le théorème des valeurs intermédiaires pour $\partial\Delta_{c^\star}(\lambda)/\partial\lambda$ sur l'intervalle $[\lambda_1^\star, \lambda_2^\star]$, implique l'existence de $\lambda^\star \in (\lambda_1^\star, \lambda_2^\star)$ tel que

$$\frac{\partial \Delta_{c^\star}(\lambda^\star)}{\partial \lambda} = 0.$$

Puisque,

$$\frac{\partial^2 \Delta_c(\lambda)}{\partial \lambda^2} < 0, \quad \lambda \in \mathbb{R},$$

alors la fonction $\Delta_c$ est concave et n'admet qu'un seul point critique $\lambda^\star \in (\lambda_1^\star, \lambda_2^\star)$. De plus, on a $G_c(\lambda)$ et $Q_c(\lambda)$ sont respectivement deux fonctions convexe et concave sur $[\lambda^\star, \lambda_1^\star]$ et $[\lambda_2^\star, \lambda^\star]$ et elles sont décroissantes sur ces deux intervalles. Par la suite, on a

$$Q_{c^\star}(\lambda_1^\star) < Q_{c^\star}(\lambda^\star) = G_{c^\star}(\lambda^\star) < G_{c^\star}(\lambda_2^\star) < 2\beta(0)e^{-\gamma r}.$$

Ce qui implique que

$$2\beta(0)e^{-\gamma r - \frac{rc^{\star 2}}{4d_2}} < \frac{c^{\star 2}}{4d_1} + \delta(0) + \beta(0) < 2\beta(0)e^{-\gamma r}. \tag{4.90}$$

De la seconde inégalité, nous obtenons

$$c^\star \leq 2\sqrt{(2\beta(0)e^{-\gamma r} - \delta(0) - \beta(0))d_1}. \tag{4.91}$$

D'un autre côté, on considère la racine

$$\widehat{\lambda} = \frac{c^\star + c^\star\sqrt{1 - 2d_2/(d_1+d_2)}}{2d_2}$$

de l'équation $d_2\lambda^2 - c^\star\lambda + \dfrac{c^{\star 2}}{2(d_1+d_2)} = 0$. On obtient

$$G_{c^\star}(\widehat{\lambda}) \leq Q_{c^\star}(\widehat{\lambda}). \tag{4.92}$$

Puisque,

$$d_1 > d_2 \ \text{ et } \ d_2\widehat{\lambda}^2 - c^\star\widehat{\lambda} + \frac{c^{\star 2}}{2(d_1+d_2)} = 0,$$

alors l'égalité (4.92) implique que

$$\delta(0)+\beta(0) < c^\star\widehat{\lambda} - d_1\widehat{\lambda}^2 + \delta(0)+\beta(0) \leq 2\beta(0)e^{-\gamma r}e^{r(d_2\widehat{\lambda}^2 - \widehat{\lambda}c^\star)} = 2\beta(0)\ \exp\left(-\gamma r - \frac{rc^{\star 2}}{2(d_1+d_2)}\right).$$

Ainsi,

$$c^\star \leq \sqrt{\frac{2(d_1+d_2)}{r}\ln\left(\frac{2\beta(0)e^{-\gamma r}}{\delta(0)+\beta(0)}\right)}. \tag{4.93}$$

En rassemblant (4.91) et (4.93), on obtient

$$c^\star \leq \ \ 2\min\left\{\sqrt{(2\beta(0)e^{-\gamma r} - \delta(0) - \beta(0))d_1}, \sqrt{\frac{(d_1+d_2)}{2r}\ln\left(\frac{2\beta(0)e^{-\gamma r}}{\delta(0)+\beta(0)}\right)}\right\}.$$

Soient $\underline{c}^\star$ et $c^\star$ respectivement les vitesses critiques dans les cas $d_1 = d_2$ et $d_1 > d_2$. Elles vérifient respectivement (4.86) et (4.90). On a

$$0 < c^\star < 2\sqrt{d_1(2\beta(0)e^{-\gamma r} - \delta(0) - \beta(0))} < 2\sqrt{d_1(\beta(0) - \delta(0))}.$$

D'après la proposition 22, on a

$$0 < \underline{c}^\star < c^\star < 2\sqrt{d_1(\beta(0) - \delta(0))}. \tag{4.94}$$

Si $d_1 \to 0^+$, alors $c^\star \to 0^+$ et si $d_1 \to +\infty$, on a déjà prouvé que $\underline{c}^\star = O(\sqrt{d_1}) \to +\infty$. Par conséquent, l'inégalité (4.94) implique par comparaison que

$$c^\star = O(\sqrt{d_1}) \to +\infty \quad \text{quand} \quad d_1 \to +\infty.$$

Nous rappelons que $\lim\limits_{r\to 0^+} \underline{c}^\star = 2\sqrt{d_1(\beta(0) - \delta(0))}$. Par conséquent, si $r \to 0^+$ dans (4.94),

nous obtenons

$$\lim_{r\to 0^+} c^\star = 2\sqrt{d_1(\beta(0)-\delta(0))}.$$

Finalement, l'égalité (4.93) implique que

$$c^\star \to 0 \quad \text{quand} \quad r \to r_{\max}.$$

*ii*) Supposons maintenant que $d_1 < d_2$. Alors, les points critiques de $G_c(\lambda)$ et $Q_c(\lambda)$ vérifient cette fois-ci

$$\lambda_2^\star = \frac{c^\star}{2d_2} < \lambda^\star < \lambda_1^\star = \frac{c^\star}{2d_1}.$$

De plus, pour $c = c^\star$ on a

$$G_{c^\star}(\lambda_1^\star) < Q_{c^\star}(\lambda_2^\star).$$

Ce qui implique que

$$\frac{c^{\star 2}}{4d_2} + \delta(0) + \beta(0) < c^{\star 2}\left(\frac{2d_2 - d_1}{4d_2^2}\right) + \delta(0) + \beta(0) < 2\beta(0)e^{-\gamma r - \frac{rc^{\star 2}}{4d_2}}. \tag{4.95}$$

Nous obtenons après un calcul direct les inégalités suivantes

$$0 < c^\star \leq \ 2\ \min\left\{\sqrt{\frac{d_2^2}{2d_2-d_1}(2\beta(0)e^{-\gamma r} - \delta(0) - \beta(0))}, \sqrt{\frac{d_2}{r}\ln\left(\frac{2\beta(0)e^{-\gamma r}}{\delta(0)+\beta(0)}\right)}\right\}. \tag{4.96}$$

Cette estimation implique que

$$c^\star \to 0 \quad \text{quand} \quad d_2 \to 0^+ \quad \text{et} \quad c^\star \to 0 \quad \text{quand} \quad r \to r_{\max}.$$

Soient $\underline{c}^\star$ et $c^\star$, respectivement, les vitesses critiques pour $d_1 = d_2$ et $d_1 < d_2$. Elles vérifient, respectivement, (4.86) et (4.95). D'après la proposition 22, on a

$$0 < \underline{c}^\star < c^\star.$$

On sait que

$$\lim_{d_2\to+\infty} \underline{c}^\star = +\infty.$$

Donc, par l'inégalité ci-dessus, on a

$$\lim_{d_2\to+\infty} c^\star = +\infty.$$

Nous allons maintenant prouver que

$$c^\star \to 2\sqrt{\frac{d_2^2}{2d_2-d_1}(\beta(0)-\delta(0))} \quad \text{quand} \quad r \to 0^+.$$

D'après l'estimation (4.96), on a

$$0 < c^\star \leq \ 2\sqrt{\frac{d_2^2}{2d_2 - d_1}(\beta(0) - \delta(0))}.$$

D'un autre côté, le corollaire 5 implique que $\Delta_{c^\star+\epsilon}(\lambda_1^\star) > 0$ pour $\epsilon > 0$. Autrement dit

$$(c^\star + \epsilon)\lambda_1^\star - d_1\lambda_1^{\star 2} + \delta(0) + \beta(0) - 2\beta(0)e^{-\gamma r}e^{d_2 r\lambda_1^{\star 2} - \lambda_1^\star r(c^\star+\epsilon)} > 0.$$

Ainsi quand $\epsilon \to 0$, on obtient

$$\frac{c^{\star 2}}{2d_2} - d_1\frac{c^{\star 2}}{4d_2^2} \geq 2\beta(0)e^{-\gamma r}e^{-\frac{rc^{\star 2}}{4d_2}} - \delta(0) - \beta(0).$$

Par conséquent,

$$2\sqrt{\frac{d_2^2}{2d_2 - d_1}\left(2\beta(0)e^{-\gamma r}e^{-\frac{rc^{\star 2}}{4d_2}} - \delta(0) - \beta(0)\right)} \leq c^\star \leq \ 2\sqrt{\frac{d_2^2}{2d_2 - d_1}(\beta(0) - \delta(0))}.$$

On passe à la limite quand $r \to 0^+$ et on obtient

$$c^\star \to 2\sqrt{\frac{d_2^2}{2d_2 - d_1}(\beta(0) - \delta(0))} \quad \text{quand} \quad r \to 0^+.$$

Le théorème est démontré. □

### 4.5.3 Stabilité asymptotique des ondes progressives

La stabilité des ondes progressives joue un rôle important pour décrire le comportement à long terme. Pour des équations de réaction-diffusion sans retard, la stabilité des fronts a été largement étudiée dans la littérature (voir [122, 123, 134]). Concernant les équations de réaction-diffusion avec retard et parmi les méthodes les plus fréquemment utilisées pour l'étude de la stabilité des ondes progressives, on trouve la méthode d'énergie, abordée dans les travaux [86, 87, 90, 133]. Il s'agit de trouver une estimation de la solution dans un espace avec poids qui implique la stabilité de l'onde au sens de la norme considérée. Pour l'étude de la stabilité concernant différents modèles, nous citons par exemple [85, 89, 104, 106, 137].

Dans cette section, nous étudions la stabilité asymptotique des fronts d'ondes de l'équation (4.78). Pour cela, nous utilisons un résultat obtenu dans [133]. Les auteurs ont prouvé que les ondes progressives sont exponentiellement stables lorsque une perturbation initiale autour de l'onde est suffisamment petite en norme avec poids.

Rappelons que

$$f(y) = (\delta(y) + \beta(y))y \quad \text{et} \quad g(y) = \beta(y)y, \qquad y \in \mathbb{R}^+.$$

Nous supposons que $f$, $g \in C^2([0, N^*])$ et que les hypothèses (4.1), (4.2), (4.37), (4.62) et (4.79) sont satisfaites. Nous posons $l = \min_{N\in[0,N^*]} f'(N)$ et $\rho = c^\star/2d_1$. Nous faisons par la suite les hypothèses supplémentaires suivantes

$$f'(N^*) > (e^{d_2 r\rho^2} + 2)e^{-\gamma r} g'(N^*). \tag{4.97}$$

On a besoin de définir l'espace $L^2_w(\mathbb{R})$ des fonctions de carré intégrable avec un poids $w(x) > 0,\ x \in \mathbb{R}$. La norme considérée sur $L^2_w(\mathbb{R})$ est définie par

$$\|h\|_{L^2_w} = \left(\int_{-\infty}^{+\infty} w(x)h^2(x)dx\right)^{\frac{1}{2}}, \qquad h \in L^2_w(\mathbb{R}).$$

Définissons aussi $H^k_w(\mathbb{R})$ l'espace de Sobolev des fonctions $h \in L^2_w(\mathbb{R})$ dont les dérivées $\dfrac{d^i h}{dx^i}, i = 1, ..., k$, appartiennent à $L^2_w(\mathbb{R})$. La norme considérée sur $H^k_w$ est définie, pour $h \in H^k_w(\mathbb{R})$, par

$$\|h\|_{H^k_w} = \left(\sum_{i=0}^{k} \int_{-\infty}^{+\infty} w(x) \left|\frac{d^i}{dx^i}h(x)\right|^2 dx\right)^{\frac{1}{2}}.$$

Dans ce qui suit, le poids $w$ est défini, pour un $x_1 > 0$ assez grand, par (voir [133])

$$w_1(x) = \begin{cases} e^{-\rho(x-x_1)}, & \text{pour } x < x_1, \\ 1, & \text{pour } x \geq x_1. \end{cases}$$

Nous considérons des conditions initiales de la forme

$$N(\theta, x) = N_0(\theta, x), \quad \theta \in [-r, 0],\ x \in \mathbb{R} \tag{4.98}$$

qui vérifient

$$\lim_{x\to-\infty} N_0(\theta, x) = 0 \quad \text{et} \quad \lim_{x\to+\infty} N_0(\theta, x) = N^*, \quad \theta \in [-r, 0].$$

On a le résultat suivant.

**Théorème 16.** *Supposons que les hypothèses* (4.1), (4.2), (4.37), (4.62), (4.79) *et* (4.97) *sont satisfaites. Soit* $c^{\star\star} := \max\left\{c^\star, 8d_1\left(\left(2 + e^{d_2 r\rho^2}\right)e^{-\gamma r}\beta_0 - l\right)/c^\star\right\}$ *avec* $c^\star$ *donnée dans le corollaire 5. Si* $c > c^{\star\star}$ *et* $N_0(\theta, x) - \phi(x + c\theta) \in C([-r, 0], H^1_{w_1}(\mathbb{R}))$, *avec* $\phi$ *solution de*

(4.80) *et* (4.81)*, alors il existe* $\sigma > 0$ *tel que si*

$$\sup_{\theta\in[-r,0]} ||N_0(\theta,\cdot) - \phi(\cdot + c\theta)||_{H^1_{w_1}} \leq \sigma,$$

*alors l'unique solution* $N(t,x)$ *du problème* (4.78) *et* (4.98) *existe globalement et satisfait* $N(t,x) - \phi(x+ct) \in C([0,+\infty), H^1_{w_1}(\mathbb{R})) \cap L^2([0,+\infty), H^2_{w_1}(\mathbb{R}))$*. De plus, il existe* $\eta > 0$ *tel que*

$$\sup_{x\in\mathbb{R}} |N(t,x) - \phi(x+ct)| \leq Ce^{-\eta t}, \quad t \geq 0,\ C > 0.$$

*Démonstration.* La preuve de ce théorème se déduit directement de la preuve du théorème 2.3 de [133]. □

Ce résultat montre que pour toute onde progressive avec une vitesse supérieure à un certain seuil $c^{\star\star}$, nous avons sa stabilité asymptotique lorsque la perturbation initiale autour de cette onde est assez petite (au sens de la norme définie ci-dessus). Dans ce cas, la stabilité ne concerne que des ondes progressives qui se déplacent relativement vite.

Nous donnons maintenant un autre résultat qui améliore le théorème précédent (voir [88]). Il s'agit de la stabilité globale exponentielle pour toute onde non critique ($c > c^\star$) et la stabilité globale algébrique pour toute onde critique ($c = c^\star$). On fait les hypothèses suivantes

$$(f'(N^*))^2 > (2e^{-\gamma r})^2\beta(0)g'(N^*), \tag{4.99}$$

$$f'(N) \geq 0,\ f''(N) \geq 0,\ g''(N) \leq 0,\ \text{pour } N \in [0,N^*]. \tag{4.100}$$

$$f''(N) > 0 \ \text{ ou bien } g''(N) < 0,\ \text{pour } N \in [0,N^*]. \tag{4.101}$$

De plus, on définit, pour $c \geq c^\star$, un nouveau poids donné par

$$w_2(x) = \begin{cases} e^{-\lambda(x-x_2)}, & \text{pour } x < x_2, \\ 1, & \text{pour } x \geq x_2, \end{cases}$$

avec $x_2$ est suffisamment grand (voir [88]) et $\lambda \in (\lambda_1, \lambda^\star]$ quand $c > c^\star$ et $\lambda = \lambda^\star$ quand $c = c^\star$.

**Théorème 17.** *Supposons que* (4.1)*,* (4.2)*,* (4.37)*,* (4.62)*,* (4.79)*,* (4.99)*,* (4.100) *et* (4.101) *sont satisfaites. Prenons* $N_0(\theta,x) - \phi(x+c\theta) \in C([-r,0], L^1_{w_2}(\mathbb{R}) \cap H^1(\mathbb{R}))$*, avec* $\phi$ *solution de* (4.80) *et* (4.81)*. Alors, il existe une solution unique* $N(t,x)$ *du problème* (4.78) *et* (4.98)

*qui satisfait* $N(t,x) - \phi(x+ct) \in C([0,+\infty), L^1_{w_2}(\mathbb{R}) \cap H^1(\mathbb{R}))$. *De plus, si* $c > c^\star$, *on a*

$$\sup_{x\in\mathbb{R}} |N(t,x) - \phi(x+ct)| \leq Ce^{-\overline{\mu}t}, \qquad t>0,\ C>0,\ \overline{\mu}>0,$$

*et si* $c = c^\star$, *on a*

$$\sup_{x\in\mathbb{R}} |N(t,x) - \phi(x+c^\star t)| \leq Ct^{-\frac{1}{2}}, \qquad t>0.$$

*Démonstration.* La preuve de ce théorème se déduit directement de la preuve du théorème 2.2 de [88]. □

## 4.6 Simulations numériques

Pour vérifier l'existence des ondes progressives numériquement, nous avons simulé quelques exemples. Soient les deux fonctions $\beta$ et $\delta$ définies sur $\mathbb{R}^+$ par

(i) $\beta(N) = \dfrac{\beta_0\theta^\alpha}{\theta^\alpha + N^\alpha}$, $\alpha > 1$,

(ii) $\delta(N) = \hat{\delta}N^\kappa$, $\hat{\delta} > 0$ et $\kappa \geq 1$.

Il est clair que les hypothèses (4.1), (4.2) et (4.24) sont toujours satisfaites. Supposons que la condition (4.22) est satisfaite. C'est-à-dire

$$2Ke^{-\gamma r} < 1.$$

La fonction $h\colon N \in [0,+\infty) \mapsto h(N) = \dfrac{\delta(N)}{\beta(N)}$ est donnée par

$$h(N) = \frac{\hat{\delta}}{\beta_0\theta^\alpha} N^\kappa \left(\theta^\alpha + N^\alpha\right).$$

On remarque que $h$ est croissante sur $[0,+\infty)$ et satisfait $h(0) = 0$ et $\lim\limits_{N\to+\infty} h(N) = +\infty$. De plus, nous supposons que $2e^{-\gamma r} > 1$. Alors, il existe un unique $N^*$ tel que

$$h(N^*) = \frac{2e^{-\gamma r} - 1}{1 - 2Ke^{-\gamma r}}.$$

Pour des raisons de simplicité, on prend $\kappa = \alpha$. La fonction $N \mapsto \beta(N)N$ est croissante sur l'intervalle $\left[0, \theta/(\alpha-1)^{1/\alpha}\right]$. Par conséquent, il est suffit de prendre $N^* \leq \theta/(\alpha-1)^{1/\alpha}$. On a

$$h\left(\frac{\theta}{(\alpha-1)^{1/\alpha}}\right) = \frac{\alpha}{(\alpha-1)^2}\frac{\hat{\delta}\theta^\alpha}{\beta_0}.$$

Donc, $N^* \leq \theta/(\alpha-1)^{1/\alpha}$ si seulement si

$$\frac{\hat{\delta}\theta^\alpha}{\beta_0} \geq \frac{(\alpha-1)^2}{\alpha} \times \frac{2e^{-\gamma r}-1}{1-2Ke^{-\gamma r}}.$$

La fonction $N \mapsto \beta(N) + \delta(N)$ est croissante au voisinage de 0 si seulement si $\theta^\alpha \geq \beta_0/\hat{\delta}$. On conclut qu'une condition nécessaire et suffisante pour avoir (4.37) et (4.62) est la suivante

$$\frac{\hat{\delta}\theta^\alpha}{\beta_0} \geq \max\left\{1, \frac{(\alpha-1)^2}{\alpha} \times \frac{2e^{-\gamma r}-1}{1-2Ke^{-\gamma r}}\right\}.$$

**Corollaire 7.** *Supposons que les hypothèses suivantes sont satisfaites*

*(i)* $N \mapsto \beta(N) = \dfrac{\beta_0\theta^\alpha}{\theta^\alpha + N^\alpha}$, $N \mapsto \delta(N) = \hat{\delta}N^\alpha$, $\hat{\delta} > 0$ *et* $\alpha > 1$,

*(ii)* $\dfrac{1}{\gamma}\ln(2K) < r < \dfrac{1}{\gamma}\ln(2)$,

*(iii)* $\dfrac{\hat{\delta}\theta^\alpha}{\beta_0} \geq \max\left\{1, \dfrac{(\alpha-1)^2}{\alpha} \times \dfrac{2e^{-\gamma r}-1}{1-2Ke^{-\gamma r}}\right\}$.

*Alors, les hypothèses* (4.1), (4.2), (4.22), (4.24), (4.37), (4.44) *et* (4.62) *sont satisfaites.*

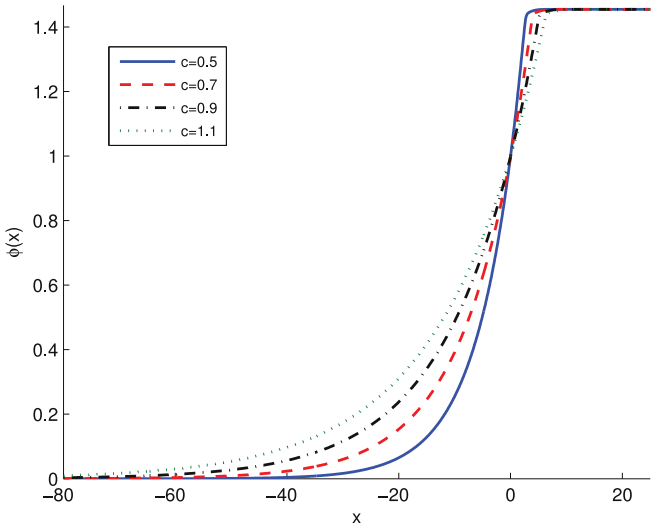



FIGURE 4.7: Simulation numérique du profile de l'onde $\phi$ en faisant varier la valeur de la vitesse $c$. Les paramètres sont : $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $r = 2.5$ jour, $\beta_0 = 1.77$ jour$^{-1}$, $\delta = 0.05$ jour$^{-1}$, $\alpha = 5$ jour$^{-1}$, $d_1 = 0.6$ jour$^{-1}$, $d_2 = 0.2$ jour$^{-1}$, $K = 0$ jour$^{-1}$ et $\theta = 2$ cellule.g$^{-1}$.

Pour vérifier les résultats théoriques sur l'existence et la stabilité des ondes progressives, nous avons effectué des simulations numériques. Afin de tracer les profiles des ondes progressives, nous avons discrétisé les dérivées suivant le schéma (4.55) en utilisant une méthode des différences finies (schéma d'Euler pour la première dérivée et un schéma centré pour la dérivée seconde). Le terme non local est approché par une formule d'intégration

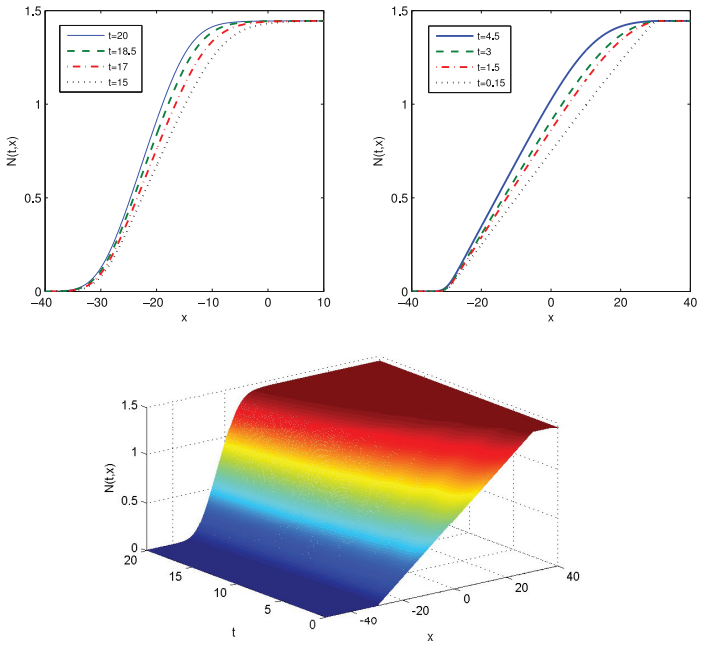



FIGURE 4.8: Simulation numérique de $N(t,x)$ solution de (4.10). Les paramètres : $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $r = 2.5$ jour, $\beta_0 = 1.77$ jour$^{-1}$, $\delta = 0.05$ jour$^{-1}$, $\alpha = 5$ jour$^{-1}$, $d_1 = 0.6$ jour$^{-1}$, $d_2 = 0.2$ jour$^{-1}$, $K = 0$ jour$^{-1}$ et $\theta = 2$ cellule.g$^{-1}$.

composée. En effet, pour notre modèle, le domaine $(-\infty, +\infty)$ ne facilite pas la tâche. Par conséquent, nous avons pris un domaine suffisamment grand pour mettre l'effet des frontières illimitées. Dans les figures suivantes, nous avons modifié l'échelle pour donner une vue claire de l'onde. Dans la figure (4.7), nous observons l'apparition des ondes progressives monotones pour différentes vitesses et pour des paramètres vérifiant les conditions indiquées auparavant. La forme des ondes progressives ne changent pas, mais les courbes deviennent plus lisses quand la vitesse $c$ croit.

Dans le cas $0 \leq K < 1$, nous avons effectué des simulations pour voir la stabilité asymptotique de la solution de (4.10) et son comportement comme onde progressive. Nous avons discrétisé le problème initial (4.10) par une méthode de différences finies implicites (schéma d'Euler pour la dérivée en temps et un schéma centré pour la dérivée spatiale). Comme dans les premières simulations, nous avons pris un domaine suffisamment grand. Le terme non-local est approché par une formule d'intégration composée.

Dans les figures (4.8), (4.9) et (4.10) quand $K = 0$ et la figure (4.11) quand $0 < K < 1$, nous avons choisi plusieurs conditions initiales sur un intervalle de longueur égale au retard. Nous observons que la solution devient plus lisse immédiatement et prend la forme d'une onde progressive monotone (la solution $N(x,t)$ converge assez rapidement vers le front). Quand le temps $t$ augmente, l'onde se déplace dans le sens négatif de l'espace.

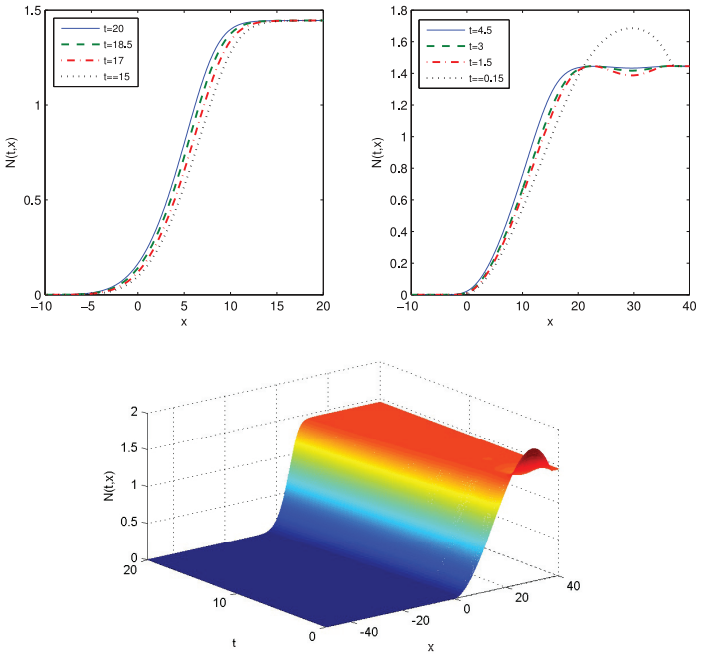



FIGURE 4.9: Simulation numérique de $N(t,x)$ solution de (4.10). Les paramètres : $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $r = 2.5$ jour, $\beta_0 = 1.77$ jour$^{-1}$, $\delta = 0.05$ jour$^{-1}$, $\alpha = 5$ jour$^{-1}$, $d_1 = 0.6$ jour$^{-1}$, $d_2 = 0.2$ jour$^{-1}$, $K = 0$ jour$^{-1}$ et $\theta = 2$ cellule.g$^{-1}$.

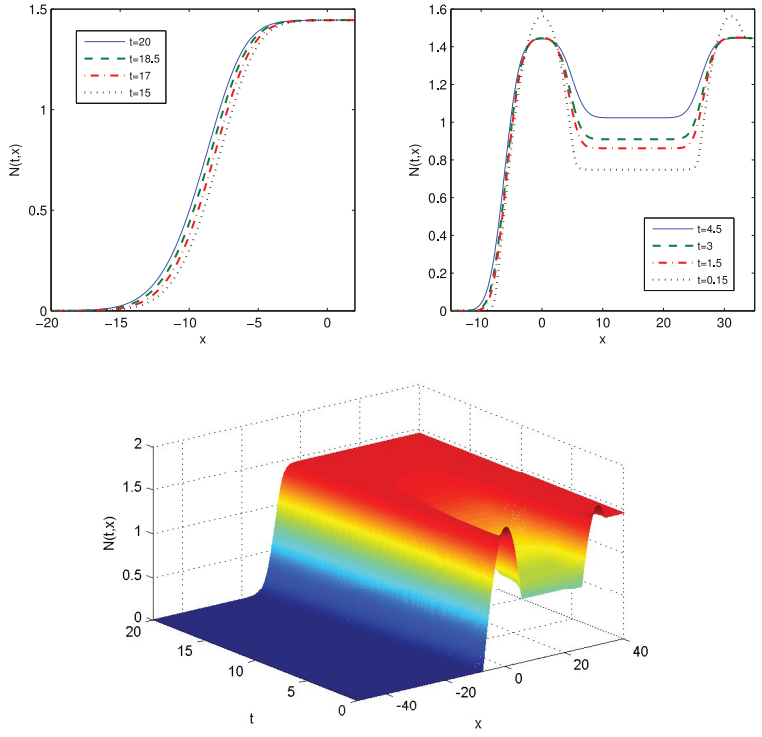



FIGURE 4.10: Simulation numérique de $N(t,x)$ solution de (4.10). Les paramètres : $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $r = 2.5$ jour, $\beta_0 = 1.77$ jour$^{-1}$, $\delta = 0.05$ jour$^{-1}$, $\alpha = 5$ jour$^{-1}$, $d_1 = 0.6$ jour$^{-1}$, $d_2 = 0.2$ jour$^{-1}$, $K = 0$ jour$^{-1}$ et $\theta = 2$ cellule.g$^{-1}$.

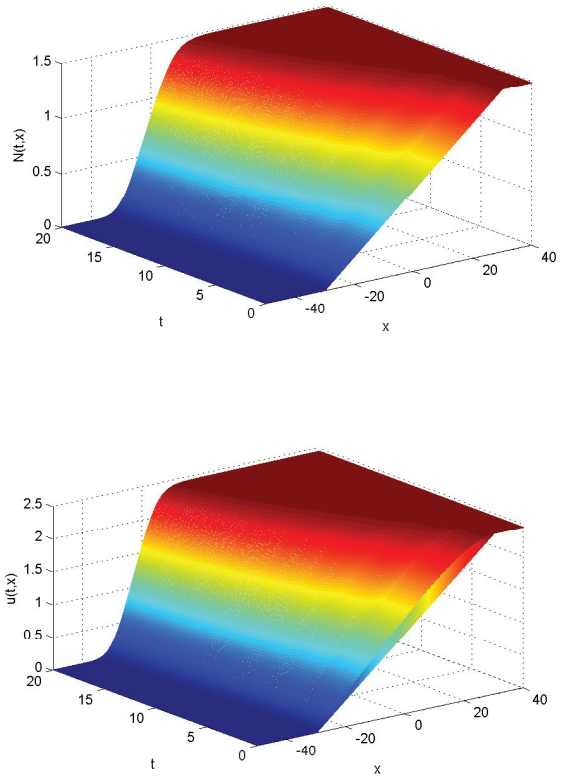



FIGURE 4.11: Simulation numérique de $(N(t,x), u(t,x))$ solution de (4.10). Les paramètres : $\gamma = 0.2$ jour$^{-1}$, $r = 2.5$ jours, $\beta_0 = 1.77$ jour$^{-1}$, $\delta = 0.05$ jour$^{-1}$, $\alpha = 3$ jour$^{-1}$, $d_1 = 5$ jour$^{-1}$, $d_2 = 1$ jour$^{-1}$, $K = 0.1$ jour$^{-1}$ et $\theta = 3$ cellule.g$^{-1}$.

# Chapitre 5

# Modèle de population cellulaire structuré en âge et en espace dans un domaine borné

Comme dans le chapitre précédent, nous considérons un modèle de population cellulaire structuré en âge et en espace. Mais cette fois-ci, nous supposons que le domaine spatial est borné. Dans ce chapitre, nous supposons que juste après leur division, toutes les cellules entrent dans la phase de repos ($K = 0$). Comme dans les chapitres précédents, la méthode des caractéristiques permet de réduire ce système en une équation de réaction-diffusion à retard.

Dans la section suivante, nous présentons le modèle considéré. La section 5.2 est consacrée à la réduction de ce modèle en une équation de réaction-diffusion à retard. Dans la section 5.3, l'existence, l'unicité et la positivité des solutions du problème de Cauchy considérés sont étudiées. La section 5.4 est dédiée à l'étude de la stabilité des équilibres uniformes et à l'existence d'une bifurcation de Hopf dans le cas unidimensionnel avec des conditions de Neumann. La dernière section 5.5, est consacrée à des résultats sur la persistance et l'attractivité globale des états stationnaires. Des simulations numériques ont été effectuées à la fin de ce chapitre pour illustrer nos résultats théoriques.

## 5.1 Dérivation du modèle

Comme dans le chapitre précédent, notons respectivement par $p(t, x, a)$ et $n(t, x, a)$ les densités des CSHs dans la phase de prolifération et dans la phase de repos à l'instant $t \geq 0$, d'âge $a \geq 0$ et de position $x \in \Omega$. Nous supposons que $\Omega$ est un domaine borné ouvert de $\mathbb{R}^n$ avec un bord assez régulier $\partial\Omega$. Dans ce chapitres, nous supposons que $K = 0$ et que

les fonctions $\delta$ et $\beta$ sont continuements différentiables, positives et qu'elles dépendent de la population totale des cellules en phase de repos

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

De plus, comme précédemment nous supposons que $\beta$ est une fonction décroissante avec

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

Un exemple de $\beta$ est la fonction de Hill donnée par l'expression (1.1) (voir [76, 102, 103]). Nous notons respectivement par $d_1, d_2 > 0$, les taux de diffusion des cellules en phase de repos et en phase de prolifération.

L'évolution de la population des CSHs est décrite par le système d'équations aux dérivées partielles structurées en âge et en espace, pour $t > 0,\ x \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$, suivant

$$\begin{cases} \dfrac{\partial n}{\partial t}(t,x,a) + \dfrac{\partial n}{\partial a}(t,x,a) = d_1 \Delta n(t,x,a) - (\delta(N(t,x)) + \beta(N(t,x)))n(t,x,a), & a > 0, \\ \dfrac{\partial p}{\partial t}(t,x,a) + \dfrac{\partial p}{\partial a}(t,x,a) = d_2 \Delta p(t,x,a) - \gamma p(t,x,a), & 0 < a < \tau, \end{cases} \tag{5.1}$$

où $\Delta$ est le Laplacien. Ce système est complété par des conditions aux bords et des conditions initiales

$$\begin{cases} n(t,x,0) &= 2p(t,x,\tau), & t > 0,\ x \in \Omega, \\ p(t,x,0) &= \beta(N(t,x))N(t,x), & t > 0,\ x \in \Omega, \\ n(0,x,a) &= n_0(x,a), & a > 0,\ x \in \Omega, \\ p(0,x,a) &= p_0(x,a), & 0 < a < \tau,\ x \in \Omega, \end{cases} \tag{5.2}$$

ainsi que des conditions aux bords du domaine $\Omega$

$$\mathcal{B}n(t,x,a) = 0,\ t > 0,\ x \in \partial\Omega,\ a \geq 0 \quad \text{et} \quad \mathcal{B}p(t,x,a) = 0,\ t > 0,\ x \in \partial\Omega,\ 0 \leq a \leq \tau,$$

avec $\mathcal{B}u = u$ dans le cas de Dirichlet et $\mathcal{B}u = \partial u/\partial\nu$, avec $\partial/\partial\nu$ la dérivée dans la direction de la normale à $\partial\Omega$, dans le cas de Neumann.

## 5.2 Réduction du système par la méthode des caractéristiques.

En intégrant comme dans le chapitre précédent la première équation du système (5.1) par rapport à l'âge $a$ et en utilisant la première condition au bord et le fait que $\lim_{a\to+\infty} n(t,x,a) = 0$, on obtient

$$\frac{\partial N(t,x)}{dt} = d_1\Delta N(t,x) - (\delta(N(t,x)) + \beta(N(t,x)))N(t,x) + 2p(t,x,\tau). \tag{5.3}$$

On utilise la méthode des caractéristiques pour la deuxième équation du système (5.1) pour déterminer $p(t,x,\tau)$. Posons

$$u(t,x) = p(t,x,t+s), \quad \text{pour} \quad t > t_0 := \max\{0,-s\}.$$

Alors, l'équation en $p$ devient

$$\begin{cases} \dfrac{\partial u}{\partial t}(t,x) = d_2\Delta u(t,x) - \gamma u(t,x), & t > t_0,\ x \in \Omega, \\ u(t_0,x) = u_0(x) = p(t_0,x,t_0+s), & x \in \Omega, \\ \mathcal{B}u(t,x) = 0, & t \geq t_0,\ x \in \partial\Omega. \end{cases}$$

Soit $\Gamma_2$ la fonction de Green associée à l'équation suivante (pour $t > t_0$ et $x \in \Omega$)

$$\begin{cases} \dfrac{\partial v}{\partial t}(t,x) = d_2\Delta v(t,x), \\ v(t_0,x) = v_0(x), \\ \mathcal{B}v = 0, \quad \text{sur} \quad x \in \partial\Omega. \end{cases}$$

La solution de cette équation est donnée par

$$v(t,x) = \int_\Omega \Gamma_2(t-t_0,x,s)v(t_0,s)\ ds, \qquad t > t_0,$$

avec

$$\int_\Omega \Gamma_2(t,x,s)ds = 1.$$

**Remarque 14.** *Dans le cas unidimensionnel $\Omega = [0,\pi]$, la fonction de Green $\Gamma_2$ est donnée*

*dans le cas de Neumann par l'expression*

$$\Gamma_2(t,x,s) = \frac{1}{\pi} + \frac{2}{\pi}\sum_{k=1}^{+\infty} \cos(ks)\cos(kx)\, e^{-k^2 d_2 t},$$

*et dans le cas de Dirichlet par l'expression*

$$\Gamma_2(t,x,s) = \frac{2}{\pi}\sum_{k=1}^{+\infty} \sin(ks)\sin(kx) e^{-k^2 d_2 t}.$$

Alors, comme dans la section 4.2, $p$ satisfait

$$p(t,x,\tau) = \begin{cases} e^{-\gamma t}\displaystyle\int_\Omega \Gamma_2(t,x,s)p(0,s,\tau-t)\ ds, & (t,x)\in[0,\tau]\times\Omega, \\ \\ e^{-\gamma\tau}\displaystyle\int_\Omega \Gamma_2(\tau,x,s)p(t-\tau,s,0)\ ds, & (t,x)\in(\tau,+\infty)\times\Omega. \end{cases}$$

Comme dans les chapitres précédents, on s'intéresse au comportement asymptotique des solutions, on peut donc supposer que $t > \tau$. On fait une translation des conditions initiales de telle sorte qu'elles soient définies sur le domaine $[-\tau, 0]\times\Omega$. Par conséquent, nous obtenons le problème de réaction-diffusion à retard suivant

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N(t,x)}{dt} = d_1\Delta N(t,x) - (\delta(N(t,x)) + \beta(N(t,x)))N(t,x) & t>0,\ x\in\Omega, \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\displaystyle\int_\Omega \Gamma_2(\tau,x,s)\beta(N(t-\tau,s))N(t-\tau,s)ds, \\ \\ \mathcal{B}N(t,x) = 0, & t>0,\ x\in\partial\Omega, \\ \\ N(\theta,x) = \phi(\theta,x) \geq 0 & \theta\in[-\tau,0],\ x\in\Omega. \end{cases} \tag{5.4}$$

## 5.3 Existence, unicité et positivité des solutions

Au cours des dernières années, l'étude de l'existence, unicité, positivité et stabilité des équilibres des équations de réaction-diffusion à retard ont été largement étudiées par de nombreux auteurs [33, 43, 65, 75, 115, 119, 135, 136, 138]. L'existence et l'unicité des solutions sont en général établies en utilisant la théorie des équations différentielles fonctionnelles. Nous allons commencer par donner quelques définitions.

**Définition 4.** *[95] Soit $X$ un espace de Banach et soit $(T(t))_{t\geq 0}$ une famille d'opérateurs linéaires continus sur $X$. On dit que $(T(t))_{t\geq 0}$ est un semi-groupe fortement continu sur $X$ lorsque les conditions suivantes sont réalisées*

$(i)$ $T(0) = I$,
$(ii)$ $T(t+s) = T(t)T(s)$, *pour tout* $t \geq 0$ *et tout* $s \geq 0$,
$(iii)$ $\lim_{t\to 0^+} T(t)x = x$, *pour tout* $x \in X$.

Un semi-groupe fortement continu est appelé aussi un $C^0$-semi-groupe.

**Définition 5.** *[95] Soit* $(T(t))_{t\geq 0}$ *un semi-groupe fortement continu sur* $X$. *On appelle générateur infinitésimal du semi-groupe* $(T(t))_{t\geq 0}$, *l'opérateur* $(A, D(A))$ *défini par*

$$D(A) = \left\{ x \in X \mid \lim_{t\to 0^+} \frac{T(t)x - x}{t} \quad existe \right\},$$

*et*

$$Ax = \lim_{t\to 0^+} \frac{T(t)x - x}{t}, \quad pour\ tout \quad x \in D(A).$$

Soient $\mathbb{X} = C(\overline{\Omega}, \mathbb{R})$ avec la norme classique $\|u\| = \max_{s\in\overline{\Omega}} |u(s)|$ et $\mathbb{X}^+ = \{u \in \mathbb{X} : u(x) \geq 0,\ x \in \overline{\Omega}\}$. On a $\mathbb{X}$ un espace de Banach ordonné par le cône $\mathbb{X}^+$. D'un autre côté, il est bien connu que l'opérateur différentiel $A := d_1\Delta$ définit un $C^0$-semi-groupe $(T(t))_{t\geq 0}$ sur $\mathbb{X}$ qui est de plus analytique. Le principe du maximum standard pour des équations paraboliques (voir Corollaire 7.2.3 de [111]) implique que le semi-groupe $T(t) : \mathbb{X} \to \mathbb{X}$ est fortement positif. C'est-à-dire que

$$T(t)(\mathbb{X}^+ \setminus \{0\}) \subset \mathrm{Int}(\mathbb{X}^+), \quad t > 0.$$

Soit $\mathbb{Y} = C([-\tau, 0], \mathbb{X})$ et $\mathbb{Y}^+ = C([-\tau, 0], \mathbb{X}^+)$. On peut identifier un élément $u \in \mathbb{Y}$ comme une fonction de $[-\tau, 0] \times \overline{\Omega}$ à valeurs dans $\mathbb{R}$ par

$$u(\theta)(x) = u(\theta, x).$$

On définit pour une fonction continue $u : [-\tau, b) \to \mathbb{X}$, où $b > 0$, la fonction de translation $u_t \in \mathbb{Y},\ t \in [0, b)$, par $u_t(\theta) = u(t+\theta),\ \theta \in [-\tau, 0]$. On considère la fonction $F : \mathbb{Y}^+ \to \mathbb{X}$ définie, pour $\phi \in \mathbb{Y}^+$ et $x \in \overline{\Omega}$, par

$$F(\phi)(x) = -(\delta(\phi(0)(x)) + \beta(\phi(0)(x)))\phi(0, x) + 2e^{-\gamma\tau} \int_\Omega \Gamma_2(\tau, x, s)\beta(\phi(-\tau)(s))\phi(-\tau)(s)ds.$$

On peut écrire le système (5.4) sous une forme abstraite

$$\begin{cases} \dfrac{du(t)}{dt} = Au(t) + F(u_t), \quad t > 0, \\ u_0 = \phi \in \mathbb{Y}^+. \end{cases} \tag{5.5}$$

Une forme intégrale de ce système est

$$u(t) = T(t)\phi(0) + \int_0^t T(t-s)F(u_s)ds, \quad t \geq 0. \tag{5.6}$$

Les solutions de l'équation (5.6) sont appelées solutions intégrales de (5.5) (ce sont des solutions faibles de (5.5)). On définit la distance entre un élément $u \in \mathbb{X}$ et un ensemble $A \subset \mathbb{X}$ par

$$\text{dist}(u, A) = \inf\{|u - \zeta|_{\mathbb{X}} \ : \ \zeta \in A\}.$$

Nous avons alors le résultat suivant. Il est inspiré du livre [130].

**Lemme 19.** *Soit $\phi \in \mathbb{Y}^+$. Alors,*

$$\lim_{h \to 0^+} dist(\phi(0) + hF(\phi), \mathbb{X}^+) = 0.$$

*Démonstration.* Soit $\phi \in \mathbb{Y}^+$. Alors, $\phi(\theta) \geq 0$ pour $\theta \in [-\tau, 0]$. Par définition, on a

$$\lim_{h \to 0^+} \text{dist}(\phi(0) + hF(\phi), \mathbb{X}^+) = \lim_{h \to 0^+} \inf\{|\phi(0) + hF(\phi) - \zeta|_{\mathbb{X}} \ : \ \zeta \in \mathbb{X}^+\}.$$

Supposons que $\phi(0) > 0$. Alors, pour $h > 0$ assez petit on a

$$\phi(0) + hF(\phi) > 0.$$

Supposons maintenant que $\phi(0) = 0$. Puisque $\beta(\phi(-\tau))\phi(-\tau) \geq 0$, alors, pour $h > 0$, on a

$$\phi(0) + hF(\phi) = 2e^{-\gamma\tau}h \int_\Omega \Gamma_2(\tau, x, s)\beta(\phi(-\tau)(s))\phi(-\tau)(s)ds \geq 0.$$

Dans les deux situations, on a bien

$$\lim_{h \to 0^+} \text{dist}(\phi(0) + hF(\phi), \mathbb{X}^+) = 0.$$

□

On en déduit le résultat suivant.

**Théorème 18.** *Soit $\phi \in \mathbb{Y}^+$. Alors, l'équation* (5.4) *admet une solution intégrale unique $N \in \mathbb{X}^+$ définie sur un intervalle $[0, T]$. De plus, elle est classique pour $t > \tau$.*

*Démonstration.* Tout d'abord, on sait que

$$T(t) : \mathbb{X}^+ \to \mathbb{X}^+,$$

c'est-à-dire, $T(t)$ est fortement positif. De plus, d'après le lemme 19, on a

$$\lim_{h\to 0^+} \operatorname{dist}(\phi(0) + hF(\phi), \mathbb{X}^+) = 0, \quad \phi \in \mathbb{Y}^+.$$

Alors, l'existence de la solution intégrale est une conséquence direct du corollaire 1.3 de la page 270 de [130] (voir aussi Proposition 3 et Remarque 2.4 de [83]).

De plus, d'après le corollaire 2.2.5 de la page 50 de [130], cette solution est classique pour $t > \tau$. □

Les résultats énoncés dans cette section sont bien connus dans la littérature (voir [130]).

## 5.4 Stabilité des équilibres uniformes et bifurcation de Hopf dans le cas unidimensionnel avec des conditions de Neumann

Dans cette section, on considère le système (5.1) dans le cas unidimensionnel $\Omega = (l_1, l_2)$ avec des conditions aux bords de type Neumann. Nous supposons aussi que la fonction $N \longmapsto \delta(N)$ est constante, c'est-à-dire $\delta(N) := \delta \in \mathbb{R}^+$. Par le changement de variable

$$x \longmapsto \frac{\pi(x - l_1)}{l_2 - l_1},$$

on se ramène au domaine $\Omega = (0, \pi)$, avec les coefficients de diffusion qui deviennent $d_1(\pi/(l_2 - l_1))^2$ et $d_2(\pi/(l_2 - l_1))^2$ (nous les notons encore $d_1$ et $d_2$), les conditions aux bords deviennent

$$\begin{aligned} &\frac{\partial n}{\partial x}(t, 0, a) = 0, \quad \frac{\partial n}{\partial x}(t, \pi, a) = 0, \qquad t > 0,\ a > 0, \\ &\frac{\partial p}{\partial x}(t, 0, a) = 0, \quad \frac{\partial p}{\partial x}(t, \pi, a) = 0, \qquad t > 0,\ 0 < a < \tau, \end{aligned}$$

et la fonction de Green est donnée par

$$\Gamma_2(t, x, s) = \frac{1}{\pi} + \frac{2}{\pi} \sum_{k=1}^{+\infty} \cos(ks) \cos(kx)\, e^{-k^2 d_2 t}. \tag{5.7}$$

Après réduction, le problème (5.4) devient

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N(t,x)}{dt} = d_1 \dfrac{\partial^2 N(t,x)}{\partial x^2} - (\delta + \beta(N(t,x)))N(t,x) & t>0,\ x\in(0,\pi), \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\displaystyle\int_0^\pi \Gamma_2(\tau,x,s)\beta(N(t-\tau,s))N(t-\tau,s)ds, & \\ \dfrac{\partial N}{\partial x}(t,0) = \dfrac{\partial N}{\partial x}(t,\pi) = 0, & t>0, \\ N(\theta,x) = N_0(\theta,x) \in \mathbb{Y}^+ & \theta\in[-\tau,0],\ x\in(0,\pi), \end{cases} \tag{5.8}$$

avec

$$\mathbb{Y}^+ = C([-\tau,0], C([0,\pi],\mathbb{R}^+)),$$

et $\Gamma_2$ donnée par (5.7). Nous allons donner ici une propriétés importante du noyau $\Gamma_2(\tau,x,s)$ définie par (5.7).

**Lemme 20.** $\Gamma_2$ *satisfait l'estimation suivante*

$$0 < \Gamma_2(\tau,x,s) < \frac{1}{\pi}\left(\frac{e^{d_2\tau}+1}{e^{d_2\tau}-1}\right), \quad \textit{pour} \quad x,s\in(0,\pi).$$

*Démonstration.* Nous avons l'estimation, pour tout $x,s\in(0,\pi)$ et $k\in\mathbb{N}^*$, suivante

$$\left|\cos(ks)\cos(kx)\mathrm{e}^{-k^2d_2\tau}\right| < \mathrm{e}^{-k^2d_2\tau} \le \mathrm{e}^{-kd_2\tau}.$$

Autrement dit, cette estimation implique que la série

$$\sum_{k=1}^{+\infty}\cos(ks)\cos(kx)\mathrm{e}^{-k^2d_2\tau}$$

est absolument convergente et que

$$|\Gamma_2(\tau,x,s)| \le \frac{1}{\pi} + \frac{2}{\pi}\sum_{k=1}^{+\infty}\mathrm{e}^{-kd_2\tau} = \frac{1}{\pi}\left(\frac{e^{d_2\tau}+1}{e^{d_2\tau}-1}\right).$$

Il reste à prouver que $\Gamma_2$ est strictement positive. Pour cela, on définit, pour tout $\tau>0$ et $x\in(0,\pi)$, la fonction suivante

$$\psi(\tau,x) = \int_0^\pi \Gamma_2(\tau,x,s)\phi(s)ds,$$

avec $\phi \geq 0$ une fonction continue. Alors, on peut vérifier que $\psi$ satisfait le problème suivant

$$\begin{cases} \psi_\tau = d_2 \psi_{xx}, \\ \psi_x(\tau, 0) = \psi_x(\tau, \pi) = 0, \\ \psi(0, x) = \phi(x) \geq 0. \end{cases}$$

On sait, par la théorie des semi-groupes positifs, que la solution d'un tel système est positive. Donc, on a bien $\psi \geq 0$. Soit maintenant $s$ fixée dans $(0, \pi)$. Nous considérons la fonction suivante

$$v(\tau, x) = \Gamma_2(\tau, x, s) \geq 0, \quad \text{pour } \tau > 0 \text{ et } x \in [0, s].$$

Par un calcul direct, nous avons $v_\tau = d_2 v_{xx}$. De plus,

$$v(\tau, s) = \Gamma_2(\tau, s, s) = \frac{1}{\pi} + \frac{2}{\pi} \sum_{k=1}^{+\infty} \cos^2(ks) \mathrm{e}^{-k^2 d_2 \tau} > 0.$$

Par conséquent, en utilisant le principe du maximum (voir Théorème 2 Page 168 [100]), nous avons $v(\tau, x) > 0$ pour $\tau > 0$ et $x \in (0, s)$. Puisque $s \in (0, \pi)$ est arbitraire, nous concluons la positivité stricte de $\Gamma_2$. □

### 5.4.1 Relation avec l'équation non structurée, solutions non bornées et équilibres uniformes

Considérons les solutions $S(t) = N(t, x)$ indépendante de $x$

$$S'(t) = -(\delta + \beta(S(t)))S(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))S(t-\tau), \qquad t > 0, \tag{5.9}$$

car

$$\int_0^\pi \Gamma_2(\tau, x, s)\beta(S(t-\tau))S(t-\tau)ds = \beta(S(t-\tau))S(t-\tau).$$

Tout d'abord construisons à partir de cette équation, des solutions uniformes en espace qui tendent vers l'infini.

**Corollaire 8.** *Supposons que*

$$\delta = 0 \quad et \quad \tau < \frac{1}{\gamma} \ln(2).$$

*Supposons, de plus, qu'il existe $\overline{x} \geq 0$ tel que la fonction $\beta(x)x$ est décroissante pour tout $x \geq \overline{x}$. Soit $S$ une solution de (5.9). S'il existe $\overline{t} \geq 0$ tel que $S(\overline{t}) > \overline{x}$ et $S$ est croissante*

*sur* $[\overline{t}, \overline{t}+\tau]$. *Alors,* $S$ *est croissante pour tout* $t \geq \overline{t}$ *et*

$$\lim_{t\to+\infty} S(t) = +\infty.$$

*Démonstration.* Ce corollaire a été déjà prouvé dans la proposition 5 du chapitre 2 ($K = 0$). □

**Corollaire 9.** *Supposons que* $\delta = 0$. *Soient* $\overline{x}$ *défini comme dans la proposition 8 et* $v \in \mathbb{R}^+ \setminus \{0\}$ *tels que* $v \geq \overline{x}$. *Si* $S(\theta) = v$ *pour* $\theta \in [-\tau, 0]$, *alors* $S(t)$ *est croissante pour tout* $t \geq 0$ *et*

$$\lim_{t\to+\infty} S(t) = +\infty.$$

**Corollaire 10.** *Supposons que*

$$\delta = 0 \quad et \quad \tau < \frac{1}{\gamma}\ln(2).$$

*Soient* $\overline{x}$ *définie comme dans la proposition précédente et considérons* $v \in \mathbb{R}^+ \setminus \{0\}$ *tel que* $v \geq \overline{x}$. *Considérons la condition initiale du système* (5.1) *suivante*

$$\begin{cases} n_0(x,a) = \exp\left(-\dfrac{a}{v}\right), & a > 0,\ x \in (0,\pi). \\ \\ p_0(x,a) = \beta(v)v, & 0 < a < \tau,\ x \in (0,\pi). \end{cases}$$

*Alors, la solution* $N$ *de* (5.8) *est une fonction croissante par rapport à* $t$ *et*

$$\lim_{t\to+\infty} N(t,x) = +\infty.$$

*Démonstration.* Ce corollaire a été déjà prouvé dans le corollaire 1 du chapitre 2 ($K = 0$). □

Nous nous focalisons maintenant sur l'existence et la stabilité des équilibres uniformes de (5.8). Plus précisément, nous considérons les solutions $\overline{N}$ constantes en temps et en espace de l'équation (5.8), c'est-à-dire, équilibre de l'équation (5.9)

$$(\delta + \beta(\overline{N}))\overline{N} = 2e^{-\gamma\tau}\beta(\overline{N})\overline{N}.$$

Remarquons que zéro est toujours un équilibre. De plus, si $\delta > 0$ et la condition

$$\beta(0) > \delta \text{ et } \tau < \tau_{\max} := \frac{1}{\gamma}\ \ln\left(\frac{2\beta(0)}{\delta+\beta(0)}\right) \tag{5.10}$$

est vérifiée, alors on a l'existence d'un équilibre positif uniforme donné par

$$\overline{N} = \beta^{-1}\left(\frac{\delta}{2e^{-\gamma\tau}-1}\right).$$

Par conséquent, nous avons la proposition suivante.

**Proposition 23.** *Supposons que $\delta > 0$ et que la condition* (5.10) *est satisfaite. Alors, l'équation* (5.8) *admet deux équilibres uniformes* 0 *et $\overline{N} > 0$. Si la condition* (5.10) *n'est pas satisfaite, alors la solution triviale est le seul équilibre uniforme.*

### 5.4.2 Attractivité globale de l'équilibre trivial

Soit $\overline{N}$ un équilibre uniforme de l'équation (5.8). La linéarisation de l'équation (5.8) au voisinage de $\overline{N}$ est donnée par

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N(t,x)}{dt} = d_1\dfrac{\partial^2 N(t,x)}{\partial x^2} - (\delta+\overline{\beta}(\tau))N(t,x) & t>0,\ x\in(0,\pi) \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\overline{\beta}(\tau)\displaystyle\int_0^\pi \Gamma_2(\tau,x,s)N(t-\tau,s)ds, & \\ \dfrac{\partial N}{\partial x}(t,0) = \dfrac{\partial N}{\partial x}(t,\pi) = 0, & t>0, \end{cases} \tag{5.11}$$

avec

$$\overline{\beta}(\tau) = \frac{d}{dN}\left[\beta(N)N\right]_{N=\overline{N}} = \beta'(\overline{N})\overline{N} + \beta(\overline{N}).$$

Le problème aux valeurs propres associé à l'équation (5.11) est donné par

$$\begin{cases} \lambda v(x) = d_1\dfrac{\partial^2 v(x)}{\partial x^2} - (\delta+\overline{\beta}(\tau))v(x) & x\in(0,\pi), \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\overline{\beta}(\tau)e^{-\lambda\tau}\displaystyle\int_0^\pi \Gamma_2(\tau,x,s)v(s)ds, & \\ \dfrac{\partial v}{\partial x}(0) = \dfrac{\partial v}{\partial x}(\pi) = 0. \end{cases}$$

On peut remarquer que si on intègre l'équation (5.11) par rapport à $x$, on obtient l'équation linéarisée au voisinage de $\overline{N}$ de l'équation de Mackey (voir [76])

$$\frac{\partial N(t)}{dt} = -(\delta+\overline{\beta}(\tau))N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\overline{\beta}(\tau)N(t-\tau), \tag{5.12}$$

avec

$$N(t) = \int_0^\pi N(t,x)dx.$$

La linéarisation de l'équation (5.8) au voisinage de zéro est donnée par

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N(t,x)}{dt} = d_1 \dfrac{\partial^2 N(t,x)}{\partial x^2} - (\delta + \beta(0))N(t,x) & t > 0,\ x \in (0,\pi) \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\beta(0)\displaystyle\int_0^\pi \Gamma_2(\tau,x,s)N(t-\tau,s)ds, & \\ \dfrac{\partial N}{\partial x}(t,0) = \dfrac{\partial N}{\partial x}(t,\pi) = 0, & t > 0. \end{cases}$$

Nous avons besoin d'un résultat qui nous donne l'existence d'une valeur propre principale (voir Théorème 6.1 Page 137 de [111] et théorème 2.1 de la page 223 de [137]). On considère le problème auxiliaire suivant

$$\begin{cases} \lambda v(x) = d_1 \dfrac{\partial^2 v(x)}{\partial x^2} - \delta v(x) & x \in (0,\pi), \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\beta(0)\displaystyle\int_0^\pi \Gamma_2(\tau,x,s)v(s)ds, & \\ \dfrac{\partial v}{\partial x}(0) = \dfrac{\partial v}{\partial x}(\pi) = 0. \end{cases} \tag{5.13}$$

**Théorème 19.** *Il existe une valeur propre réelle $\lambda_0$ de* (5.13) *associée à un vecteur propre $v_0(x)$ qui, pour tout $x \in [0,\pi]$, satisfait*

$$v_0(x) > 0.$$

*Si $\lambda$ est une autre valeur propre de* (5.13)*, alors sa partie réelle satisfait*

$$Re(\lambda) < \lambda_0.$$

*$\lambda_0$ est la valeur propre principale de* (5.13)*. De plus, $\lambda_0$ est de multiplicité algébrique égale à 1 et tout vecteur propre positif de* (5.13) *est un multiple positif de $v_0(x)$.*

**Proposition 24.** *La valeur principale de* (5.13) *est donné par*

$$\lambda_0 = -\delta + 2\beta(0)e^{-\gamma\tau},$$

*associée au vecteur propre $v = 1$.*

*Démonstration.* Considérons le vecteur propre positif $v = 1$. Il est clair que

$$\frac{\partial v}{\partial x}(0) = \frac{\partial v}{\partial x}(\pi) = 0.$$

De plus, l'équation (5.13) implique que

$$\lambda = -\delta + 2\beta(0)e^{-\gamma\tau}.$$

D'après le théorème 19, on a forcément $\lambda_0 = -\delta + 2\beta(0)e^{-\gamma\tau}$. □

Dans ce paragraphe, nous allons étudier l'attractivité globale de l'équilibre trivial. On établit une condition suffisante pour que cet équilibre soit globalement attractif.

**Corollaire 11.** *Supposons que* $\delta > 0$ *et*

$$\tau > \frac{1}{\gamma}\ \ln\left(\frac{2\beta(0)}{\delta}\right), \tag{5.14}$$

*alors*

$$\lim_{t\to+\infty} N(t,x) = 0,$$

*pour tout* $x \in [0,\pi]$ *et pour toute condition initiale* $N_0 \in \mathbb{Y}^+$.

*Démonstration.* Soit le système linéaire suivant

$$\begin{cases} \dfrac{\partial w(t,x)}{dt} = d_1\dfrac{\partial^2 w(t,x)}{\partial x^2} - \delta w(t,x) & t>0, x\in(0,\pi), \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\beta(0)\displaystyle\int_0^\pi \Gamma_2(\tau,x,s)w(t-\tau,s)ds, & \\ \dfrac{\partial w}{\partial x}(t,0) = \dfrac{\partial w}{\partial x}(t,\pi) = 0, & t>0. \end{cases} \tag{5.15}$$

Considérons le problème aux valeurs propres associé à (5.15)

$$\begin{cases} \lambda v(x) = d_1\dfrac{\partial^2 v(x)}{\partial x^2} - \delta v(x) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(0)e^{-\lambda\tau}\displaystyle\int_0^\pi \Gamma_2(\tau,x,s)v(s)ds, \quad x\in(0,\pi), \\ \dfrac{\partial v}{\partial x}(0) = \dfrac{\partial v}{\partial x}(\pi) = 0. \end{cases} \tag{5.16}$$

D'après Théorème 2.1 de la page 223 de [137], le problème (5.16) admet une valeur propre principale notée $\lambda_0^*$. De plus, ce théorème affirme qu'elle est de même signe que la valeur propre principale, $\lambda_0$ du problème (5.13). Le théorème 19 assure l'existence de cette valeur propre principale avec un vecteur propre positif unique à une constante multiplicative prés.

D'après la proposition 24, nous avons

$$\lambda_0 = -\delta + 2\beta(0)e^{-\gamma\tau}.$$

De plus, si (5.14) est vérifiée alors

$$\lambda_0 < 0.$$

Cela veut dire que la solution $w$ du système (5.15) tend vers zéro si (5.14) est vérifiée. D'un autre côté, on a

$$0 < \beta(N) \leq \beta(0), \quad \text{pour tout} \quad N \geq 0.$$

Donc, la solution de l'équation (5.8) satisfait l'inégalité, pour tout $t > 0$ et $x \in (0, \pi)$, suivante

$$\frac{\partial N(t,x)}{dt} \leq d_1 \frac{\partial^2 N(t,x)}{\partial x^2} - \delta N(t,x) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(0) \int_0^\pi \Gamma_2(\tau, x, s) N(t-\tau, s) ds.$$

Le principe de comparaison (Proposition 3 de [83]) implique que

$$0 \leq N(t,x) \leq w(t,x), \quad \text{pour tout} \quad t > 0, \ x \in (0,\pi).$$

Par conséquent

$$\lim_{t \to +\infty} N(t,x) = 0.$$

□

### 5.4.3 Equation caractéristique

Soit $\overline{N}$ un équilibre uniforme de l'équation (5.8). Considérons l'espace $X = C([0,\pi])$. Le problème (5.8) s'écrit sous la forme d'une équation différentielle abstraite dans l'espace $\mathcal{C} = C([-\tau, 0], X)$

$$\frac{d}{dt} U(t) = d_1 \Delta U(t) + L(U_t) + f(U_t),$$

avec $U(t) = N(t, \cdot)$ et $L : \mathcal{C} \to X$ et $f : \mathcal{C} \to X$ sont donnés par

$$L(\varphi) = -(\delta + \overline{\beta}(\tau))\varphi(0) + 2e^{-\gamma\tau}\overline{\beta}(\tau) \int_0^\pi \Gamma_2(\tau, \cdot, s)\varphi(-\tau, s) ds,$$

et

$$\begin{aligned} f(\varphi) \quad = \quad & -(\delta + \beta(\varphi(0) + \overline{N}))(\varphi(0) + \overline{N}) \\ & + 2e^{-\gamma\tau} \int_0^\pi \Gamma_2(\tau, \cdot, s)\beta(\varphi(-\tau) + \overline{N}))(\varphi(-\tau) + \overline{N}) ds \\ & + (\delta + \overline{\beta}(\tau))\varphi(0) - 2e^{-\gamma\tau}\overline{\beta}(\tau) \int_0^\pi \Gamma_2(\tau, \cdot, s)\varphi(-\tau, s) ds. \end{aligned}$$

La linéarisation de (5.8) au voisinage de $\overline{N}$ est (voir aussi (5.11))

$$\frac{d}{dt}U(t) = d_1\Delta U(t) + L(U_t). \tag{5.17}$$

L'équation caractéristique associée à (5.17) est donnée par (voir Chapitre 3 [130])

$$\lambda v - d_1\Delta v - L(e^{\lambda\cdot}v) = 0, \;\; v \in \mathrm{D}(\Delta)\setminus\{0\} \subset X, \tag{5.18}$$

avec

$$\mathrm{D}(\Delta) = \left\{ v \in C^2[0,\pi]; \;\; \frac{\partial v}{\partial x}(0) = \frac{\partial v}{\partial x}(\pi) = 0 \right\}.$$

On sait que les valeurs propres de $d_1\Delta$ sur $X$ sont $\mu_k = -d_1k^2, \;\; k \in \mathbb{N}$ avec

$$v_k = \cos(kx),$$

les vecteurs propres associés. De plus, tout élément $v$ dans $X$ peut s'écrire dans la base $\{v_k\}_{k\in\mathbb{N}}$ de $X$ sous la forme

$$v = \sum_{k=0}^{+\infty} a_k v_k,$$

avec $a_k$ les coefficients du développement en série de Fourier. D'un autre côté, on considère l'équation, pour $t > 0$, $x \in (0,\pi)$ et $k \in \mathbb{N}$, suivante

$$\begin{cases} w_t = d_2\Delta w, \\ w_x(t,0) = w_x(t,\pi) = 0, \\ w(0,x) = \cos(kx). \end{cases} \tag{5.19}$$

La solution de cette équation est donnée par

$$w(t,x) = \int_0^\pi \Gamma_2(t,x,s) \;\; \cos(ks)ds.$$

On peut vérifier aussi que $w(t,x) = e^{-d_2k^2t}\cos(kx)$ satisfait cette équation. Par conséquent, l'unicité de la solution implique que

$$\int_0^\pi \Gamma_2(t,x,s) \;\; \cos(ks)ds = e^{-d_2k^2t}\cos(kx).$$

Ce dernier point revient à dire que

$$L(v_k) \subset \text{span}(v_k).$$

L'équation caractéristique (5.18) devient

$$\sum_{k=0}^{+\infty} a_k \left[\lambda + d_1 k^2 + \delta + \overline{\beta}(\tau) - 2e^{-\gamma\tau - d_2 k^2 \tau}\overline{\beta}(\tau)e^{-\lambda\tau}\right] v_k = 0.$$

C'est-à-dire,

$$\Delta_k(\tau,\lambda) = \lambda + d_1 k^2 + \delta + \overline{\beta}(\tau) - 2\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau - d_2 k^2\tau}e^{-\lambda\tau} = 0, \qquad \text{pour } \ k \in \mathbb{N}. \tag{5.20}$$

D'après le corollaire 1.11 de la page 71 de [130], le signe de la partie réelle des racines complexes $\lambda$ de l'équation (5.20) déterminent la stabilité et l'instabilité de équilibre $\overline{N}$. Si toutes les racines de (5.20) ont une partie réelle négative alors l'équilibre $\overline{N}$ est localement asymptotiquement stable et si au moins une racine de l'équation (5.20) a une partie réelle positive alors l'équilibre $\overline{N}$ est instable.

### 5.4.4 Stabilité locale de l'équilibre uniforme et bifurcation de Hopf

Dans ce paragraphe, nous allons étudier la stabilité asymptotique locale des équilibres 0 et $\overline{N}$. Nous commençons par l'équilibre trivial dont l'équation caractéristique est donnée par

$$\Delta_k^0(\tau,\lambda) = \lambda + d_1 k^2 + \delta + \beta(0) - 2\beta(0)e^{-\gamma\tau - d_2 k^2\tau}e^{-\lambda\tau} = 0, \qquad \text{pour } \ k \in \mathbb{N}. \tag{5.21}$$

**Théorème 20.** *(i) Supposons que*

$$\tau > \frac{1}{\gamma}\ \ln\left(\frac{2\beta(0)}{\delta + \beta(0)}\right).$$

*Alors, l'équilibre trivial est localement asymptotiquement stable.*
*(ii) Si la condition*

$$\beta(0) > \delta \ \textit{et}\ \tau < \tau_{\max} := \frac{1}{\gamma}\ \ln\left(\frac{2\beta(0)}{\delta + \beta(0)}\right)$$

*est vérifiée, alors l'équilibre trivial est instable.*
*(iii) De plus, si $\delta > 0$ et*

$$\tau > \frac{1}{\gamma}\ \ln\left(\frac{2\beta(0)}{\delta}\right), \tag{5.22}$$

*alors $\lim_{t\to+\infty} N(t,x) = 0$ pour $x \in [0,\pi]$ et pour toute condition initiale $N_0 \in \mathbb{Y}^+$.*

*Démonstration.* Sachant que l'attractivité globale (iii) a été déjà prouvée dans le théorème

11, nous nous concentrons sur la stabilité asymptotique locale et l'instabilité ((i) et (ii)).

Si on considère $\Delta_k^0,\ k = 0, 1, 2...$ comme des fonctions réelles, alors il est facile de vérifier que $\Delta_k^0(\tau, \lambda)$ sont des foncions croissantes en $\lambda$ et que

$$\lim_{\lambda \to \pm\infty} \Delta_k^0(\tau, \lambda) = \pm\infty.$$

Donc, pour chaque $k \in \mathbb{N}$, il existe une racine réelle unique de (5.21) notées $\lambda_{\max}^k$.
(i) Supposons que

$$\tau > \frac{1}{\gamma}\ \ln\left(\frac{2\beta(0)}{\delta + \beta(0)}\right).$$

est satisfaite. Alors, nous avons

$$\Delta_0^0(\tau, 0) = \delta + \beta(0) - 2\beta(0)e^{-\gamma\tau} > 0.$$

Ce qui implique que, pour tout $k \in \mathbb{N}$, nous avons $\lambda_{\max}^k < 0$. De plus, pour $k \in \mathbb{N}$ fixé, nous allons monter que pour tout $\lambda$ racine de l'équation (5.21), on a

$$\mathrm{Re}(\lambda) \leq \lambda_{\max}^k.$$

On suppose par contradiction qu'il existe $\lambda = \mu + iw$ avec $\mu > \lambda_{\max}^k$. Alors l'équation (5.21) implique que

$$\mu + d_1k^2 + \delta + \beta(0) - 2\beta(0)e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}e^{-\mu\tau}\cos(w\tau) = 0, \qquad \text{pour} \quad k \in \mathbb{N}. \tag{5.23}$$

$\lambda_{\max}^k$ est racine réelle de l'équation (5.21), donc

$$\lambda_{\max}^k + d_1k^2 + \delta + \beta(0) - 2\beta(0)e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}e^{-\lambda_{\max}^k\tau} = 0, \qquad \text{pour} \quad k \in \mathbb{N}.$$

Par conséquent,

$$\mu - \lambda_{\max}^k = 2\beta(0)e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}\left[e^{-\mu\tau}\cos(w\tau) - e^{-\lambda_{\max}^k\tau}\right] < 0, \qquad \text{pour} \quad k \in \mathbb{N}. \tag{5.24}$$

Donc, $\mu - \lambda_{\max}^k < 0$ et cela conduit à une contradiction avec l'hypothèse du départ. Par conséquent,

$$\mathrm{Re}(\lambda) \leq \lambda_{\max}^k < 0.$$

Cela implique que l'équilibre trivial est localement asymptotiquement stable.
(ii) Supposons que

$$\beta(0) > \delta \text{ et } \tau < \tau_{\max} := \frac{1}{\gamma}\ \ln\left(\frac{2\beta(0)}{\delta + \beta(0)}\right)$$

est satisfaite. Alors, nous avons

$$\Delta_0^0(\tau,0) = \delta + \beta(0) - 2\beta(0)e^{-\gamma\tau} < 0.$$

Ce qui implique que $\lambda_{\max}^0 > 0$. Par conséquent, l'équilibre trivial est instable. □

Nous passons maintenant à l'étude de la stabilité locale de l'équilibre positif. Nous rappelons que cet équilibre existe si la condition (5.10) est satisfaite. Nous allons analyser la stabilité en $\tau = 0$ et déduire la stabilité de l'équilibre positif en augmentant $\tau$ à partir de $\tau = 0$.

Dans la suite, nous supposons que l'une des inégalités suivantes est satisfaite

$$\overline{\beta}(\tau) \geq 0, \tag{C1}$$

$$\overline{\beta}(\tau) < 0 \qquad \text{et} \qquad d_1 \geq -2d_2\tau\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau}, \tag{C2}$$

$$d_1 < -2d_2\tau\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau} \qquad \text{et} \qquad \frac{d_1}{d_2\tau}\ln\left(\frac{-2\overline{\beta}(\tau)d_2\tau}{d_1e^{\gamma\tau}}\right) + \delta + \overline{\beta}(\tau) + \frac{d_1}{d_2\tau} > 0. \tag{C3}$$

Ces conditions impliquent en particulier le résultat suivant.

**Lemme 21.** *Supposons que la condition* (5.10) *est satisfaite. Supposons de plus que l'une des conditions* (C1)*,* (C2) *ou* (C3) *est vérifiée. Alors, on a*

$$\Delta_k(\tau,0) = d_1k^2 + \delta + \overline{\beta}(\tau) - 2\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau} > 0, \qquad \textit{pour} \quad k \in \mathbb{N}.$$

*Démonstration.* Rappelons tout d'abord que la condition (5.10) implique que $\tau < \dfrac{1}{\gamma}\ln(2)$, c'est-à-dire,

$$2e^{-\gamma\tau} > 1.$$

De plus, on a

$$\overline{\beta}(\tau) = \beta'(\overline{N})\overline{N} + \frac{\delta}{2e^{-\gamma\tau} - 1}.$$

Donc, pour $k = 0$, on obtient

$$\Delta_0(\tau,0) \quad = \quad \delta + \overline{\beta}(\tau) - 2\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau} = (1 - 2e^{-\gamma\tau})\beta'(\overline{N})\overline{N}.$$

Par conséquent, $\Delta_0(\tau,0) > 0$. Considérons $x \in \mathbb{R}^+$ et posons

$$h(x) = d_1x^2 + \delta + \overline{\beta}(\tau) - 2\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau - d_2x^2\tau}.$$

Alors,

$$h'(x) = 2x\left(d_1 + 2d_2\tau\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau - d_2x^2\tau}\right).$$

La condition (C1) ou (C2) implique que

$$h'(x) \geq 0, \qquad \text{pour} \quad x \in \mathbb{R}^+.$$

De plus, puisque $h(0) > 0$, on a

$$h(x) > 0, \qquad \text{pour} \quad x \in \mathbb{R}^+.$$

Il reste à prouver le résultat sous la condition (C3). Cette condition implique en particulier que $\overline{\beta}(\tau) < 0$. D'un autre côté, pour $\overline{x} \in \mathbb{R}^+\backslash\{0\}$, on a $h'(\overline{x}) = 0$ si et seulement si

$$\overline{x}^2 = \frac{1}{d_2\tau}\ln\left(\frac{-2\overline{\beta}(\tau)d_2\tau}{d_1e^{\gamma\tau}}\right).$$

Il est facile de voir que $\overline{x}$ est un minimum de $h$. Par conséquent, la fonction $h$ est positive sur $(0, +\infty)$ si et seulement si $h(\overline{x}) > 0$. C'est-à-dire, si

$$\frac{d_1}{d_2\tau}\ln\left(\frac{-2\overline{\beta}(\tau)d_2\tau}{d_1e^{\gamma\tau}}\right) + \delta + \overline{\beta}(\tau) + \frac{d_1}{d_2\tau} > 0.$$

On obtient alors

$$\Delta_k(\tau, 0) > 0, \qquad \text{pour} \quad k \in \mathbb{N}.$$

□

**Remarque 15.** *Le lemme ci-dessus implique que sous la condition* (C1)*,* (C2) *ou* (C3)*,* $\lambda = 0$ *n'est pas racine de l'équation caractéristique* (5.20)*.*

Dans la suite de ce paragraphe, on définit l'équilibre positif $\overline{N}(\tau)$ comme une fonction du retard $\tau$. Quand $\tau = 0$, l'équation caractéristique (5.20) devient

$$\lambda + d_1k^2 + \delta - \overline{\beta}(0) = 0, \qquad \text{pour} \quad k \in \mathbb{N}. \tag{5.25}$$

Elle admet une seule racine

$$\lambda_0 = -d_1k^2 - \delta + \overline{\beta}(0) = -d_1k^2 + \beta'(\overline{N}(0))\overline{N}(0).$$

Il est clair que $\lambda_0 < 0$. On conclut que l'équilibre positif $\overline{N}(0)$ est localement asymptotiquement stable pour $\tau = 0$. Donc, il existe $\varrho \in (0, \tau_{\max})$ tel que $\overline{N}(\tau)$ est localement asymptotiquement stable pour $0 \leq \tau < \varrho$. Par conséquent, quand $\tau \in [0, \tau_{\max})$ augmente, la stabilité de $\overline{N}(\tau)$ ne peut changer que si une racine de l'équation caractéristique intersecte l'axe des imaginaires pures. Nous commençons par regarder l'existence des racines imagi-

naires pures $\pm i\omega$, avec $\omega \in \mathbb{R}$. Remarquons que si $\lambda$ est racine de l'équation caractéristique, sa conjuguée $\overline{\lambda}$ est aussi racine de l'équation caractéristique. Donc, on peut se limiter aux valeurs imaginaires pures $i\omega$, avec $\omega > 0$. Si on sépare la partie réelle et la partie imaginaire dans l'équation caractéristique (5.20), on obtient

$$\begin{cases} \omega + 2e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau)\sin(\omega\tau) = 0, \\ \\ \delta + \overline{\beta}(\tau) + d_1k^2 - 2e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau)\cos(\omega\tau) = 0. \end{cases} \tag{5.26}$$

Le système (5.26) est équivalent à

$$\begin{cases} \sin(\omega\tau) &= \dfrac{-\omega}{2e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau)}, \\ \\ \cos(\omega\tau) &= \dfrac{\delta + \overline{\beta}(\tau) + d_1k^2}{2e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau)}. \end{cases}$$

On additionne les carrés des deux membres du système précédent et on obtient

$$\omega^2 = (2e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau))^2 - \left(\delta + \overline{\beta}(\tau) + d_1k^2\right)^2.$$

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

$$(2e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau))^2 > \left(\delta + \overline{\beta}(\tau) + d_1k^2\right)^2. \tag{5.27}$$

Cette dernière inégalité est une condition nécessaire d'existence des racines imaginaires pures positives. On peut vérifier que pour $k = 0$ la condition (5.27) est équivalente à

$$\delta + \overline{\beta}(\tau) < -2\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau}. \tag{5.28}$$

Si la condition ci-dessus n'est pas satisfaite, il n'existe pas $k \in \mathbb{N}$ tel que l'inégalité (5.27) soit vérifiée pour $\tau \in [0, \tau_{\max})$. Nous venons de démontrer le résultat suivant.

**Proposition 25.** *Supposons que* (5.28) *n'est pas satisfaite pour* $\tau \in [0, \tau_{\max})$. *Alors toutes les racines de l'équation* (5.20) *ont une partie réelle négative et l'équilibre positif* $\overline{N}(\tau)$ *est localement asymptotiquement stable pour tout* $\tau \in [0, \tau_{\max})$.

Supposons maintenant qu'il existe $\overline{\tau}_0 \in (0, \tau_{\max}]$ tel que

$$\delta + \overline{\beta}(\tau) < -2\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau}, \quad \text{pour tout } \tau \in [0, \overline{\tau}_0). \tag{5.29}$$

Cela implique que $\overline{\beta}(\tau) < 0$ pour tout $\tau \in [0, \overline{\tau}_0)$. D'un autre côté, nous remarquons que le

terme de gauche dans l'inégalité (5.27)

$$(2e^{-\gamma\tau-d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau))^2,$$

est décroissant par rapport à $k$ et tend vers 0 et que le terme de droite

$$\left(\delta+\overline{\beta}(\tau)+d_1k^2\right)^2,$$

est croissant par rapport à $k$ et tend vers $+\infty$. Ce qui implique que quand $k$ est assez grand la condition (5.27) n'est pas satisfaite. Nous supposons que la condition (5.29) est satisfaite et nous posons $\overline{k}$ la valeur limite telle que la condition (5.27) est satisfaite pour $k\leq\overline{k}$ et pour $\tau\in[0,\tau_{\max})$. Nous allons noter par $\Bbbk$ l'ensemble suivant

$$\Bbbk=\left\{k\in\mathbb{N}\text{ et }k\leq\overline{k}\right\}.$$

Soit $k\in\Bbbk$. Supposons qu'il existe $\overline{\tau}_k\in(0,\tau_{\max}]$ tel que (5.27) est vérifiée pour $\tau\in[0,\overline{\tau}_k)$ avec $k\in\Bbbk$. Sous l'une des conditions (C1), (C2) ou (C3), on peut choisir des seuils $\overline{\tau}_k$ de tel sorte que $\omega^2=0$ (voir Proposition 28 et Exemple 2).

Considérons les fonctions $\varpi_k\colon[0,\overline{\tau}_k)\to(0,+\infty)$ définies par

$$\varpi_k(\tau)=\left((2e^{-\gamma\tau-d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau))^2-\left(\delta+\overline{\beta}(\tau)+d_1k^2\right)^2\right)^{\frac{1}{2}},\quad\text{pour tout }k\in\Bbbk\text{ et }\tau\in[0,\overline{\tau}_k).\tag{5.30}$$

Donc, pour chaque $k\in\Bbbk$ et $\tau\in[0,\overline{\tau}_k)$, il existe un unique $\Theta_k(\tau)\in[0,2\pi)$ vérifiant le système

$$\begin{cases}\sin(\Theta_k(\tau)) &= \dfrac{-\varpi_k(\tau)}{2e^{-\gamma\tau-d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau)},\\[2ex] \cos(\Theta_k(\tau)) &= \dfrac{\delta+\overline{\beta}(\tau)+d_1k^2}{2e^{-\gamma\tau-d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau)}.\end{cases}$$

Comme $\overline{\beta}(\tau)<0$, on a $\sin(\Theta_k(\tau))>0$ pour tout $k\in\Bbbk$ et $\tau\in[0,\overline{\tau}_k)$. Par conséquent, $\Theta_k(\tau)\in[0,\pi)$ est donnée par

$$\Theta_k(\tau)=\arccos\left(\frac{\delta+\overline{\beta}(\tau)+d_1k^2}{2e^{-\gamma\tau-d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau)}\right).\tag{5.31}$$

On conclut que le système (5.26) est équivalent à trouver $\tau\in[0,\overline{\tau}_k)$ solution de

$$\tau\varpi_k(\tau)=\Theta_k(\tau)+2n\pi,\quad n\in\mathbb{N},\quad k\in\Bbbk,\tag{5.32}$$

avec $\varpi_k(\tau)$ donnée par (5.30) et $\Theta_k(\tau)$ donnée par (5.31). On peut vérifier que (5.32) est

équivalent à résoudre l'équation

$$Z_n^k(\tau) := \tau - \frac{1}{\varpi_k(\tau)}\left[\Theta_k(\tau) + 2n\pi\right] = 0, \quad n \in \mathbb{N}, \quad k \in \Bbbk, \quad \tau \in [0, \overline{\tau}_k). \tag{5.33}$$

Le lemme suivant fournit quelques propriétés des fonctions $Z_n^k$.

**Lemme 22.** *Pour tout $n \in \mathbb{N}$, $k \in \Bbbk$ et $\tau \in [0, \overline{\tau}_k)$,*

$$Z_n^k(0) < 0, \quad Z_{n+1}^k(\tau) < Z_n^k(\tau) \quad \textit{et} \quad \lim_{\tau \to \overline{\tau}} Z_n^k(\tau) = -\infty.$$

Ce lemme implique en particulier que si $Z_n^k$ n'admet pas de racine sur $[0, \overline{\tau}_k)$, alors toute fonction $Z_j^k$ avec $j > n$ n'admet pas de racine sur $[0, \overline{\tau}_k)$. La proposition suivante est une conséquence directe du lemme 22.

**Proposition 26.** *Supposons qu'il existe $\overline{\tau}_k \in (0, \tau_{\max})$ avec $k \in \Bbbk$ tel que* (5.27) *est vérifiée sur $[0, \overline{\tau}_k)$. Si $Z_0^k$ définie par* (5.33) *n'a pas de racine sur l'intervalle $[0, \overline{\tau}_k)$ pour tout $k \in \Bbbk$, alors l'équilibre positif $\overline{N}$ de* (5.8) *est localement asymptotiquement stable pour tout $\tau \in [0, \tau_{\max})$.*

On suppose maintenant que pour un $k \in \Bbbk$, $Z_0^k$ admet au moins une racine positive sur l'intervalle $[0, \overline{\tau}_k)$. Soit

$$\tau^* \in \bigcup_{k \in \Bbbk} (0, \overline{\tau}_k)$$

la plus petit racine des fonctions $Z_0^k$ avec $k \in \Bbbk$. Supposons qu'elle est associée à la fonction $Z_0^{k_0}$, c'est-à-dire, pour $k = k_0$. Alors, $\overline{N}$ est localement asymptotiquement stable pour $\tau \in [0, \tau^*)$ et perd sa stabilité quand $\tau = \tau^*$. Un nombre fini de changement de stabilité peut se produire quand $\tau$ augmente et traverse les racines des fonctions $Z_n^k$.

Notre prochain objectif est de prouver que l'équilibre $\overline{N}$ peut se déstabiliser à travers une bifurcation de Hopf. Nous commençons par démonter que si une racine imaginaire pure de l'équation caractéristique $i\omega$ existe, alors elle est simple.

**Lemme 23.** *Supposons qu'une valeur propre imaginaire pure $\lambda = iw$ de l'équation* (5.20) *existe. Alors elle est simple.*

*Démonstration.* Supposons par contradiction que $\lambda = i\omega$ n'est pas une racine simple. Alors,

$\lambda = i\omega$ est solution du système $\Delta(\tau, \lambda) = 0$ et $\dfrac{\partial}{\partial\lambda}\Delta(\tau, \lambda) = 0$. Cela implique que

$$\begin{cases} e^{\lambda\tau}\left[\lambda + d_1k^2 + \delta + \overline{\beta}(\tau)\right] - 2\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau} = 0, \\ e^{\lambda\tau} + 2\tau\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau} = 0. \end{cases} \tag{5.34}$$

On peut réécrire le système ci-dessus sous une forme pratique

$$\begin{cases} e^{\lambda\tau}\left[\lambda + d_1k^2 + \delta + \overline{\beta}(\tau)\right] - 2\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau} = 0, \\ e^{\lambda\tau} = -2\tau\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}. \end{cases} \tag{5.35}$$

Les deux équations du système (5.35) nous donnent

$$-2\tau\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}\left[\lambda + d_1k^2 + \delta + \overline{\beta}(\tau)\right] - 2\overline{\beta}(\tau)e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau} = 0. \tag{5.36}$$

Comme $\lambda = i\omega$, la partie imaginaire de (5.36) implique que $\omega = 0$, ce qui est impossible. Par conséquent, $\lambda = i\omega$ est une racine simple de l'équation caractéristique. □

Nous avons choisi $\tau^*$ la plus petite racine des fonctions $Z_0^k,\ k \in \Bbbk$, c'est-à-dire racine de $Z_0^{k_0}$. Donc, l'équation caractéristique (5.20) admet deux racines imaginaires pures $\pm i\varpi_{k_0}(\tau^*)$, où $\varpi_{k_0}(\tau^*)$ est définie par (5.30). La stabilité de l'équilibre positif change de stable à instable quand $\tau$ traverse $\tau^*$. D'autres changements de stabilité peuvent se produire quand $\tau$ prend les valeurs des racines des fonctions $Z_n^k$.

On réécrit l'équation caractéristique (5.20) sous la forme suivante

$$\Delta_k(\tau, \lambda) := A_k(\tau, \lambda) + B_k(\tau, \lambda)e^{-\lambda\tau} = 0.$$

On définit la fonction polynomiale

$$H_k(\tau, \omega) = |A_k(\tau, i\omega)|^2 - |B_k(\tau, i\omega)|^2.$$

C'est-à-dire,

$$H_k(\tau, \omega) := \omega^2 + \Big(\delta + \overline{\beta}(\tau) + d_1k^2\Big)^2 - (2e^{-\gamma\tau - d_2k^2\tau}\overline{\beta}(\tau))^2, \quad \text{pour tout } k \in \mathbb{N} \text{ et } \tau \in [0, \tau_{\max}).$$

Soit $\lambda(\tau)$ une branche de racine de (5.20) telle que $\lambda(\tau^*) = i\varpi_{k_0}(\tau^*)$. D'après le théorème 2.1 de la page 189 de [130], une bifurcation de Hopf est possible en $\overline{N}$ pour $\tau = \tau^*$ si

$$\operatorname{sign}\left[\left(\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda(\tau))}{\mathrm{d}\tau}\right)_{\tau=\tau^*}\right] > 0.$$

Le théorème 2.2 de [22] implique que

$$\operatorname{sign}\left[\left(\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda(\tau))}{\mathrm{d}\tau}\right)_{\tau=\tau^*}\right] = \operatorname{sign}\left(\frac{\partial h_{k_0}}{\partial z}(\tau^*, \varpi_{k_0}^2(\tau^*))\right) \operatorname{sign}\left(\frac{\mathrm{d}Z_0^{k_0}(\tau^*)}{\mathrm{d}\tau}\right),$$

avec

$$h_k(\tau, \omega^2) := H_k(\tau, \omega).$$

En fait, on a

$$h_k(\tau, z) = z + \left(\delta + \overline{\beta}(\tau) + d_1 k^2\right)^2 - (2e^{-\gamma\tau - d_2 k^2 \tau}\overline{\beta}(\tau))^2.$$

Par conséquent,

$$\frac{\partial h_k}{\partial z}(\tau^*, \varpi_{k_0}^2(\tau^*)) = 1.$$

Il s'ensuit que

$$\operatorname{sign}\left[\left(\frac{\mathrm{d}\,\mathrm{Re}(\lambda(\tau))}{\mathrm{d}\tau}\right)_{\tau=\tau^*}\right] = \operatorname{sign}\left(\frac{\mathrm{d}Z_0^{k_0}(\tau^*)}{\mathrm{d}\tau}\right).$$

La proposition suivante établit l'existence d'une bifurcation de Hopf de l'équilibre $\overline{N}$.

**Proposition 27.** *Supposons que la condition* (5.27) *est vérifiée pour* $\tau \in (0, \overline{\tau}_{k_0}]$ *avec* $k_0$ *définie ci-dessus. Alors, l'équilibre positif* $\overline{N}$ *est localement asymptotiquement stable pour tout* $\tau \in [0, \tau^*)$ *et perd sa stabilité quand* $\tau = \tau^*$. *Un nombre fini de changement de stabilité peut se produire quand* $\tau$ *prend les valeurs des racines des fonctions* $Z_n^k$. *De plus, si*

$$\frac{\mathrm{d}Z_0^{k_0}(\tau^*)}{\mathrm{d}\tau} > 0,$$

*alors une bifurcation de Hopf se produit en* $\overline{N}$ *pour* $\tau = \tau^*$.

Rappelons que $\tau^*$ est la plus petite racine parmi toutes les racines des fonctions $Z_n^k(\tau)$ avec $n \in \mathbb{N},\ k \in \Bbbk$, plus précisément, elle est associée à la fonction $Z_0^{k_0}(\tau)$.

Nous allons maintenant vérifier que la condition (5.27) peut être satisfaite pour $\tau$ dans un intervalle contenant zéro et $k \in \Bbbk$. Si on suppose que les conditions (5.10) et (C1), (C2) ou (C3) sont satisfaites, alors on procède comme dans le chapitre 2 et l'inégalité (5.27) est équivalente à (voir Lemme 21)

$$\overline{\beta}(\tau) < -\frac{\delta + d_1 k^2}{2e^{-\gamma\tau - d_2 k^2 \tau} + 1},$$

avec $\tau < \tau_{\max}$ et $k \in \Bbbk$. L'inégalité ci-dessus est équivalente à

$$\eta_1^k(\tau) = \frac{\delta}{2e^{-\gamma\tau} - 1} + \frac{\delta + d_1 k^2}{2e^{-\gamma\tau - d_2 k^2 \tau} + 1} < \eta_2(\tau) = -\beta'(\overline{N}(\tau))\overline{N}(\tau), \qquad k \in \Bbbk.$$

La fonction $\eta_1^k$ est croissante sur $[0, \tau_{\max})$ pour $k \in \Bbbk$ et satisfait

$$\eta_1^k(0) \; < \lim_{\tau \to \tau_{\max}} \eta_1^k(\tau).$$

La monotonie de $\eta_2$ dépend de la fonction $\beta'$. Cependant, on peut confirmer que

$$\lim_{\tau \to \tau_{\max}} \eta_2(\tau) = 0 \; < \lim_{\tau \to \tau_{\max}} \eta_1(\tau).$$

Cela signifie que la condition (5.27) n'est pas satisfaite pour $\tau \in [0, \tau_{\max})$ assez grand. D'un autre côté, on a

$$\eta_2(0) = -\beta' \left[\beta^{-1}(\delta)\right] \beta^{-1}(\delta) > 0.$$

Par conséquent, la proposition suivante établit une condition suffisante pour l'existence d'un intervalle $[0, \overline{\tau}_k)$ pour laquelle la condition (5.27) est satisfaite.

**Proposition 28.** *Supposons que les conditions* (5.10) *et* (C1), (C2) *ou* (C3) *sont vérifiées et que*

$$\eta_1^k(0) = \frac{4\delta + d_1 k^2}{3} < \eta_2(0) = -\beta' \left[\beta^{-1}(\delta)\right] \beta^{-1}(\delta), \quad k \in \Bbbk. \tag{5.37}$$

*Alors, il existe* $\overline{\tau}_k \in (0, \tau_{max})$ *tel que* (5.27) *est vérifiée pour tout* $\tau \in [0, \overline{\tau}_k)$ *et* $k \in \Bbbk$.

**Exemple 2.** *Comme dans l'exemple 1 du chapitre 2,* (5.37) *devient*

$$\alpha > \frac{\beta_0(4\delta + d_1 k^2)}{3\delta(\beta_0 - \delta)}. \tag{5.38}$$

*En fait, quand* $\beta$ *est une fonction de Hill, on a la propriété suivante : si* $\beta_0 > 2\delta$, *la fonction* $\eta_2$ *est croissante sur* $\left[0, \frac{1}{\gamma} \ln\left(\frac{2\beta_0}{\beta_0 + 2\delta}\right)\right]$ *et décroissante sur* $\left[\frac{1}{\gamma} \ln\left(\frac{2\beta_0}{\beta_0 + 2\delta}\right), \tau_{\max}\right)$ *et si* $\beta_0 \leq 2\delta$ *la fonction* $\eta_2$ *est décroissante sur* $[0, \tau_{\max})$ .

Dans le théorème suivant, nous résumons nos résultats sur la stabilité asymptotique de l'équilibre positif $\overline{N}$ du système (5.8).

**Théorème 21.** *Supposons que* (5.10) *est satisfaite.*

1. *Si pour tout* $\tau \in [0, \tau_{\max})$ *la condition* (5.28) *n'est pas vérifiée, alors l'équilibre positif* $\overline{N}$ *est localement asymptotiquement stable pour tout* $\tau \in [0, \tau_{\max})$.
2. *Supposons qu'il existe* $\overline{\tau}_k \in (0, \tau_{\max})$, *avec* $k \in \Bbbk$, *tel que* (5.27) *soit vérifiée pour tout* $\tau \in [0, \overline{\tau}_k)$. *Alors, on a :*
   (a) *Si* $Z_0^k(\tau)$ *définie par* (5.33) *n'admet pas de racine sur* $[0, \overline{\tau}_k)$ *pour tout* $k \in \Bbbk$, *alors l'équilibre positif* $\overline{N}$ *est localement asymptotiquement stable pour tout* $\tau \in [0, \tau_{\max})$.
   (b) *Si* $Z_0^{k_0}(\tau)$ *admet au moins une racine* $\tau^* \in (0, \overline{\tau}_{k_0})$ *avec* $k = k_0$ *est associée à la*

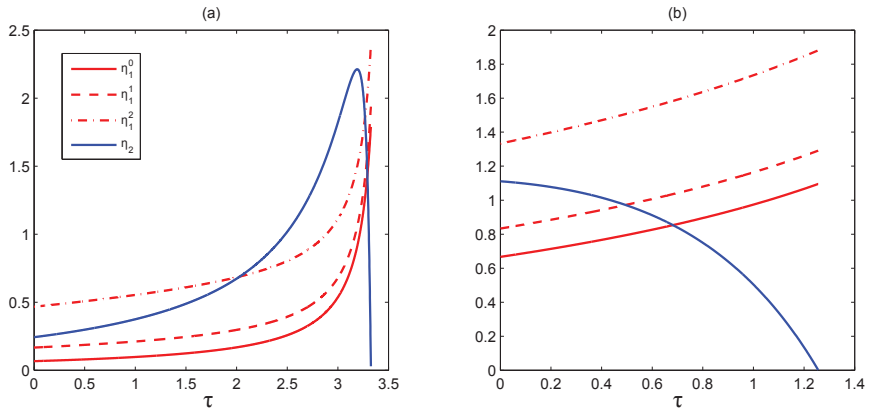



FIGURE 5.1: Les courbes $\eta_1^0$, $\eta_1^2$, $\eta_1^3$ et $\eta_2$ sont représentées en deux exemples (a) et (b). On remarque que la condition (5.27) est satisfaite respectivement sur les intervalles $[0, \overline{\tau}_0)$ et $[0, \overline{\tau}_1)$ pour $k = 0$ et $k = 1$.

*plus petite racine de toutes les* $Z_0^k$, $k \in \mathbb{k}$, *alors* $\overline{N}$ *est localement asymptotiquement stable pour tout* $\tau \in [0, \tau^*)$ *et instable pour* $\tau \geq \tau^*$, $\tau$ *dans un voisinage de* $\tau^*$, *et une bifurcation de Hopf se produit en* $\overline{N}$ *pour* $\tau = \tau^*$ *si*

$$\frac{\mathrm{d}Z_0^{k_0}(\tau^*)}{\mathrm{d}\tau} > 0.$$

### 5.4.5 Simulations numériques

Dans ce paragraphe, nous effectuons différentes simulations en faisant varier le retard afin d'illustrer les résultats précédents, en particulier le théorème 21.

Comme dans [76, 102, 103], on prend le taux d'introduction $\beta$ une fonction de Hill. Les valeurs des paramètres sont données dans la table 2.1, à l'exception de la valeur du retard. La zone de stabilité de l'équilibre positif est déterminée par les racines des fonctions $Z_n^k$. La stabilité peut changer quand les valeurs propres intersectent l'axe des imaginaires pures. Cette situation se produit quand $\tau$ traverse les racines des fonctions $Z_n^k$.

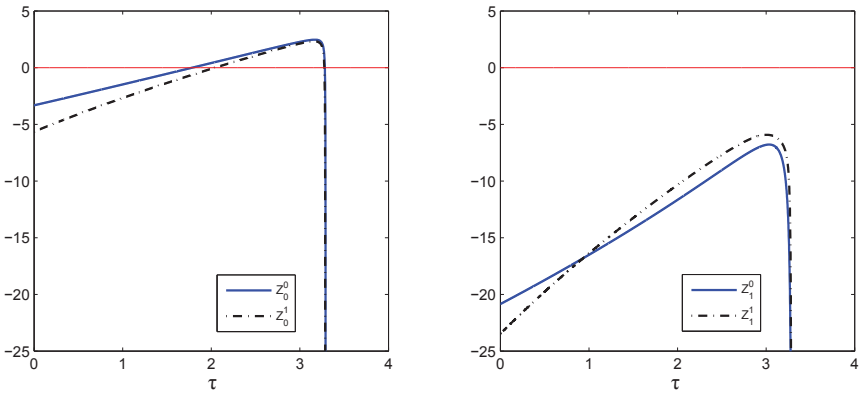
Dans les exemples considérés, les fonctions $Z_n^k$ vérifient

$$Z_n^k(\tau) < 0, \quad \text{pour} \quad n \geq 1,\ k \geq 1,\ \tau \in [0, \overline{\tau}_k].$$

Les seules fonctions qui s'annulent sont $Z_0^0$ et $Z_0^1$. Elles admettent les racines suivantes (voir Figure 5.2) : $\tau_1^* = 1.788$, $\tau_2^* = 2.044$, $\tau_3^* = 3.275$ et $\tau_4^* = 3.282$. Lorsque $\tau < \tau_1^*$, l'équilibre positif est localement asymptotiquement stable (voir Figure 5.4). Lorsque $\tau = \tau_1^*$, l'équilibre positif devient instable, de plus, une bifurcation de Hopf se produit avec l'apparition de solutions périodiques (voir Figure 5.5). Les solutions périodiques obtenues sont homogène en espace. Si on augmente $\tau$, nous remarquons que les solutions périodiques persistent entre

$\tau_1^*$ et $\tau_2^*$ et même au-delà de $\tau_1^*$ jusqu'à $\tau_4^*$ (voir Figure 5.6). Après $\tau_4^*$, l'équilibre positif se restabilise (voir Figure 5.7).

Enfin, selon le résultat indiqué dans le théorème 11, lorsque $\tau$ est assez grand ($\tau > \tau_{\max}$), l'équilibre positif $\overline{N}$ du système (5.8) n'existe plus. Dans ce cas l'équilibre trivial devient globalement asymptotiquement stable (voir Figure 5.3).




.

FIGURE 5.2: Les courbes des fonctions $Z_n^k(\tau)$ sont représentées avec $\tau < \overline{\tau}_k$, $k = 1,\ 2$ et $n = 0,\ 1$. Des valeurs propres imaginaires pures existent en quatre valeurs $\tau_1^* = 1.788,\ \tau_2^* = 2.044,\ \tau_3^* = 3.275$ et $\tau_4^* = 3.282$.

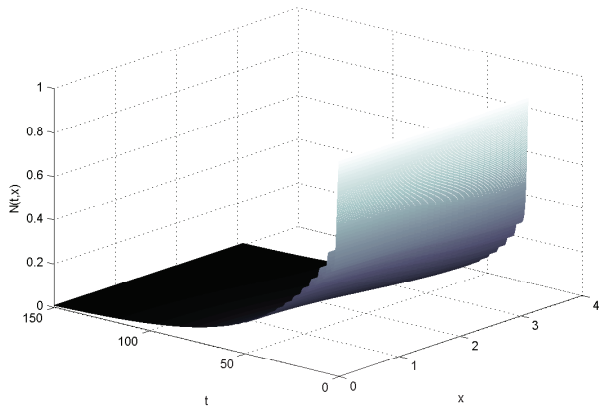



FIGURE 5.3: Une simulation numérique de la solution du système (5.8) est représentée dans le cas où le retard $\tau$ prend la valeur 4 jours. La condition initiale prise est $N(\theta, x) = 1$ pour $\theta \in [-\tau, 0],\ x \in [0, \pi]$.

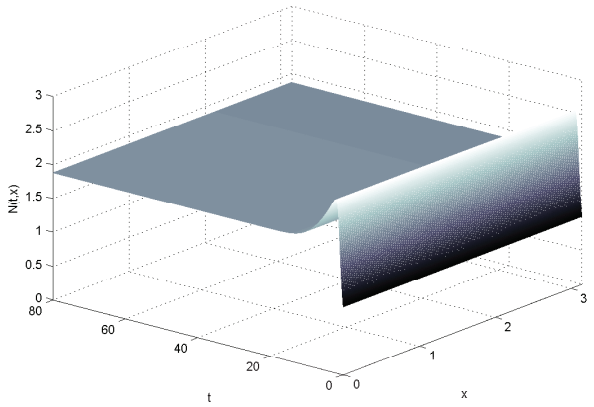



FIGURE 5.4: Une simulation numérique de la solution du système (5.8) est représentée dans le cas où le retard $\tau < \tau_1^*$. La condition initiale prise est $N(\theta, x) = 1$ pour $\theta \in [-\tau, 0],\ x \in [0, \pi]$.

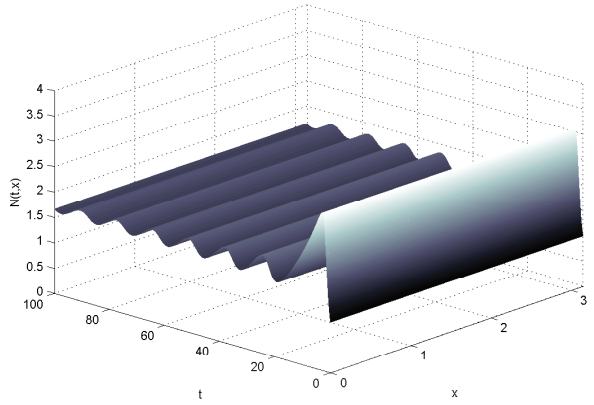



FIGURE 5.5: Une simulation numérique de la solution du système (5.8) est représentée dans le cas de la bifurcation de Hopf $\tau = \tau_1^*$. On remarque que la solution converge vers une solution périodique homogène en espace. La condition initiale prise est $N(\theta, x) = 1$ pour $\theta \in [-\tau, 0],\ x \in [0, \pi]$.

## 5.5 Persistance uniforme et attractivité globale des états stationnaires

Dans cette section, nous revenons à l'équation (5.4),

$$\begin{cases} \dfrac{\partial N(t,x)}{dt} = d_1 \Delta N(t,x) - (\delta(N(t,x)) + \beta(N(t,x)))N(t,x) & t > 0,\ x \in \Omega, \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau} \displaystyle\int_\Omega \Gamma_2(\tau, x, s)\beta(N(t-\tau, s))N(t-\tau, s)ds, & \\ \mathcal{B}N(t,x) = 0, & t > 0,\ x \in \partial\Omega, \\ N(\theta, x) = \phi(\theta, x) \geq 0 & \theta \in [-\tau, 0],\ x \in \Omega. \end{cases}$$

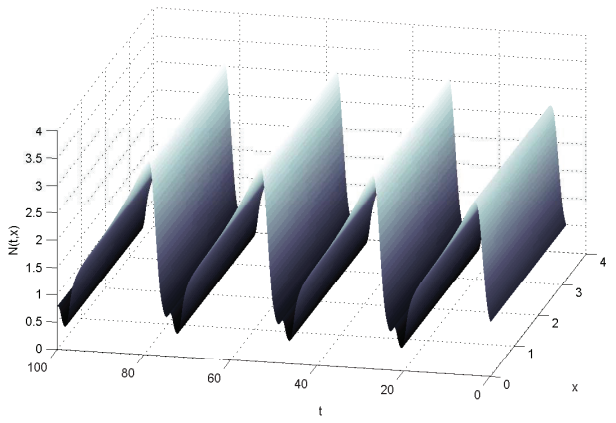



FIGURE 5.6: Une simulation numérique de la solution du système (5.8) est représentée quand $\tau = \tau_2^*$. Il semble que les solutions périodiques non homogènes même si elles existent en $\tau = \tau_2^*$ elles ne sont pas stables. La condition initiale prise est $N(\theta, x) = 1$ pour $\theta \in [-\tau, 0],\ x \in [0, \pi]$.

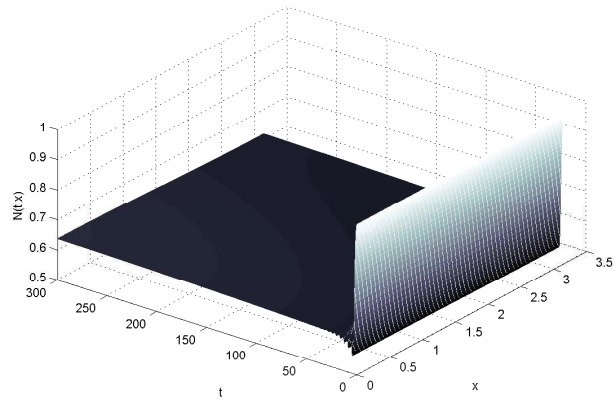



FIGURE 5.7: Une simulation numérique de la solution du système (5.8) est représentée quand $\tau > \tau_4^*$. L'équilibre positif redevient stable. La condition initiale prise est $N(\theta, x) = 1$ pour $\theta \in [-\tau, 0],\ x \in [0, \pi]$.

Nous supposons que $\delta$ dépend de la population totale. L'objectif est d'étudier la dynamique globale de cette équation. Un résultat de stabilité de type seuil (dépend du signe de la valeur propre principale) est donné pour obtenir soit l'extinction soit la persistance. On présente aussi un résultat sur l'attractivité globale d'une solution stationnaire non triviale.

Un état stationnaire du système (5.4) est un état qui n'évolue pas dans le temps.

Autrement dit, toute solution $N^*(\cdot) \in \mathrm{D}(\Delta)$ du système suivant

$$\begin{cases} -d_1\Delta N^*(x) = -(\delta(N^*(x)) + \beta(N^*(x)))N^*(x) & x \in \Omega, \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\displaystyle\int_\Omega \Gamma_2(\tau,x,s)\beta(N^*(s))N^*(s)ds, & \\ \mathcal{B}N^*(x) = 0, & x \in \partial\Omega. \end{cases}$$

Remarquons que $N^* \equiv 0$ est toujours un état stationnaire du système ci-dessus (l'état trivial). Nous commençons par étudier la stabilité de l'état trivial. Pour cela, nous introduisons la linéarisation de l'équation (5.4) au voisinage de zéro

$$\begin{cases} \dfrac{\partial v(t,x)}{dt} = d_1\Delta v(t,x) - (\delta(0)+\beta(0))v(t,x) & t>0,\ x\in\Omega \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\beta(0)\displaystyle\int_\Omega \Gamma_2(\tau,x,s)v(t-\tau,s)ds, & \\ \mathcal{B}v(t,x) = 0, & t>0,\ x\in\partial\Omega, \\ v(\theta,x) = \phi(\theta,x) \geq 0 & \theta\in[-\tau,0],\ x\in\Omega. \end{cases} \tag{5.39}$$

Le problème aux valeurs propres associé à cette équation est le suivant

$$\begin{cases} \lambda v(x) = d_1\Delta v(x) - (\delta(0)+\beta(0))v(x) & \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\beta(0)e^{-\lambda\tau}\displaystyle\int_\Omega \Gamma_2(\tau,x,s)v(s)ds, & x\in\Omega, \\ \mathcal{B}v(x) = 0, & x\in\partial\Omega. \end{cases} \tag{5.40}$$

Nous considérons de plus le problème auxiliaire suivant

$$\begin{cases} \lambda v(x) = d_1\Delta v(x) - (\delta(0)+\beta(0))v(x) & \\ \qquad\qquad +2e^{-\gamma\tau}\beta(0)\displaystyle\int_\Omega \Gamma_2(\tau,x,s)v(s)ds, & x\in\Omega \\ \mathcal{B}v(x) = 0, & x\in\partial\Omega. \end{cases} \tag{5.41}$$

Nous avons le théorème suivant (théorème 6.1 de la page 137 de [111] et théorème 2.1 de la page 223 de [137]).

**Théorème 22.** *Il existe une valeur propre réelle $\lambda_0$ de* (5.41) *associée à un vecteur propre $v_0(x)$ qui, pour tout $x \in \overline{\Omega}$ dans le cas de Neumann et pour tout $x \in \Omega$ dans le cas de Dirichlet, satisfait*

$$v_0(x) > 0.$$

*De plus, dans le cas de Dirichlet, on a*

$$\frac{\partial v_0}{\partial \nu}(x) < 0, \quad x \in \partial\Omega.$$

*Si $\lambda$ est n'importe quelle autre valeur propre de* (5.41)*, alors sa partie réelle de satisfait*

$$Re(\lambda) < \lambda_0.$$

*De plus, $\lambda_0$ est de multiplicité algébrique égale à 1 et tout autre vecteur propre positif de* (5.41) *est un multiple positive de $v_0(x)$.*

Il s'ensuit que le problème (5.41) admet une valeur propre principale notée $\lambda_0$. Nous allons utiliser ce résultat pour établir l'attractivité globale de l'équilibre trivial. Tout d'abord, nous supposons que la fonction

$$N \longmapsto \delta(N) + \beta(N) \text{ est croissante sur } \mathbb{R}^+. \tag{5.42}$$

De plus, nous supposons qu'il existe $M \geq 0$ tel que pour tout $L > M$,

$$h(L) < (\delta(L) + \beta(L))L, \qquad \text{avec} \quad h(N) = 2e^{-\gamma\tau} \max_{u\in[0,N]} \beta(u)u. \tag{5.43}$$

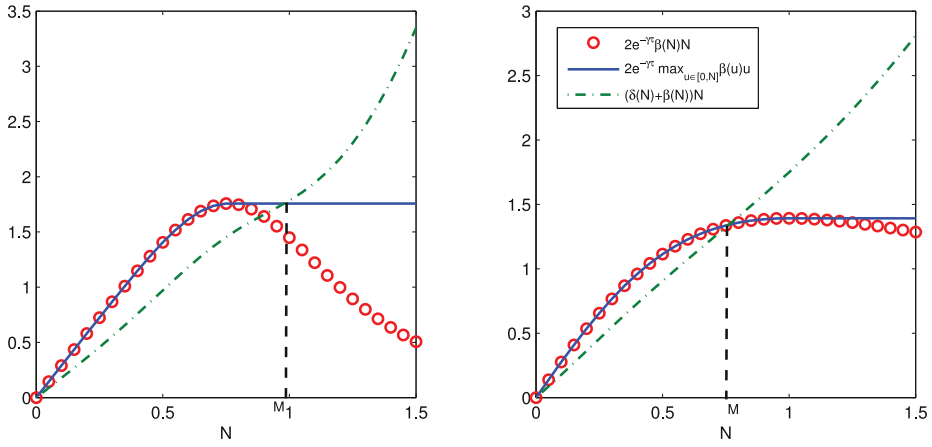



FIGURE 5.8: Représentation des fonctions $N \mapsto (\delta(N) + \beta(N))N$ et $N \mapsto h(N)$.

**Remarque 16.** *Si on prend la fonction $\beta$ comme fonction de Hill on peut facilement voir que* (5.43) *est bien vérifiée (voir Figure 5.8).*

En utilisant les mêmes arguments de la preuve du théorème 2.1 de [135], on obtient le résultat suivant.

**Théorème 23.** *Supposons que* (5.43) *est satisfaite. Alors, pour tout* $\phi \in \mathbb{Y}^+$*, il existe une solution globale unique* $N$ *de l'équation* (5.4) *sur* $[-\tau, +\infty)$.

Nous avons de plus le résultat suivant.

**Théorème 24.** *Supposons que* $\lambda_0 < 0$ *et que* (5.42) *et* (5.43) *sont satisfaites. Alors, pour tout* $\phi \in \mathbb{Y}^+$*, la solution* $N(t, \phi)$ *de* (5.4) *satisfait*

$$\lim_{t \to +\infty} \|N(t, \phi)\|_{\mathbb{X}} = 0 \quad \textit{pour tout} \quad \phi \in \mathbb{Y}^+.$$

*Démonstration.* L'équation linéarisé de (5.4) au voisinage de l'équilibre zéro est donnée par l'équation (5.39) et (5.40) est son problème aux valeurs propres. D'après le théorème 2.1 de la page 223 de [137], le problème (5.40) admet une valeur propre principale notée $\lambda_0^*$ de même signe que $\lambda_0$. Dans ce cas, puisque $\lambda_0 < 0$ alors $\lambda_0^* < 0$.

Supposons maintenant que $v(t, x, \phi)$ est la solution unique de l'équation (5.39). Les propriétés du semi-groupe impliquent que (voir [130])

$$\lim_{t \to +\infty} \|v(t, \cdot\,, \phi)\|_{\mathbb{X}} = 0, \ \phi \in \mathbb{Y}^+.$$

D'un autre côté, rappelons que $N \mapsto \beta(N)$ est décroissante et $N \mapsto \delta(N) + \beta(N)$ est croissante. Donc, la solution de l'équation (5.4) satisfait l'inégalité suivante

$$\begin{aligned} \frac{\partial N(t,x)}{dt} \leq\ & d_1 \Delta N(t,x) - (\delta(0) + \beta(0)) N(t,x) \\ & + 2e^{-\gamma\tau} \beta(0) \int_\Omega \Gamma_2(\tau, x, s) N(t-\tau, s) ds, \quad t > 0, \ x \in \Omega. \end{aligned}$$

Le théorème de comparaison pour les équations différentielles fonctionnelles abstraites (voir Proposition 3 de [83]) implique que

$$N(t, \cdot\,, \phi) \leq v(t, \cdot\,, \phi), \quad \text{pour tout} \ \ t \geq -\tau.$$

Ceci conduit à

$$\lim_{t \to +\infty} \|N(t, \cdot\,, \phi)\|_{\mathbb{X}} = 0 \quad \text{pour tout} \quad \phi \in \mathbb{Y}^+.$$

□

Le résultat ci-dessus montre que par comparaison, la stabilité de l'équation linéaire implique la stabilité de l'équation non-linéaire. Pour compléter ce résultat, nous allons énoncé un théorème qui implique la persistance dans le cas où $\lambda_0 > 0$ (voir [135]).

**Théorème 25.** *Supposons que* (5.42) *et* (5.43) *sont satisfaites. Soit* $e^* \in$ *Int*$(\mathbb{X}^+)$ *fixé.*

*Notons par* $N(t,x,\phi)$ *la solution de l'équation* (5.4). *Si* $\lambda_0 > 0$, *alors il existe* $\delta > 0$ *tel que pour tout* $\phi \in \mathbb{Y}^+$ *avec* $\phi(0,\cdot) \not\equiv 0$, *il existe* $t_0 = t_0(\phi) > 0$ *tel que*

$$N(t,x,\phi) > \delta e^*(x), \quad \textit{pour tout} \quad x \in \overline{\Omega}, t \geq t_0.$$

Pour avoir l'attractivité globale d'un état stationnaire non-trivial, Nous rajoutons les deux hypothèses suivantes

$$N \mapsto \beta(N)N \text{ est strictement croissante sur } [0,M], \tag{5.44}$$

et l'une des deux conditions suivantes

$$\begin{cases} N \mapsto \delta(N) + \beta(N) \text{ est strictement croissante sur } [0,M], \\ \text{ou bien } N \mapsto \beta(N) \text{ est strictement décroissante sur } [0,M]. \end{cases} \tag{5.45}$$

**Théorème 26.** *[135] Supposons que* (5.42) *et* (5.43) *sont satisfaites. Notons par* $N(t,x,\phi)$ *la solution de l'équation* (5.4). *Si* $\lambda_0 > 0$, *alors l'équation* (5.4) *admet au moins une solution stationnaire* $\varphi^*$ *avec*

$$\varphi^*(x) \in (0,M] \quad \textit{pour tout} \quad x \in \Omega.$$

*De plus, si on suppose que* (5.44) *et* (5.45) *sont satisfaites, alors pour* $\phi(0,\cdot) \not\equiv 0$, *l'équation* (5.4) *admet une solution stationnaire unique positive* $\varphi^*$ *et nous avons pour tout* $\phi \in \mathbb{Y}^+$

$$\lim_{t\to+\infty} \|N(t,\cdot,\phi) - \varphi^*\|_{\mathbb{X}} = 0.$$

Pour illustrer les résultats de cette section, nous allons calculer la valeur propre principale du problème (5.41), dans le cas des conditions aux bords de Neumann et Dirichlet.

(i) Le cas de Neumann, c'est-à-dire,

$$\mathcal{B}v = \frac{\partial v}{\partial \nu}.$$

Comme dans la preuve de la proposition 24 et par utilisation du théorème 22, la valeur principale est donnée par

$$\lambda_0 = -\delta(0) - \beta(0) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(0),$$

associée au vecteur propre $v = 1$. On remarque bien que les taux de diffusion $d_1, d_2$ n'influencent pas la dynamique considérée, puisque, le signe de la valeur propre principale ne dépend pas de ces taux.

**Remarque 17.** *Comme on a vu dans le paragraphe 5.4.4, si* $\lambda_0 = -\delta(0)-\beta(0)+2e^{-\gamma\tau}\beta(0) < 0$*, alors l'équilibre trivial est localement asymptotiquement stable et si* $\lambda_0 > 0$*, alors il est instable. De plus, si on suppose que*

$$\overline{\beta}(\tau) = \frac{d}{dN}\left[\beta(N)N\right]_{N=\overline{N}} > 0,$$

*alors le même résultat de type seuil est déduit pour la stabilité d'un équilibre positif unique* $\overline{N}$*. Si* $\lambda_0 > 0$*, alors* $\overline{N}$ *est localement asymptotiquement stable et si* $\lambda_0 < 0$*, alors il est instable.*

(ii) Le cas de Dirichlet, c'est-à-dire,

$$\mathcal{B}v = v.$$

Nous considérons que le domaine unidimensionnel $\Omega = (0, \pi)$. Nous allons calculer dans ce cas la valeur principale. Posons $v(x) = \sin(x),\ x \in (0, \pi)$. Nous avons, pour tout $x \in (0, \pi)$,

$$\sin(x) > 0.$$

De plus,

$$\mathcal{B}(\sin(x)) = \sin(x) = 0, \quad \text{pour} \quad x = 0, \pi.$$

D'un autre côté, le problème (5.41) implique que

$$\lambda v(x) = d_1\frac{\partial^2 v(x)}{\partial x^2} - (\delta(0) + \beta(0))v(x) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(0)\int_0^\pi \Gamma_2(\tau, x, s)v(s)ds, \quad x \in \Omega,$$

c'est-à-dire,

$$\lambda \sin(x) = -d_1 \sin(x) - (\delta(0) + \beta(0)) \sin(x) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(0)\int_0^\pi \Gamma_2(\tau, x, s) \sin(s)ds, \quad x \in \Omega. \tag{5.46}$$

D'un autre côté, si on considère l'équation, pour $t > 0$ et $x \in (0, \pi)$, suivante

$$\begin{cases} \dfrac{\partial w}{\partial t}(t, x) = d_2\dfrac{\partial^2 w}{\partial x^2}(t, x), \\ w(t, 0) = w(t, \pi) = 0, \\ \\ w(0, x) = \sin(x). \end{cases}$$

La solution de l'équation ci-dessus est donnée par

$$w(t, x) = \int_0^\pi \Gamma_2(t, x, s)\ \sin(s)ds.$$

De plus, on peut vérifier que $w(t, x) = e^{-d_2 t}\sin(x)$ satisfait aussi cette équation. Par consé-

quent, l'unicité de la solution implique que

$$\int_0^\pi \Gamma_2(t,x,s)\ \sin(s)ds = e^{-d_2 t}\sin(x).$$

Donc, l'équation (5.46) implique que

$$\lambda = -d_1 - \delta(0) - \beta(0) + 2e^{-\gamma\tau - d_2\tau}\beta(0).$$

D'après le théorème 22, on a forcément $\lambda_0 = -d_1 - \delta(0) - \beta(0) + 2e^{-\gamma\tau - d_2\tau}$.

On remarque que inversement au cas des conditions de Neumann, les taux de diffusion influencent la dynamique des cellules puisque le signe de la valeur propre principale dépend de $d_1$ et $d_2$. Une dispersion rapide des cellules en phase de repos ou en phase de prolifération provoque un effet négatif sur la persistance des cellules (le cas $\lambda_0 < 0$). Cependant, c'est plutôt le contraire qui se passe si $d_1$ et $d_2$ sont assez petits, alors il est possible que cela revient positivement sur la persistance des cellules (le cas $\lambda_0 > 0$).

Pour illustrer encore ces résultats théoriques, nous avons effectué quelques simulations numériques dans le cas où le domaine est unidimensionnel $\Omega = (0,\pi)$. La fonction $\beta$ est prise de la forme (1.1) et la fonction $\delta(N) = \delta N$. Les valeurs des paramètres sont inspirées des chapitres précédent. Donc, nous présentons les différentes situations dans les figures 5.9, 5.10 et 5.11.

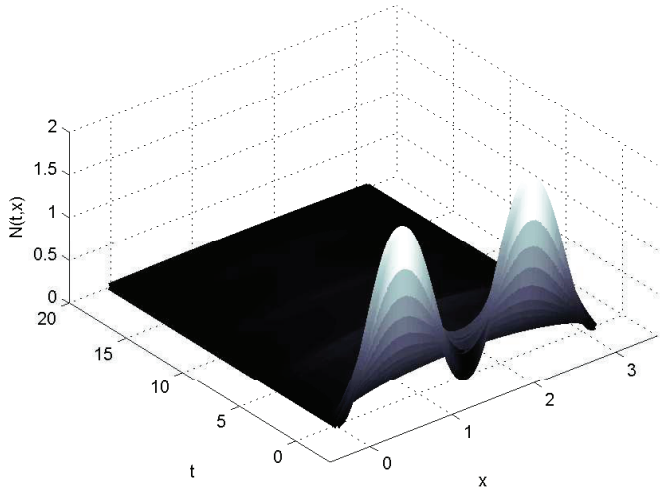



FIGURE 5.9: Une simulation numérique de la solution du système (5.4) est représentée dans le cas de Dirichlet et le retard $\tau = 5.5$ jours. La condition initiale prise est $\phi(\theta,x) = 1 - \cos(4x)$ pour $\theta \in [-\tau, 0],\ x \in [0,\pi]$. On remarque clairement la stabilité de l'équilibre trivial.

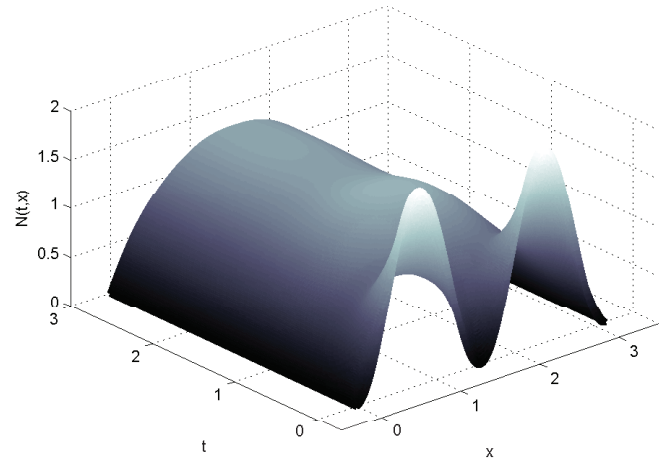



FIGURE 5.10: Une simulation numérique de la solution du système (5.4) est représentée dans le cas de Dirichlet et le retard $\tau$ prend la valeur 0.3 jours. La condition initiale prise est $\phi(\theta, x) = 1-\cos(4x)$ pour $\theta \in [-\tau, 0],\ x \in [0, \pi]$. On remarque la stabilité d'un l'état stationnaire $\varphi^*(\cdot)$.

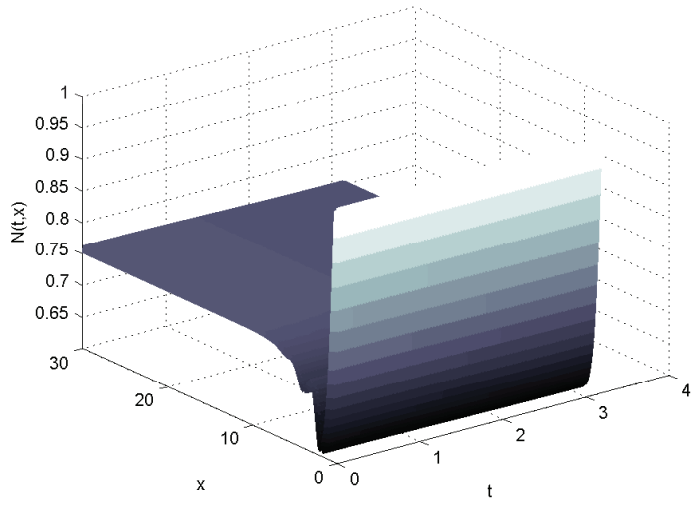



FIGURE 5.11: Une simulation numérique de la solution du système (5.4) est représentée dans le cas de Neumann et le retard $\tau$ prend la valeur 0.3 jours. La condition initiale prise est $\phi(\theta, x) = 1$ pour $\theta \in [-\tau, 0],\ x \in [0, \pi]$. On remarque la stabilité d'un équilibre positif uniforme en espace.

# Conclusions et perspectives

Dans cette thèse, nous avons analysé un nouveau modèle mathématique décrivant une dynamique de population cellulaire. L'équation principale est un système couplé entre une équation de réaction-diffusion et une équation aux différences à retard. A notre connaissance, un tel modèle n'a jamais été étudié dans la littérature. La principale difficulté est de concilier deux théories différentes : celle des équations de réaction-diffusion et celle des équations aux différences à retard. Nous avons étudié les cas du retard discret, retard distribué, modèle avec et sans structuration spatiale et aussi les cas du domaine borné et non borné. Le modèle que nous avons construit s'est inspiré principalement du modèle de M.C. Mackey [76], de l'université de McGill au Canada.

L'étude effectuée durant cette thèse sur le système d'équations de réaction-diffusion et aux différences à retard nous a permis d'établir les bases pour des développements futurs. Beaucoup de choses restent encore à explorer. Nous sommes convaincus que l'étude de ce modèle nous ouvrira de nouvelles perspectives intéressantes d'un point de vue aussi bien mathématique qu'applicatif. Nous avons déjà identifié quelques pistes de développements futurs.

Dans le chapitre 2, nous avons considéré un système sans structuration en espace avec un retard discret. Deux questions peuvent être étudiées : 1) L'étude de la stabilité du cycle limite dans le cas d'une bifurcation de Hopf ; 2) La monotonie du système dynamique engendré par le modèle dans le cas des non-linéarités monotones (croissantes) et le comportement global du système.

Dans le chapitre 3, nous avons proposé un système différentiel et aux différences à retard distribué. Nous avons concentré notre analyse mathématique sur le comportement de l'état d'équilibre trivial (stabilité asymptotique globale). Nous envisageons de compléter cette étude en abordant la stabilité locale de l'équilibre positif ainsi que l'existence de solutions périodiques (voir Figure 3.2). Contrairement au système étudié dans le chapitre 2, la présence du retard distribué complique énormément cette étude. Nous envisageons aussi d'étudier la monotonie du système dynamique engendré par le modèle.

Dans le chapitre 4, nous avons étudié le problème d'existence d'ondes progressives

pour un système de type réaction-diffusion couplé à une équation aux différences à retard discret. Nous avons aussi donné des résultats de stabilité des ondes progressives dans le cas particulier où le système est réduit à une seule équation de réaction-diffusion à retard. Nous envisageons d'étendre cette étude au cas général du système de réaction-diffusion et équation aux différences à retard. Nous considérons aussi le cas du retard distribué.

Dans le chapitre 5, nous avons étudié une équation de réaction-diffusion à retard discret dans un domaine borné. Nous envisageons d'étendre les résultats obtenus dans ce chapitre au système couplé équation de réaction-diffusion et équation aux différences à retard. En particulier, nous comptons étudier le problème de bifurcation de Hopf pour un équilibre uniforme dans le cas de Neumann et un équilibre non-uniforme dans le cas de Dirichlet.

Les résultats obtenus dans cette thèse ont souligné l'importance d'améliorer les modèles existants afin de mieux décrire les phénomènes liés à l'hématopoïèse. Notre modèle est une première tentative à ce sujet. Bien qu'il soit plus général que celui de Mackey [76], notre modèle demande cependant à être amélioré afin de décrire au mieux la dynamique des cellules souches hématopoïétiques. En particulier, il serait intéressant d'incorporer dans le modèle différents facteurs de croissance qui agissent sur les paramètres du système. Nous n'avons pas non plus fait la distinction entre les différents niveaux de développement des cellules souches hématopoïétiques. Nous envisageons d'étudier un modèle à plusieurs compartiments où chacun représente un niveau de développement des cellules. Nous pouvons alors déterminer des conditions suffisantes pour une prolifération non-bornée (cela signifie que la population d'un compartiment devient asymptotiquement infinie). Ce dernier point est intimement lié aux causes et conséquences d'une leucémie myéloïde aiguë, un cancer du sang caractérisé par une prolifération rapide de cellules immatures qui envahissent la circulation sanguine.

# Publications

Les résultats de cette thèse sont présentées dans les publications suivantes :

1. M. Adimy, A. Chekroun, T. M. Touaoula, *A delay defferential-difference system of hematopoietic stem cell dynamics*, C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. I, 353, 2015, 303-307.
2. M. Adimy, A. Chekroun, T. M. Touaoula, *Age-structured and delay differential-difference model of hematopoietic stem cell dynamics*, Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B, Volume 20, Number 9, 2015, 2765 - 2791.
3. M. Adimy, A. Chekroun, T. M. Touaoula, *Global asymptotic stability for an age-structured model of hematopoietic stem cell dynamics*, Applicable Analysis, Acceptée, (2016).
4. M. Adimy, A. Chekroun, B. Kazmierczak, *Traveling waves in a coupled reaction-diffusion and difference model of hematopoiesis*, Soumise (2016).

# Bibliographie


[1] M. Adimy, O. Angulo, C. Marquet, and L. Sebaa. A mathematical model of multistage hematopoietic cell lineages. *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*, 19(1) :1–26, 2014.

[2] M. Adimy, A. Chekroun, and T.-M. Touaoula. Age-structured and delay differential-difference model of hematopoietic stem cell dynamics. *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*, 20(9) :2765–2791, 2015.

[3] M. Adimy, A. Chekroun, and T.-M. Touaoula. A delay differential-difference system of hematopoietic stem cell dynamics. *Comptes Rendus Mathematique*, 353(4) :303–307, 2015.

[4] M. Adimy and F. Crauste. Global stability of a partial differential equation with distributed delay due to cellular replication. *Nonlinear Analysis : Theory, Methods & Applications*, 54(8) :1469–1491, 2003.

[5] M. Adimy and F. Crauste. Modeling and asymptotic stability of a growth factor-dependent stem cell dynamics model with distributed delay. *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*, 8(1) :19–38, 2007.

[6] M. Adimy and F. Crauste. Mathematical model of hematopoiesis dynamics with growth factor-dependent apoptosis and proliferation regulations. *Mathematical and Computer Modelling*, 49(11–12) :2128–2137, 2009.

[7] M. Adimy, F. Crauste, and A. El Abdllaoui. Asymptotic behavior of a discrete maturity structured system of hematopoietic stem cell dynamics with several delays. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 1(02) :1–22, 2006.

[8] M. Adimy, F. Crauste, and A. El Abdllaoui. Discrete-maturity structured model of cell differentiation with applications to acute myelogenous leukemia. *J. Biol. Syst.*, 16(03) :395–424, 2008.

[9] M. Adimy, F. Crauste, M. Hbid, and R. Qesmi. Stability and Hopf bifurcation for a cell population model with state-dependent delay. *SIAM J. Appl. Math.*, 70(5) :1611–1633, 2010.

[10] M. Adimy, F. Crauste, and C. Marquet. Asymptotic behavior and stability switch for a mature–immature model of cell differentiation. *Nonlinear Analysis : Real World Applications*, 11(4) :2913–2929, 2010.

[11] M. Adimy, F. Crauste, and S. Ruan. A mathematical study of the hematopoiesis process with applications to chronic myelogenous leukemia. *SIAM J. Appl. Math.*, 65(4) :1328–1352, 2005.

[12] M. Adimy, F. Crauste, and S. Ruan. Stability and Hopf bifurcation in a mathematical model of pluripotent stem cell dynamics. *Nonlinear Analysis : Real World Applications*, 6(4) :651–670, 2005.

[13] M. Adimy, F. Crauste, and S. Ruan. Modelling hematopoiesis mediated by growth factors with applications to periodic hematological diseases. *Bull. Math. Biol.*, 68(8) :2321–2351, 2006.

[14] M. Adimy, F. Crauste, and S. Ruan. Periodic oscillations in leukopoiesis models with two delays. *Journal of Theoretical Biology*, 242(2) :288–299, 2006.

[15] W. Aiello, H. Freedman, and J. Wu. Analysis of a model representing stage-structured population growth with state-dependent time delay. *SIAM J. Appl. Math.*, 52(3) :855–869, 1992.

[16] J. Al-Omari and S. A. Gourley. Monotone travelling fronts in an age-structured reaction-diffusion model of a single species. *J Math Biol*, 45(4) :294–312, 2002.

[17] O. Arino, M. Hbid, and E. A. Dads. *Delay Differential Equations and Applications*. NATO Science Series. Springer Netherlands, Dordrecht, 2006.

[18] D. G. Aronson and H. F. Weinberger. Nonlinear diffusion in population genetics, combustion, and nerve pulse propagation. In P. J. A. Goldstein, editor, *Partial Differential Equations and Related Topics*, number 446 in Lecture Notes in Mathematics, pages 5–49. Springer Berlin Heidelberg, 1975.

[19] B. Balachandran, T. Kalmar-Nagy, and D. E. Gilsinn. *Delay Differential Equations : Recent Advances and New Directions*. Springer-Verlag New York Inc., New York, 2009.

[20] V. Barroca. *Renouvellement des cellules souches : plasticité des progéniteurs germinaux et rôle du gène Fancg dans la fonction des cellules souches hématopoïétiques*. PhD thesis, 2009.

[21] D. Beaudry. Introduction à l'apopstos. *Site Web, http ://pages.infinit.net/apoptos/*.

[22] E. Beretta and Y. Kuang. Geometric stability switch criteria in delay differential systems with delay dependent parameters. *SIAM J. Math. Anal.*, 33(5) :1144–1165, 2002.

[23] S. Bernard, J. Bélair, and M. C. Mackey. Oscillations in cyclical neutropenia : new evidence based on mathematical modeling. *Journal of Theoretical Biology*, 223(3) :283–298, 2003.

[24] S. Bernard, J. Bélair, and M. C. Mackey. Bifurcations in a white-blood-cell production model. *Comptes Rendus Biologies*, 327(3) :201–210, 2004.

[25] S. Bernard, J. Bélair, and M. C. Mackey. Sufficient conditions for stability of linear differential equations with distributed delay. *Discrete and Continuous Dynamical Systems - Series B*, 1(2) :233–256, 2001.

[26] J. Bélair, M. C. Mackey, and J. M. Mahaffy. Age-structured and two-delay models for erythropoiesis. *Mathematical Biosciences*, 128(1–2) :317–346, 1995.

[27] S. P. Blythe, R. M. Nisbet, and W. S. C. Gurney. Instability and complex dynamic behaviour in population models with long time delays. *Theoretical Population Biology*, 22(2) :147–176, 1982.

[28] O. Bonnefon, J. Garnier, F. Hamel, and L. Roques. Inside Dynamics of Delayed Traveling Waves. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 8(03) :42–59, 2013.

[29] E. Bouin, V. Calvez, and G. Nadin. Propagation in a Kinetic Reaction-Transport Equation : Travelling Waves And Accelerating Fronts. *Arch Rational Mech Anal*, 217(2) :571–617, 2015.

[30] G. B. Bradford, B. Williams, R. Rossi, and I. Bertoncello. Quiescence, cycling, and turnover in the primitive hematopoietic stem cell compartment. *Exp. Hematol.*, 25(5) :445–453, 1997.

[31] K. J. Brown and J. Carr. Deterministic epidemic waves of critical velocity. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 81(03) :431–433, 1977.

[32] F. J. Burns and I. F. Tannock. On the existence of a $G_0$-phase in the cell cycle. *Cell Proliferation*, 3(4) :321–334, 1970.

[33] S. Chen and J. Shi. Stability and Hopf bifurcation in a diffusive logistic population model with nonlocal delay effect. *Journal of Differential Equations*, 253(12) :3440–3470, 2012.

[34] G. Chikkappa, G. Borner, H. Burlington, A. D. Chanana, E. P. Cronkite, S. Ohl, M. Pavelec, and J. S. Robertson. Periodic oscillation of blood leukocytes, platelets, and reticulocytes in a patient with chronic myelocytic leukemia. *Blood*, 47(6) :1023–1030, 1976.

[35] C. Colijn and M. C. Mackey. A mathematical model of hematopoiesis -I. Periodic chronic myelogenous leukemia. *Journal of Theoretical Biology*, 237(2) :117–132, 2005.

[36] K. L. Cooke. Stability analysis for a vector disease model. *Rocky Mountain J. Math.*, 9(1) :31–42, 1979.

[37] F. Crauste. *Etude mathématique d'équations aux dérivées partielles hyperboliques modélisant les processus de régulation des cellules sanguines - Application aux maladies hématologiques cycliques*. PhD thesis, Université Pau et des Pays de l'Adour, 2005.

[38] M. A. Cruz and J. K. Hale. Stability of functional differential equations of neutral type. *Journal of Differential Equations*, 7(2) :334–355, 1970.

[39] J. Cushing. *An Introduction to Structured Population Dynamics*. CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics. Society for Industrial and Applied Mathematics, 1998.

[40] D. C. Dale and W. P. Hammond. Cyclic neutropenia : a clinical review. *Blood Rev.*, 2(3) :178–185, 1988.

[41] J. C. F. de Oliveira. Hopf bifurcation for functional differential equations. *Nonlinear Analysis : Theory, Methods & Applications*, 4(2) :217–229, 1980.

[42] O. Diekmann, S. M. Verduyn Lunel, S. A. van Gils, and H.-O. Walther. *Delay Equations*. Applied Mathematical Sciences. Springer New York, 1995.

[43] T. Faria. Stability and Bifurcation for a Delayed Predator-Prey Model and the Effect of Diffusion. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 254(2) :433–463, 2001.

[44] F. Ferré. *Isolation et caractérisation des cellules souches gingivales : étude de leur potentiel multipotent*. PhD thesis, Université Paris Descarts, 2013.

[45] F. Ficara, M. J. Murphy, M. Lin, and M. L. Cleary. Pbx1 regulates self-renewal of long-term hematopoietic stem cells by maintaining their quiescence. *Cell Stem Cell*, 2(5) :484–496, 2008.

[46] P. C. Fife. *Mathematical Aspects of Reacting and Diffusing Systems*, volume 28 of *Lecture Notes in Biomathematics*. Springer Berlin Heidelberg, 1979.

[47] R. A. Fisher. The Wave of Advance of Advantageous Genes. *Ann. Eugenics*, 7 :353–369, 1937.

[48] E. Fridman. Stability of linear descriptor systems with delay : a Lyapunov-based approach. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 273(1) :24–44, 2002.

[49] J. Garnier, L. Roques, and F. Hamel. Success rate of a biological invasion in terms of the spatial distribution of the founding population. *Bull Math Biol*, 74(2) :453–473, 2011.

[50] S. Giroux. *Analyse fonctionnelle de facteurs impliqués dans l'émergence des précurseurs hématopoïétiques de l'embryon de souris*. PhD thesis, 2006.

[51] C. Gonneau. Cellules souches sanguines : les pionnières de la recherche sur les cellules souches. *http ://www.eurostemcell.org/fr*, Page consultée le 10 décembre 2015.

[52] S. A. Gourley. Travelling front solutions of a nonlocal Fisher equation. *J Math Biol*, 41(3) :272–284, 2000.

[53] S.-A. Gourley and J. Wu. Delayed non-local diffusive systems in biological invasion and disease spread. *Nonlinear Dynamics and Evolution Equations*, pages 137–200, 2006.

[54] B. Greiner and D. Pralet. L'apoptose : détection qualitative et évaluation quantitative. *Rev. Fr. Histotechnol*, 17 :95–105, 2004.

[55] K. Gu and Y. Liu. Lyapunov–Krasovskii functional for uniform stability of coupled differential-functional equations. *Automatica*, 45(3) :798–804, 2009.

[56] D. Guerry, D. C. Dale, M. Omine, S. Perry, and S. M. Wolff. Periodic Hematopoiesis in Human Cyclic Neutropenia. *J Clin Invest*, 52(12) :3220–3230, 1973.

[57] M. E. Gurtin and R. C. Maccamy. Non-linear age-dependent population dynamics. *Arch. Rational Mech. Anal.*, 54(3) :281–300, 1974.

[58] K. P. Hadeler and F. Rothe. Travelling fronts in nonlinear diffusion equations. *J. Math. Biology*, 2(3) :251–263, 1975.

[59] J. K. Hale and M. A. Cruz. Existence, uniqueness and continuous dependence for hereditary systems. *Annali di Matematica Pura ed Applicata*, 85(1) :63–81, 1970.

[60] J. K. Hale and W. Huang. Variation of constants for hybrid systems of functional differential equations. *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh, Section : A Mathematics*, 125(01) :1–12, 1995.

[61] J. K. Hale and P. Martinez-Amores. Stability in neutral equations. *Nonlinear Analysis : Theory, Methods & Applications*, 1(2) :161–173, 1977.

[62] J. K. Hale and S. M. Verduyn Lunel. *Introduction to Functional Differential Equations*. Springer, 1993.

[63] C. Haurie, D. C. Dale, and M. C. Mackey. Cyclical neutropenia and other periodic hematological disorders : A review of mechanisms and mathematical models. *Blood*, 92(8) :2629–2640, 1998.

[64] C. Haurie, D. C. Dale, and M. C. Mackey. Occurrence of periodic oscillations in the differential blood counts of congenital, idiopathic, and cyclical neutropenic patients before and during treatment with G-CSF. *Exp. Hematol.*, 27(3) :401–409, 1999.

[65] G.-P. Hu and W.-T. Li. Hopf bifurcation analysis for a delayed predator-prey system with diffusion effects. *Nonlinear Analysis : Real World Applications*, 11(2) :819–826, 2010.

[66] M. Iannelli. *Mathematical theory of age-structured population dynamics*. Giardini editori e stampatori, 1995.

[67] D. Janet, R. Villella-Bressan, and G. F. Webb. A singular transport equation modelling a proliferating maturity structured cell population. *The Canadian Applied Mathematics Quarterly*, 4(1), 1996.

[68] A. N. Kolmogorov, I. G. Petrovskii, and N. S. Piskunov. A study of the equation of diffusion with increase in the quantity of matter, and its application to a biological problem. *Bjul. Moskovskogo Gos. Univ*, 1 :1–25, 1937.

[69] D. S. Krause. Regulation of hematopoietic stem cell fate. *Oncogene*, 21(21) :3262–3269, 2002.

[70] Y. Kuang. *Delay Differential Equations : With Applications in Population Dynamics*. Academic Press, 1993.

[71] K. Q. Lan and J. H. Wu. Travelling wavefronts of scalar reaction-diffusion equations with and without delays. *Nonlinear Analysis : Real World Applications*, 4(1) :173–188, 2003.

[72] Z. Ling and Z. Lin. Traveling wavefront in a hematopoiesis model with time delay. *Applied Mathematics Letters*, 23(4) :426–431, 2010.

[73] S. Ma. Traveling wavefronts for delayed reaction-diffusion systems via a fixed point theorem. *Journal of Differential Equations*, 171(2) :294–314, 2001.

[74] S. Ma. Traveling waves for non-local delayed diffusion equations via auxiliary equations. *Journal of Differential Equations*, 237(2) :259–277, 2007.

[75] Z.-P. Ma, W.-T. Li, and X.-P. Yan. Stability and Hopf bifurcation for a three-species food chain model with time delay and spatial diffusion. *Applied Mathematics and Computation*, 219(5) :2713–2731, 2012.

[76] M. C. Mackey. Unified hypothesis for the origin of aplastic anemia and periodic hematopoiesis. *Blood*, 51(5) :941–956, 1978.

[77] M. C. Mackey. Dynamic haematological disorders of stem cell origin. 1979.

[78] M. C. Mackey and L. Glass. Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science*, 197(4300) :287–289, 1977.

[79] M. C. Mackey and R. Rudnicki. Global stability in a delayed partial differential equation describing cellular replication. *J Math Biol*, 33(1) :89–109, 1994.

[80] M. C. Mackey and R. Rudnicki. A new criterion for the global stability of simultaneous cell replication and maturation processes. *J Math Biol*, 38(3) :195–219, 1999.

[81] J.-V. Malfuson. *Rôle de la niche mésenchymateuse dans la régulation du phénotype SP des progéniteurs hématopoïétiques humains*. PhD thesis, Université Paris-Sud, June 2013.

[82] C. Marquet and M. Adimy. On the stability of hematopoietic model with feedback control. *Comptes Rendus Mathematique*, 350(3–4) :173–176, 2012.

[83] R. H. Martin and H. L. Smith. Abstract functional-differential equations and reaction-diffusion systems. *Trans. Amer. Math. Soc.*, 321(1) :1–44, 1990.

[84] P. Martinez-Amores. Periodic solutions for coupled systems of differential-difference and difference equations. *Annali di Matematica Pura ed Applicata*, 121(1) :171–186, 1979.

[85] A. Matsumura and K. Nishihara. Asymptotic stability of traveling waves for scalar viscous conservation laws with non-convex nonlinearity. *Commun.Math. Phys.*, 165(1) :83–96, 1994.

[86] M. Mei, C.-K. Lin, C.-T. Lin, and J. W. H. So. Traveling wavefronts for time-delayed reaction-diffusion equation : (I) local nonlinearity. *Journal of Differential Equations*, 247(2) :495–510, 2009.

[87] M. Mei, C.-K. Lin, C.-T. Lin, and J. W. H. So. Traveling wavefronts for time-delayed reaction-diffusion equation : (II) nonlocal nonlinearity. *Journal of Differential Equations*, 247(2) :511–529, 2009.

[88] M. Mei, C. Ou, and X.-Q. Zhao. Global stability of monostable traveling waves for nonlocal time-delayed reaction-diffusion equations. *SIAM J. Math. Analysis*, 42 :2762–2790, 2010.

[89] M. Mei and J. W.-H. So. Stability of strong travelling waves for a non-local time-delayed reaction–diffusion equation. *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh, Section : A Mathematics*, 138(03) :551–568, 2008.

[90] M. Mei, J. W.-H. So, M. Y. Li, and S. P. Shen. Asymptotic stability of travelling waves for Nicholson's blowflies equation with diffusion. *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh, Section : A Mathematics*, 134(03) :579–594, 2004.

[91] L. Meijer. Le cycle de division cellulaire et sa régulation. *Oncologie*, 5 :311–326, 2003.

[92] J. A. J. Metz and O. Diekmann. *The Dynamics of Physiologically Structured Populations*, volume 68 of *Lecture Notes in Biomathematics*. Springer Berlin Heidelberg, 1986.

[93] A. Morley, A. Baikie, and D. Galton. Cyclic leucocytosis as evidence for retention of normal homeostatic control in chronic granulocytic leukemia. *The Lancet*, 290(7530) :1320–1323, 1967.

[94] J. D. Murray. *Mathematical Biology : I. An Introduction*. Springer, New York, 3rd edition edition, 2002.

[95] A. Pazy. *Semigroups of Linear Operators and Applications to Partial Differential Equations*. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, 1983.

[96] P. Pepe. On the asymptotic stability of coupled delay differential and continuous time difference equations. *Automatica*, 41(1) :107–112, 2005.

[97] P. Pepe, Z.-P. Jiang, and E. Fridman. A new Lyapunov-Krasovskii methodology for coupled delay differential and difference equations. *International journal of control*, 81(1) :107–115, 2008.

[98] P. Pepe and E. Verriest. On the stability of coupled delay differential and continuous time difference equations. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 48(8) :1422–1427, 2003.

[99] B. Perthame. *Transport Equations in Biology*. Springer Science & Business Media, 2006.

[100] M. H. Protter and H. F. Weinberger. *Maximum Principles in Differential Equations*. Springer-Verlag New York Inc., 1984.

[101] L. Pujo-Menjouet. *Contribution à l'étude d'une équation de transport à retards décrivant une dynamique de population cellulaire*. PhD thesis, Université Pau et des Pays de l'Adour, 2001.

[102] L. Pujo-Menjouet, S. Bernard, and M. Mackey. Long period oscillations in a $G_0$ model of hematopoietic stem cells. *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.*, 4(2) :312–332, 2005.

[103] L. Pujo-Menjouet and M. C. Mackey. Contribution to the study of periodic chronic myelogenous leukemia. *Comptes Rendus Biologies*, 327(3) :235–244, 2004.

[104] J. M. Roquejoffre. Convergence to Travelling Waves for Solutions of a Class of Semilinear Parabolic Equations. *Journal of Differential Equations*, 108(2) :262–295, 1994.

[105] L. Roques, J. Garnier, F. Hamel, and E. K. Klein. Allee effect promotes diversity in traveling waves of colonization. *PNAS*, 109(23) :8828–8833, 2012.

[106] D. H. Sattinger. On the stability of waves of nonlinear parabolic systems. *Advances in Mathematics*, 22(3) :312–355, 1976.

[107] K. W. Schaaf. Asymptotic behavior and traveling wave solutions for parabolic functional-differential equations. *Trans. Amer. Math. Soc.*, 302(2) :587–615, 1987.

[108] P. Sciences. Parlons sciences 2011, feuille de renseignements : les cellules souches. *http ://explorecuriocity.org*, Page consultée le 10 décembre 2015.

[109] R. Sipahi, T. Vyhlídal, S.-I. Niculescu, and P. Pepe. *Time Delay Systems : Methods, Applications and New Trends*. Lecture Notes in Control and Information Sciences. Springer Berlin Heidelberg, 2012.

[110] H. Smith. Reduction of structured population models to threshold-type delay equations and functional differential equations : a case study. *Mathematical Biosciences*, 113(1) :1–23, 1993.

[111] H. Smith. *Monotone Dynamical Systems : An Introduction to the Theory of Competitive and Cooperative Systems*. American Mathematical Soc., 1995.

[112] H. Smith. *An Introduction to Delay Differential Equations with Applications to the Life Sciences*. Texts in Applied Mathematics. Springer New York, 2011.

[113] H. Smith and X. Zhao. Global Asymptotic Stability of Traveling Waves in Delayed Reaction-Diffusion Equations. *SIAM J. Math. Anal.*, 31(3) :514–534, 2000.

[114] J. W. H. So and X. Zou. Traveling waves for the diffusive Nicholson's blowflies equation. *Applied Mathematics and Computation*, 122(3) :385–392, 2001.

[115] Y. Su, J. Wei, and J. Shi. Hopf bifurcations in a reaction-diffusion population model with delay effect. *Journal of Differential Equations*, 247(4) :1156–1184, 2009.

[116] D. Tagliasacchi and G. Carboni. Observons les cellules sanguines 1997. *http ://www.funsci.com*, Page consultée le 10 décembre 2015.

[117] H. Takizawa, R. R. Regoes, C. S. Boddupalli, S. Bonhoeffer, and M. G. Manz. Dynamic variation in cycling of hematopoietic stem cells in steady state and inflammation. *J Exp Med*, 208(2) :273–284, 2011.

[118] H. R. Thieme. *Mathematics in Population Biology*. Princeton University Press, 2003.

[119] H. R. Thieme and X.-Q. Zhao. A non-local delayed and diffusive predator-prey model. *Nonlinear Anal. : Real World Appl.*, 2(2) :145–160, 2001.

[120] H. R. Thieme and X.-Q. Zhao. Asymptotic speeds of spread and traveling waves for integral equations and delayed reaction-diffusion models. *Journal of Differential Equations*, 195(2) :430–470, 2003.

[121] P. Vegh, J. Winckler, and F. Melchers. Long-term in vitro proliferating mouse hematopoietic progenitor cell lines. *Immunology Letters*, 130(12) :32–35, 2010.

[122] A. I. Volpert, V. A. Volpert, and V. A. Volpert. *Traveling Wave Solutions of Parabolic Systems*. American Mathematical Soc., 1994.

[123] V. A. Volpert and S. Petrovskii. Reaction diffusion waves in biology. *Physics of Life Reviews*, 6(4) :267–310, 2009.

[124] Z.-C. Wang, W.-T. Li, and S. Ruan. Travelling wave fronts in reaction-diffusion systems with spatio-temporal delays. *Journal of Differential Equations*, 222(1) :185–232, 2006.

[125] Z.-C. Wang, W.-T. Li, and S. Ruan. Existence and stability of traveling wave fronts in reaction advection diffusion equations with nonlocal delay. *Journal of Differential Equations*, 238(1) :153–200, 2007.

[126] Z.-C. Wang, W.-T. Li, and S. Ruan. Traveling fronts in monostable equations with nonlocal delayed effects. *J Dyn Diff Equat*, 20(3) :573–607, 2008.

[127] G. Webb. *Theory of Nonlinear Age-Dependent Population Dynamics*. Marcel Dekker Ltd, New York, 1985.

[128] D. V. Widder. *The Laplace Transform*. Princeton University Press, 1946.

[129] A. Wilson, E. Laurenti, G. Oser, R. C. van der Wath, W. Blanco-Bose, M. Jaworski, S. Offner, C. F. Dunant, L. Eshkind, E. Bockamp, P. Lió, H. R. MacDonald, and A. Trumpp. Hematopoietic Stem Cells Reversibly Switch from Dormancy to Self-Renewal during Homeostasis and Repair. *Cell*, 135(6) :1118–1129, 2008.

[130] J. Wu. *Theory and Applications of Partial Functional Differential Equations*. Springer, 1996.

[131] J. Wu, D. Wei, and M. Mei. Analysis on the critical speed of traveling waves. *Applied Mathematics Letters*, 20(6) :712–718, 2007.

[132] J. Wu and X. Zou. Traveling wave fronts of reaction-diffusion systems with delay. *Journal of Dynamics and Differential Equations*, 13(3) :651–687, 2001.

[133] S.-L. Wu, W.-T. Li, and S.-Y. Liu. Asymptotic stability of traveling wave fronts in nonlocal reaction-diffusion equations with delay. *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 360(2) :439–458, 2009.

[134] J. Xin. Front propagation in heterogeneous media. *SIAM Rev.*, 42(2) :161–230, 2000.

[135] D. Xu and X.-Q. Zhao. A nonlocal reaction-diffusion population model with stage structure. *The Canadian Applied Mathematics Quarterly*, 11(3) :303–319, 2003.

[136] X.-P. Yan. Stability and Hopf bifurcation for a delayed prey-predator system with diffusion effects. *Applied Mathematics and Computation*, 192(2) :552–566, 2007.

[137] X.-Q. Zhao. *Dynamical Systems in Population Biology.* Springer, New York, 2003.

[138] X.-Q. Zhao. Global attractivity in a class of nonmonotone reaction-diffusion equations with time delay. *The Canadian Applied Mathematics Quarterly*, 17(1) :271–281, 2009.

[139] X.-Q. Zhao and W. Wang. Fisher waves in an epidemic model. *Discrete and Continuous Dynamical Systems. Series B*, 4(4) :1117–1128, 2004.

[140] X.-Q. Zhao and D. Xiao. The asymptotic speed of spread and traveling waves for a vector disease model. *J Dyn Diff Equat*, 18(4) :1001–1019, 2006.